

**Psychische Belastungsfaktoren bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion  
während und außerhalb einer antiviralen Interferontherapie**

DISSERTATIONSSCHRIFT

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften

der Technischen Universität Dresden

von

Dipl.-Psych. Arne Schäfer

geboren am 24.01.1968 in Brackenheim

Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen

Prof. Dr. Dr. Michael R. Kraus

Prof. Dr. Clemens Kirschbaum

Eingereicht am: 3. Juli 2007

Tag der Verteidigung: 31. Januar 2008

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Hans-Ulrich Wittchen ganz herzlich dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation unter seiner wissenschaftlichen Anleitung zu schreiben. Er ermöglichte es mir weiterhin, an der Auswertung der COBRA-Studie mitzuwirken und damit sehr wichtige und wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, die essentieller Bestandteil dieser Dissertationsschrift geworden sind. Seine hervorragende Fachkenntnis auf dem bearbeiteten Gebiet wie auch seine langjährige und qualitativ sehr hochwertige Forschungsarbeit haben mich im Verlaufe meiner Arbeit inspiriert und gestützt.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. Dr. Michael R. Kraus, der die Organisation und Durchführung der hier vorgestellten Studien überhaupt erst ermöglichte. Mit Herrn Kraus verbindet mich eine inzwischen langjährige, fruchtbare wissenschaftliche Zusammenarbeit am Klinikum der Universität Würzburg. Seine Fachkenntnis, seine Motivation und sein persönliches Engagement sowie sein Durchhaltevermögen haben in erheblichem Maße dazu beigetragen, dass aus einem kleinen, überschaubaren und zeitlich eng begrenzten Initialprojekt eine organisch gewachsene Forschungstätigkeit geworden ist, die bis zum heutigen Tage andauert und nun die Basis dieser Dissertation bildet.

Fachliche Unterstützung in Form von Anregungen, Gedankenaustausch und Korrekturen habe ich während der Durchführung der Studien und der Erstellung der Dissertationsschrift von vielen Seiten erhalten. Besonders hervorheben möchte ich jedoch Herrn Prof. Dr. Michael Scheurlen und Prof. Dr. Hermann Faller, die am Universitätsklinikum Würzburg tätig sind und immer in „Studienangelegenheiten“ ansprechbar waren und mir beratend zur Seite standen.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Sigurd Baumann, der mich über viele Jahre unterstützt und in meiner Tätigkeit ermuntert hat. Seine ganz persönliche Devise zur Erstellung einer Doktorarbeit war mir immer eine wertvolle Orientierungshilfe.

Ganz herzlich will ich mich bei meiner lieben Frau Maria bedanken, die mich stets unterstützt und bestärkt und über die Jahre die Geduld mit mir und meiner Arbeit nicht verloren hat. Meine Kinder Amelie und Lorenz mussten im zurückliegenden Jahr mit Sicherheit etwas zu

## *Danksagung*

---

oft auf meine Anwesenheit und Ansprache warten – für ihre tiefe Zuneigung möchte ich mich an dieser Stelle bedanken, auch wenn sie diese Sätze erst in einigen Jahren lesen werden.

**Folgende Publikationen und Arbeiten bilden die Grundlage für diese Dissertation:**

(Diese wurden teilweise bereits publiziert oder sind für eine Publikation eingereicht bzw. vorgesehen. In umgekehrt chronologischer Reihenfolge der Erstellung – entspricht nicht der Reihenfolge der Präsentation in der vorliegenden Dissertationsschrift.)

**Schäfer A**, Kraus MR, Siegert J, Wittchen HU (submission 2007). Psychopathological changes and quality of life in HCV opioid dependent patients during maintenance treatment.

**Schäfer A**, Wittchen HU, Scheurlen M, Seufert J, Kraus MR (2007, in press). Methodological approaches in the assessment of interferon-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*.

**Schäfer A**, Scheurlen M, Schöttker K, Weissbrich B, Kraus MR (2007). Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C – is there a predictive value of interferon-induced depression? *Chemotherapy* 53: 292-299.

**Schäfer A**, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR (2005). Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17: 1387-1397.

Kraus MR, **Schäfer A**, Al-Taie O, Scheurlen M (2005). Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 96-100.

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

Kraus MR, **Schäfer A**, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.

Kraus MR, **Schäfer A**, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16: 1091-1099.

Kraus MR, **Schäfer A**, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.

Kraus MR, **Schäfer A**, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung .....	2
1.2 Literatur .....	7
<b>2. Grundlagen zur Hepatitis-C-Virusinfektion</b>	<b>8</b>
2.1 Hepatitiden allgemein .....	9
2.2 Die Hepatitis-C-Infektion.....	10
2.2.1 Der Erreger und die Pathophysiologie bzw. Infektionsfolgen .....	10
2.2.2 Übertragungswege der HCV-Infektion .....	12
2.2.3 Epidemiologie und Verbreitung der Hepatitis-C-Infektion .....	16
2.2.4 Krankheitsbild und natürlicher Verlauf der Hepatitis-C-Infektion .....	17
2.2.5 Zur Prävention der chronischen Hepatitis-C-Infektion.....	19
2.3 Literatur .....	20
<b>3. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review</b>	<b>23</b>
3.1 Abstract .....	24
3.2 Introduction .....	26
3.3 Methods .....	28
3.4 Results .....	35
3.4.1 Results from the literature database research.....	35
3.4.2 IFN alfa and depression in patients with chronic hepatitis C – prevalence, phenomenology, and clinical presentation .....	38
3.4.3 High variability of reported rates of IFN-induced depression – confounding factors.....	38
3.4.4 Different methodological approaches for the assessment of interferon-induced depression and their potential impact on observed incidence rates....	39
3.5 Summary, conclusions, and recommendations .....	44
3.6 References .....	48
<b>4. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C.</b>	<b>54</b>
4.1 Abstract .....	55
4.2 Introduction .....	56
4.3 Methods.....	58
4.3.1 Subjects .....	58

4.3.2	Measures.....	58
4.3.3	Statistical analysis .....	59
4.4	Results .....	60
4.4.1	Demographic and biomedical data.....	60
4.4.2	Emotional state (depression and anxiety).....	61
4.4.3	Coping styles and related variables .....	63
4.5	Discussion .....	65
4.6	References .....	68
<b>5.</b>	<b>Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients</b>	<b>71</b>
5.1	Abstract .....	72
5.2	Introduction .....	73
5.3	Subjects and methods .....	75
5.3.1	Subjects .....	75
5.3.2	Exclusion criteria.....	75
5.3.3	Psychometric instruments .....	75
5.3.4	Statistical analysis .....	77
5.4	Results .....	78
5.4.1	Demographic and biomedical data.....	78
5.4.2	Psychometric data questionnaires: descriptive evaluation.....	78
5.4.3	Interview data: descriptive evaluation.....	80
5.4.4	Perceived stigmatization in the physician-patient relationship.....	82
5.4.5	Associations between disclosure behaviour, physician-patient communi- cation and psychometric data .....	83
5.5	Discussion .....	85
5.6	References .....	88
<b>6.</b>	<b>Therapie der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion</b>	<b>91</b>
6.1	Therapieziele .....	92
6.1.1	Viruselimination.....	92
6.1.2	Absenken der Viruslast .....	92
6.2	Wirkmechanismen von Interferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion .....	93
6.3	Nebenwirkungsprofil des Zytokins Interferon alfa .....	94

6.4	Entwicklung der antiviralen, auf Interferon alfa basierenden Therapie bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion.....	96
6.5	Aktuelles Vorgehen bei der antiviralen HCV-Therapie und verbleibende Bereiche ohne klare Behandlungsrichtlinien.....	98
6.6	Aktuelle und zukünftige Konzepte der Weiterentwicklung der antiviralen HCV-Therapie durch Individualisierung .....	99
6.6.1	Ansatzpunkte für eine weitere Effizienzsteigerung der Therapie .....	99
6.6.2	Bislang bekannte günstige prädiktive Faktoren für den Erfolg einer HCV-Therapie.....	100
6.6.3	Grundlage für weitere Individualisierungen der antiviralen HCV-Therapie: Viruskinetiken .....	101
6.6.4	Einführung neuer, „ultrasensitiver“ Testmethoden als Grundlage für eine weitere Individualisierung der antiviralen Interferontherapie.....	103
6.6.5	Aktuelle Vorschläge für eine zusätzliche Individualisierung .....	103
6.7	Zusammenfassung zur zunehmenden Bedeutung der Therapie-individualisierung.....	104
6.8	Literatur.....	105
<b>7.</b>	<b>Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy</b>	<b>108</b>
7.1	Abstract .....	109
7.2	Introduction .....	111
7.3	Method .....	112
7.3.1	Patients .....	112
7.3.2	Study design .....	112
7.3.3	Psychometric instruments .....	113
7.3.4	Clinical, laboratory, and histological Data.....	114
7.3.5	Statistical analysis .....	114
7.4	Results .....	115
7.4.1	Demographic and biomedical data.....	115
7.4.2	Depression.....	116
7.4.3	Anxiety.....	117
7.4.4	Anger/hostility.....	118
7.4.5	Emotional distress during interferon alfa therapy (cumulative frequencies).	120
7.5	Discussion .....	122



7.6	References .....	125
7.7	Correspondence on “Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy” .....	128
7.8	References (correspondence) .....	130
<b>8.</b>	<b>Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C</b>	<b>131</b>
8.1	Abstract .....	132
8.2	Introduction .....	133
8.3	Materials and methods .....	134
8.3.1	Patients .....	134
8.3.2	Study design .....	134
8.3.3	Psychometric instruments .....	135
8.3.4	Clinical, laboratory, and histological data.....	136
8.3.5	Statistical analysis .....	136
8.4	Results .....	137
8.4.1	Demographic and biomedical data.....	137
8.4.2	Depression (HADS subscale).....	137
8.4.3	Anger/hostility (SCL-90-R subscale).....	140
8.5	Discussion .....	142
8.6	References .....	145
<b>9.</b>	<b>Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C</b>	<b>148</b>
9.1	Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa .....	149
9.2	Reference (correspondence).....	150
9.3	Abstract .....	152
9.4	Introduction .....	153
9.5	Methods.....	155
9.5.1	Patients .....	155
9.5.2	Study design and treatment schedule .....	155
9.5.3	Psychometric tests .....	157
9.5.4	Laboratory tests and clinical and histological data .....	157
9.5.5	Evaluation of efficacy and statistical analysis.....	157
9.6	Results .....	159
9.6.1	Patients .....	159

9.6.2	Tolerability to paroxetine and response rate .....	161
9.6.3	Time course of depression scores.....	161
9.6.4	Time course of anger-hostility scores .....	163
9.7	Discussion .....	165
9.8	References .....	168
<b>10.</b>	<b>Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression</b>	<b>172</b>
10.1	Abstract .....	173
10.2	Introduction .....	174
10.3	Methods .....	176
10.3.1	Patients .....	176
10.3.2	Study design and procedures.....	176
10.3.3	Psychometric instruments .....	177
10.3.4	Statistical analysis .....	178
10.4	Results .....	179
10.4.1	Study population .....	179
10.4.2	Depression during previous antiviral therapy .....	180
10.4.3	Re-treatment with pegylated IFN-alfa-2b plus ribavirin and SSRI prophylaxis .....	181
10.5	Discussion .....	183
10.6	References .....	185
<b>11.</b>	<b>Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: Is there a predictive value of interferon-induced depression?</b>	<b>187</b>
11.1	Abstract .....	188
11.2	Introduction .....	189
11.3	Patients and methods.....	191
11.3.1	Subjects .....	191
11.3.2	Exclusion criteria.....	191
11.3.3	Study design .....	192
11.3.4	Intervention .....	192
11.3.5	Psychometric instruments .....	192
11.3.6	Statistical analysis .....	193
11.4	Results .....	194
11.4.1	Study population .....	194

11.4.2	Depressive symptoms during therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin .....	196
11.5	Discussion .....	200
11.6	References .....	203
<b>12.</b>	<b>Psychopathological changes and quality of life in HCV opioid dependent patients during maintenance treatment</b>	<b>206</b>
12.1	Abstract .....	207
12.2	Background .....	209
12.3	Patients and methods .....	211
12.3.1	Design.....	211
12.3.2	Study participants .....	211
12.3.3	Psychometric assessment: .....	215
12.3.4	Statistical analysis and statistical procedures.....	216
12.4	Results .....	218
12.4.1	Baseline description – sociodemographic and medical data.....	218
12.4.2	Characterization of HCV+ dropout patients.....	218
12.4.3	Frequency of psychopathological symptoms and syndromes in patients in maintenance treatment with and without chronic HCV infection (1) .....	218
12.4.4	Changes between baseline and 1-year follow-up (2) .....	220
12.4.5	Association between interferon-based antiviral treatment and psychopathological symptoms and syndromes during the 1-year follow-up period (3).....	223
12.4.6	Association between tolerability and success of agonist maintenance treatment and interferon-based therapy in HCV patients (4) .....	223
12.5	Discussion .....	226
12.6	References .....	229
<b>13.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>233</b>
13.1	Aufbau der Diskussion zu den vorgestellten Forschungsarbeiten .....	234
13.2	Zusammenfassung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse der vorgestellten Untersuchungen .....	236
13.2.1	Psychische Belastungsfaktoren bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ohne den Einfluss einer antiviralen Medikation.....	236

13.2.2	Interferon-assoziierte psychopathologische Symptome, insbesondere Depression im Verlaufe einer antiviralen Therapie mit Interferon alfa und Ribavirin.....	242
13.2.3	Erprobung und Überprüfung der Wirksamkeit von Behandlungsansätzen der interferonbedingten Depression (insbesondere des Einsatzes von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern).....	248
13.3	Implikationen der Forschungsergebnisse für die klinische Praxis – Betreuung und Behandlung von Hepatitis-C-Patienten im Allgemeinen .....	252
13.3.1	Bedeutung der Compliance für die Interferontherapie.....	252
13.3.2	Ursachen für Störungen von Compliance und Adhärenz bei der antiviralen Therapie der HCV-Infektion .....	253
13.3.3	Compliancefördernde Maßnahmen bereits vor Beginn der antiviralen Therapie.....	253
13.3.4	Compliancefördernde Maßnahmen während einer antiviralen Interferontherapie .....	255
13.3.5	Nebenwirkungsmanagement im Hinblick auf somatische Begleiterscheinungen der IFN-Therapie.....	259
13.4	Spezielle Maßnahmen für die Betreuung und Complianceförderung von Patienten mit Interferontherapie, die sich aktuell unter Drogen-Substitutionsbehandlung befinden .....	260
13.5	Fortführung des Gesamtprojektes – künftige Forschungsfelder: Inhaltliche und methodische Weiterentwicklung auf der Basis der bisherigen Untersuchungsergebnisse .....	263
13.5.1	Erfassung HCV-assoziiertes psychopathologischer Symptome bzw. Belastungen <i>ohne</i> die Wirkung von Interferon alfa .....	263
13.5.2	Bereich der Erfassung der Interferon-induzierten Depression und anderer psychopathologischer Symptome.....	264
13.5.3	Prädiktion der IFN-induzierten Depression – Hinzuziehung molekularbiologischer bzw. -genetischer Variablen .....	265
13.5.4	Behandlung der IFN-induzierten Depression.....	267
13.5.5	Substitutionspatienten, Hepatitis-C-Infektion und Interferontherapie.....	269
13.6	Literatur.....	271
<b>14.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>277</b>
<b>15.</b>	<b>Anhang</b>	<b>282</b>

---

## **1. Einleitung**

## 1.1 **Einleitung**

Die chronische Hepatitis-C-Infektion ist eine weltweit verbreitete infektiöse, virale Lebererkrankung mit einer geschätzten Prävalenzrate von 0,8 bis 1 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Obwohl es sich bei der chronischen Hepatitis C in erster Linie um ein Krankheitsbild handelt, das zunächst über medizinische Parameter definiert ist und bei dessen medikamentöser Behandlung im Verlaufe der vergangenen anderthalb Jahrzehnte enorme Fortschritte erzielt wurden, bergen sowohl das Vorhandensein der Erkrankung an sich als auch die Anwendung der aktuell verfügbaren Therapieverfahren für die Betroffenen ein erhebliches psychisches Belastungs- und Stresspotential. Die medizinischen Aspekte der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind zwar des besseren Verständnisses wegen ebenfalls Gegenstand dieser Dissertation. In der Hauptsache jedoch werden Möglichkeiten zur systematisch-wissenschaftlichen Erfassung der psychologischen Aspekte der Erkrankung und vor allem der psychischen bzw. psychiatrischen Nebenwirkungen und psychopathologischen Begleitsymptome der antiviralen Interferonbehandlung vorgestellt und erhaltene Ergebnisse diskutiert.

Bereits ohne antivirale Therapie und deren Nebenwirkungen können sich psychische Belastungen für die Hepatitis-C-Patienten ergeben. Verminderte Lebensqualität durch chronische Müdigkeit bzw. Fatigue, die Suchtproblematik (Drogenvorgeschichte) eines beträchtlichen Teils der Patienten, die Infektiosität der Erkrankung, die manchmal ausgrenzende und stigmatisierende Reaktion des sozialen Umfeldes und auch drohende langfristige medizinische Komplikationen sind in diesem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung.

Depressive Symptome und Aggressivität bzw. Feindseligkeit können zusätzlich verstärkt werden, wenn die Patienten bis zu einem Jahr mit einer interferonhaltigen antiviralen Therapie behandelt werden.

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Tätigkeit unserer Forschungsgruppe auf diesem Themengebiet. Psychische Belastungsfaktoren während und außerhalb einer Therapie mit dem Zytokin Interferon alfa bilden den Hauptgegenstand dieser Dissertationsschrift, welche wie folgt strukturiert ist:

Im Einführungskapitel, unmittelbar nach diesen einleitenden Worten, werden zunächst die Grundlagen zur Hepatitis-C-Infektion dargestellt: Um die Bedeutung dieser chronischen Erkrankung vor allem in Hinblick auf die damit verbundenen Belastungen und auch Bedrohungen für die betroffenen Patienten besser einschätzen zu können, werden im Kapitel **„Grundlagen zur Hepatitis-C-Virusinfektion“** ausführliche Informationen zu medizinischen Aspekten der Erkrankung gegeben (z. B. Epidemiologie, Übertragungswege, Verlauf und mögliche Folgekomplikationen). Obwohl es sich bei der vorliegenden Dissertationsschrift um eine psychologische Arbeit handelt und eine kurze Einführung zu diesem Bereich der Medizin schon jeweils innerhalb der aufgeführten Einzelpublikationen gegeben wird, sollen dem Leser noch zusätzliche Informationen an die Hand gegeben werden, um auch aktuelle Hintergrundinformationen zur Erkrankung zur Verfügung zu haben. Fernerhin handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Dissertation an einer naturwissenschaftlichen Fakultät, was zusätzlich die Vermittlung dieser epidemiologischen und biologisch-medizinischen Inhalte erklärt.

Die sich anschließende, erst vor Kurzem zur Veröffentlichung angenommene Übersichtsarbeit **„Methodological approaches in the assessment of interferon-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review“** (Schäfer et al., 2007, in press) bietet als studienbezogene Einführung einen aktuellen Überblick über die Methoden und Ansätze zur Erfassung Interferon-induzierter psychopathologischer Symptome und Nebenwirkungen, insbesondere der Depression. Vergleichend dargestellt werden verwendete psychometrische Testverfahren, Auswahl und Repräsentativität der Patientenstichproben sowie generell die Qualität der jeweiligen Studiendesigns. Diese Übersicht dient als Hinführung zur Vorstellung der weiteren Untersuchungen, die allesamt als wesentlichen Bestandteil der Evaluation eine psychometrische Erhebung entweder Hepatitis-C-assoziiertes oder speziell Interferon-assoziiertes psychopathologischer Symptome beinhalten.

Im Anschluss an den aktuellen Überblick über die Methoden und Ansätze zur Erfassung Interferon-induzierter psychopathologischer Symptome werden die übrigen Untersuchungen zum gesamten Themenkomplex in thematischer, größtenteils chronologischer Reihenfolge ihres Entstehens eingearbeitet:

Zu Beginn steht hier die Charakterisierung des Patientenkollektivs der HCV-Infizierten *ohne* eine aktuelle antivirale und interferonbasierte Therapie. Die Publikation **„Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C“** (Kraus et al.,

2000) liefert eine deskriptive Analyse von HCV-Patienten mit und ohne Therapieoption hinsichtlich ihrer emotionalen Belastung und Krankheitsverarbeitungs-Strategien.

Mit Belastungsfaktoren im Arzt-Patienten-Verhältnis und dem Mitteilungsverhalten bzw. der Offenheit HCV-Infizierter bezüglich ihres Infektionsstatus befasst sich dann eine große Querschnittsuntersuchung auf der Grundlage ausführlicher, standardisierter Patienten-Interviews sowie zusätzlicher psychometrischer Instrumente. Die Publikation **“Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients”** (Schäfer et al., 2005) hatte ihren Ausgangspunkt in zunächst einzelnen Patientenberichten, die Themen wie etwa die von Seiten der Patienten wahrgenommene Stigmatisierung oder „mangelnde Informiertheit“ der behandelnden Ärzte zum Inhalt hatten. Zum ersten Mal wurde hierbei sowohl das Themengebiet der Stigmatisierungserfahrungen HCV-Infizierter als auch das Mitteilungsverhalten gegenüber unterschiedlichen Fachärzten, die nicht mit der Diagnose oder Behandlung der HCV-Infektion befasst waren, systematisch im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie erfasst.

Im Anschluss daran wird Kapitel 6 die Grundlagen zur Geschichte bzw. Entwicklung der Therapieoptionen und aktuellen **interferonbasierten Behandlungsstrategien der chronischen Hepatitis-C-Infektion** zusammenfassend darlegen. Dieser zusätzliche und nicht für eine Publikation vorgesehene Abschnitt der vorliegenden Arbeit soll dazu dienen, dem Leser einen Überblick über jene Behandlungen zu liefern, welche in den im weiteren Verlauf dargestellten Studien eingesetzt wurden und die Basis für die folgenden Nebenwirkungsuntersuchungen bildeten. Ausgangspunkt ist dabei, dass die Interferonbehandlung sowohl bezüglich ihres Nebenwirkungsprofils bzw. breiten Toxizitätsspektrums als auch hinsichtlich der langen Behandlungsdauer von bis zu 48 Wochen nochmals eine wesentliche Zusatzbelastung für die an chronischer Hepatitis C erkrankten Patienten darstellt.

Es folgt die Darstellung einer Studie, die sowohl einen Längsschnittansatz als auch eine klinisch-medikamentöse Intervention beinhaltet. In dieser Arbeit wurden die Befindlichkeit und psychopathologischen Symptome von Hepatitis-C-Patienten vor, während und nach einer antiviralen Therapie untersucht. Der Beitrag **“Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C and interferon alfa 2b therapy”** (Kraus et al., 2003) ist die zu diesem Themenbereich in einer Zeitschrift mit Peer-Review-Verfahren publizierte Untersuchung. Unmittelbar im Anschluss vergleicht die Arbeit **„Psychiatric side effects of pegylated**



**interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C**” (Kraus et al., 2005a) die Nebenwirkungsprofile von herkömmlichem und dem aktuell verwendeten pegylierten Interferon alfa.

In einem hiervon abgeleiteten Forschungsansatz wird der Komplex einer möglichen medikamentösen Behandlung der Interferon-assoziierten depressiven Symptomatik angegangen: Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer medikamentös-antidepressiven Behandlung der Interferon-assoziierten Depression wurde in der prospektiven Längsschnittstudie **„Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C“** (Kraus et al., 2002) untersucht, die dann ebenfalls im Rahmen dieser Dissertationsschrift vorgestellt wird. **„Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression“** (Kraus et al., 2005b) beschreibt den Spezialfall der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer SSRI-Prophylaxe im Rahmen einer antiviralen Wiederholungstherapie bei bereits absolvierten Vortherapien mit Interferon-induzierter Major Depression. Beleuchtet werden hierbei in erster Linie die Effizienz und die Sicherheit eines solchen Vorgehens. Weiterhin ist zu diesem Themenkomplex der antidepressiven Medikation während einer antiviralen Interferontherapie bei Hepatitis-C-Patienten noch ein publizierter wissenschaftlicher „Letter“ mit aufgeführt (Kraus et al., 2001).

Neben der Beschreibung des Phänomens der mit Interferon assoziierten Depression und der Untersuchung möglicher Behandlungsoptionen bieten die psychiatrischen Nebenwirkungen einer Interferonbehandlung noch einen weiteren wissenschaftlichen Ansatzpunkt. Viele Patienten (und im Übrigen auch behandelnde Ärzte) interessieren sich dafür, ob das Ausmaß bzw. die Intensität der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen mit der medizinischen Wirksamkeit der antiviralen Behandlung in Zusammenhang stehen. Der Beitrag **„Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C – is there a predictive value of interferon-induced depression?“** (Schäfer et al., 2007) widmet sich genau dieser Fragestellung – mit dem Ergebnis, dass zum jetzigen Zeitpunkt nicht von einem unmittelbaren Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und einem Ansprechen auf die Therapie ausgegangen werden kann.

Im letzten Kapitel vor der Diskussion wird im Speziellen auf die Subgruppe der Suchtpatienten mit Hepatitis C und aktueller Substitutionsbehandlung (Buprenorphin oder Methadon) eingegangen. Im Beitrag **„Psychopathological changes and quality of life in**

**HCV opioid dependent patients during maintenance treatment“** (Schäfer et al., submission 2007) erfolgt eine Charakterisierung dieses speziellen, ausgewählten Patientenkollektivs hinsichtlich psychischer Belastungsfaktoren, psychopathologischer Symptome und Lebensqualität. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit ist die Evaluation des Einflusses eines positiven HCV-Status und vor allem einer antiviralen Behandlung mit Interferon alfa auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substitutionstherapie.

Das abschließende Kapitel der vorliegenden Dissertationsarbeit bildet eine studienübergreifende **Diskussion** des gesamten vorgestellten Themenkomplexes der psychopathologischen Symptome und Belastungsfaktoren bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion. Dabei werden sowohl Patienten mit als auch ohne antivirale Therapie mit Interferon alfa und Ribavirin berücksichtigt. Eine **Zusammenfassung** liefert dann schließlich nochmals einen kurzen Überblick über die wichtigsten Fragestellungen, Forschungsergebnisse und die entsprechenden Schlussfolgerungen.

## 1.2 **Literatur**

- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005a). Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 11: 1769-1774.
- Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005b). Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 96-100.
- Schäfer A, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR (2005). Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 17: 1387-1394.
- Schäfer A, Scheurlen M, Weissbrich B, Schöttker K, Kraus MR (2007). Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: Is there a predictive value of interferon-induced depression? *Chemotherapy* 53: 292-299.
- Schäfer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR (2007, in press). Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*.
- Schäfer A, Kraus MR, Siegert J, Wittchen HU (submission 2007). Psychopathological changes and quality of life in HCV opioid dependent patients during maintenance treatment.

---

## **2. Grundlagen zur Hepatitis-C-Virusinfektion**

## 2.1 Hepatitiden allgemein

Hepatitis ist der medizinische Fachbegriff für Leberentzündung (griechisch „hépar“, „hépatos“ = Leber, „-itis“ = Entzündung). Es handelt sich hierbei um eine entzündliche Erkrankung der Leber, die im Zuge ihres Fortschreitens zu einer Schädigung der Leberzellen (Hepatozyten) und zu Störungen der Organfunktion führen kann bzw. bei Fortbestehen der Entzündungsursache in variierender Progressionsgeschwindigkeit bei einem Teil der Patienten auch tatsächlich dazu führt.

Leberentzündungen oder Hepatitiden können grundsätzlich vielfältige Ursachen haben. Am häufigsten ist jedoch eine Virusinfektion durch so genannte Hepatitisviren der Grund für eine entsprechende Erkrankung.

Zu den anderen, nicht mit Virusinfektionen in Zusammenhang stehenden Ursachen für Leberentzündungen zählen z.B. Medikamente, Alkohol, Stoffwechselstörungen und Autoimmunprozesse. Weiterhin können auch Viren, die im engeren Sinne nicht zu den „Hepatitis-Viren“ gezählt werden, wie z.B. die Erreger des Pfeifferschen Drüsenfiebers, der Windpocken, Gürtelrose, des Herpes genitalis oder auch der Zytomegalie, der Krankheitsauslöser sein.

Zu den Hauptvertretern der eigentlichen Hepatitisviren zählen die Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren (weniger bedeutend: Hepatitis D, E und G). Die durch die verschiedenen Virusarten (A bis G) ausgelösten Leberentzündungen unterscheiden sich teilweise gravierend z.B. hinsichtlich Chronifizierungsraten, natürlicher Verläufe, zur Verfügung stehender Therapieverfahren und nicht zuletzt Impfmöglichkeiten. Im Folgenden wird ausschließlich auf die Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) eingegangen, da sämtliche in der Folge aufgeführten Einzelstudien und -untersuchungen mit Patienten durchgeführt wurden, die mit diesem Erreger infiziert waren. Weiterhin handelt es sich bei HCV um das Hepatitisvirus mit der höchsten Chronifizierungsrate, und es besteht weder eine effektive Vakzinierungsoption noch – im Gegensatz zur Situation bei der Hepatitis-B-Infektion – eine Immunität nach einem Ausheilen der Erkrankung. Dies trägt dazu bei, dass es sich bei dieser Infektionskrankheit um ein auch in unseren Breitengraden relativ häufiges und für die Betroffenen oft auch langwieriges und zumindest potentiell bedrohliches Gesundheitsproblem handelt. Unter dem Einfluss einer antiviralen Behandlung – aber auch

bereits ohne die Einwirkung dieses zusätzlichen Faktors – kann die chronische HCV-Infektion mit auffälligen und klinisch relevanten psychopathologischen Symptomen assoziiert sein.

## 2.2 Die Hepatitis-C-Infektion

### 2.2.1 Der Erreger und die Pathophysiologie bzw. Infektionsfolgen

Als häufigster Erreger der früher als Non-A-Non-B-Hepatitis bezeichneten Virushepatitis wurde im Jahre 1989 das so genannte Hepatitis-C-Virus identifiziert bzw. molekularbiologisch charakterisiert (Choo et al., 1989). Nach der Beschreibung der Hepatitis-Viren A (HAV) und B (HBV) bereits in den 1970er Jahren und der entsprechenden routinemäßigen Testung aller Blutspender bzw. Blutprodukte auf HBV konnten mit der HCV-Identifizierung nun erstmals sehr viele der bis dato aufgetretenen Hepatitisfälle mit unbekannter Genese einer Ursache, der HCV-Infektion, zugeschrieben werden (Kiyosawa et al., 1990). Darüber hinaus konnten ab diesem Zeitpunkt zum einen betroffene Patienten gezielt einer Behandlung zugeführt und zum anderen die Rate der Neuinfektionen mit dem HCV-Virus systematisch und entscheidend gesenkt werden (z.B. durch geeignete HCV-Antikörpertests bzw. sensitive Screeningtests zur Erhöhung der Sicherheit von Blutprodukten; Sandler et al., 2003).

Es handelt sich bei dem HCV um ein Ribonukleinsäure-Virus (RNS-Virus), das anhand von definierten genetischen Varianten (Genom mit 9,6 Kilobasen) 6 Virus-Genotypen (I bis VI) und weiteren 90 Subtypen zugeordnet werden kann (Hoofnagle, 2002). Die Virus-Genotypen spielen allerdings in erster Linie für die antivirale Therapie (siehe unten) eine Rolle – Unterschiede im Hinblick auf die Pathogenität der bekannten Genotypen konnten bislang nicht zuverlässig nachgewiesen werden. In Deutschland treten vorwiegend die Genotypen 1 (v.a. Subtyp 1b) und 3 (Subtyp 3a) auf. Bei Jugendlichen – besonders im Falle von Neuinfektionen – ist dagegen der Subtyp 1a der häufigste (Berg et al., 1997; Ross et al., 2000a, b). Insgesamt sind die verschiedenen Genotypen bzw. Virusstämme regional sehr unterschiedlich verteilt (siehe **Abbildung 2.1**).

**Abbildung 2.1**

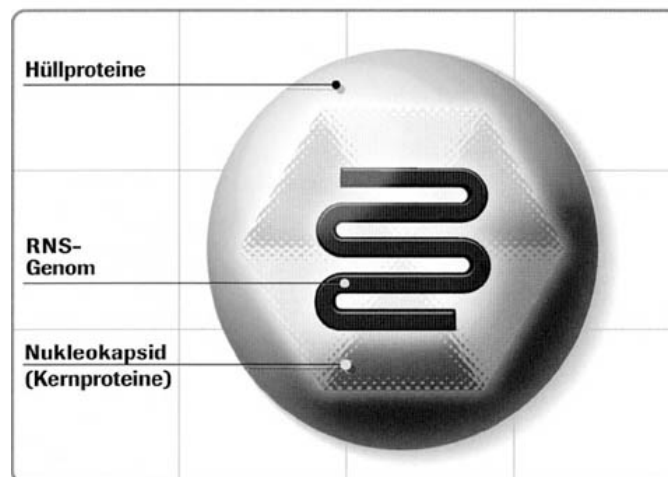
Übersicht über die regional unterschiedliche Verteilung der HCV-Genotypen. Eingezeichnet sind die im jeweiligen Gebiet mit der höchsten Prävalenz vorgefundenen Virusstämme (Quelle: eigenes Bildmaterial)



Das Virus trägt seine Erbinformation in Form einer einzelsträngigen RNS. Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen die HCV-Infektion ist bislang noch nicht gelungen, was unter anderem auch daran liegt, dass die Gene für die Hüllproteine des Virus einer ausgeprägten Variabilität unterliegen.

**Abbildung 2.2**

Schematischer Aufbau des Hepatitis-C-Virus: HCV ist ein einzelsträngiges RNS-Virus und bildet als einzige Virusart der Gattung Hepacivirus gemeinsam mit den Gattungen Flavivirus und Pestivirus die Virusfamilie der Flaviviridae (Heinz et al., 2000; Lindenbach et al., 2006)



Unbehandelt stellt die HCV-Infektion vor allem deshalb ein großes gesundheitspolitisches Problem dar, weil sie (1) weit verbreitet ist (siehe auch Abschnitt „Epidemiologie“), (2) in bis zu 80 % der Fälle chronisch verläuft, also nicht spontan ausgeheilt werden kann, (3) zu schwerwiegenden Folgekomplikationen wie Leberzirrhose oder gar Leberzellkrebs führen kann und (4) gegenwärtig – im Gegensatz zur Virushepatitis A oder B – keine wirksame Schutzimpfung zur Verfügung steht. Ungefähr 20 % der Betroffenen mit chronischer HCV-Infektion sind im weiteren Krankheitsverlauf von der Entwicklung einer Leberzirrhose betroffen. Von dieser Gruppe entwickelt wiederum etwa ein Zehntel eine schwere dekompensierte Leberzirrhose oder gar ein hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Menschen mit einer chronischen HCV-Infektion bleiben oftmals über einen sehr langen Zeitraum weitgehend beschwerdefrei. Man weiß inzwischen, dass diese Erkrankung auch ohne fortgeschrittene Leberschädigung in der Regel *nicht* vollständig „symptomlos“ (Kraus et al., 2000) ist und zumindest zu einer objektivierbaren Verminderung der Lebensqualität führen kann (Foster et al., 1998). Dennoch ist es häufig so, dass die Diagnose der HCV-Infektion einen „Zufallsbefund“ darstellt und die Infektion häufig lange Zeit unerkannt bleibt. Dies steigert wiederum das Infektionsrisiko Dritter und das Risiko, dass medizinische Spätfolgen der Entzündung auftreten.

### 2.2.2 Übertragungswege der HCV-Infektion

#### 2.2.2.1 Grundsätzliches zur Übertragung

Ausführliche Informationen zu diesem thematischen Bereich erscheinen von besonderer Bedeutung, da gerade fehlende oder falsche Informationen (auf Patienten- wie auch auf Ärzte-Seite) zu den Übertragungswegen, speziell die Hepatitis-C-Infektion betreffend, zu Missverständnissen und zu zusätzlichen Belastungen im Kontakt der betroffenen Patienten mit ihren behandelnden Ärzten oder auch dem übrigen sozialen Umfeld führen können (Schäfer et al., 2005).

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) gehört zur Familie der Flaviviren (Heinz et al., 2000; Lindenbach et al., 2006) und wird in der Hauptsache parenteral übertragen. Dies bedeutet, dass eine Infektion mit HCV durch das Eindringen von virushaltigem Blut (oder Blutprodukten) in die Blutbahn oder das Gewebe des Empfängers erfolgt.



Der Erreger (genauer: sein Erbmaterial) kann grundsätzlich auch in anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden (z.B. Speichel, Schweiß, Tränen oder Sperma). Nach allen bislang vorliegenden wissenschaftlichen und vor allem epidemiologischen Daten ist eine Infektion über einen Kontakt mit diesen Körperflüssigkeiten aufgrund der deutlich geringeren Viruskonzentration im Vergleich zu infektiösem Blut extrem unwahrscheinlich.

### **2.2.2.2 Übertragung durch intravenösen Drogengebrauch**

Der heute häufigste Übertragungsweg ist der durch intravenösen Drogenkonsum. Hierbei ist das bedeutendste Risikoverhalten das so genannte „needle-sharing“, also das gemeinsame Benutzen einer einzigen Spritze oder einer einzigen Nadel. Es gibt hierzu variierende Angaben in der Literatur; die Größenordnung von 60% aller HCV-Infektionen, die auf intravenösen Drogenabusus zurückzuführen sind, scheint durchaus realistisch (McHutchison et al., 2005). Da man weiterhin davon ausgehen muss, dass der intravenöse Drogengebrauch in seiner Eigenschaft als sozial unerwünschte bzw. „geächtete“ Handlungsweise im Rahmen von Erhebungen tendenziell eher untererfasst wird, liegt der tatsächliche Anteil vermutlich noch höher als statistisch aus- oder nachgewiesen. Auch der relativ hohe Anteil von Fällen mit anamnestisch nicht nachvollziehbarem oder unbekanntem Übertragungsweg wird in diesem Zusammenhang zumindest teilweise erklärlich. Unterstrichen wird dieses Infektionsrisiko besonders, wenn man die Gruppe der i.v.-Drogenabhängigen betrachtet: hier wird über Durchseuchungsraten von bis zu 90% und mehr berichtet (Diamantis et al., 1997; Kelen et al., 1992; Shepard et al., 2005).

### **2.2.2.3 Übertragung durch Blut und Blutprodukte**

Bluttransfusionen und die Verabreichung von Blutprodukten z.B. bei Hämophilen oder Patienten, die mit HCV infizierte Immunglobuline erhielten (Bjoro et al., 1994; Flora et al., 1996), waren vor 1991 eine ganz wichtige Quelle von Neuinfektionen. Seit der Etablierung entsprechender Screening- und diagnostischer Nachweisverfahren hat dieser Übertragungsweg für Neuinfektionen deutlich an Bedeutung verloren. Aktuell kann das Übertragungsrisiko als vernachlässigbar gering bezeichnet werden: Das gegenwärtige Risiko, sich im Rahmen von Bluttransfusionen mit HCV zu infizieren, wird aktuellen Untersuchungen zu Folge mit 1 zu 3,6 Millionen angegeben. Im Vergleich dazu beträgt das entsprechende Risiko für HBV 1 zu 1,3 Millionen und für HIV 1 zu 7,3 Millionen (Seed et al., 2005).

Dennoch sind noch immer zahlreiche *Neudiagnosen* zu verzeichnen, bei denen die Krankheitsursache in der Verabreichung von Blutprodukten vor 1991 lag. Aus diesem Zusammenhang erklärt sich auch die frühere Bezeichnung der Non-A-Non-B-Hepatitis als „Posttransfusionshepatitis.“

#### **2.2.2.4 Berufliche Exposition (z.B. Nadelstichverletzungen)**

Im medizinischen Bereich sind beruflich bedingte HCV-Infektionen (sog. nosokomiale Infektionen) vereinzelt zu verzeichnen und können dann in der Regel auch auf ganz konkrete und benennbare Unfallereignisse zurückgeführt werden (z.B. Nadelstichverletzungen bei der Untersuchung oder Behandlung eines mit HCV infizierten Patienten). Das Übertragungsrisiko in Folge einer Nadelstichverletzung oder vergleichbaren Exposition liegt um 2% und ist deutlich geringer als beispielsweise bei HBV (über 20%), jedoch höher als bei HIV (0,1%). Beschrieben sind auch Übertragungen von Ärzten auf Patienten. Die Häufigkeit dieses Übertragungswegs hängt maßgeblich von der Art der medizinischen Tätigkeit (z.B. Chirurgie) ab und ist derzeit Inhalt von wissenschaftlichen Untersuchungen. Vorstellbar sind in diesem Zusammenhang grundsätzlich HCV-Träger beim medizinischen Personal bzw. Ärzten oder medizinische Geräte, die nicht ausreichend und fachgerecht sterilisiert wurden (Ross et al., 2000a, b; Ross et al., 2002).

**Tabelle 2.1**

Übersicht über bedeutende Risikofaktoren einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Auflistung in Anlehnung an die Angaben von Kim et al., 2005)

---

Intravenöser Drogenkonsum
Bluttransfusion oder Organtransplantation vor 1991
Empfänger von Gerinnungsfaktoren vor 1987
Langzeit-Hämodialyse
Perinatale Transmission
Sexuell (häufiger Partnerwechsel)
Berufliche Exposition (z. B. Nadelstichverletzungen)
Andere (Piercing, intranasaler Kokainkonsum)

---

#### **2.2.2.5 Vertikale Übertragung (Übertragung von Mutter auf Kind)**

Der so genannte vertikale Übertragungsweg von der infizierten Mutter auf ihr Kind wurde schon früh nach der Entdeckung des HCV-Virus postuliert und in der Zwischenzeit auch nachgewiesen. Obwohl diese Möglichkeit prinzipiell gegeben ist, bedeutet eine chronische HCV-Infektion der Mutter während bzw. im Verlaufe der Schwangerschaft allein keine Indikation für eine Kaiserschnitt-Entbindung. Das perinatale Übertragungsrisiko (3-5%) kann ganz offensichtlich durch eine Sectio nicht signifikant gesenkt werden, jedoch sollten invasive diagnostische Verfahren wie z.B. eine Fruchtwasseruntersuchung vermieden werden, da hier durchaus ein Infektionsrisiko besteht.

Zum Thema Stillen und HCV-Übertragung ist zu bemerken, dass dieser Übertragungsweg in geringem Umfang nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Jedoch existieren bislang keine wissenschaftlichen Studien oder Untersuchungen, die diesen Infektionsweg zweifelsfrei belegt hätten (Grayson et al., 1995; Lin et al., 1995; Ogasawara et al., 1993). Wesentlich höher werden die vertikalen Übertragungsraten bei Vorliegen einer HIV/HCV-Koinfektion angegeben. In diesem Falle beträgt das Risiko der Übertragung auf das Kind zwischen 30 und 50% (Syriopoulou et al., 2005).

### **2.2.2.6 Andere Übertragungswege**

Es existieren noch weitere beschriebene und nachgewiesene Übertragungswege, die allerdings, was das tatsächliche Infektionsrisiko betrifft, eine geringere Rolle spielen als die bereits aufgeführten Akquisitionsmodi: Der sexuelle Übertragungsweg ist wesentlich weniger bedeutsam als beispielsweise bei der chronischen Hepatitis-B-Infektion (oder auch bei HIV). Jedoch wurde besonders bei Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern oder mit riskanten Sexualpraktiken eine signifikant erhöhte HCV-Akquisitionsrate (0,4-1,8% pro Jahr) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (0-0,6% pro Jahr) beobachtet (Terrault, 2002). Eine HCV/HIV-Koinfektion scheint auch in diesem Zusammenhang das Übertragungsrisiko von Hepatitis C zu erhöhen (Terrault, 2002).

Des Weiteren sind Infektionen über gemeinsam benutzte Zahnbürsten, Nagelscheren und Rasierklingen möglich – ebenso wie beim Tätowieren, beim Piercing und bei der Akupunktur, wenn die notwendigen hygienischen Standards nicht eingehalten werden. Generell ist für Familienangehörige, die mit einem HCV-Patienten gemeinsam in einem Haushalt leben, kein erhöhtes HCV-Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen.

### **2.2.2.7 Unbekannte Übertragungswege**

Nicht bei allen Patienten lässt sich retrospektiv bzw. anamnestisch der Übertragungsweg nachvollziehen. Es ist zwar bekannt, dass bei näherer Betrachtung und genauerem Nachfragen häufig doch gewisse Risikofaktoren in der Vergangenheit vorlagen, die nicht unmittelbar bei der ersten Befragung erinnert oder mitgeteilt wurden. Unter dem Strich bleibt eine „Unbekannte“ von in der Regel deutlich über 10%, wenn man den potentiellen Beitrag derjenigen Patienten berücksichtigt, die den eigentlichen Übertragungsmodus (z.B. Drogenkonsum) zunächst nicht mitteilen wollen.

## **2.2.3 Epidemiologie und Verbreitung der Hepatitis-C-Infektion**

Die Infektion mit dem HCV-Virus ist eine chronische Erkrankung, die weltweit vorkommt. Bislang wurde das Virus lediglich bei Menschen und Schimpansen (als „natürlich vorkommend“) nachgewiesen. Man schätzt, dass weltweit etwa 2,2 bis 3% der Menschen (ca. 130 bis 170 Millionen; Heathcote et al., 2005; Price et al., 2003) mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, jedoch schwankt die entsprechende Prävalenz regional doch beträchtlich. So

geht man beispielsweise für die Bevölkerung in Deutschland von einer HCV-Antikörper-Prävalenzrate von 0,4 bis 0,7% aus, während in anderen Teilen der Welt weit höhere Infektionsraten mit bis zu 20% in Teilgebieten Ägyptens verzeichnet werden (Frank et al., 2000; Heathcote et al., 2005). Auch die Verteilungen der verschiedenen Virus-Genotypen des HCV unterliegen starken regionalen Schwankungen: In Nordamerika und Europa dominiert der Genotyp 1 (speziell in Deutschland Dominanz des Virus-Genotyps 1b), während in Afrika vorwiegend der Genotyp 4 vertreten ist. Weitere Faktoren, die mit den Prävalenz- und Inzidenzraten der HCV-Infektion korrelieren, sind Geschlecht und Alter (bei Männern und in der Altersgruppe der 20- bis 30-Jährigen liegen die Inzidenzen an Erstdiagnosen höher). Derzeit leben in Deutschland also geschätzte 400.000 bis 500.000 Träger des Hepatitis-C-Virus (jährliche Inzidenz ca. 5.000), wobei man mit großer Sicherheit davon ausgehen kann, dass der Mehrheit der Betroffenen ihre Infektion nicht bekannt ist: Vermutlich sind lediglich zwischen 25 und 40% aller mit Hepatitis C Infizierten diagnostiziert. Tatsächlich einer antiviralen Behandlung zugeführt werden Schätzungen zufolge weniger als 10% der Erkrankten.

### **2.2.4 Krankheitsbild und natürlicher Verlauf der Hepatitis-C-Infektion**

In der Folge wird immer wieder auf psychische Belastungsfaktoren Bezug genommen, die eine chronische Infektion mit dem HCV-Virus mit sich bringt. Um diese Belastungsfaktoren und auch den für das betroffene Individuum bedrohlichen Charakter dieser chronischen Erkrankung ermessen zu können, ist es sehr hilfreich, das Wesen und den in der Literatur so bezeichneten „natürlichen Verlauf“ der Infektion näher zu charakterisieren:

Dieser natürliche Verlauf der HCV-Infektion ist bislang nur in wenigen größeren wissenschaftlichen Studien beschrieben worden. Den Krankheitsverlauf der chronischen Hepatitis-C-Infektion betreffend gelten mittlerweile die folgenden Angaben als gesichert (Häussinger et al., 2001):

Die Inkubationszeit – also der Zeitraum von der Ansteckung bis zu messbaren bzw. nachweisbaren Anzeichen der Erkrankung – beträgt zwischen einem und sechs Monaten. Sehr typisch für den Krankheitsverlauf ist zunächst, dass etwa drei Viertel der Patienten anfänglich überhaupt keine Symptome oder Krankheitsanzeichen aufweisen. Und selbst wenn Symptome

auftreten, handelt es sich meist um recht unspezifische Anzeichen wie zum Beispiel Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder Übelkeit. Von allen Patienten, die nach der Ansteckung eine so genannte „akute Hepatitis C“ entwickeln, heilen ca. 20% die Infektion spontan aus. Umgekehrt bedeutet dies, dass die Hepatitis-C-Infektion bei ca. 80% aller Patienten chronisch wird (Häussinger et al., 2001; Wiese et al., 2000). Von einem chronischen Verlauf der Erkrankung spricht man, wenn das Erbgut des Virus über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten im Blut des Patienten nachweisbar bleibt. Für diesen Fall finden sich typischerweise zunächst nur leicht erhöhte Leberwerte im Blut (GOT; GPT, AP und Gamma-GT).

Langzeitstudien bzw. entsprechende naturalistische Langzeitbeobachtungen haben gezeigt, dass ungefähr bei einem Drittel der Patienten – auch ohne Behandlung – ein milder Krankheitsverlauf zu verzeichnen ist. Bei einem weiteren Drittel liegt ein mittlerer Schweregrad vor, und bei ca. 30 bis 33% ist eine schwere chronische Entzündung das Resultat der Infektion mit dem HCV-Virus. Als sicheres Kriterium für den jeweiligen Schweregrad der Entzündung mit entsprechendem Leberumbau gilt die Begutachtung bzw. die Diagnose auf der Basis einer Leberpunktion – die histologische Befundung einer Leberbiopsie kann also genau anzeigen, inwieweit ein evtl. fibrotischer oder gar zirrhotischer Umbau des Lebergewebes bereits vorhanden ist.

Diese Patienten entwickeln dann im längerfristigen Verlauf (Größenordnung 20-30 Jahre) eine Leberzirrhose. Beschleunigt wird dieser Prozess durch inzwischen gut bekannte zusätzliche Faktoren, z.B. durch ein höheres Lebensalter oder gleichzeitig bestehende Koinfektionen mit HIV oder dem HBV-Virus.

Alle Patienten mit einer HCV-bedingten Leberzirrhose weisen wiederum ein stark erhöhtes Risiko auf, ein primäres Leberzellkarzinom oder auch hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln: Die Inzidenzrate liegt bei diesen Patienten bei ungefähr 1 bis 5% pro Jahr (Salomon et al., 2002).

Auch wenn man die möglichen Folgen der Erkrankung über das individuelle Risiko der Patienten hinaus von epidemiologischer Sicht her beleuchtet, wird das Gefahrenpotential der chronischen Hepatitis-C-Infektion nochmals ganz besonders deutlich: In industrialisierten Ländern, d.h. beispielsweise auch bei uns in Deutschland, lassen sich ungefähr 20% aller akuten Leberentzündungen, über 40% aller Zirrhosen, bis zu 85% der chronischen Leberentzündungen und darüber hinaus ungefähr 60% aller Leberzelltumore auf eine Infektion mit dem HCV-Virus zurückführen (EASL, 1999).

Die chronische Hepatitis-C-Infektion kann zusätzlich mit einer ganzen Reihe anderer

Erkrankungen bzw. Symptome assoziiert sein. Diese durch die HCV-Infektion ausgelösten Krankheitserscheinungen außerhalb der Leber bezeichnet man als so genannte „extrahepatische Manifestationen“. Kurz zusammengefasst gehören zu den wichtigsten extrahepatischen Manifestationen dieser Erkrankung Arthritis/Gelenkschmerzen, Hautveränderungen, Kryoglobulinämie (Veränderungen der Körpereiwieße bei Kälte) und Immunthyreopathien.

### **2.2.5 Zur Prävention der chronischen Hepatitis-C-Infektion**

Wie weiter oben bereits angedeutet, besteht aktuell keine Möglichkeit, gegen diese Infektionskrankheit zu impfen – es besteht bis heute noch kein wirksames und zuverlässiges Impfpräparat. Jedoch spielt die Impfung gegen die Virushepatitiden A und B eine wichtige Rolle, um bei HCV-Infizierten von vornherein zu vermeiden, dass entsprechende Koinfektionen zu schwereren und schneller progredienten Krankheitsverläufen führen. Weiterhin ist bekannt, dass auch dann keine Immunität erreicht wird, wenn die Erkrankung ausheilt.

Der Fokus der Prävention der HCV-Infektion besteht demnach also ganz eindeutig in der Expositionsprophylaxe. Von ganz besonderer Bedeutung ist die Vermeidung von HCV-Infektionen, die auf Bluttransfusionen zurückzuführen sind. Zu den geeigneten Maßnahmen zählen hierbei sowohl eine sorgfältige Spenderauswahl als auch eine konsequente Testung aller Spenden auf Hepatitis-C-Antikörper *und* HCV-RNS. Aufgrund dieser Vorkehrungen wird in Deutschland das derzeit aktuelle Infektionsrisiko im Zusammenhang mit der Übertragung von Blut oder Blutprodukten auf geringer als 1 pro 1.000.000 geschätzt. Für im medizinischen Bereich tätige Personen gilt vor allem die Berücksichtigung und Einhaltung spezieller, geeigneter und angemessener Hygienemaßnahmen. Darüber hinaus wird versucht, z.B. mit Informations- und Aufklärungskampagnen für bestimmte Risikogruppen (insbesondere i.v.-Drogenkonsumenten) zum Thema besonderer Infektionsrisiken (Spritzentausch, Teilen der Dosis) die Neuinfektionsrate zu verringern.

### 2.3 Literatur

- Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E (1997). Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: Correlation with clinical and virological parameters. *Journal of Hepatology* 26: 484-491.
- Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T (1994). Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *New England Journal of Medicine* 331: 1607-1611.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
- Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M (1997). High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *Journal of Hepatology* 26: 794-797.
- EASL (1999). Proceedings of the European Association of the Liver International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, France, 26-27 February. *Journal of Hepatology* 31.
- Flora K, Schiele M, Benner K, et al. (1996). An outbreak of acute hepatitis C among recipients of intravenous immunoglobulin. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 76: 160-162.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-212.
- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. (2000). The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 355: 887-891.
- Grayson ML, Braniff KM, Bowden DS, Turnidge JD (1995). Breastfeeding and the risk of vertical transmission of hepatitis C virus. *Medical Journal of Australia* 163: 107.
- Häussinger D, Niederau C (2001). *Hepatitis C*. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag.
- Heathcote J, Main J (2005). Treatment of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 223-235.
- Heinz F, Collett M, Purcell RH (2000). In: van Regenmortel MHV, Fauguet CM, Bishop DHL, eds. *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Academic Press: 867-878.
- Hoofnagle JH (2002). Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 36: S21-S29.



- Kelen GD, Green GB, Purcell RH, et al. (1992). Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. *New England Journal of Medicine* 326: 1399-1404.
- Kim AI, Saab S (2005). Treatment of hepatitis C. *American Journal of Medicine* 118: 808-815.
- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. (1990). Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. (1995). Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *Journal of Pediatrics* 126: 589-591.
- Lindenbach B, Rice C (2006). Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knipe D, Howley P, eds. *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 991-1125.
- McHutchison JG, Bacon BR (2005). Chronic hepatitis C: An age wave of disease burden. *American Journal of Managed Care* 11: S286-S295; quiz S307-S311.
- Ogasawara S, Kage M, Kosai K, Shimamatsu K, Kojiro M (1993). Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet* 341: 561.
- Price S, Goyette J (2003). Role of the psychiatrist in the care of patients with hepatitis C and HIV/AIDS. *Psychiatric Quarterly* 74: 261-276.
- Ross RS, Viazov S, Gross T, Hofmann F, Seipp HM, Roggendorf M (2000a). Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *New England Journal of Medicine* 343: 1851-1854.
- Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M (2000b). Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: Shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *Journal of Medical Virology* 60: 122-125.
- Ross RS, Viazov S, Thormahlen M, et al. (2002). Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: Results of a 7-year retrospective investigation. *Archives of Internal Medicine* 162: 805-810.
- Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ (2002). Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *American Journal of Epidemiology* 156: 761-773.

- Sandler SG, Yu H, Rassai N (2003). Risks of blood transfusion and their prevention. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 1: 307-313.
- Schäfer A, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR (2005). Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 17: 1387-1394.
- Seed CR, Kiely P, Keller AJ (2005). Residual risk of transfusion transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and human T lymphotropic virus. *Internal Medicine Journal* 35: 592-598.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infectious Diseases* 5: 558-567.
- Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. (2005). Mother to child transmission of hepatitis C virus: Rate of infection and risk factors. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 37: 350-353.
- Terrault NA (2002). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 36: S99-S105.
- Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U (2000). Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. *Hepatology* 32: 91-96.

---

**3. Methodological approaches in the assessment of interferon-  
alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C  
– a critical review –**

### **3.1 Abstract**

In recent years, research on interferon-(IFN)-induced depressive symptoms in antivirally treated patients suffering from chronic hepatitis C (CHC) has considerably intensified. Profound scientific knowledge of this complication is of great relevance with regard to adherence, compliance, and premature therapy discontinuation.

Presently, there is considerable variability of both, the frequency and extent of IFN-induced depression reported in different cohorts of patients.

The aim of the presented study was to systematically review recent literature of research within this field; and particularly (1) to identify to what extent methodological bias contributed to inconsistent results in different studies, (2) to critically appraise methods and results of studies published so far, and (3) to suggest directions for future work, especially with respect to alternative and improved methodological approaches.

The results of this critical review suggest that the variability of findings seem to be largely due to different study populations, treatment regimens, methodological approaches, and sometimes arbitrary or at least poorly defined choice of screening instruments for depression, particularly criteria for clinically relevant depression (cut-off criteria).

Study designs and methodological approaches to investigate IFN-alfa-induced depression in patients with CHC have been incoherent. Future research in this field needs agreement on the use of standardized assessment of IFN-induced depression in CHC. Furthermore, objective criteria and guidelines for the treatment of IFN-induced depression in these patients are needed in clinical practice.

Keywords: interferon, depression, hepatitis C, methodological approaches, psychometric instruments

### **Abbreviations**

<b>BDI</b>	Beck Depression Inventory
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
<b>CHC</b>	Chronic Hepatitis C
<b>CLDQ</b>	Chronic Liver Disease Questionnaire
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>HADS</b>	Hospital Anxiety and Depression Scale
<b>HAM-D</b>	Hamilton Rating Scale for Depression
<b>HCV</b>	Hepatitis C Virus
<b>IFN</b>	Interferon
<b>MADRS</b>	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
<b>MDD</b>	Major Depressive Disorder (DSM-IV criteria)
<b>PEG</b>	Polyethylene Glycol
<b>RSCL</b>	Rotterdam Symptom Checklist
<b>SCID</b>	The Structured Interview for DSM-III R
<b>SCL-90-R</b>	Symptom Checklist 90 Items Revised
<b>SF-36</b>	Short-Form 36 Health Survey
<b>SSRI</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
<b>SVR</b>	Sustained Virological Response
<b>ZSRDS</b>	Zung Self-Rating Depression Scale

### **3.2 Introduction**

Chronic hepatitis C (CHC) is a common blood-borne viral infection with an estimated worldwide prevalence rate of 2.2 to 3%, i.e. approximately 130 to 170 million infected individuals (Heathcote et al., 2005; Price et al., 2003). Geographically, hepatitis C virus (HCV) prevalence rates vary widely with comparably low rates in Western Europe (e.g. 0.6% in Germany) and North America (1.8% in the US) and markedly higher rates, e.g., in developing countries (e.g. 4% in Pakistan and 5.3% in Africa; Shepard et al., 2005). Highest HCV seroprevalence, up to 20% in some areas, has been reported for Egypt (Frank et al., 2000).

Compared with the general population, HCV infection rates are significantly increased in certain risk groups such as persons with mental illness (6-30%) or injection drug users (up to 98%; Diamantis et al., 1997; Dinwiddie et al., 2003).

The current standard treatment for CHC consists of pegylated interferon (IFN) alfa (given subcutaneously once weekly) in combination with oral ribavirin (given daily). Sustained virological response (SVR) is achieved in 40-80% of patients (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). Despite this considerable success and continuous increase in SVR rates over the last decade due to the introduction of ribavirin and pegylated formulations of IFN alfa, the profile of side effects of IFN alfa-based therapies represents a major problem (Fried et al., 2002; Kraus et al., 2005b; Loftis et al., 2004a):

Interferons are a class of cytokines produced by human blood cells which have antiviral, immunomodulatory, and antiproliferative properties. They are associated with a number of adverse effects such as irritability, insomnia, fatigue, and loss of appetite. Furthermore, an influenza-like syndrome associated with IFN alfa therapy is well known (e.g. fever, malaise, chills, anorexia, and myalgias; Angelino et al., 2005; Loftis et al., 2004a; Valentine et al., 2005). Moreover, psychopathological symptoms, especially depression (including suicidal ideation and suicide attempts in some cases), are among the most commonly reported adverse effects of the therapeutic use of IFN alfa that may lead to therapy discontinuation, and, respectively, the additional use of antidepressant or other psychopharmacological drugs (Angelino et al., 2005; Kraus et al., 2003; Loftis et al., 2004a; Malek-Ahmadi, 2001; Scalori et al., 2005; Valentine et al., 2005; Zdilar et al., 2000).

Of note, psychopathological symptoms (depression, reduced quality of life) are to some extent associated with HCV infection even in the absence of current IFN-based antiviral therapy,

which might be due to e.g. direct HCV neurotoxicity (Angelino et al., 2005; Foster et al., 1998; Kraus et al., 2000).

During antiviral treatment of CHC, IFN-associated depression may lead to reduced compliance or adherence and even end up in premature termination of IFN therapy, e.g. in the case of acute suicidal ideation (Malek-Ahmadi, 2001).

Reported rates of psychiatric symptoms and particularly depression vary widely across studies. For instance, the reported incidence rates of IFN-induced “psychiatric side effects” range from 15 to 60% (Musselman et al., 2001; Pariente et al., 1999). There have even been studies reporting no significant association between IFN alfa administration and the occurrence of depressive symptoms (Mulder et al., 2000).

This broad range and enormous variability of results might be due to variation in methodological approaches including the use of assessment instruments for monitoring depression (Loftis et al., 2004a). Moreover, the evaluation of psychiatric and particularly depressive symptoms were frequently only a secondary endpoint of scientific studies or a “by-product” of large licensing studies (Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2001; McHutchison et al., 1998). The latter point has only been addressed sporadically in recent literature (Kraus et al., 2003; Loftis et al., 2004a).

The aim of this work was to review current information concerning frequency and quality of depressive symptoms in patients with chronic HCV infection and IFN-based antiviral treatment. Specifically, we focused on evaluation of study methods, in particular assessment instruments and study designs.

### 3.3 Methods

A comprehensive PubMed database search was performed focussing on studies dealing with the assessment of IFN-associated depression or depressive symptoms in chronic HCV infection. The following search keywords were used: *depression*, *interferon*, and *HCV/hepatitis C*. Cytokines other than IFN alfa (e.g. IFN beta, IFN gamma) as well as other diseases (e.g. cancer) are not included in this review.

Studies published since 1990 and up to the year 2006 (up through March 31 2006) in this field were included with only one exception – an important pilot study published in 1987 (Renault et al., 1987). The focus of the descriptive analysis was aimed at recent work published during the past 5 years, because we intended to update information from previous review studies that were not, however, focussing on methodological approaches (Fried, 2002; Loftis et al., 2004a; Russo et al., 2003; Zdilar et al., 2000).

**Table 3.1** provides an overview of the most important (inclusion and exclusion) criteria for the consideration of original articles. IFN-alfa-induced depression had to represent at least a secondary endpoint, and the methodological background needed to be described in detail. In particular, the applied psychometric instruments/depression criteria, choice of instruments, and the study design with respect to the assessment of depressive symptoms or depression had to be explained. Only articles published in English were considered. Moreover, studies needed to include a minimum sample size of N=10 patients, longitudinal study design (repeated measures design: at least one evaluation time point before and one during IFN treatment), and a detailed description of psychometric instruments. Studies presented only in abstracts, letters to the editor, editorials, surveys, or reviews were excluded from this review. The selection process describing the different steps from the first PubMed data base search to the final list of discussed original publications is shown in **Figure 3.1**.



**Table 3.1**

Consideration criteria for original articles dealing with IFN-alfa-induced depression in chronic hepatitis C (Preselection by literature database search using the keywords: *depression, interferon, HCV, and hepatitis C*)

**Content-related and methodological criteria for the inclusion of original articles (in the article's discussion)**

- Interferon-alfa-induced/interferon-alfa-associated depression as primary or at least secondary study endpoint
- Publishing period between 1990 and 2006 (March 31)
- Articles published in English
- Detailed description of methods and methodological background (psychometric assessment instruments / depression criteria and study design)
- Sample size  $\geq 10$
- Longitudinal/repeated-measures study design (at least one evaluation time point prior to and one during IFN treatment)

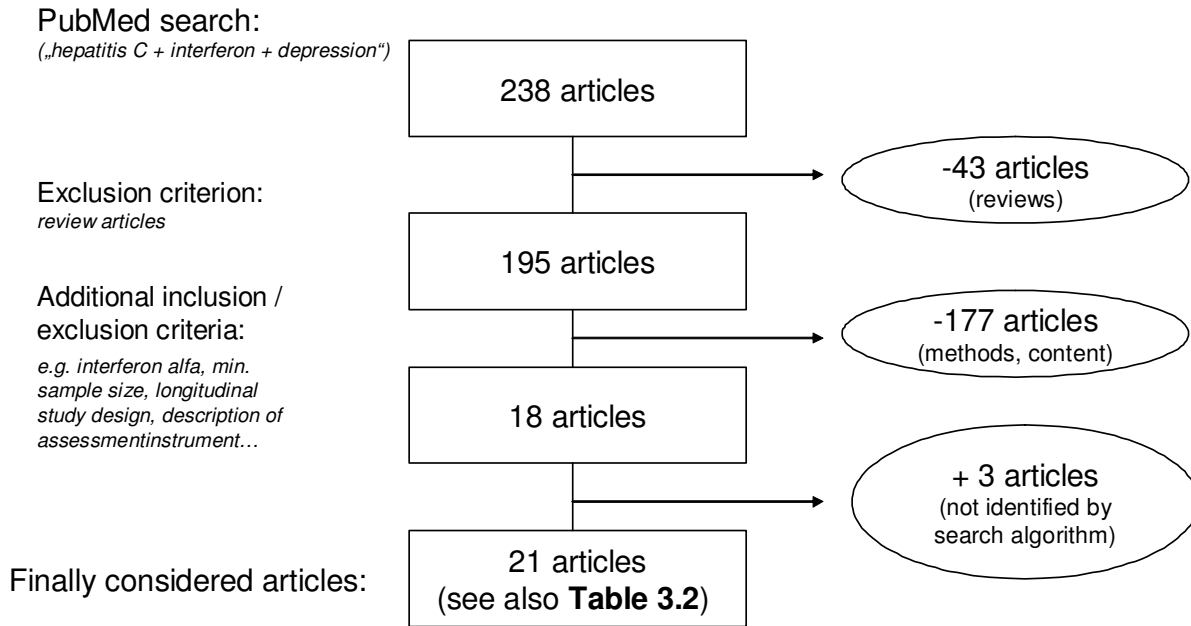
**Exclusion criteria**

- Patients treated with IFN alfa for diseases other than chronic hepatitis C (e.g. malignant melanoma)
- Patients treated with cytokines other than interferon alfa (e.g. interferon beta, interferon gamma)

**Figure 3.1**

Selection process of finally considered original articles

**Flow diagram – selection process of considered articles  
(PubMed database search, March 31 2006)**



The final list of hits was compared with search results from other, already published (review) articles focussing on similar subjects (Angelino et al., 2005; Fried, 2002; Loftis et al., 2004a; Russo et al., 2003; Valentine et al., 2005; Zdilar et al., 2000). So, publications referenced elsewhere but not identified by the PubMed database query were also included if they fulfilled the remaining inclusion criteria.

The final list of included studies (**Table 3.2**) was analyzed using descriptive procedures focussing on methodological and design-related parameters such as rating instruments for interferon-related depression, cut-off scores chosen for clinically relevant depression, and the study design. Although this review does not primarily consider risk factors for interferon-associated depression, some of these shall be discussed later in the context of high variability of reported incidence rates. Finally, the incidence and extent of interferon-associated depressive symptoms were evaluated.

It should be noted that no sophisticated meta-analytical statistical methods are used in this paper, because it would not have been possible to compare results across studies on the basis of techniques of inferential statistics.

**Table 3.2**

Psychometric assessment of depression in patients with chronic hepatitis C receiving antiviral IFN alfa treatment

(Listing criteria: prospective studies with at least 10 patients, longitudinal approach with at least 2 time points, use of well-validated psychometric instruments)

Reference (authors, publishing year)	N (sample size)	Assessment: Psychometric instrument(s)	Findings, frequency of IFN-induced depression	Methodological approach	Comments
Renault et al. (1987)	58	SCL-90, Interview	17% with neuropsychiatric symptoms, 5% depressive symptoms	Prospective, longitudinal study, psychiatric adverse events as main objective of the study	Heterogeneous study sample ("chronic viral hepatitis"), HCV virus not yet identified in 1987  Monotherapy with standard IFN alfa
Hunt et al. (1997)	26	HADS, BDI	20% of patients with mild IFN-induced depression (moderate to severe: 12%; according to BDI)	Prospective, longitudinal study, psychiatric adverse events as main objective of the study	HCV patients  Monotherapy with standard IFN alfa
McHutchison et al. (1998)	912	Doctor assessment  Patient reports	Monotherapy: 37% with IFN-induced depression  Combination therapy: 36% with IFN-induced depression	Prospective study, licensing trial, assessment of IFN-induced depression not among the main study objectives	HCV patients  Mono- and combination therapy (IFN+ribavirin)
Malaguarnera et al. (1998)	96	ZSRDS	Significant increase in depression scores; no significant change in untreated controls	Prospective study, psychiatric adverse events as main objective of the study	HCV patients  4 groups with IFN monotherapy
Davis et al. (1998)	345	doctor assessment	Depressed mood in 11% (monotherapy) and 16% (combination therapy), respectively	Prospective study, licensing trial, assessment of IFN-induced depression not among the main study objectives	HCV patients  2 groups: IFN+ribavirin vs. IFN+placebo

**Table 3.2 – continued**

Miyaoka et al. (1999)	66	HAM-D DSM-III R	44% cumulative depression rate (period of six months) with respect to newly developed depression	Prospective, longitudinal study, assessment of psychiatric side effects as main study goal	HCV patients  IFN alfa monotherapy
Pariante et al. (1999)	50	DSM-III R SCID	20% with mild to severe depression	Prospective study, descriptive assessment of psychiatric side effects not major study objective	HCV patients  IFN alfa monotherapy
Scalori et al. (2000)	67	MMPI research interview	24.1% depressed after 3 months of IFN therapy	Prospective study, prediction of IFN-induced depression as major study aim	Patients with viral chronic active liver disease (heterogeneous study sample)
Mulder et al. (2000)	63	SCL-90-R SCID	No new diagnosis of MDD during IFN treatment, no suicide (attempt)	Prospective, longitudinal study; assessment of psychiatric symptoms as primary study aim	Patients with chronic hepatitis C  IFN alfa monotherapy
Bernstein et al. (2002)	448	BDI	33.7% of patients with mild to severe IFN-induced depression	Pooled secondary analysis of n=1,441 HCV patients  Depression assessment no major study goal	HCV patients  Combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin
Hauser et al. (2002)	39	BDI SCID	33% with newly developed MDD during IFN therapy	Prospective, longitudinal study. Treatment of IFN-induced depression as major study objective	HCV patients  Combination therapy with standard IFN alfa and ribavirin
Bonaccorso et al. (2002)	30	MADRS DSM-IV criteria	Statistically significant increase in depression scores; 40.7% with MDD on interferon therapy	Prospective, longitudinal study	HCV patients  IFN alfa monotherapy
Castera et al. (2002)	33	MADRS DSM-III-R criteria	Significant increase in MADRS scores after 12 weeks, 24% developed depressive symptoms (MDD: 12%)	Prospective longitudinal study, letter, data not completely new at publication date	HCV patients  IFN alfa monotherapy

**Table 3.2 – continued**

Kraus et al. (2003)	104	HADS SCL-90 research interview	Significant increases in depression and anger/hostility; cumulative frequency (depression, anxiety, or anger/hostility) 57.7% as compared with 22.5% before therapy	Prospective longitudinal study design; assessment of depression as primary study objective	HCV patients  Treatment with standard IFN alfa (+/- ribavirin)  Reference group (n=20) w/o interferon treatment
Horikawa et al. (2003)	99	HAM-D SCID DSM-IV criteria	Major depressive disorder occurred in 23.2% of patients (during IFN therapy)	Prospective, longitudinal study – designed to assess IFN- induced depression and predictive factors	HCV patients  IFN alfa monotherapy
Schäfer et al. (2003)	81	DSM-IV criteria	Major depressive disorder newly occurred in 16% of patients; total MDD rate on IFN treatment: 25.9%	Prospective, longitudinal study – designed to assess adherence and IFN- induced mental side effects	HCV patients  Combination with standard IFN alfa and ribavirin
Kraus et al. (2005b)	98	HADS SCL-90	No significant difference between subgroups with pegylated / standard interferon (33.3-40% with clinically relevant depression)	Prospective, longitudinal study design; comparison of standard and pegylated IFN formulations	HCV patients  Combination therapy with (peg-) interferon and ribavirin
Wichers et al. (2005)	16	DSM-IV criteria MADRS	Significant increase in depression scores (maximum at wk 8 of treatment)	Prospective, longitudinal study design; assessment of risk factors for IFN- induced depression	HCV patients  Combination therapy with (peg-) interferon and ribavirin
Reichenberg et al. (2005)	50	CES-D	“Possible MDD” in 82% of IFN-treated HCV patients	Prospective longitudinal study; assessment of both IFN-induced depression and cognitive impairment	HCV patients  Combination therapy with peginterferon and ribavirin
Scalori et al. (2005)	185	MMPI / (depression scale)	17% of patients with IFN-induced “psychiatric disorder”	Prospective longitudinal study design; test of suitability of MMPI, evaluation of efficacy of antidepressant treatment	HCV patients  Combination treatment with standard IFN alfa and ribavirin
Dan et al. (2006)	271	CES-D SF-36 CLDQ	Significant increase in CES-D scores (no rates given concerning clinically relevant depression)	Prospective longitudinal study, main target variables: HRQL (SF- 36), disease-specific symptoms and depression	HCV patients  Combination therapy with pegylated IFN alfa and ribavirin

## 3.4 Results

### 3.4.1 Results from the literature database research

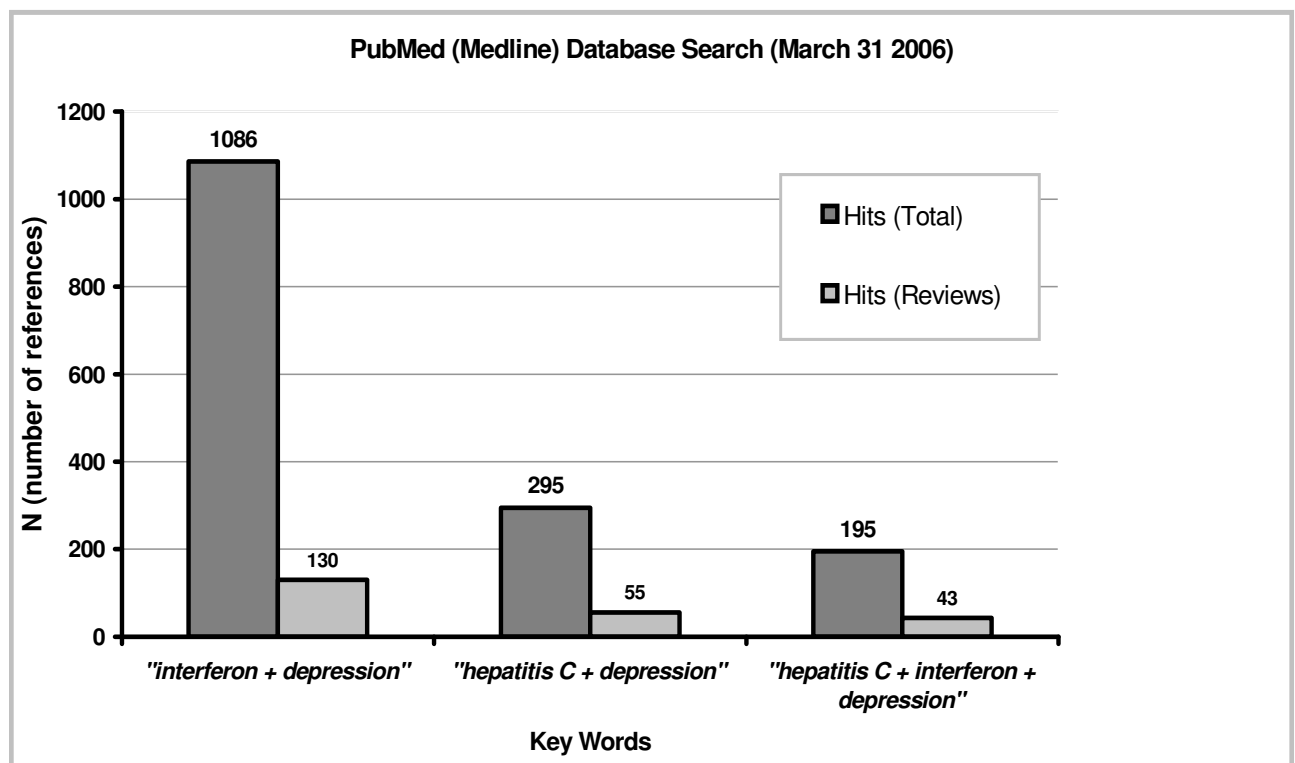
**Figure 3.2** gives an overview of the number of references provided by the PubMed/Medline database search depending on the respective choice of keywords.

Beyond these absolute numbers, **Figure 3.3** additionally demonstrates that there has been an exponential increase in publications on the subject of IFN-associated depression in HCV (**Figure 3.3a**). The database search revealed that the number of papers published in this field of research has risen over the last decade to an enormous amount (1086 hits in total for “interferon + depression”, **Figure 3.3b**). Even when a narrower definition of the subject (“interferon + depression + hepatitis C”) was used, there were still a total of 195 papers (including 43 reviews) selected by the search algorithm, representing the starting point for the subsequent article selection (**Figure 3.1, Figure 3.2, Figure 3.3a**).

On the other hand, only a small fraction of the articles could be used for a more thorough descriptive analysis. As we intended to systematically compare scientific approaches across studies, we had to exclude all papers that did not provide the necessary background information or did not meet the previously defined methodological standards (see above). Thereby, we finally reduced the list to 21 original papers dealing with the assessment (and quantification) of IFN-induced depression in chronic hepatitis C in **Table 3.2**.

**Figure 3.2**

Results from the PubMed / Medline database searches – absolute number of provided hits depending on the included keywords (first study identified by “hepatitis C + interferon + depression” [right column] was published in 1991; deadline: March 31, 2006)

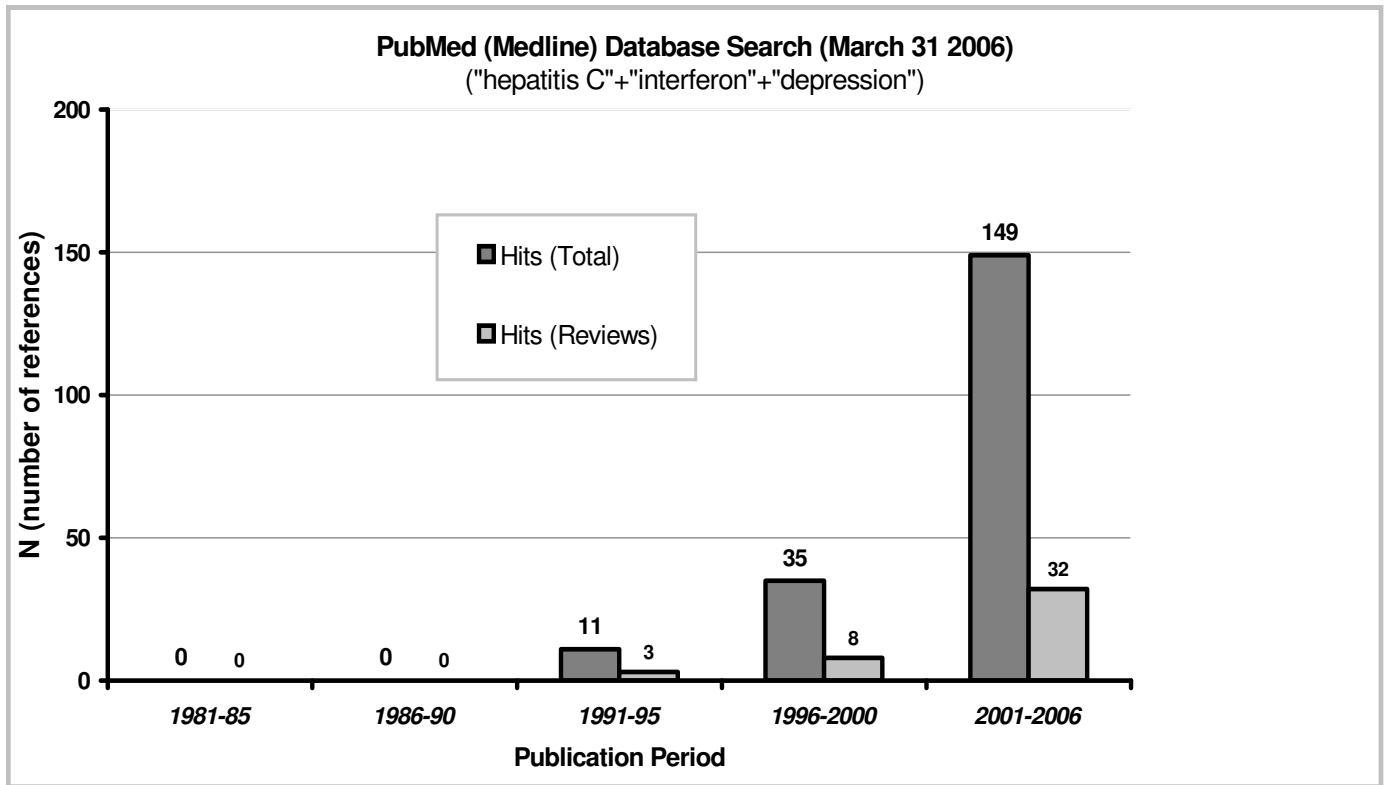




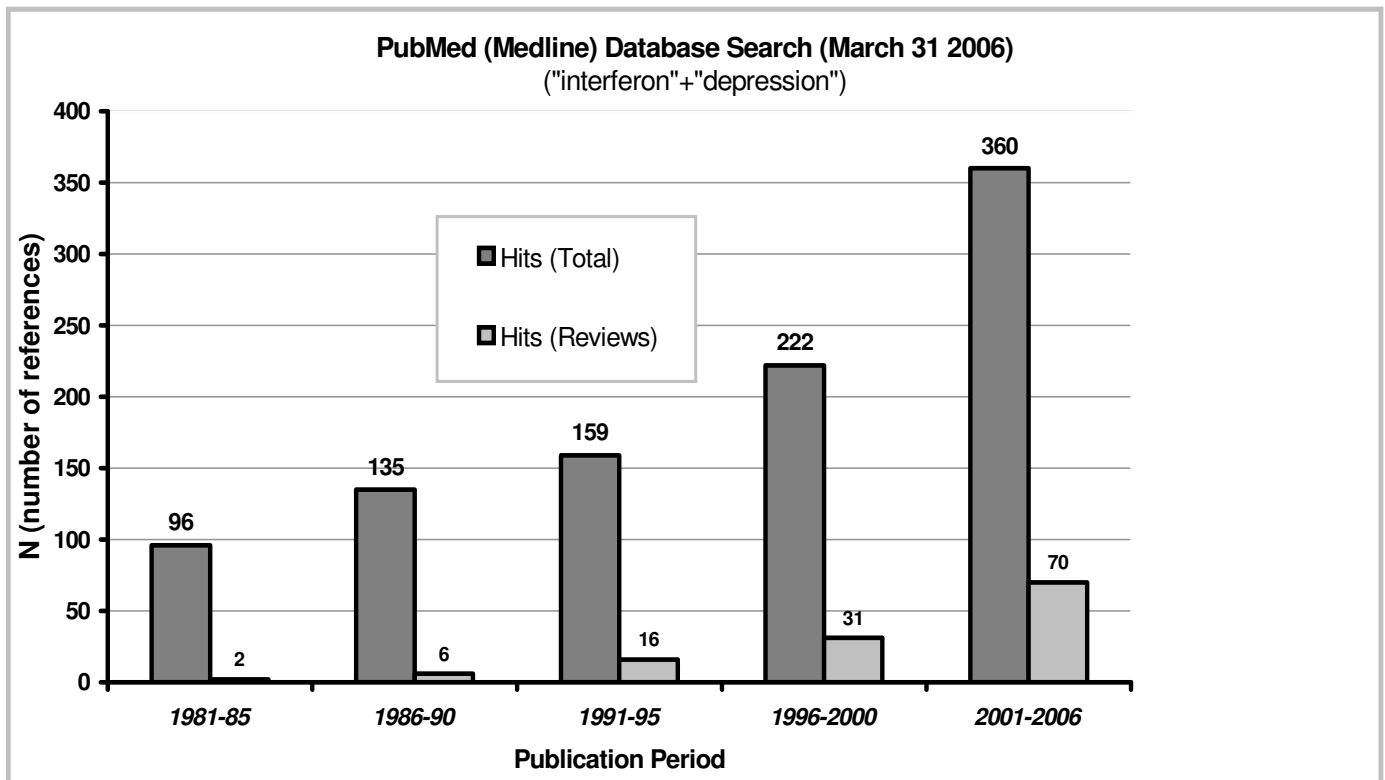
**Figure 3.3**

Results from the PubMed/Medline database searches – absolute number of yielded hits depending on the included keywords and the publishing date (deadline: March 31, 2006)

a)



b)



### **3.4.2 IFN alfa and depression in patients with chronic hepatitis C – prevalence, phenomenology, and clinical presentation**

There is agreement that the administration of IFN alfa leads to “IFN-induced depression” in a significant portion of antivirally treated HCV patients. The strength of this association is, however, not clear, and rates of IFN-induced depression range from 0% (Mulder et al., 2000) to more than 40% (Bonaccorso et al., 2002; Kraus et al., 2005b; Kraus et al., 2003; Loftis et al., 2004a; Valentine et al., 2005), with some reported depression rates even markedly exceeding 50% of all treated patients (Reichenberg et al., 2005). **Table 3.2** lists important studies dealing with the assessment of IFN-induced depression, demonstrating the above mentioned wide variability of reported incidence rates (column “findings”).

There is also agreement that IFN-induced symptoms are – according to the vast majority of studies – transient and reversible shortly after termination of IFN therapy (Kraus et al., 2003; Kraus et al., 2005b). Reports of exceptions are rare and refer to single cases of persisting or worsening of depression. Even suicide attempts following withdrawal from IFN alfa therapy have been reported (Janssen et al., 1994; Nickel et al., 2005; Rifflet et al., 1998). As far as timing and time course of IFN-induced depression is concerned, many authors state that neurovegetative symptoms (e.g. fatigue, psychomotor slowing, changes in sleep and appetite) tend to occur early in treatment and persist, whereas more depression-specific symptoms (e.g. loss of interest or pleasure, depressed mood) develop markedly later during therapy (Capuron et al., 2002; Wichers et al., 2005). However, this cannot be considered a general rule, because there is increasing evidence that IFN-induced depression may also occur early, already after 4 weeks of antiviral treatment in some cases (Kraus et al., 2003; Miyaoka et al., 1999).

Several authors also report the induction of manic symptoms by IFN alfa administration (Constant et al., 2005). As irritability is a common adverse neuropsychiatric effect of IFN alfa (Kraus et al., 2003; Raison et al., 2005b), it is not too surprising that several studies confirm that IFN alfa also has the potential of inducing mania (Constant et al., 2005; Strite et al., 1997).

### **3.4.3 High variability of reported rates of IFN-induced depression – confounding factors**

Reported incidence rates of IFN-induced depression vary widely across studies. This

variability might be due to various confounding factors.

First, there is increasing evidence, that incidence and extent of IFN-induced depression are both significantly affected by *dose* and *duration* of IFN therapy. Generally, the risk of IFN-induced depression increases with higher doses and longer duration of therapy (Valentine et al., 2005).

Second, the identification of (pretherapeutic) risk factors of IFN-induced depression has been so far inconclusive and partially contradictory. Nevertheless, data from several studies suggest that the presence and severity of depressive symptoms at the onset of antiviral treatment are of predictive value for the subsequent development of mood disorders (Capuron et al., 1999; Dieperink et al., 2003; Hauser et al., 2002; Raison et al., 2005a). Therefore, one may speculate that studies with varying incidences of *pretherapeutic depression* produce different outcomes with respect to therapy-associated depressive symptoms.

Third, another source of variation across studies may be represented by variably composed *study samples* (e.g. different proportions of former intravenous drug abusers; varying comorbidities; differences in age, gender and stage of liver disease; differently composed samples with respect to body weight and genetic vulnerabilities to developing [IFN-induced] depression) as well as different *regimens* (IFN monotherapy vs. combination therapy with ribavirin, standard vs. pegylated formulations of IFN alfa). However, as mentioned above, we do not expect the latter point to exert a pronounced impact on the incidence or extent of IFN-associated depression in HCV patients (Kraus et al., 2005b; Loftis et al., 2004a).

Finally, different *methodological approaches* of assessing IFN-induced neuropsychiatric side effects may be responsible for varying results in incidence rates and severity of IFN-induced depression. These approaches refer to, e.g., the choice of applied psychometric instruments and study design and will be discussed in detail in the next paragraph.

#### **3.4.4 Different methodological approaches for the assessment of interferon-induced depression and their potential impact on observed incidence rates**

##### a) Study design

Rates of IFN alfa-induced depression are usually higher in studies that examine mood disorders and corresponding psychopathological symptoms as a primary study endpoint (**Table 3.2:** Reichenberg et al., 2005; Bonaccorso et al.). These studies are usually based on prospective study designs and use depression-specific psychometric instruments. Depression

is evaluated as a complex syndrome (including neurovegetative symptoms) and/or depression-specific screening instruments are exploited (Bonaccorso et al., 2002; Kraus et al., 2005b; Kraus et al., 2003; Reichenberg et al., 2005).

In contrast, rates are lower in studies that assessed depression rates retrospectively – especially if the evaluation represents only a part or “by-product” of a general screening for IFN-induced adverse events (Raison et al., 2005b). This may in part explain the comparably low depression rates reported in early studies in which depression was defined as a single symptom based on patient self-reports during a broad screening for IFN-associated side effects (see **Table 3.2**; Davis et al., 1989; McHutchison et al., 1998; Renault et al., 1987).

Interestingly, observed rates of IFN-linked depression appear higher in more recent studies – even when depression represents only a minor aspect of the general screening for adverse events. This tendency may reflect the currently more pronounced awareness of the depression risk in this patient population (Davis et al., 1998; Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004, Manns et al., 2001). It should be noted as well in this context that the effects of less pronounced awareness and the use of categorical approaches might be associated to some extent in older studies.

To summarize, there are four main factors that lead to higher observed depression rates: depression as the main study focus, a prospective study design, depression-specific psychometric instruments, and, finally, the increasing awareness in recent years with respect to the problem of IFN-induced depression.

#### b) Definition of depression – categorical vs. symptomatic approaches

Another important consideration in the assessment of IFN-induced depression is its exact definition.

There are different forms of operationalizations of IFN-induced “depression” in the studies reviewed (**Table 3.2**). Basically, we have to distinguish between categorical approaches (e.g. the multidimensional DSM-IV [**Table 3.3**] criteria with a possible dichotomous diagnosis of Major Depressive Disorder [MDD] or, e.g., non-standardized doctor-assessments) on the one hand and, on the other, symptomatic (scale-based) approaches as far as assessing the extent of depressive symptoms. In parallel, there are self-assessment questionnaires (continuous depression scales) that provide additional cut-off scores for MDD diagnosis (e.g. ZSRDS, BDI) – this combinatory consideration is, however, only of minor importance in the present review.

From the listed studies in **Table 3.2**, we can derive that “earlier studies” (Renault et al., 1987; McHutchison et al., 1998) more frequently and primarily relied on categorical approaches such as DSM criteria (**Table 3.3**) or doctor-assessments. Most studies published thereafter – the vast majority (15 of 21) of the listed studies – included at least one psychometric instrument assessing the extent of depressive symptomatology.

Usually, observed incidence rates are lower when a categorical approach (strict DSM criteria for major depressive disorder) is chosen (Castera et al., 2002): For example, there are patients that develop clinically meaningful depressive symptoms according to self assessment questionnaires without meeting the full DSM-IV criteria for major depression (Capuron et al., 2002). The discrepancy between the described approaches becomes obvious for instance the study by Castera et al. (Castera et al., 2002) with incidence rates of 24% (MADRS scores) versus 12% (MDD according to DSM-III-R criteria)

Consequently, one can conclude that studies using major depressive disorder as the main or exclusive criterion for the occurrence of IFN-induced depression may under-estimate clinically relevant depressive symptoms linked to antiviral treatment in CHC (e.g. Horikawa et al. 2003).

c) Association between varying depression rates and types of psychometric instruments: self-report questionnaires vs. clinical rating lists, clinical diagnostic interviews, and other interviews

The studies listed in **Table 3.2** have included written self-report measures, clinical ratings or clinical interviews, or a combination of these approaches. The majority of the cited studies (14 of 21) have included at least one self-report questionnaire. Strengths of these written self-rating scales (e.g. **HADS** – Hospital Anxiety and Depression Scale by Zigmond et al., 1983; **ZSRDS** – Zung Self-rating Depression Scale by Zung et al., 1965; **BDI** – Beck Depression Inventory by Beck et al., 1961; **CES-D** – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale by Radloff, 1977) include ease of administration which is important for screening purposes, facilitation of scoring (also by individuals without extensive training), and time-saving administration. Concerning study results, self-rating scales are usually suitable for use in a repeated measures design, and helpful assessing the extent of depressive symptoms – as opposed to diagnostic criteria or categories. On the other hand, there are also limitations of written self-report measures such as questionnaires. First, they assess and quantitate depressive symptomatology but they are not able to provide valid diagnoses. Moreover, these instruments are limited by a lack of clear criteria and a tendency towards “over-diagnosis”,

i.e. a potentially high percentage of false positive results. Consequently, studies reporting the highest depression rates were largely based on written self-report scales (**Table 3.2**: e.g. Kraus et al. 2003, Kraus et al. 2005b, and Reichenberg et al. 2005).

d) Association between varying depression rates and the choice of specific self report questionnaires – the role of specific item pools

**Table 3.2** demonstrates that numerous self-assessment instruments have been used to assess depression during IFN treatment in CHC. It should be noted, however, that none of these instruments (see above) has been designed or validated for the use in this special context (HCV patients on antiviral IFN-based therapy). Therefore, in many cases, the choice of applied questionnaires appears arbitrary to some extent – at least, the basis of specific choice has not always been well explained or made transparent.

It is not possible to retrospectively and reliably determine the exact influence of the instruments used (characterized by their respective item pools) on the measured incidence of depression in the cited studies. This would only be possible by prospectively applying different questionnaires to be compared within the same study. Nevertheless, we can assume that varying incidence rates across studies may be to some extent due to this variable. Further support for this assumption has been provided by Dieperink et al. (Dieperink et al, 2003) who found intercorrelations between neuropsychiatric measures (e.g. BDI, HAM-D, and ZDSRDS scores) that ranged from  $r=0.41$  to  $r=0.96$  before and during IFN alfa treatment. Although the mean overall intercorrelation between different psychometric instruments was high, these findings identify different measures as a putative source of variation with respect to incidence rates of IFN-induced depression.

As with other chronic diseases (e.g. cancer; Trask, 2004a), there are specific difficulties in assessing depressive symptoms in the population of patients with chronic HCV infection and IFN therapy. Symptoms of depression are frequently similar to those of the physical illness itself (here: HCV infection, chronic liver disease [Foster et al., 1998; Forton et al., 2006]) or its treatments (here: IFN alfa). Examples for the specific symptoms “needed” for the diagnosis of depression (e.g. major depression according to DSM-IV criteria (APA, 2000; see also **Table 3.3**) and potentially produced by HCV infection or cytokine administration are: *fatigue*, *weight loss*, *anhedonia*, and *psychomotor slowing* (neurovegetative symptoms). Additionally, there are IFN-induced adverse events that may overlap with depressive symptoms, such as the development of hypothyroidism that occurs in approximately 12% of IFN-treated HCV patients (Dalgard et al., 2002). The vast majority of studies assessing IFN-

induced depression did not, however, address this important methodological issue (**Table 3.2**).

One possible approach to deal with this issue consists in including all symptoms (questionnaire items) that usually characterize a depressive disorder (i.e. including neurovegetative symptoms). This “inclusive” approach has often been used in the assessment of IFN-induced depression (BDI, ZSRDS, CES-D) – with the tendency to overdiagnose depression. This is mainly due to the lack of discrimination with respect to the etiology of the assessed symptoms. A second strategy is to eliminate etiologically ambiguous symptoms, especially fatigue and weight changes. This is realized, for example, with the use of the HADS (Zigmond et al., 1983), which explicitly excludes somatic or neurovegetative symptoms from the depression subscale. Studies using this instrument (see **Table 3.2**; Hunt et al., 1997; Kraus et al., 2005b; Kraus et al., 2003), however, may suffer from the opposite problem of decreased sensitivity but higher specificity (with an increased likelihood of false negatives).

### **Table 3.3**

Criteria for MDD (Major Depressive Disorder) according to DSM-IV (APA, 2000)

**Depressed mood** and/or **loss of interest or pleasure** in usual activities

At least **five** of the following symptoms have to be present for **at least two weeks**:

- a sad mood for most of the day / most days
- loss of pleasure or interest in usual activities
- sleeping problems
- fatigue
- psychomotor retardation or agitation
- reduced appetite with weight loss (or the converse)
- a negative self-image
- complaints or evidence of difficulty in concentrating (e.g. slowed thinking, indecisiveness)

### **3.5 Summary, conclusions, and recommendations**

It is widely accepted that therapeutic administration of IFN alfa induces numerous adverse events, including depression and other neuropsychiatric symptoms, cognitive decline as well as fatigue (Angelino et al., 2005; Loftis et al., 2004a; Valentine et al., 2005; see also **Table 3.4**). Attempted or even successful suicides may occur during IFN alfa therapy. However, the incidence seems to be very low, perhaps not even higher than in untreated patients with CHC or other severe chronic diseases such as cancer (Fattovich et al., 1996; Jonasch et al., 2000; Loftis et al., 2004a).

These side effects are attributable to direct or indirect CNS toxicity. On the other hand, results indicating an absence (Mulder et al., 2000) of IFN-induced depression during antiviral HCV treatment or setting the focus on manic (Constant et al., 2005) rather than depressive symptoms have been reported – they represent, however, rare exceptions.

Due to the high variability of IFN-induced depression rates reported across studies, it has become necessary to deliver a systematic overview of methodological approaches to the assessment of depression linked to cytokine administration. We have tried to accomplish this task by performing literature database searches and by analyzing the respective results. Apart from the results of different methodological approaches across studies, our study demonstrated that the issue of IFN-induced depression, especially in CHC, is well recognized and of high scientific interest (see the increase in database search hits over the past years, **Figure 3.3**).

Treatment regimens and IFN formulations have changed over the last decade; it is, in our view, however, valid and justified to include studies in this review dealing with both standard and pegylated IFN alfa. Although current pegylated IFN formulations have generally been associated with a more favourable profile of adverse effects (less risk of severe neuropsychiatric side effects; Rasenack et al., 2003; Valentine et al., 2005), it is apparent that side effects of depression persist (Kraus et al., 2005b; Loftis et al., 2004a) and occur in at least 20% of HCV patients receiving treatment with pegylated IFN (Bernstein et al., 2002; Fried et al., 2002; Kraus et al., 2005b; Loftis et al., 2004a; Reichenberg et al., 2005). Moreover, clinical experience demonstrates that therapy-induced depression still remains a major problem with the potential danger of therapy discontinuation.



**Table 3.4**

Frequently observed adverse events of peginterferon alfa-2a/b and ribavirin compared with conventional interferon alfa-2b in combination with ribavirin (Fried, 2002; Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2001)

Depression assessment: doctor ratings

<b>Reported Symptoms</b>	<b>Peginterferon alfa-2a and ribavirin (%)</b> Fried et al. (2002)	<b>Peginterferon alfa-2b and ribavirin(%)</b> Manns et al. (2001)	<b>Peginterferon alfa-2a and ribavirin (%)</b> Hadziyannis et al. (2004)*	<b>Interferon alfa-2b and ribavirin (%)</b> Fried et al. (2002)	<b>Interferon alfa-2b and ribavirin (%)</b> Manns et al. (2001)
Fatigue	54	64	48	55	60
Headache	47	62	51	52	58
Pyrexia	43	46	41	56	33
Myalgia	42	56	42	50	50
Rigors	24	48	28	35	41
Insomnia	37	40	35	39	41
Nausea	29	43	32	33	33
Alopecia	28	36	26	34	32
Irritability	24	35	27	28	34
Arthralgia	27	34	26	25	28
Anorexia	21	32	n.a.	22	27
<b>Depression</b>	22	31	21	30	34

\* averaged percentages from four treatment subgroups

For reasons of conciseness and clarity we did not explicitly list and systematically evaluate the effects of cytokines other than IFN alfa (e.g. IFN-beta, -gamma). Moreover, IFN treatment regimens in other chronic diseases – e.g. malignant melanoma (Musselman et al., 2001; Trask et al., 2004b) or multiple sclerosis (Goeb et al., 2005) – were not assessed. However, the authors are aware that studies dealing with different chronic diseases and treatment regimens may contribute to a better general understanding of the side effect profiles produced by cytokine administration.

Important scientific work dealing with the assessment of depression in the medically ill has largely been performed in cancer patients (Trask et al., 2004b). There are several results and conclusions that may serve as orientation for the assessment and management of IFN-induced depressive symptoms in HCV patients (e.g. shortcomings of screening instruments). Major research has focused on the identification of optimal cut-off scores for depression in chronic diseases, e.g. in cancer patients (Trask, 2004a). The majority of these studies have used the HADS questionnaire in order to identify optimal cut-off scores. Unfortunately, reported results vary widely, and therefore an optimal or optimized cut-off value for patients with chronic diseases cannot be easily transferred to patients with CHC and IFN alfa therapy.

One has to be aware of the specific issues linked to *antiviral treatment in HCV patients*: the temporary nature of IFN treatment and priority of not terminating therapy prematurely. Over-diagnosis and a higher rate of false positives with respect to MDD would be regarded as minor issues – as opposed to the situation in cancer patients. Regarding the excellent treatment options (Kraus et al., 2005a; Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2001) of IFN-induced depression, one should aim to reduce “false negatives” when balancing sensitivity and specificity, which would generally result in lower cut-off scores, regardless of the psychometric instrument used.

In longitudinal studies published up to now, baseline evaluations usually represent a significant part of the produced data (**Table 3.2**). However, the term “baseline” or “baseline evaluation” has frequently not been clearly defined or standardized. Therefore, there may be many sources for confounding effects such as current patient situation at study entry (e.g. prior therapy failures, motivation for therapy), interval until start of antiviral treatment (days, weeks, or even months before IFN administration). In addition, a close follow-up of long-term treatment of genotype 1 and 4 patients has been neglected so far: According to our clinical experience, weeks 24 to 48 are particularly critical with respect to both frequency and extent of neuropsychiatric side effects.

Moreover, IFN alfa is known to produce thyroid dysfunction in approximately 12% of patients (Dalgard et al., 2002). Consequently, a thorough evaluation of thyroid function should be carried out, if IFN-induced depressive symptoms are detected because the association of hypothyroidism and depression is well known (Dalgard et al., 2002), and both entities display a similar time course of symptoms during antiviral HCV treatment. Of note, however, there is no strict causal relationship between changes in thyroid function and increased depression (Loftis et al., 2004b).

Prediction models of IFN-induced depression have been inconclusive so far and therefore unsatisfactory – at present, there are still no pretherapeutic parameters available that reliably predict cytokine-linked depressive symptoms during antiviral treatment of CHC. The only exception is the predictive value of pretherapeutic depression scores reported in several studies (Loftis et al., 2004a). In addition to continuing to search for suitable predictive parameters, one should also focus on the target variable to be predicted: In optimizing the methodological standards of depression assessment in antiviral IFN-based therapy, one may potentially contribute to the improvement of such prediction models that are without any doubt urgently needed.

Finally, we would like to turn to future research regarding the optimization and standardization of depression assessment in the antiviral treatment of CHC.

Certainly, we will need studies that refine diagnostic criteria for depression especially in HCV patients with IFN alfa treatment. Studies examining which symptoms of depression are most frequently seen in HCV patients on antiviral therapy are needed. This goal may be realized by the combination of inclusive and exclusive study approaches as well as the consideration of both patient self reports and expert ratings.

Based on the result of such research, a step beyond could consist in developing and validating an IFN-specific depression instrument for HCV patients with clearly defined cut-off scores for clinically relevant depression, e.g. indicating the need of SSRI intervention. This new combination of subsets of already existing instruments (or newly developed items) should meet the necessary criteria for clinical practice and routine care such as quick and easy administration, few-item structure and easy evaluation, also for non-psychiatrists or non-psychologists.

### 3.6 References

- Angelino AF, Treisman GJ (2005). Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *International Review of Psychiatry* 17: 471-476.
- APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Asnis GM, De La Garza R (2005). Interferon-induced depression: Strategies in treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29: 808-818.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4: 561-571.
- Beck AT, Beck RW (1972). Screening depressed patients in family practice. A rapid technique. *Postgraduate Medicine* 52: 81-85.
- Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J (2002). Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 35: 704-708.
- Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M (2002). Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders* 72: 237-241.
- Capuron L, Ravaud A (1999). Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. *New England Journal of Medicine* 340: 1370.
- Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 26: 643-652.
- Castera L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D, Hardy P (2002). Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 35: 978-979.
- Constant A, Castera L, Dantzer R, et al. (2005). Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: Evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 1050-1057.

- Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. (2002). Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: No association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *Journal of Internal Medicine* 251: 400-406.
- Dan AA, Martin LM, Crone C, et al. (2006). Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 44: 491-498.
- Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. (1989). Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 321: 1501-1506.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 339: 1493-1499.
- Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M (1997). High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *Journal of Hepatology* 26: 794-797.
- Dieperink E, Ho SB, Thurax P, Willenbring ML (2003). A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44: 104-112.
- Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T (2003). Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *American Journal of Psychiatry* 160: 172-174.
- Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A (1996). A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *Journal of Hepatology* 24: 38-47.
- Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2006). Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18: 333-338.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-212.
- Fried MW (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36: S237-S244.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.

- Goeb JL, Even C, Nicolas G, Gohier B, Dubas F, Garre JB (2005). Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis. *European Psychiatry* 21: 186-193.
- Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM (2005). Depression and anxiety in patients with hepatitis C: Prevalence, detection rates and risk factors. *General Hospital Psychiatry* 27: 431-438.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. (2004). Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine* 140: 346-355.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. (2002). A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Molecular Psychiatry* 7: 942-947.
- Heathcote J, Main J (2005). Treatment of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 223-235.
- Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M (2003). Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: A prospective study. *General Hospital Psychiatry* 25: 34-38.
- Hunt CM, Dornitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM (1997). Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 2482-2486.
- Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, Schalm SW (1994). Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology* 21: 241-243.
- Jonasch E, Kumar UN, Linette GP, et al. (2000). Adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma. *Cancer Journal* 6: 139-145.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.

- Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005a). Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 96-100.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005b). Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 11: 1769-1774.
- Loftis JM, Hauser P (2004a). The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *Journal of Affective Disorders* 82: 175-190.
- Loftis JM, Wall JM, Linardatos E, Benvenga S, Hauser P (2004b). A quantitative assessment of depression and thyroid dysfunction secondary to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C. *Journal of Endocrinological Investigation* 27: RC16-20.
- Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L (1998). Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: Comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology* 37: 93-97.
- Malek-Ahmadi P (2001). Mood disorders associated with interferon treatment: Theoretical and practical considerations. *Annals of Pharmacotherapy* 35: 489-495.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K (1999). Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *American Journal of Psychiatry* 156: 1120.
- Mulder RT, Ang M, Chapman B, Ross A, Stevens IF, Edgar C (2000). Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15: 300-303.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 344: 961-966.
- Nickel T, Sonntag A, Backmund M, Pollmacher T (2005). Depression during therapy with interferon alpha – how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry* 38: 102-104.

- Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B (1999). Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 354: 131-132.
- Price S, Goyette J (2003). Role of the psychiatrist in the care of patients with hepatitis C and HIV/AIDS. *Psychiatric Quarterly* 74: 261-276.
- Radloff LS (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*: 385-401.
- Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, et al. (2005a). Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: Prevalence and prediction. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 41-48.
- Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH (2005b). Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: Recognition and management. *CNS Drugs* 19: 105-123.
- Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, et al. (2003). Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon alpha-2a [Roferon-A] in patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 21: 341-349.
- Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT (2005). Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: A 72 week prospective study. *AIDS* 19 Suppl 3: S174-S178.
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, et al. (1987). Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Archives of Internal Medicine* 147: 1577-1580.
- Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, et al. (1998). [Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha]. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 22: 353-357.
- Russo MW, Fried MW (2003). Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 124: 1711-1719.
- Scalori A, Apale P, Panizzuti F, et al. (2000). Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: Early identification of patients at risk by means of a computerized test. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 12: 505-509.
- Scalori A, Pozzi M, Bellia V, et al. (2005). Interferon-induced depression: Prevalence and management. *Digestive and Liver Disease* 37: 102-107.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infectious Diseases* 5: 558-567.
- Strite D, Valentine AD, Meyers CA (1997). Manic episodes in two patients treated with interferon alpha. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 9: 273-276.



- Trask PC (2004a). Assessment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*: 80-92.
- Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B (2004b). Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 13: 526-536.
- Valentine AD, Meyers CA (2005). Neurobehavioral effects of interferon therapy. *Current Psychiatry Reports* 7: 391-395.
- Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Praamstra AJ, Maes M (2005). Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychological Medicine* 35: 433-441.
- Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM (2000). Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 31: 1207-1211.
- Zigmond AS, Snaith RP (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67: 361-370.
- Zung WW, Richards CB, Short MJ (1965). Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Archives of General Psychiatry* 13: 508-515.
- Zung WW (1967a). Depression in the normal aged. *Psychosomatics* 8: 287-292.
- Zung WW (1967b). Factors influencing the self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry* 16: 543-547.

---

**4. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C**

#### **4.1 Abstract**

The authors in a cross-sectional study examined 113 patients with chronic hepatitis C (CHC) without widely progressed or decompensated liver disease. The patients were investigated for emotional state (depression, anxiety, coping styles) and somatic/sociodemographic variables. A high percentage of patients had positive scores for depression (22.4%) and anxiety (15.2%). Mode of acquisition (e.g., former drug abuse) and histological grade of liver damage had no significant influence on emotional state or coping strategies. Older patients ( $\geq 50$  years) were significantly more depressed ( $P=0.024$ ). Patients with a recently diagnosed CHC ( $>4$  weeks,  $<6$  months) had significantly lower scores for depression ( $P=0.003$ ) and anxiety ( $P=0.001$ ) than the subgroup with a time interval since initial diagnosis of more than 5 years. Recently diagnosed CHC patients also showed the highest levels of problem-solving behavior. Patients who were advised not to undergo an interferon therapy were significantly more depressed ( $P=0.001$ ) and anxious ( $P=0.028$ ). Older patients with CHC and patients with a long period since CHC diagnosis or who were advised not to undergo interferon therapy should be carefully and regularly assessed for depression, anxiety, and inappropriate coping styles.

## **4.2 Introduction**

Chronic hepatitis C (CHC) is one of the most frequent infectious diseases in the world. The estimated prevalence of antibody to hepatitis C virus (anti-HCV) ranges from 15% in Egypt or Cameroon to 1.8% in the United States to 0.8% in Germany (Alter, 1995; Alter, 1997; Alter et al., 1999). Since the detection of the hepatitis C virus (HCV) in 1989 (Choo et al., 1989), a continually rising number of patients with CHC have been diagnosed. The number of people infected with HCV has been estimated to exceed 100 million worldwide (Alter, 1997). Of these, approximately 70% have CHC (2.7 million persons in the United States [Alter et al., 1999]) and at least 20% have cirrhosis (McQuillan et al., 1999). The mode of transmission is often unclear (30-40%) when typical acquisition modes (e.g., intravenous drugs and transfusions) cannot be found (Alter, 1997). Its frequently undetermined origin and the fact that chronic hepatitis C is the most frequent cause of chronic liver disease and liver cancer in the developed world often leads to a feeling of uncertainty in both patients and physicians. End-stage liver disease due to CHC is now the major indication for liver transplantation in adults in the United States, accounting for 30% of cases (Hoofnagle, 1998). In addition, there is an increasing number of reports about the problem of CHC as the “new plague of humanity” or the “shadow epidemic” (Williams, 1999) in the media and the Internet. Similar to human immunodeficiency virus (HIV) infection, patients often estimate their infectious disease as fatal and stigmatic.

The medical therapy of CHC is still unsatisfactory, although about 40-50% of patients can reach a “sustained” (6 months after termination of therapy) virological HCV-clearance by new therapeutic strategies (interferon alfa [IFN]/ribavirin; McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998). However, the tolerance of this medication is often poor.

In patients with CHC, quality of life is significantly reduced (Bayliss et al., 1998; Bonkovsky et al., 1999; Carithers et al., 1996; Ware et al., 1999), even in absence of therapy and cirrhosis (Foster et al., 1998). The concept of quality of life, aside from somatic comfort and social relations, coping styles, and emotional state plays an important role in patients with chronic diseases.

Singh (Singh et al., 1997) showed that patients with liver cirrhosis as an end stage of different liver diseases and depression had a significantly poorer perceived quality of life and poorer adaptive coping compared with nondepressed patients. They were more likely to die while awaiting transplantation. In Singh’s study a significantly higher number of patients with

depression had a viral hepatitis-(B/C)-associated cirrhosis compared with patients without depression. The difference in mortality could not be explained by somatic factors (e.g. severity of illness variables, Child-Pugh score, or complication of liver disease).

Implications for medical care in CHC are evident; addressing psychosocial factors may have positive results on the outcome of patients with hepatitis C by improving compliance and reducing risk behaviour (e.g., intravenous drug use [IVDU], alcohol abuse). As psychiatric disorders are well-known side effects of IFN therapy, prevalence rates for emotional disorders of treatment candidates are of particular interest (see inclusion/exclusion criteria).

Taking in account this context of problems, we decided to investigate coping styles and emotional state of hepatitis C patients without a specific medical treatment at the time of assessment. Coping is viewed as a response to perceived stress; it has been defined as the “cognitive and behavioral efforts to manage specific external and/or internal demands that are appraised as taxing or exceeding the resources of the person” (Lazarus et al., 1984).

The objective of the present study is the descriptive analysis of coping styles and emotional state in hepatitis C patients and to evaluate the correlation between these variables and the way of acquisition (e.g., intravenous drugs, transfusions, or unknown), age, gender, time since initial diagnosis, and histology of liver. We did not analyze the duration of infection (exposure time), because in most patients the exact date of acquisition cannot be determined.

An additional aim is to evaluate coping styles and emotional state according to three different patient subgroups: Patients who decided to deny, were refused (e.g., medical contraindications, unsuccessful IFN/ribavirin therapy in the past), or underwent IFN therapy after a psychometric test.

### **4.3 Methods**

#### **4.3.1 Subjects**

The participants were patients with CHC, referred to the Medizinische Poliklinik of the University of Würzburg from November 1996 to June 1999. At the Medizinische Poliklinik, a multispecialty group of physicians (e.g., specialists of gastroenterology/hepatology and psychosomatic medicine) cares for patients from a wide geographic radius on an in- and outpatient basis. To be included in the study, patients were required to have documented antibody to HCV and detectable HCV-RNA in the serum, using a sensitive assay that is based on reverse-transcription polymerase chain reaction. The major exclusion criteria were patients under 18 years old or above 65 years old, evidence of coinfections (e.g., HIV, HBV), previous or current malignant diseases, limited or decompensated liver function (Child-Pugh B/C), active IVU or alcohol abuse, current IFN therapy, obvious intellectual impairment, and insufficient knowledge of the German language.

All the subjects were informed of the study's aims and gave written informed consent before enrollment. The study was approved by the Ethics Committee for Medical Research in Würzburg in accordance with the Declaration of Helsinki.

The overall number of hepatitis C patients in the center between November 1996 and June 1999 was 190; 118 patients fulfilled the criteria of the study. Five patients denied participation, and 113 patients were enrolled in the study.

#### **4.3.2 Measures**

##### **4.3.2.1 Psychometric instruments**

Anxiety and depression were assessed by the well-validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, German version; Herrmann et al., 1995). HADS is a 14-item questionnaire with anxiety and depression dimensions. All items exclusively refer to the emotional state and do not reflect somatic symptoms. Data analysis can be performed in two different ways. In addition to a dimensional analysis, scores can be assigned to three categories: inconspicuous ( $\leq 7$ ), doubtful (8–10), and conspicuous ( $\geq 11$ ). Recently, the cut-off value for the clinically relevant depression subscale was set to  $\geq 9$ , for anxiety  $\geq 11$  (Herrmann et al., 1995).

To evaluate state and trait aspects of anxiety, we used the State-Trait Anxiety Inventory (STAI, German version; Laux et al., 1981). The STAI consists of two subscales (state and trait anxiety), each including 20 items.

Coping was evaluated by the well-validated Freiburg Questionnaire on Coping with Illness (FKV [FQCI], German version, self-report format; Buddeberg et al., 1991; Buddeberg et al., 1996; Faller et al., 1999b; Muthny, 1989). FKV is a 35-item questionnaire with five primary dimensions: Depressive Coping, Problem-Solving Behavior, Distraction and Self-Revalorization, Religiousness and Search for Meaning, and Cognitive Avoidance and Dissimulation. A high score in the FKV subscales means that there is a strong tendency towards the concerning coping mechanism. There are several validity studies for other chronic diseases (Muthny et al., 1992).

#### **4.3.2.2 Clinical, laboratory, and histological data**

Blood samples were obtained during the patients' medical visits to evaluate the following parameters: HCV-RNA and virus genotype. A biopsy showed data concerning liver histology/grade of liver damage (e.g., inflammation, fibrosis, cirrhosis). Finally, information about acquisition mode, former IFN therapies, and comorbidities as well as time since initial diagnosis was documented.

#### **4.3.2.3 Sociodemographic factors**

This category of variables includes gender, age, family status, partnership background, and employment.

#### **4.3.3 Statistical analysis**

Data were registered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 8.0). All tests of significance were two-tailed, *P*-values of <0.05 were considered statistically significant. Because of the explorative character of the study, we did not consider alfa adjustment in multiple comparisons. For descriptive analysis, data are expressed as median or mean  $\pm$  standard deviation (SD). For tests of significance, mean differences of continuous variables among subgroups were examined by analysis of variance (ANOVA procedure, followed by Scheffé test) and t-test for independent samples (comparison of two subgroups). Pearson's correlation was used when appropriate.

## 4.4 Results

### 4.4.1 Demographic and biomedical data

The description of sociodemographic variables in our study sample (gender, age, family status, partnership background, and employment) is presented in **Table 4.1**.

With regard to probable mode of acquisition, 53 patients (46.9%) were infected through former IVDU, 28 (24.8%) through transfusion (before 1990), and in 32 patients (28.3%) it was not possible to record the cause of infection; 8 patients (7.1%) of this group worked in hospitals, and this is a possible infection mode.

In 110 patients, genotype was examined: 74 patients (65.5%) were infected with HCV genotype I, 5 (4.4%) with II, and 31 (27.4%) with III.

**Table 4.1**

Sociodemographic data in the study sample

Sociodemographic variables	HCV-infected patients (n=113)	
Age, mean $\pm$ SD	40.8	$\pm$ 11.3
Age, range	(18 – 65)	
Women	48	(42.5)
Men	65	(57.5)
Family status		
Permanent partnership	91	(80.5)
Married	(61)	(54.0)
No permanent partnership	22	(19.5)
Employment		
Employed	64	(56.6)
Unemployed	21	(18.6)
Homeworkers	13	(11.5)
Retired	10	(8.8)
Students	5	(3.5)

*Note:* Unless otherwise noted, the values are given in n (%); HCV = hepatitis C virus



In 99 patients, the grade of liver damage was determined by biopsy. For histology, 58 patients (51.3%) showed chronic hepatitis, 23 (20.4%) fibrosis, and 18 (15.9%) cirrhosis.

In 40 patients (35.4%), the time between initial diagnosis of hepatitis C and psychometric evaluation was between 4 weeks and 6 months – so it could be assumed that the “acute shock phase” had already passed at the time of investigation. Fifteen patients (13.3%) had been aware of their infection for at least 5 years.

Twenty-nine patients (25.7%) had received a specific therapy with IFN previously. Indication for an IFN therapy was given in 98 patients (86.7%), 20 (17.7%) refused a recommended IFN treatment, and in 15 cases (13.3%) a physician advised the patient not to treat the hepatitis C infection with IFN because of medical reasons (e.g., comorbidities such as cardiovascular disease, autoimmune disease, depression, and low activity of hepatitis).

#### **4.4.2 Emotional state (depression and anxiety)**

Evaluation of sociodemographic variables showed no influence of gender, family status, partnership, or employment on emotional state.

In the total sample (112/113; one HADS questionnaire was not evaluable) mean scores were  $5.24 \pm 4.32$  (SD) for depression and  $6.70 \pm 3.92$  for anxiety. The scores for depression were distributed as follows: inconspicuous (n=84, 75%), doubtful (n=15, 13.4%), and conspicuous (n=13, 11.6%). Twenty-five patients (22.3%) had a depression score above the cut-off value ( $\geq 9$ ; healthy control subjects 3.2%).

Prevalence of anxiety scores in our total sample was inconspicuous (n=71, 63.4%), doubtful (n=24, 21.4%), conspicuous (n=17, 15.2%). Seventeen patients (15.2%) had an anxiety score above the cut-off value ( $\geq 11$ ; healthy control subjects 6.8%).

The evaluation of trait and state anxiety in STAI showed a mean score of  $41.36 \pm 12.24$  and  $41.42 \pm 12.01$ . (Of the healthy control subjects, 50% yielded a trait anxiety score  $\leq 34$ .)

In patients with former IVDU, scores for depression and anxiety (trait and state) were not different from those of patients without IVDU.

In the subgroup with previous IFN therapy measures of depression ( $5.79 \pm 4.95$  vs.  $5.05 \pm 4.09$ ) and anxiety ( $8.03 \pm 4.80$  vs.  $6.23 \pm 3.48$ ) were increased in comparison to “IFN-naïve” individuals. The observed differences were not statistically significant; however, the increase of anxiety scores reflects a trend.

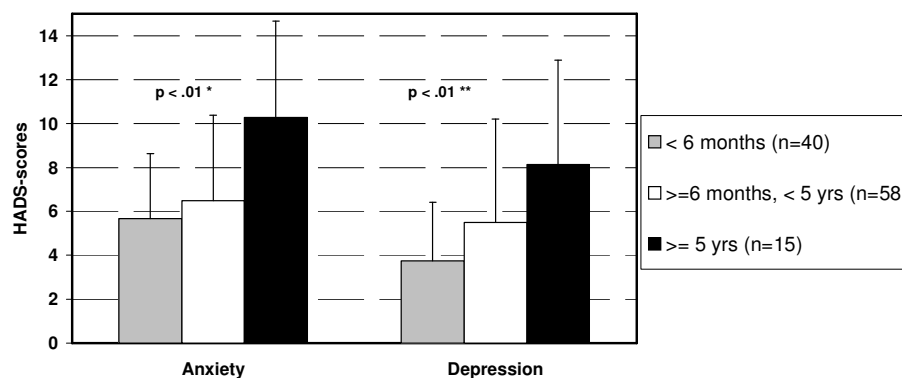
As quantification of HCV load was not performed in all patients, we were not able to determine the association between HCV load and emotional state. Cirrhosis, fibrosis, and

hepatitis as different grades of liver damage as well as HCV genotype had no impact on scores of depression or anxiety.

Patients older than 50 years of age had significantly higher scores of depression than younger patients ( $7.26 \pm 4.81$  vs.  $4.83 \pm 4.12$ ;  $P=0.024$ ). Analysis of variance revealed that the main effect of the factor “time interval since initial diagnosis” was significant for both depression ( $P<0.01$ ) and anxiety ( $P<0.01$ ) in HADS (**Figure 4.1**).

**Figure 4.1**

Subgroups according to time interval since initial diagnosis with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)



In patients with a recently diagnosed hepatitis C (<6 months; >4 weeks), mean scores for depression ( $3.74 \pm 2.67$  vs.  $8.13 \pm 4.76$ ; post hoc:  $P=0.003$ ) and anxiety ( $5.67 \pm 2.95$  vs.  $10.27 \pm 4.40$ ; post hoc:  $P=0.001$ ) were significantly lower than in the subgroup of patients knowing of their infection for more than 5 years (linear correlation coefficients: anxiety/time interval 0.30, depression/time interval 0.24). STAI anxiety mean scores were significantly increased for both subscales (trait  $49.3 \pm 13.85$  vs.  $38.51 \pm 10.17$ ; post hoc:  $P=0.013$ ; state  $49.82 \pm 14.76$  vs.  $39.87 \pm 9.12$ ; post hoc:  $P=0.022$ ) in the subgroup with more than 5 years since initial diagnosis compared with patients with a recently diagnosed hepatitis C (<6 months; >4 weeks; ANOVA main effects in both cases:  $P=0.013$ ). Age and time since HCV notification were not significantly correlated ( $r=0.11$ ;  $P=0.217$ ), so this possible confounding factor can be excluded.

The subgroup of those patients who were advised not to undergo IFN treatment was significantly more depressed ( $8.93 \pm 5.34$  vs.  $4.83 \pm 3.82$ ;  $P=0.001$ ) and anxious (trait:  $47.53 \pm 13.72$  vs.  $40.26 \pm 11.14$ ;  $P=0.028$ ) than patients with a subsequent IFN medication.

#### 4.4.3 Coping styles and related variables

In the total sample, the subscale problem-solving behavior ( $3.48\pm 0.79$ ) was the dominant coping mechanism next to distraction and self-revalorization ( $3.02\pm 0.67$ ), religiousness and search for meaning ( $2.55\pm 0.73$ ), cognitive avoidance and dissimulation ( $2.10\pm 0.85$ ), and depressive coping ( $2.08\pm 0.80$ ).

Sociodemographic variables (gender, family status, partnership background, and employment) had no influence on order or extent of coping styles.

In patients with former IVDU, the mean score for distraction and self-revalorization ( $2.90\pm 0.60$ ) was somewhat lower than in patients without former IVDU ( $3.12\pm 0.71$ ;  $P<0.1$ ). Apart from this tendency, there were no detectable differences between the subgroups on the basis of acquisition mode.

A previous IFN therapy had no influence on the quantity (mean scores) of coping styles. Patients with cirrhosis, as grade of progressed liver damage, showed in tendency a higher mean score for religiousness and search for meaning compared with those with hepatitis or fibrosis ( $2.79\pm 0.86$  vs.  $2.48\pm 0.67$ ;  $P=0.093$ ).

The investigation of the relationship between age and coping mechanisms revealed only one significant correlation: religiousness and search for meaning was positively correlated with age ( $r=0.3$ ;  $P=0.01$ ). In patients older than 50 years of age (19/113) religiousness and search for meaning was significantly more important than in younger patients ( $P<0.01$ ; **Figure 4.2**).

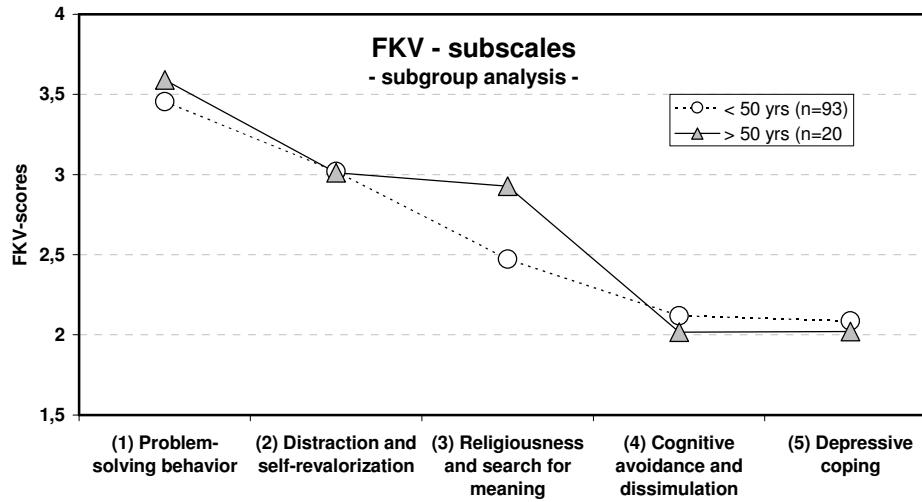
Problem-solving behavior ( $3.68\pm 0.76$ ) was expressed significantly more in individuals with recently diagnosed hepatitis C (>4 weeks, <6 months) than in the remaining subgroup ( $\geq 6$  months;  $3.37\pm 0.80$ ,  $P=0.05$ ). The subgroup of patients knowing of their infection for more than 5 years showed significantly higher levels of depression ( $2.48\pm 0.84$  vs.  $2.01\pm 0.78$ ;  $P=0.04$ ) and lower levels of problem-solving behavior ( $3.05\pm 0.85$  vs.  $3.54\pm 0.77$ ;  $P=0.024$ ; **Figure 4.3**).

Patients with a former IFN therapy were not different in their coping styles from individuals who had had no previous IFN treatment.

In patients who denied a recommended IFN treatment, the coping mechanism religiousness and search for meaning was more expressed ( $P=0.100$ ).

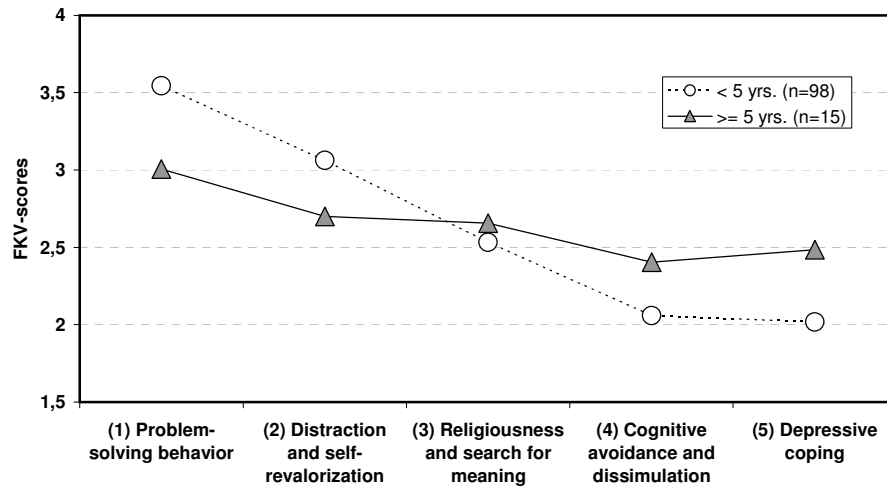
**Figure 4.2**

Subgroups according to the patients' age and coping styles according to the Freiburg Questionnaire on Coping with Illness (FKV)



**Figure 4.3**

Subgroups according to time interval since initial diagnosis and coping styles according to the Freiburg Questionnaire on Coping with Illness (FKV)



## 4.5 Discussion

In contrast to HIV/AIDS (Catalan, 1988; DeGenova et al., 1994; Fleishman et al., 1994; Friedland et al., 1996; Grassi et al., 1998; Lee et al., 1997; Leiberich et al., 1992; Miller et al., 1990; Perry et al., 1993; Weimer et al., 1991; Wolf et al., 1991), no research examining emotional state, psychosocial consequences, or coping in CHC has been published so far.

In this cross-sectional study, we investigated the relationship between emotional state (depression, anxiety), coping styles, and somatic variables (clinical, laboratory, and histological data) in patients with CHC. Being aware of the fact that data from screening tools are unlikely to accurately represent prevalence of DSM-IV disorders, we found out that a high percentage of patients with hepatitis C showed clinically relevant scores for depression and anxiety. Compared with healthy control subjects, prevalence rate of depression was much higher in HCV patients. This rate (22.4%) was nearly identical to the rate (24%) observed in a retrospective study by Lee et al. (Lee et al., 1997), where depression, unrelated to IFN therapy, was the most common associated disorder in CHC. However, it does not reach the prevalence of depression observed in patients with known HIV/AIDS infection (Leiberich et al., 1992; Lee et al., 1997; Perry et al., 1993). In a small sample of patients with CHC (n=30), the rate of psychiatric diagnoses was 36.7%, most frequently represented by anxiety disorders (20%; Taruschio et al., 1996). As all investigated patients with hepatitis C belong to a clinical sample, depression and anxiety may be less prevalent in a community sample. Mean score of depression was comparable (Herrmann et al., 1994; Herrmann, 1997) or considerably higher in patients with CHC than in patients with recently diagnosed cancer (Faller et al., 1999a; Moorey et al., 1991). The mean score of anxiety was higher (Faller et al., 1999a) or equal (Herrmann, 1997) in patients with CHC compared with cancer patients, and coping styles were in a similar range (Faller et al., 1999a).

In the total sample, the order of coping styles corresponded with the order in other diseases like Crohn's disease (Kordy et al., 1992), cancer (Faller et al., 1999a), myocardial infarction, end-stage renal disease, and multiple sclerosis (Muthny et al., 1992). Active coping styles like active problem-solving were predominantly used (**Figure 4.2** and **Figure 4.3**).

Sociodemographic factors like gender, family status/partnership background, and employment did not seem to influence emotional state or coping style in CHC. Only age turned out to be linked with several dependent variables in our study.

In our study, older patients (>50 years) were significantly more depressed. The coping

mechanism of religiousness and search for meaning was also positively correlated with age (**Figure 4.2**). However, this correlation does not seem to be specific for a CHC infection. In patients with cancer or other chronic disease, a similar correlation was reported (Muthny et al, 1992).

Unexpectedly, the mode of acquisition and the histological grade of liver damage as a marker of severity of illness had no significant influence on emotional state and coping strategies.

The major result of this study, in our opinion, was the fact that patients with recently diagnosed hepatitis C had significantly lower scores for depression and anxiety than patients with a longer time interval since initial diagnosis (**Figure 4.1**). The last subgroup of patients shows the lowest levels of problem-solving behavior (**Figure 4.3**). A similar tendency in coping strategies was found in a sample of patients with myocardial infarction, cancer, end-stage renal disease, and multiple sclerosis (Muthny et al., 1992). This may be the result of HCV-infected patients' realization that problems like development of liver cancer or failure in liver function are a "question of time." In addition, patients with a longer period since initial diagnosis are more likely to have experienced poor results and often unsatisfying tolerance of former therapy strategies. Similar to Foster et al. (Foster et al., 1998), who showed that the reduction in quality of life scores could not be attributed to the degree of liver inflammation or the mode of acquisition of the infection, our data suggest that the time of "knowledge" about hepatitis C infection seems to be one of the main variables influencing the emotional state. Additionally, in our investigation, experience of a former ineffective IFN therapy had no significant influence on emotional state or coping strategy. Patients who were advised not to undergo IFN therapy were significantly more depressed and anxious. The higher age of this subgroup explains only in part higher scores of depression but not of anxiety. Unfortunately, our cross-sectional study design does not allow us to make statements about causal relationships. It remains unclear whether elevated anxiety is a consequence of the physician's IFN therapy denial or the reason for the physician's decision.

Clinical implications of these findings in patients with CHC are apparent. First, given the relatively slow natural progression of CHC infection and the increasing but unpredictable risk of complications, regular assessment of psychosocial variables should be a mandatory component of medical care. Patients who indicate symptoms of emotional disorders or inappropriate coping styles should be referred to corresponding specialists. Individuals of older age with CHC and patients with a longer time period since HCV notification or who were advised not to undergo IFN therapy should be carefully and regularly assessed.

Symptoms of depression and anxiety should be sought in patients with CHC because both are treatable disorders.

The impact of emotional state and coping styles on health outcome and tolerance/response in IFN therapy warrants further investigation in a longitudinal study design that includes assessment for DSM-IV comorbidity and the identification of the relationship between emotional state and measures of HCV activity (e.g., HCV-virus load).

#### 4.6 References

- Alter MJ (1995). Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminars in Liver Disease* 15: 5-14.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. (1999). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 341: 556-562.
- Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE Jr (1998). A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Quality of Life Research* 7: 39-55.
- Bonkovsky HL, Wooley JM (1999). Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 29: 264-270.
- Buddeberg C, Wolf C, Sieber M, et al. (1991). Coping strategies and course of disease of breast cancer patients. *Psychotherapy and Psychosomatics* 55: 151-157.
- Buddeberg C, Sieber M, Wolf C, Landolt-Ritter C, Richter D, Steiner R (1996). Are coping strategies related to disease outcome in early breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research* 40: 255-264.
- Carithers RL, Sugano D, Bayliss M (1996). Health assessment for chronic HCV infection: Results of quality of life. *Digestive Diseases and Sciences* 41: 75S-80S.
- Catalan J (1988). Psychosocial and neuropsychiatric aspects of HIV infection: Review of their extent and implications for psychiatry. *Journal of Psychosomatic Research* 32: 237-248.
- Choo QL, Kuo G, Weiner A, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 244: 359-362.
- DeGenova MK, Patton DM, Jurich JA, MacDermid SM (1994). Way of coping among HIV-infected individuals. *Journal of Social Psychology* 134: 655-663.
- Faller H, Kraus MR, Burth EM, Zeigert B (1999a). Emotionales Befinden, Krankheitsverarbeitung und klinischer Status bei Morbus Hodgkin-Patienten. *Zeitschrift für Medizinische Psychologie* 8: 19-28.



- Faller H, Bülzebruck H, Drings P, Lang H (1999b). Coping, distress and survival among lung cancer patients. *Archives of General Psychiatry* 56: 756-762.
- Fleishman JA, Fogel B (1994). Coping and depressive symptoms among people with AIDS. *Health Psychology* 13: 156-169.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-212.
- Friedland J, Renwick R, McColl M (1996). Coping and social support as determinants of quality of life in HIV/AIDS. *AIDS Care* 8: 15-31.
- Grassi L, Righi R, Sighinolfi L, Makoui S, Ghinelli F (1998). Coping styles and psychosocial-related variables in HIV-infected patients. *Psychosomatics* 39: 350-359.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Herrmann C (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research* 42: 17-41.
- Hoofnagle JH (1998). Chronic viral hepatitis C – clinical. Association for the Study of Liver Diseases: Postgraduate Course. Chicago, IL: 376-381.
- Kordy H, Normann D (1992): Psychische und somatische Faktoren des Krankheitsverlaufs bei Morbus Crohn. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 42: 141-149.
- Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981). Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. Weinheim: Beltz.
- Lazarus RS, Folkman RH (1984). Stress, appraisal and coping. New York: Springer.
- Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perillo RP. (1997). Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 186-191.
- Leiberich P, Engeter M, Schumacher K, Harrer T, Kalden JR, Olbrich, E (1992). Problem- und Krankheitsverarbeitung bei HIV-Positiven. *AIDS-Forschung* 7: 575-583.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 229: 1485-1492.
- McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS (1997). A population-based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States, in *Viral Hepatitis*

- and Liver Disease, edited by Rizetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verne G. Turin, Edizioni Minerva Medica, 267-270.
- Miller D, Riccio M (1990). Non-organic psychiatric and psychosocial syndromes associated with HIV-1 infection and disease. *AIDS* 4: 381-388.
- Moorey S, Greer S, Watson M, et al. (1991). The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *British Journal of Psychiatry* 158: 255-259.
- Muthny FA (1989). *Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung*. Weinheim: Beltz.
- Muthny FA, Bechtel M, Spaete M (1992). Laienätiologien und Krankheitsverarbeitung bei schweren körperlichen Erkrankungen. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 42: 41-53.
- Perry SW, Jacobsberg L, Card CA, Ahman T, Frances A, Fishman B (1993). Severity of psychiatric symptoms after HIV testing. *American Journal of Psychiatry* 151: 156-161.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. (1998). Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352: 1426-1432.
- Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR (1997). Depression in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 1421-1427.
- Taruschio G, Santarini F, Sica G, et al. (1996). Psychiatric disorders in hepatitis C virus related chronic liver disease. *Gastroenterology* 110: A1342.
- Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. (1999). Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology* 30: 550-555.
- Weimer E, Clement U, Nilsson-Schönnesson L (1991). Depressive Reaktion und psychische Verarbeitung bei HIV-positiven homosexuellen Männern. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 41: 107-114.
- Williams S (1999). Hepatitis C testing at home. *Newsweek*, May 24.
- Wolf TM, Balso PM, Morse EV, et al (1991). Relationships of coping style to affective state and perceived social support in asymptomatic and symptomatic HIV-infected persons: Implications for clinical management. *Journal of Clinical Psychiatry* 52: 171-173.

---

**5. Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients**

## 5.1 Abstract

### Objectives

In chronic hepatitis C infection, the doctor-patient relationship can be burdened for various reasons. Factors associated with the doctor-patient relationship and self-disclosure of hepatitis C virus (HCV) status have not so far been investigated systematically. The goal of the study was to examine self-disclosure of HCV positivity, perceived stigmatization, and potential predictor variables in a German outpatient group.

### Methods

In a cross-sectional single-center study, we included a volunteer sample of 103 HCV outpatients. Patient recruitment was between March 2003 and September 2004. Data were obtained from a fully standardized face-to-face interview (HCV disclosure behaviour [main interview variable], stigmatization, doctor-patient relationship) and psychometric self-assessment questionnaires (Hospital Anxiety and Depression Scale, German version; Symptom Checklist-90 Revised [global severity index]; Inventory of Interpersonal Problems [total score]).

### Results

The overall general disclosure rate was 44.7% (with respect to all physicians). However, 75% stated revealing their positive serostatus in future physician appointments ( $P < 0.05$ ). With respect to family/friends, disclosure rates were clearly higher (permanent partner, 99%; average, 76.7%). Patients' disclosure behaviour could not be predicted by sociodemographic variables or personality factors (binary logistic regression,  $P > 0.05$ ). Similarly, the Hospital Anxiety and Depression Scale and Symptom Checklist-90 subscales were not substantially associated with HCV disclosure. Experiences of stigmatization (rate 38.8%) were more frequent in women ( $P = 0.014$ ) and patients with higher depression scores ( $P = 0.029$ ).

### Conclusions

There is a need for education in the field of chronic hepatitis C in order to improve the physician-patient relationship. HCV disclosure rates might thus be increased and the frequency of problematic contacts reduced. Importantly, the data show that physicians should explicitly ask for the patients' HCV status because unrequested disclosure cannot be taken for granted.

## **5.2 Introduction**

Chronic hepatitis C represents a major global health care problem. Next to excessive alcohol consumption, it is considered the most common cause of chronic liver disease. The World Health Organization estimates that 170 million people worldwide are infected with the hepatitis C virus (HCV; Alter, 1997; Thomson et al., 2005).

In about 60% of the patients infected with HCV, chronic hepatitis can be diagnosed together with liver fibrosis of different stages. Roughly 20% of all infected patients finally progress to the stage of hepatic cirrhosis (McQuillan et al., 1997).

Studies dealing with the emotional situation of patients with chronic hepatitis C infection consistently show a considerably increased rate of emotional and psychiatric strain as well as a significantly impaired quality of life (Foster, 1999; Kraus et al., 2000). In particular, patients with hepatitis C infection who have already known for many years seem to be frequently burdened emotionally (Kraus et al., 2000). The same applies to HCV patients, for whom no promising therapy options are available.

In several studies, it could be shown that hepatitis C as a nosocomial infection can be transmitted during operations both by doctors and nurses. On the other hand, this represents a definite rarity as compared with other major HCV acquisition modes (Ross et al., 2000; Ross et al., 2002a; Ross et al., 2002b; Weber et al., 2001).

In this context, there is presently an intensive discussion whether an infected surgeon has to inform his/her patients about his/her HCV positivity. Accordingly, the question arises if in all patients undergoing an operation or an invasive intervention an HCV antibody screening should be performed.

Both issues directly touch the doctor-patient relationship and can entail resentments because of the risk of mutual infections. Accordingly, HCV patients showing up in our institution spontaneously reported experiences of perceived stigmatization, leading to subsequent behaviour of HCV non-disclosure. These reports suggested that possible or assumed infection risks for physicians or fellow patients in the same institution might account to some extent for the incidence of stigmatizing behaviour.

So far, a systematic evaluation of non-disclosure behaviour has been done in other chronic infectious diseases – e.g. HIV (Chandra et al., 2003; Petrak et al., 2001; Zea et al., 2005). In chronic hepatitis C, this issue has only been addressed in case reports, in studies with very limited sample sizes (Treloar et al., 2004; Crofts et al., 1997) or in specified subsamples of patients (Schlichting et al., 2003).

Recently, some research has focused on the aspects of experienced stigmatization and communication problems during treatment of patients with chronic hepatitis C (Fontana, 2000; Zickmund et al., 2004; Zickmund et al., 2003). However, these studies bear several limitations and had a different focus as compared with our work.

As an example, Zickmund et al. (Zickmund et al., 2003) focused on perceived stigmatization and quality of life of HCV patients using a semistructured interview. They emphasized the evaluation of patient-physician communication regarding specialists for gastroenterology or hepatology entrusted with the patients' antiviral therapy (Zickmund et al., 2004). Although the cited work certainly contributed to the insight in physician-patient communication problems, the present study has become necessary with an exemplary European cohort and a shifted focus on the patients' perspective.

#### Aims of the study

The primary goal of the study was to evaluate the disclosure behaviour as well as the character and frequency of problems concerning the doctor-patient relationship in patients with chronic viral hepatitis C. In particular, we examined self-disclosure of HCV status to physicians not involved in the antiviral interferon treatment (i.e. exclusion of hepatologists/gastroenterologists and primary health care providers). Additionally, we aimed at the evaluation of possibly related psychosocial and emotional factors.

In order to achieve valid and reliable data, we applied a fully standardized interview and limited the number of interviewers to two trained specialists. Furthermore, we performed a single-center study. We excluded the issue of the patient relationship to other physicians of our institution – otherwise, validity of interview data would have been doubtful.

### **5.3 Subjects and methods**

#### **5.3.1 Subjects**

We conducted this cross-sectional study at an institution in Germany (Outpatient Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinic for Internal Medicine, Würzburg University). A total of 103 consecutive HCV outpatients were included. Either their hepatitis C infection was diagnosed at our clinic, or the patients had been referred for antiviral therapy of an already known chronic hepatitis C infection. All patients classified as having a positive HCV serostatus at the evaluation time point needed to have documented antibodies to HCV and circulating HCV-RNA. In the case of sustained virological response, patients could be included if the successful antiviral therapy had been finished less than 12 months before study entry.

#### **5.3.2 Exclusion criteria**

Exclusion criteria were age younger than 18 or older than 65 years, coinfections (hepatitis B virus or HIV), severe internal diseases (e.g. cancer, ischaemic heart disease), psychiatric illness (severe depression or psychosis), active intravenous drug or alcohol abuse, obvious intellectual impairment or insufficient knowledge of the German language. Presence or absence of exclusion criteria was confirmed on the basis of both patient files (if available) and correspondent oral interview questions.

All patients gave written consent to participate in the study before enrollment. Data acquisition and evaluation were approved by the Ethics Committee for Medical Research of Würzburg University, Würzburg, Germany, in accordance with the Declaration of Helsinki.

#### **5.3.3 Psychometric instruments**

Anxiety and depression were assessed with the widely used Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), German version, as published by Herrmann et al. (Herrmann et al., 1995). The HADS is a 14-item questionnaire with the dimensions anxiety and depression; all items solely refer to the emotional state and do not consider somatic symptoms. Recently, the cut-off value for clinically relevant depressive symptoms was set to  $\geq 9$ , and that for anxiety to  $\geq 11$  on the respective subscale (Herrmann et al., 1995).

The Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R), German version, as published by Franke (Franke, 1995), is a brief, multidimensional self-report inventory. The SCL-90-R was used to screen for a broad range of psychological problems and symptoms of psychopathology.

The Inventory of Interpersonal Problems (IIP-C), German version, by Horowitz et al. (Horowitz et al., 1994), is a standardized self-assessment questionnaire measuring interpersonal problems (i.e. problems referring to social contacts). The focus is set on behaviours that are difficult or hard to accomplish for the patient or that can be considered excessive.

#### Self-developed structured and standardized face-to-face interview

We created a standardized face-to-face interview in order to obtain specific information on issues concerning the field of the doctor-patient relationship. The focus of the interview was set to the characterization of the physician-patient relationship with respect to all recalled medical appointments since primary diagnosis. Disclosure behaviour was registered as well as the doctors' reactions.

According to the results of a pilot investigation, we chose the questions and items that were best suitable for the interview. Questions, although of interest, that could not be reliably answered had to be sorted out (e.g. duration of 'initial shock phase' after primary diagnosis, number of medical visits before HCV status disclosure).

The interview was fully structured and standardized; patients' answers were coded by means of given categories. Answers consisted of either numbers or facts ('How many ...?'), agreement or rejection ('In the future, will you generally disclose ...?') or the choice of one or more given answering categories (e.g. 'current treatment status?': naïve, currently under antiviral treatment, nonresponder/therapy failure, responder [sustained virological response]). Due to this very standardized ('questionnaire-like') proceeding, the establishment of a specific coding process or the calculation of Cohen's kappa scores was not considered necessary in our study.

The interview, as used in the present study, comprises the following aspects: illness-related characteristics (e.g. acquisition mode, date of initial diagnosis, genotype, etc.), information about contacts with different health care providers (recalled specialists, number of visits, etc.), disclosure behaviour (included motivation for disclosure/non-disclosure), perceived stigmatization, and planned future disclosure behaviour.



#### **5.3.4 Statistical analysis**

Study data were collected, registered, and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 12.0.2G; SPSS, 2004). Tests of significance are usually two-tailed, and *P*-values below 0.05 are considered statistically significant.

Quantitative variables are described as the mean±SEM or SD. Qualitative measures are expressed as counts and percentages. Associations for categorical variables are evaluated by contingency table analyses (e.g. chi-square test). Pearson's correlation is used in the assessment of associations between quantitative measures. Analyses referring to prediction questions are performed using the binary logistic regression procedure.

## 5.4 Results

### 5.4.1 Demographic and biomedical data

Among the 118 hepatitis C patients with written informed consent for study participation, 15 patients did not contribute to the final statistical analysis. Five patients withdrew their consent for study participation, and another 10 patients could not be considered because they delivered incomplete psychometric data. So, a total of 103 hepatitis C patients were evaluated.

**Table 5.1** presents important characteristics of the study sample. Overall, the mean age of the study patients was 45.2 years (SD, 11.2 years). A total of 50.5% were male patients (n=52), and 20% had confirmed cirrhosis. With respect to relevant demographic and medical parameters, there were no significant gender-specific differences. At the time of study sd, 23 HCV patients (22.3%) were therapy-naïve, 24 (23.3%) were on current antiviral treatment, 27 (26.2%) were responders, and 29 (28.2%) were either non-responders or relapsers (see also **Table 5.1**).

Eighty-seven patients (84.5%) reported living in a permanent partnership. This percentage was not significantly different between women and men (chi-squared test,  $P=0.538$ ). A subgroup of 66 study patients (64.1%) stated being married.

### 5.4.2 Psychometric data questionnaires: descriptive evaluation

Depression and anxiety scores (HADS) corresponded roughly to the values found in other studies with HCV patients without current interferon-based therapy (Kraus et al., 2003). A total 18.8% of patients suffered from clinically relevant depression (HADS depression score  $\geq 9$ ); the percentage of clinically relevant anxiety was 13.5% (HADS anxiety score  $\geq 11$ ).

The evaluation of personality factors showed that the average IIP-C total score was 9.4 (SD, 3.9). This total score of below 10 points indicates that our study patients did not show clinically elevated values in the field of interpersonal problems. This makes it improbable that eventually reported communication problems occurred in a patient population that was specifically 'difficult to handle'. IIP-C scores were also not gender dependent ( $P=0.437$ ).

The SCL-90-R questionnaire served as an indicator for general psychiatric distress. The mean global severity index was 0.472, which is within the normal range observed in healthy controls (Franke, 1995).

**Table 5.1**

Descriptive presentation of important patient characteristics: total patient sample and results stratified for gender

<b>Sociodemographic / biomedical factors</b>	<b>Total Sample (n = 103)</b>		<b>Men (n=52)</b>		<b>Women (n=51)</b>		<b>P-Value</b>
Age (Mean $\pm$ SD)	45.2	$\pm 11.2$	44.4	$\pm 11.7$	46.0	$\pm 10.8$	0.472
Range	(21-65)		(21-63)		(23-65)		
Sex							
Female	51	(49.5%)					
Male	52	(50.5%)					
Acquisition mode							
Unknown	31	(30.1%)	21	(40.4%)	10	(19.6%)	
History of IVDU	42	(40.8%)	20	(38.5%)	22	(43.1%)	0.052
Post transfusion	30	(29.1%)	11	(21.1%)	19	(37.3%)	
Virus genotype							
Genotype 1	62	(60.2%)	31	(59.6%)	31	(60.8%)	
Genotype 2	14	(13.6%)	9	(17.3%)	5	(9.8%)	0.545
Genotype 3	24	(23.3%)	10	(19.2%)	14	(27.5%)	
Genotype 4	3	(2.9%)	2	(3.8%)	1	(2.0%)	
Treatment status							
Therapy-naïve	23	(22.3%)	9	(17.3%)	14	(27.5%)	
Current antiviral treatment	24	(23.3%)	14	(26.9%)	10	(19.6%)	
Responder (SVR)	27	(26.2%)	11	(21.2%)	16	(31.4%)	0.225
Nonresponder / relapser	29	(28.2%)	18	(34.6%)	11	(21.6%)	
HADS depression scores							
	5.2 $\pm$ 4.1		5.4 $\pm$ 4.0		4.9 $\pm$ 4.2		0.579
HADS anxiety scores							
	6.6 $\pm$ 3.8		6.5 $\pm$ 3.9		6.7 $\pm$ 3.7		0.788
SCL-90-R depression scores							
	8.3 $\pm$ 8.5		.9 $\pm$ 9.3		8.9 $\pm$ 7.7		0.616

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  SD. Significance of subgroup differences was evaluated by t-test for independent samples (continuous variables) or by chi-squared test (categorical variables), respectively. IVDU, intravenous drug use; SVR, sustained virological response, HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; SCL-90-R, Symptom Checklist-90 Revised.

### 5.4.3 Interview data: descriptive evaluation

The average time period between the initial diagnosis and the study interview was almost 6 years ( $5.7 \pm 3.9$  years), ranging from 12 months to 14 years. There were several patients ( $n=14$ ; 13.6%) in whom initially a ‘non-A non-B hepatitis’ had been diagnosed. However, the interview explicitly referred to the time period starting with the diagnosis of chronic hepatitis C.

On average, study patients stated to have contacted about seven different physicians (not including the specialist responsible for the treatment of the hepatitis C). A total of 44.7% of the patients stated having informed all physicians of their positive HCV status (exact total disclosure rate with respect to the respondents’ physicians). The most frequently indicated reasons for communicating HCV positivity to the doctor were ‘for fairness reasons (risk of infection)’ and ‘natural, self-evident behaviour’ (**Table 5.2**, e.g. contacts with dentists).

**Table 5.2**

Descriptive presentation of important interview data

Reasons for disclosure	
‘Self-evident’	34.7%
‘Fairness’/risk of infection	49.3%
Informed by referring doctor	1.3%
Anamnesis form	14.7%
Reasons for non-disclosure	
Fear of discrimination	23.8%
‘Physician’s work is safe anyway’	42.9%
‘Forgotten to tell’	33.3%
Physician’s reaction after self-disclosure	
‘Normal’	75.7%
Treatment denial	6.8%
Referral to colleague	2.7%
Overcautious behaviour	8.1%
Hostile, declining	6.8%

Given percentages are based on a subgroup of  $n=95$  patients (patients’ contacts with their dentists)

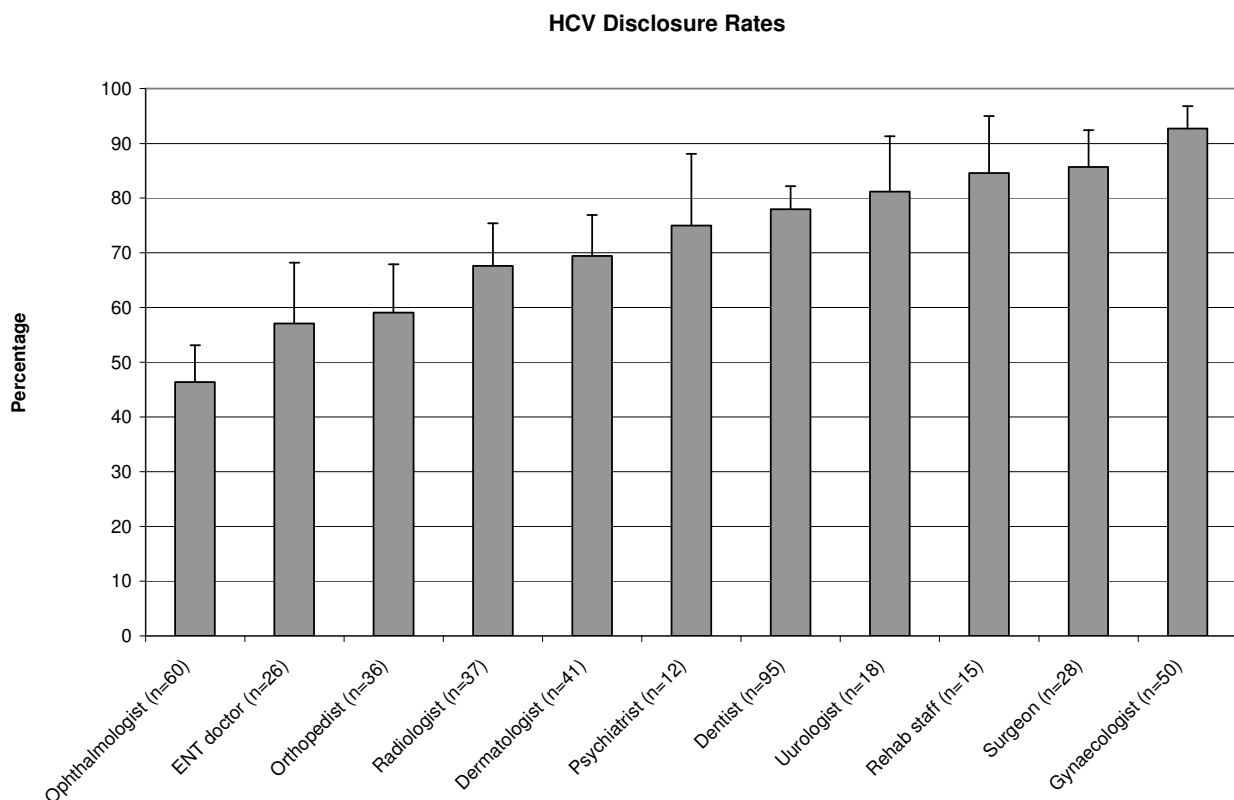
However, there were approximately three quarters of all respondents who indicated their will to always reveal their positive HCV status during future physician appointments ( $P<0.05$ ). So, there was a statistically significant discrepancy between the patients’ reported disclosure

behaviour in the past (44.7% general disclosure rate regarding former physician visits) and their plans for future disclosure behaviour reported after having participated in the standardized face-to-face interview.

**Figure 5.1** displays separate disclosure rates with respect to different categories of health care providers. The stratified percentages range from 47% (ophthalmologists) to approximately 92% (gynaecologists) and include both ‘general disclosers’ as well as patients not showing disclosure behaviour in at least one further physician contact.

**Figure 5.1**

Mean disclosure rates with respect to physicians in the total study sample (n=103). Contacts with physicians responsible for the antiviral treatment of the chronic hepatitis C infection are excluded.

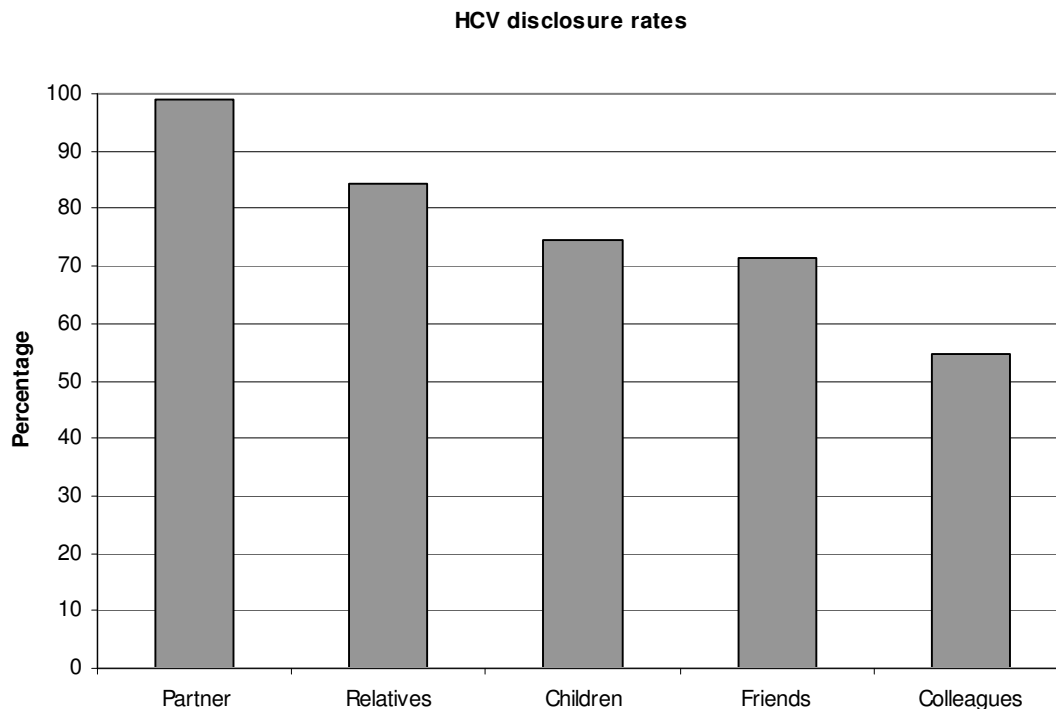


Error bars represent the respective SEM. For each group of specialists (category axis), the respective patient subgroup sample size is presented in parentheses. ENT, ear, nose and throat.

In our study sample, the positive HCV serostatus had been revealed to virtually all partners of the study patients (99%). **Figure 5.2** presents an overview of the most important disclosure rates not referring to physician contacts. The average disclosure rate with respect to significant others (partner, children, relatives, friends, colleagues) was 76.7%.

**Figure 5.2**

Disclosure rates with respect to significant others in the total study sample (n=103). Percentages according to the standardized face-to-face interview. Higher values mean that the respective group was more prevalently informed of the patients' positive hepatitis C virus status.



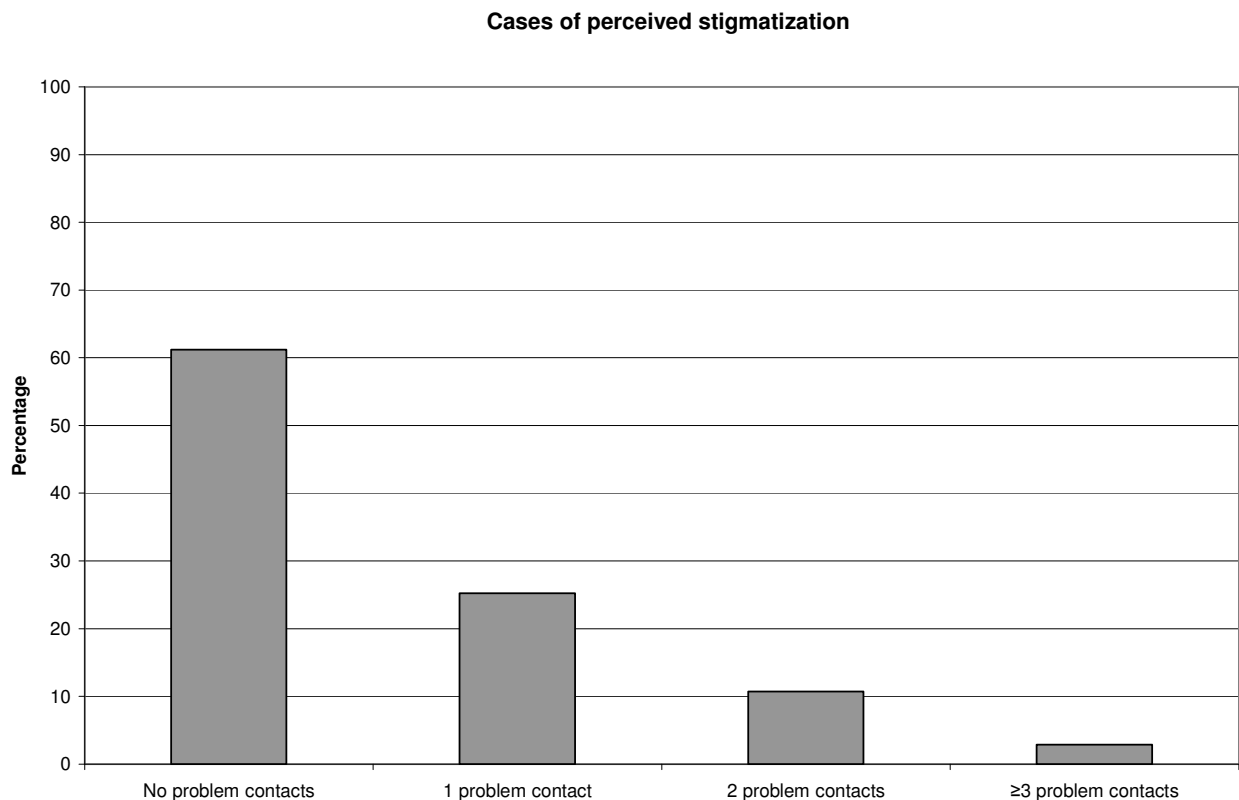
#### **5.4.4 Perceived stigmatization in the physician-patient relationship**

Self-reported problems, perceived to be due to the positive HCV status, were described by 38.8% of the respondents in association with at least one physician appointment. **Figure 5.3** displays an overview of the frequency of perceived stigmatization ('problem contacts') in our study sample. Different categories of perceived stigmatization are subsumed as 'problematic contacts' (e.g. treatment denial, overcautious behaviour, hostility, etc.).

However, there was only a small portion of patients reporting stigmatization according to more objective criteria. For example, only 6.8% of patients mentioned cases of treatment denial or referral to colleagues due to hepatitis C diagnosis in contacts with their dentists.

**Figure 5.3**

Frequency of perceived stigmatization (problematic contacts) with respect to physician appointments according to patients' interview-based self-reports. Percentages according to the standardized face-to-face interview. Patients with three or more problematic contacts were grouped together. Given categories for 'perceived stigmatization' were: treatment denial, change of original treatment plans, referral to colleague(s), overcautious behaviour, physician appears to be hostile or declining, and perceived negative behaviour of the staff.



#### **5.4.5 Associations between disclosure behaviour, physician-patient communication and psychometric data**

Possible predictor variables for perceived stigmatization were evaluated and tested using stepwise binary logistic regression analysis. Gender and the HADS depression subscale contributed significantly to the prediction of perceived stigmatization: women ( $P=0.014$ ) and patients with higher depression scores ( $P=0.029$ ) were more likely to report experiences of perceived communication problems. There was no significant association between anxiety scores and stigmatization.

Disclosure behaviour was analyzed with a focus on patient contacts with their dentists as an important example of patient-physician communication. Virtually all patients had at least one dentist visit during the target period. Additionally, dentists in Germany are not automatically

informed of their patients' HCV serostatus. In choosing this special aspect of patient-physician communication for the presented subanalysis, we ensure a sample size large enough to produce reliable results. Furthermore, treatment is often 'invasive', so the subject of infection risk is of high importance for both patients and dentists (in contrast to, for example, ophthalmologists).

We tried to predict the values of the 'dentist disclosure' variable by means of several predictor candidates (age, gender, education, time interval since initial diagnosis, HADS subscales, SCL-90-R global severity index, IIP-C total score). However, binary logistic regression analysis did not reveal any of the aforementioned variables to contribute significantly to the prediction of disclosure behaviour. This is in contrast to findings by Petrak et al. (Petrak et al., 2001) who found that length of time since testing HIV seropositive represented a significant predictor of disclosure.



## 5.5 Discussion

Patient reports and data from previous studies suggest that the patient-physician relationship in chronic hepatitis C can be burdened in many ways (Zickmund et al., 2004; Zickmund et al., 2003). In our study, we therefore focused on two major subjects that have not so far been adequately and sufficiently addressed in these patients: first, the evaluation and description of the patients' disclosure behaviour with respect to their HCV positivity and, second, the characterization of problems and perceived stigmatization in the patient-doctor relationship of these patients. Stigmatization in chronic hepatitis C has already been addressed in several studies – however, the work was either gender-specific (Crockett et al., 2004; Gifford et al., 2003; Gifford et al., 2005; Grundy et al., 2004) or was done on the basis of a relatively small sample size (Grundy et al., 2004).

Previous patient reports and work from other study groups (Zickmund et al., 2004; Zickmund et al., 2003) had led to the expectation of higher rates than the 38.8% observed in our study. Zickmund et al. (Zickmund et al., 2003), for example, reported stigmatization rates of above 50% in their study in HCV patients. (Stigmatization based on more objective criteria, such as therapy denial or referral to colleagues, was only rarely reported by our respondents – maximum 6.8%; **Table 5.2.**)

Negative experiences reported by the hepatitis C patients are easily overestimated when regarded retrospectively and unsystematically by the physician. This emphasizes once more the need to perform systematic epidemiological studies with a preferably standardized data acquisition on the basis of patients' self-reports in order to gain valid information.

Cross-sectional studies on the subject of stigmatization or general problems concerning the patient-physician relationship in chronic infectious diseases have so far mainly been carried out in patients with HIV infection (Bhagwanjee et al., 1997; Chandra et al., 2003; Charbonneau et al., 1999; Hays et al., 1993; Petrak et al., 2001; Zea et al., 2005).

For example, the disclosure rate reported by Petrak et al. (Petrak et al., 2001) was nearly 70% in HIV patients. Importantly, these data exclusively refer to significant others; the important issue of communicating or not a positive HIV status to physicians has not been addressed in the cited study. Not surprisingly, this percentage – referring to significant others (e.g. partner, children, family) – was higher in our study with hepatitis C patients (76.7%; see also **Figure 5.2**), indicating that HIV patients are markedly more cautious or even anxious when revealing their positive serostatus. On the other hand, even patients with chronic hepatitis C still

preferred not to communicate their disease to significant others in approximately 25% of all contacts.

Studies dealing with the disclosure behaviour of patients suffering from HIV (Hays et al., 1993; Petrak et al., 2001) represent a useful basis for our study. However, we tried to overcome several methodological limitations from these former investigations. From a methodological point of view, we considered the most important issues to be a fully standardized interview, realization as single-center study, and only two trained interviewers in order to guarantee data quality and homogeneity of the study sample.

Additionally, all patients had known our institution and the participating staff from previous medical visits at the study site. So we can assume a confidential relationship, promising a high rate of frankness regarding the partially delicate content of the applied interview. Moreover, there were no questions concerning the relationship between the patients and physicians from our institution. For the first time, we investigated the exact pattern of disclosure behaviour in chronic hepatitis C patients with respect to physicians that are not directly involved in an antiviral treatment, and we found that more than one-half of the patients did not reveal their diagnosis to their ophthalmologist. This is because many patients consider it not important to communicate their HCV infection when there is actually no 'blood contact' or invasive treatment. However, it is alarming that about one-quarter of the respondents in our study decided not to notify their dentists about their positive HCV status. The most frequently indicated reason for the behaviour of nondisclosure was the statement that the physician's work was safe anyway – irrespective of the patient's disclosure behaviour. Less frequently indicated reasons were 'forgotten to tell' and 'afraid of discrimination'.

Both frequency of perceived stigmatization and evaluation of disclosure behaviour in our study patients bear important implications for clinical practice: ways of encouraging the disclosure of a positive HCV serostatus to the physicians should be explored. This might be realized through educational work for hepatitis C patients. The results of our study have already provided precious hints that such an 'information campaign' might be very effective. First, we found that disclosure behaviour was not significantly linked to general interpersonal problems and therefore basically seems to be modifiable. Furthermore, after having participated in the interview, there were many patients who had shown nondisclosure behaviour in the past but planned to reveal their infection on the occasion of future doctor appointments. Besides a tendency towards social desirability, which can never be completely

excluded in interview-based studies, this result demonstrates that already the intellectual occupation with the doctor-patient relationship might lead to a more responsible behaviour.

However, on the other hand, patient education should be coupled with training or easy access for medical practitioners to relevant guidelines for the contact and interaction with HCV patients.

Certainly, some methodological limitations of our study have to be noted when interpreting its results. The sample size (n=103) is sufficient for the determination and description of important variables, especially disclosure patterns. However, it does not allow for multiple comparisons of numerous subgroups. As with many questionnaire-based and interview-based data, it cannot be excluded that participating respondents show a more or less marked tendency towards social desirability. Furthermore, we introduced a novel interview that had not been validated before, and in this study we were not able to register the physician's perspective of their relationship with the participants.

Future research in this field should comprise larger sample sizes in order to allow for more detailed subgroup and predictive analyses. It would certainly be very helpful to obtain additional comparative data such as communication problems assessed from the physicians' perspective as well as interview data from other chronic diseases. Finally, the potential success of educational interventions for patients and practitioners should be controlled in a long-term follow-up study.

Patients with higher depression scores were more likely to report experiences of perceived stigmatization. This finding is roughly in accordance with results reported by Zickmund et al. (Zickmund et al., 2003); however, we could not confirm a significant association between anxiety scores and stigmatization. Moreover, women were significantly more strongly affected by perceived stigmatization than male patients. Therefore, it would be of high interest in future studies to investigate particularly the gender-specific psychosocial stressors of patients infected with chronic hepatitis C.

According to the patients' statements and the results of our study, HCV patients are frequently not aware of the necessity to communicate their HCV positivity. Study patients had not been systematically counselled with respect to this point at the time of hepatitis C diagnosis. So, there is still an urgent need for education and further training in the field of chronic hepatitis C in order to improve the physician-patient relationship and the mutual trust. Importantly, our data show that patients often do not reveal a positive HCV status without being explicitly asked by the physician.

## 5.6 References

- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Bhagwanjee S, Muckart DJ, Jeena PM, Moodley P (1997). Does HIV status influence the outcome of patients admitted to a surgical intensive care unit? A prospective double blind study. *British Medical Journal* 314: 1077-1081; discussion 1081-1084.
- Chandra PS, Deepthivarma S, Manjula V (2003). Disclosure of HIV infection in south India: Patterns, reasons and reactions. *AIDS Care* 15: 207-215.
- Charbonneau A, Maheux B, Beland F (1999). Do people with HIV/AIDS disclose their HIV-positivity to dentists? *AIDS Care* 11: 61-70.
- Crockett B, Gifford SM (1999). 'Eyes Wide Shut': Narratives of women living with hepatitis C in Australia. *Women Health* 2004; 39:117-137.
- Crofts N, Louie R, Loff B (1997). The next plague: Stigmatization and discrimination related to hepatitis C virus infection in Australia. *Health and Human Rights* 2: 87-97.
- Fontana RJ, Kronfol Z (2004). The patient's perspective in hepatitis C. *Hepatology* 39: 903-905.
- Foster GR (1999). Hepatitis C virus infection: Quality of life and side effects of treatment. *Journal of Hepatology* 31 Suppl 1: 250-254.
- Franke GH (1995). SCL-90-R Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version (Testmappe mit Handanweisung, 5 Fragebögen, 5 Auswertungsbögen und 5 Bögen Graphisches Auswertungsschema). Symptom Checklist 90 Items Revised (Derogatis LR, 1977) – German version. Weinheim: Beltz.
- Gifford SM, O'Brien ML, Bammer G, Banwell C, Stooze M (2003). Australian women's experiences of living with hepatitis C virus: Results from a cross-sectional survey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 841-850.
- Gifford SM, O'Brien ML, Smith A, et al. (2005). Australian men's experiences of living with hepatitis C virus: Results from a cross-sectional survey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 20: 79-86.
- Grundy G, Beeching N (2004). Understanding social stigma in women with hepatitis C. *Nursing Standard* 19: 35-39.
- Hays RB, McKusick L, Pollack L, Hilliard R, Hoff C, Coates TJ (1993). Disclosing HIV seropositivity to significant others. *AIDS* 7: 425-431.

- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Horowitz LM, Strauss B, Kordy H (1994). Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme. Deutsche Version. Manual. Weinheim: Beltz.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS (1997). A population-based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verne G, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Turin: Edizioni Minerva Medica: 267-270.
- Petrak JA, Doyle AM, Smith A, Skinner C, Hedge B (2001). Factors associated with self-disclosure of HIV serostatus to significant others. *British Journal of Health Psychology* 6: 69-79.
- Ross RS, Viazov S, Roggendorf M (2000). Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: Model-based calculations for surgical settings. *Archives of Internal Medicine* 160: 2313-2316.
- Ross RS, Viazov S, Roggendorf M (2002a). Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *Journal of Medical Virology* 66: 461-467.
- Ross RS, Viazov S, Thormahlen M, et al. (2002b). Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: Results of a 7-year retrospective investigation. *Archives of Internal Medicine* 162: 805-810.
- Schlicting EG, Johnson ME, Brems C, Wells RS, Fisher DG, Reynolds G (2003). Validity of injecting drug users' self report of hepatitis A, B, and C. *Clinical Laboratory Science* 16: 99-106.
- SPSS (2004). *SPSS for Windows 12.0.2G*. Chicago: SPSS Inc.
- Thomson BJ, Finch RG (2005). Hepatitis C virus infection. *Clinical Microbiology and Infection* 11: 86-94.

- Treloar C, Hopwood M (2004). Infection control in the context of hepatitis C disclosure: Implications for education of healthcare professionals. *Education for Health* (Abingdon) 17: 183-191.
- Weber C, Collet S, Fried R, Lambrecht JT, Erb P, Meyer J (2001). Low prevalence of hepatitis C virus antibody among Swiss dental health care workers. *Journal of Hepatology* 34: 963-964.
- Zea MC, Reisen CA, Poppen PJ, Bianchi FT, Echeverry JJ (2005). Disclosure of HIV status and psychological well-being among Latino gay and bisexual men. *AIDS and Behavior* 9: 15-26.
- Zickmund S, Ho EY, Masuda M, Ippolito L, LaBrecque DR (2003). "They treated me like a leper". Stigmatization and the quality of life of patients with hepatitis C. *Journal of General Internal Medicine* 18: 835-844.
- Zickmund S, Hillis SL, Barnett MJ, Ippolito L, LaBrecque DR (2004). Hepatitis C virus-infected patients report communication problems with physicians. *Hepatology* 39: 999-1007.

---

## **6. Therapie der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion**

## **6.1 Therapieziele**

### **6.1.1 Viruselimination**

Grundsätzlich gilt die dauerhafte Viruselimination als das primäre Therapieziel einer antiviralen, auf Interferon alfa basierenden Behandlung (Hoofnagle et al., 2006). Operationalisiert wird dieses Kriterium der dauerhaften Viruselimination durch den fehlenden Nachweis von HCV-spezifischem RNS im Serum sechs Monate nach Ende der antiviralen Therapie. Dies wiederum bezieht sich auf den Nachweis mittels eines hochsensitiven Verfahrens, das auf der so genannten Polymerase-Kettenreaktion basiert (PCR von „polymerase chain reaction“). Dieses Zielkriterium wurde deshalb eingeführt, weil mittlerweile bekannt ist, dass die Patienten, die zu diesem Zeitpunkt HCV-RNS-negativ sind, in der Regel über Jahre (bzw. dauerhaft) virusnegativ bleiben. Histologisch betrachtet geht die Viruselimination mit einer deutlichen Besserung der entzündlichen Aktivität und einem Rückgang der Fibrose einher. Weiterhin erscheint die Rate an Folgekomplikationen (v.a. hepatozelluläres Karzinom, HCC) bei denjenigen Patienten gesenkt, die eine erfolgreiche Interferontherapie durchlaufen haben. Zusammenfassend lässt sich also bemerken, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen vor allem die Langzeitprognose der Patienten ganz erheblich verbessert (Hoofnagle et al., 2006).

### **6.1.2 Absenken der Viruslast**

An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, dass in besonderen Fällen auch weniger ehrgeizige Therapieziele angestrebt werden, wenn aus ärztlicher Sicht dringender Handlungsbedarf besteht (z.B. bei Nonrespondern bzw. Therapieversagern mit bereits weit fortgeschrittenem Umbau des Lebergewebes). Solche Ziele könnten z.B. eine deutliche Absenkung der Entzündungsaktivität bzw. der Viruslast sein, die dann zumindest ein rasches weiteres Fortschreiten des Umbaus des Lebergewebes verhindern. Erreicht werden kann dies beispielsweise mit einer „Interferon-Erhaltungstherapie“ (Dauertherapie), die die Viruslast deutlich absenkt und der Leber sogar teilweise die Gelegenheit zur partiellen Regeneration geben kann. In eine ähnliche Richtung weist die Entwicklung ganz neuer Medikamente (z.B. so genannte Protease-Inhibitoren), deren Wirkung ebenfalls darauf ausgelegt ist, die Viruslast der Patienten zu reduzieren und dauerhaft auf einem niedrigen Niveau zu halten, auch wenn die Potenz dieser Wirkstoffe für eine Virus-Eradikation nicht gegeben ist (Hoofnagle et al., 2006).



## **6.2 Wirkmechanismen von Interferon alfa und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion**

Grundlage bzw. Hauptbestandteil einer antiviralen Therapie der chronischen HCV-Infektion ist das Zytokin Interferon alfa, das rekombinant, also gentechnisch, hergestellt wird. Interferon alfa gehört (gemeinsam mit Interferon beta und omega) zu den so genannten Typ-I-Interferonen, die einen wichtigen Bestandteil der angeborenen, unspezifischen Immunantwort bilden. Typ-I-Interferone, also auch Interferon alfa, haben antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Effekte, die letztendlich auf sehr komplexen intrazellulären Signaltransduktionskaskaden beruhen, welche durch Bindung des Interferons an einen membranständigen Rezeptorkomplex ausgelöst werden (Bekisz et al., 2004; Feld et al., 2005; Hoofnagle et al., 2006).

Obwohl letztendlich nicht alle Wirkmechanismen vollständig aufgeklärt sind, kann man davon ausgehen, dass Interferon alfa im Falle einer (chronischen) Virusinfektion so wirkt, dass es zum einen die Virusreplikation inhibiert und zum anderen die körpereigene antivirale Immunabwehr stärkt – z.B. durch Aktivierung von Makrophagen, natürlichen Killerzellen und TH<sub>1</sub>-Helferzellen (Pawlotsky, 2003).

Auf das Guanosin-Analagon Ribavirin als Bestandteil einer modernen Kombinationstherapie soll an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden:

Der Wirkstoff Ribavirin zeichnet sich ebenfalls durch eine breite antivirale Aktivität aus. Es werden unterschiedliche molekulare Angriffspunkte diskutiert. Bislang herrscht jedoch noch Unklarheit darüber, welcher dieser potentiellen Mechanismen die Wirkung von Ribavirin in der Hauptsache vermittelt (Cameron et al., 2001; Feld et al., 2005; Lau et al., 2002):

- (1) Ribavirin führt zu einer direkten Hemmung der RNS-Polymerase und damit der HCV-Replikation.
- (2) Ribavirin hemmt kompetitiv das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, wodurch der Spiegel an verfügbarem Guanosintriphosphat (GTP) gesenkt und in der Folge die RNS-Synthese des HCV-Virus beeinträchtigt wird.
- (3) Ribavirin greift zudem modulierend in das Immunsystem ein und begünstigt durch ein entsprechend verändertes Zytokinprofil die Zerstörung virusinfizierter Zellen in der Frühphase der Infektion.
- (4) Einem weiteren Erklärungsansatz liegt das Konzept der letalen Mutagenese durch

Ribavirin zu Grunde. Die ohnehin hohe Mutationsfrequenz von HCV, das in verschiedenen genetisch minimal unterschiedlichen Quasi-Spezies vorkommt, wird demnach über eine bestimmte Schwelle hinaus gesteigert. Daraus resultiert letztlich ein deutlicher Abfall der Infektiosität (Cameron et al., 2001; Feld et al., 2005; Lau et al., 2002).

### **6.3 Nebenwirkungsprofil des Zytokins Interferon alfa**

Sowohl aus der klinischen Erfahrung als auch auf der Basis der Ergebnisse mittlerweile zahlreicher wissenschaftlicher Studien liegt zwischenzeitlich schon sehr viel gesichertes Wissen über das Nebenwirkungsprofil des Zytokins Interferon alfa vor (Fried, 2002).

Interferon alfa hat ein sehr breit gefächertes Nebenwirkungs- bzw. Toxizitätsspektrum. In den im Folgenden dargestellten Studien geht es in der Hauptsache um die Psyche betreffende bzw. psychopathologische Nebenwirkungen der antiviralen Behandlung mit Interferon. Um jedoch das gesamte Ausmaß der mit der antiviralen Behandlung im Zusammenhang stehenden psychischen und somatischen Belastungen einschätzen zu können, soll an dieser Stelle ein Überblick über die wichtigsten potentiellen Nebenwirkungen von Interferon alfa gegeben werden:

**Tabelle 6.1** zeigt die wichtigsten mit der Interferontherapie assoziierten Nebenwirkungen, die sich jeweils vier Hauptbereichen zuordnen lassen (systemisch, hämatologisch, psychisch und neurologisch). Zumindest ein Teil der Nebenwirkungen betrifft fast alle Patienten, die sich einer antiviralen Therapie mit Interferon alfa unterziehen. Die am häufigsten auftretenden Begleitsymptome sind hierbei Muskelschmerzen und Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit (sog. „grippeähnliche Symptome“). Diese Symptome treten schon sehr früh nach Behandlungsbeginn auf.

In der Regel für die Patienten belastender und auch für den Arzt schwieriger zu handhaben sind psychische Nebenwirkungen bzw. auftretende psychopathologische Symptome wie Depression, Angst, Feindseligkeit, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Diese Symptome treten in aller Regel erst nach mehreren Wochen bis Monaten auf – in Ausnahmefällen kann es aber auch schon innerhalb der ersten vier Therapiewochen zur Entwicklung einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik kommen (Kraus et al., 2003). Man kann also im

Zusammenhang mit den psychischen Nebenwirkungen nicht generell von so genannten „späten Nebenwirkungen“ sprechen, wie diese Symptome in der Vergangenheit häufig bezeichnet und eingeordnet wurden (Kraus et al., 2003).

**Tabelle 6.1**

Toxizitätsspektrum einer Kombinationstherapie mit Interferon alfa und Ribavirin. Gruppierung der Symptome nach den Bereichen psychischer, systemischer, hämatologischer und neurologischer Toxizitäten (Fried, 2002; Hoofnagle et al., 2006)

<b>Psychisch:</b>	Depression, Feindseligkeit („irritability“), Angststörungen, Konzentrationsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen, Psychoseinduktion, Libidoverlust
<b>Systemisch:</b>	Fieber, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien
<b>Hämatologisch:</b>	Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
<b>Neurologisch:</b>	Retinopathie, Polyneuropathie, Hörverlust, Krampfanfall

Auch spezifische Nebenwirkungen, die mit dem Wirkstoff Ribavirin in Zusammenhang gebracht werden, sollen an dieser Stelle erwähnt werden. Vor allem die Gruppe der hämatologischen Nebenwirkungen ist hier zu benennen. Die bekannteste und häufigste Nebenwirkung des Ribavirins ist die so genannte Hämolyse. Der Hämoglobinwert sinkt – in der Regel schon im Verlaufe der ersten vier Behandlungswochen – teilweise stark ab, so dass es notwendig werden kann, die Ribavirin-Dosis zu reduzieren. Besondere Probleme kann diese Begleiterscheinung der Therapie denjenigen Patienten bereiten, die entweder bereits einen niedrigen Hämoglobin-Ausgangswert aufweisen oder relevante Begleiterkrankungen haben (kardiovaskuläre bzw. kardiopulmonale Komorbiditäten). Bei ganz plötzlich auftretender Anämie kann bei Risikopatienten sogar ein Herzinfarkt oder ein Schlaganfall

drohen (Fried, 2002; Hoofnagle et al., 2006). Des Weiteren ist Ribavirin nach heutigem Kenntnisstand teratogen, weshalb für Patienten beider Geschlechter während der Therapiedauer und in einem Zeitraum von 6 Monaten danach auf eine absolut zuverlässige Empfängnisverhütung geachtet werden muss (Hoofnagle et al., 2006).

#### **6.4 Entwicklung der antiviralen, auf Interferon alfa basierenden Therapie bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion**

In Europa erfolgte die Therapie zunächst mittels einer *Monotherapie* mit rekombinantem humanem Interferon alfa in einer Dosierung von 3x5-6 MIU (Millionen Internationale Einheiten) pro Woche. Die Therapiedauer betrug bei Ansprechen insgesamt 24 Wochen, die erzielten Erfolgsquoten, insbesondere das bleibende virologische Ansprechen (SVR, siehe oben), waren sehr gering und lagen in der Regel unter 20 % (Vrolijk et al., 2004).

Ein Meilenstein in Bezug auf einen Behandlungsfortschritt stellte im Jahre 1998 (Einführung in Deutschland 1999) die zusätzliche Kombinationsbehandlung mit dem Virustatikum Ribavirin dar. Nach den Ergebnissen der beiden größten Multicenter-Studien zur Kombinationstherapie mit Interferon alfa und Ribavirin konnten die SVR-Raten mit der Einführung dieser neuen Behandlungsart ganz erheblich gesteigert werden (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998; **Abbildung 6.1**).

Aus den Ergebnissen dieser großen Zulassungsstudien wurde nicht nur die besondere Wirksamkeit der neuen Kombinationsbehandlung deutlich, es konnte auch ein spezifischeres, auf die verschiedenen Virus-Genotypen zugeschnittenes Vorgehen bei der Behandlung festgelegt und zum Standard gemacht werden: Bei Patienten mit Genotyp 1 erfolgte (im Falle eines Ansprechens innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate) eine Behandlung mit einer Therapie-Gesamtdauer von 48 Wochen. Alle anderen Virus-Genotypen erforderten dagegen lediglich eine 24-wöchige Behandlungsdauer der entsprechenden Kombinationstherapie.

Ein weiterer „Quantensprung“, was die Effektivität und vor allem die SVR-Rate betrifft, bedeutete die Einführung einer neuen Formulierung von Interferon alfa.

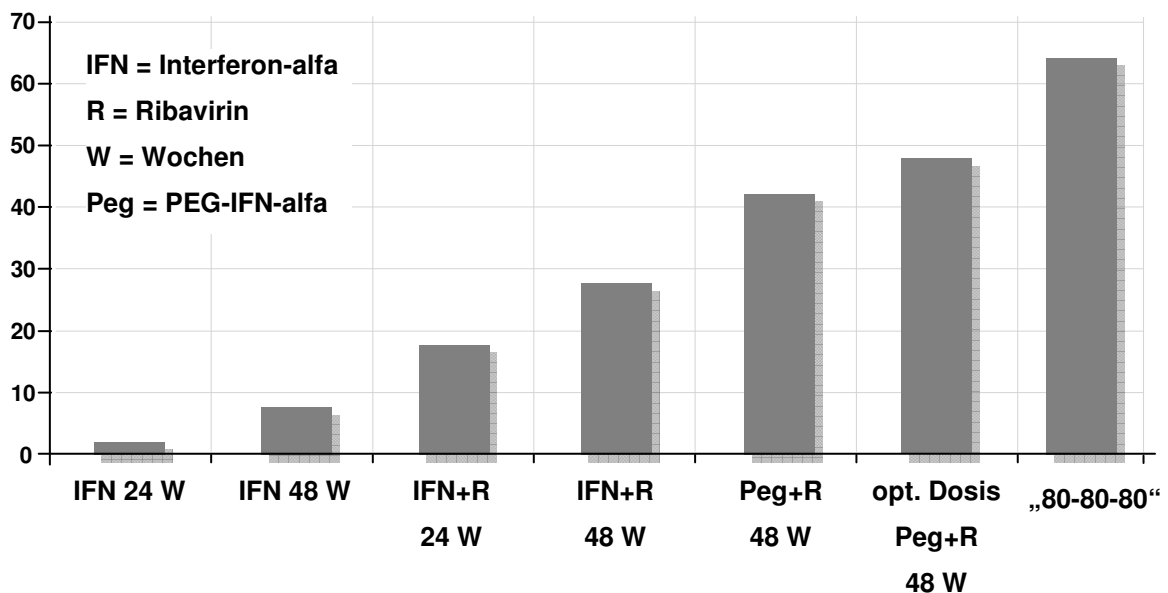
Seit dem Jahr 2000 (Zulassung in Deutschland im Jahr 2001) steht das so genannte „pegylierte“ Interferon alfa (Peginterferon) zur Verfügung: Die kovalente Kopplung von Polyethylenglykol an das IFN-Molekül bewirkt durch Erhöhung des Molekulargewichtes eine

verminderte renale Ausscheidung und damit eine verlängerte Halbwertszeit des Medikaments (Strader et al., 2004). Neben der verbesserten Pharmakokinetik, was die Anzahl der IFN-Gaben von drei auf einmal wöchentlich reduziert, konnten zusätzlich die Ansprechraten signifikant erhöht werden (**Abbildung 6.1**).

### Abbildung 6.1

Überblick über die kontinuierliche Verbesserung der Ansprechraten bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (hier: Genotyp 1) in Abhängigkeit von den eingesetzten Medikamenten(-kombinationen), den Therapiedauern und der Therapieadhärenz (Davis et al., 2005; Hoofnagle et al., 2006; Manns et al., 2001; McHutchison et al., 2002)

**% der Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR) – Genotyp 1**



Erklärung: Patienten mit mind. 80% der anvisierten Medikamentenmenge über mind. 80% der geplanten Therapiedauer zeigen nochmals ein deutlich gesteigertes Therapieansprechen (sog. „80-80-80-Regel“; Hoofnagle et al., 2006).

Damit liegt nun das anhaltende Therapieansprechen (SVR) bei ca. 50-60%, wenn man alle Patientengruppen berücksichtigt. In diesem Zusammenhang waren zwei multizentrische, randomisierte Studien wegweisend. Manns et al. (Manns et al., 2001) fanden dauerhafte Ansprechraten von 54% in der Gruppe mit höher dosiertem Peginterferon alfa, verglichen mit 47%, die sowohl in der niedriger dosierten PEG-IFN-Gruppe als auch in der Standard-IFN-Gruppe jeweils in Kombination mit Ribavirin erreicht wurden. Ähnliche Resultate lieferte die Studie von Fried et al. (Fried et al., 2002). Hier konnte die Überlegenheit der Therapie mit

Peginterferon alfa plus Ribavirin gegenüber den beiden anderen Gruppen mit Peginterferon alfa als Monotherapie sowie mit Standard-IFN plus Ribavirin demonstriert werden (56 % versus 44 % bzw. 29 %).

Gleichwohl ist die Behandlung auch in ihrer aktuellen Form kostenintensiv, nebenwirkungsreich und – für die Behandlung einer Infektionskrankheit – lang andauernd. Man hatte sich im Vorfeld der Einführung der pegylierten Form des Interferons zwar erhofft, dass mit der veränderten Pharmakokinetik und Darreichungsform auch das Nebenwirkungsprofil spürbar günstiger für den Patienten werden würde, doch hat unter anderem eine von uns selbst initiierte Studie (Kraus et al., 2005) gezeigt, dass von einem solchen zusätzlichen positiven Effekt mittlerweile nicht mehr ausgegangen werden kann.

### **6.5 Aktuelles Vorgehen bei der antiviralen HCV-Therapie und verbleibende Bereiche ohne klare Behandlungsrichtlinien**

Eine schematische, etwas vereinfachte Übersicht zum aktuellen Vorgehen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion liefert **Abbildung 6.2**. Aus diesem Flussdiagramm wird deutlich, dass die Behandlungsdauer zurzeit noch im Wesentlichen vom vorliegenden Virus-Genotyp und – im Falle der Genotypen 1, 4, 5 und 6 – vom virologischen Ansprechen nach 12 Wochen Therapiedauer bestimmt wird. Es bleibt in diesem Zusammenhang noch anzumerken, dass für einige besondere Aspekte der Behandlung der HCV-Infektion noch Unsicherheit und keine allgemein gültigen Therapierichtlinien bestehen:

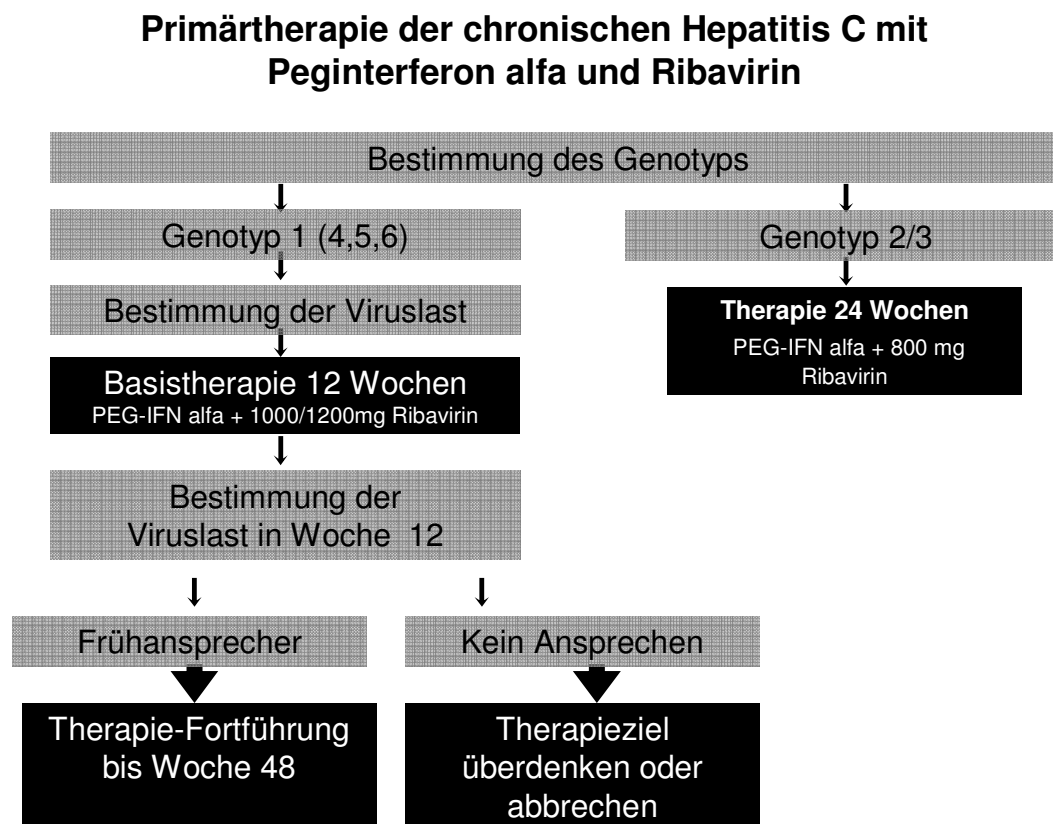
Peginterferon ist momentan noch nicht für eine Therapie HCV-infizierter Kinder zugelassen, obwohl zurzeit prospektive, kontrollierte klinische Studien hierzu durchgeführt werden. Erste Ergebnisse aus Pilotstudien lassen jedoch vermuten, dass zum einen die Ansprechraten bei Kindern in dem Bereich liegen, den wir auch von der Behandlung erwachsener Patienten her kennen. Zum anderen scheint auch die Verträglichkeit bei Patienten im Kindesalter deutlich besser zu sein als bei Erwachsenen (Wirth et al., 2005).

Für den Bereich der akuten Hepatitis-C-Infektion gilt ebenfalls, dass weder das herkömmliche noch das pegylierte Interferon für eine antivirale Therapie zugelassen sind. Dennoch gibt es bereits einige Studien, die ein exzellentes Therapieansprechen für den Fall gezeigt haben, dass die Therapie innerhalb von 6 Monaten nach der Infektion eingeleitet wird. SVR-Raten von 85 % oder sogar noch darüber erscheinen dann durchaus realistisch (Jaeckel et al., 2001;

Wiegand et al., 2006). Vor allem im Fall der Behandlung der akuten Hepatitis C müssen die optimale Dosierung und Behandlungsdauer erst noch bestimmt werden. Jedoch erscheint eine 24-wöchige Therapie mit Peginterferon in der Standarddosierung in Kombination mit 800 mg Ribavirin täglich als vollkommen ausreichend (Hoofnagle et al., 2006; Wiegand et al., 2006).

### Abbildung 6.2

Übersicht über das Vorgehen bei der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion. Entscheidende Parameter sind hierbei der HCV-Genotyp und der Verlauf der Viruslast nach Einleiten der antiviralen Behandlung. Diese vereinfachte Darstellung orientiert sich an der Beschreibung von Strader et al. (Strader et al., 2004).



## 6.6 Aktuelle und zukünftige Konzepte der Weiterentwicklung der antiviralen HCV-Therapie durch Individualisierung

### 6.6.1 Ansatzpunkte für eine weitere Effizienzsteigerung der Therapie

Im Wesentlichen gibt es drei verschiedene Herangehensweisen oder Strategien, um die Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion effizienter zu machen, also letztendlich die

Ansprechraten zu verbessern (Hoofnagle et al., 2006). Grundsätzlich denkbar sind (1) die Verbesserung der eingesetzten Medikamente bzw. Wirkstoffe, (2) die Verbesserung der Therapiekonzepte (Optimierung von Wirkstoffkombinationen, Dosierungen, Behandlungsdauern) und (3) die Verbesserung der ärztlichen Therapiesteuerung mit einer Reduktion vorzeitiger Therapieabbrüche (Compliance- und Adhärenzsteigerung durch individuelles Nebenwirkungsmanagement). Nachdem die Entwicklung ganz neuartiger Wirkstoffe mit der Potenz zur dauerhaften Viruselimination im Moment nicht abzusehen ist und im Rahmen der Diskussion nochmals ausführlich auf das Nebenwirkungsmanagement Bezug genommen wird, soll an dieser Stelle in erster Linie auf die Verbesserung der Therapiekonzepte eingegangen werden:

Neben der Entwicklung neuer, direkt antiviral wirkender Medikamente kommt vor allem der so genannten Individualisierung der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin eine entscheidende Bedeutung zu. Das Konzept meint in diesem Zusammenhang die optimale Nutzung der bereits vorhandenen Therapieoptionen für den einzelnen Patienten, die Reduktion der Therapienebenwirkungen und auch die Kostenersparnis. In der praktischen Umsetzung dieser Strategie bedeutet dies z.B. vor allem eine möglichst effektive Früherkennung von Therapierespondern bzw. Therapieversagern.

### **6.6.2 Bislang bekannte günstige prädiktive Faktoren für den Erfolg einer HCV-Therapie**

In den vergangenen Jahren konnte bereits eine ganze Reihe von Faktoren ausgemacht werden, die in engem Zusammenhang mit einem entsprechenden Behandlungserfolg stehen. In der folgenden Tabelle sind diese so genannten positiven prädiktiven Faktoren aufgelistet (**Tabelle 6.2**; Berg et al., 2003; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2001; Zeuzem, 2004; Zeuzem et al., 2006). Der einflussstärkste Prädiktor, der auch schon seit längerer Zeit bekannt ist, wird durch den Virus-Genotyp repräsentiert.



**Tabelle 6.2**

Bekannte positive Prädiktoren der antiviralen Therapie der HCV-Infektion (Berg et al., 2003; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2001; Zeuzem, 2004; Zeuzem et al., 2006)

HCV-Genotyp
HCV-RNS < 800.000 IU/ml bzw. < 600.000 IU/ml
Fibrosestadium < 3 oder 4
GGT ≤ ULN
Ethnische Herkunft: Kaukasier (vs. Afro-Amerikaner)
Alter < 40 Jahre
RVR* bei Woche 4 der Therapie
Optimale Ribavirindosis
EVR** in Woche 12 der Therapie

\*RVR – Rapid Virologic Response

\*\*EVR – Early Virologic Response

Zusätzlich konnte eine Individualisierung der Therapiedauer bereits in Abhängigkeit vom Virus-Genotyp etabliert werden. Neueste und kürzlich publizierte Daten führten dann sogar zur Zulassung einer auf die Hälfte verkürzten Therapiedauer mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Genotyp-1-Patienten, die bereits vor Therapiebeginn eine niedrige Virämie von unter 600.000 IU/ml aufweisen und zusätzlich während der Therapie eine HCV-RNS-Negativität bereits zur Woche 4 erreichen (Zeuzem et al., 2006).

**6.6.3 Grundlage für weitere Individualisierungen der antiviralen HCV-Therapie: Viruskinetiken**

In diesem Zusammenhang gewinnt die so genannte „Viruskinetik“ eine zunehmend wichtige Bedeutung. Wichtige Messgrößen sind hierbei z.B. die virale Halbwertszeit im Serum (2-7h), die Höhe der Virusproduktion pro Tag (ca.  $10^{10}$  Viren) sowie die mediane Lebenszeit infizierter Hepatozyten (ca. 1-5 Tage). Es konnte durch neuere Untersuchungen gezeigt werden, dass die Virämie bei einem überwiegenden Teil der Patienten typischerweise einen

mehrphasigen Verlauf aufweist (Perelson et al., 2005). In einer ersten Phase kommt es nach Therapieeinleitung zunächst zu einer raschen primären Virusreduktion innerhalb der ersten 24-48 Stunden. Gemäß dieses initialen Abfalls können die Patienten dann einer von 4 Gruppen zugeordnet werden (Non-Responder, Flat-Responder, Slow-Responder und Rapid-Responder), was schon eine gewisse Prädiktionskraft im Hinblick auf den weiteren Therapieverlauf hat. Dieser Phase folgt dann ein zweiter, flacherer und langfristigerer Abfall der Viruslast, der von viel stärkerer Individualität einzelner Patienten gekennzeichnet ist (Perelson et al., 2005). In diesem Zusammenhang ist von entscheidender Bedeutung, dass der frühzeitige Virusabfall während dieser zweiten Phase signifikant positiv mit dem Therapieerfolg bzw. dem dauerhaften virologischen Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) korreliert. Man spricht daher in diesem Kontext von einem so genannten frühen virologischen Ansprechen (Early Virologic Response, EVR), wenn die Viruslast 12 Wochen nach Beginn der antiviralen Therapie um mindestens 2 „log-Stufen“ abgefallen ist. Noch günstiger ist es natürlich, wenn das frühe Ansprechen so gut ist, dass zu diesem Zeitpunkt bereits kein HCV-RNS im Serum mehr nachweisbar ist. Gerade beim am schwierigsten zu behandelnden Genotyp 1 ist das Erreichen dieses Kriteriums in doppelter Hinsicht von Bedeutung. Zum einen macht die Fortsetzung der Therapie (über die Woche 12 hinaus) nur dann Sinn, wenn ein EVR gegeben ist (Vermeidung einer unnötigen Weiterbehandlung für den Patienten, Kostengesichtspunkt). Zum anderen kann ein frühes virologisches Ansprechen einen ganz erheblichen Beitrag zur Therapiemotivation und -adhärenz des Patienten leisten.

Mit Hilfe von mathematischen Modellen viraler Kinetiken können also die Behandlungsdauer eingegrenzt und Kombinationsstrategien optimiert werden. Die Rationale hinter diesem Vorgehen liegt in der Tatsache begründet, dass Patienten mit einem früheren virologischen Ansprechen bei gleicher Behandlungsdauer deutlich länger „virus-supprimiert“ sind. Somit ist das Risiko eines „Relapses“ der HCV-Infektion nach Beendigung der antiviralen Behandlung verringert. Insgesamt scheint also von entscheidender Bedeutung zu sein, wie lange es während der Behandlung gelingt, die Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten.

#### **6.6.4 Einführung neuer, „ultrasensitiver“ Testmethoden als Grundlage für eine weitere Individualisierung der antiviralen Interferontherapie**

In Analogie zur Diagnostik bei der HIV-Infektion haben sich auch bei der chronischen Hepatitis C deutliche Verbesserungen hinsichtlich der Beurteilung von (HCV-)Serumproben ergeben. Die modernen ultrasensitiven PCR-Verfahren können geringste Spuren von Virus-RNS im Serum nachweisen. Die unteren Nachweisgrenzen bei kommerziellen Verfahren liegen aktuell bei ca. 10-50 IU/ml HCV-RNS.

#### **6.6.5 Aktuelle Vorschläge für eine zusätzliche Individualisierung**

##### **6.6.5.1 Therapieverkürzung bei Genotyp 1**

Besonders bei Patienten, die mit dem Virus-Genotyp 1 infiziert sind, besteht – was das bleibende virologische Ansprechen betrifft – noch einiger Spielraum für eine Therapieoptimierung. In Deutschland sind von diesem Genotyp ca. 2/3 aller Patienten betroffen; dabei hat sich gezeigt, dass unter günstigen Voraussetzungen die 12-monatige Behandlungsdauer verkürzt werden kann, ohne einen signifikanten Anstieg eines Relapse-Risikos in Kauf nehmen zu müssen: 24 Wochen, also die Hälfte der üblichen Therapiedauer, reichen aus, wenn die Ausgangsviruslast <600.000 IU/ml ist und ein sehr schnelles virologisches Ansprechen (RVR – Rapid Virologic Response) vorliegt, das durchgehend bis Woche 24 anhält (Zeuzem et al., 2006).

##### **6.6.5.2 Therapieverlängerung bei Genotyp 1**

Im Rahmen von klinischen Studien wird derzeit untersucht, ob Patienten mit Virus-Genotyp 1, die „lediglich“ einen Rückgang der Viruslast um 2 log-Stufen zur Woche 12 erreichen (HCV-RNS noch nachweisbar), von einer verlängerten Gesamt-Therapiedauer von 72 Wochen profitieren können (Berg et al., 2006).

##### **6.6.5.3 Individualisierung der Therapiedauer bei den HCV-Genotypen 2 und 3**

Auch hier werden verkürzte Therapiedauern diskutiert bzw. in klinischen Studien untersucht. So könnte es zum Standard werden, dass Patienten mit einem RVR zur Woche 4 nur 16 Wochen behandelt werden müssen, um das Therapieziel SVR zu erreichen (Mangia et al., 2005).

### **6.7 Zusammenfassung zur zunehmenden Bedeutung der Therapieindividualisierung**

Eine weitere Individualisierung kann die Heilungschancen für alle HCV-Patienten zusätzlich steigern. Künftig wird also vor allem die Therapiedauer ganz individuell an den einzelnen Patienten angepasst werden. Dies wird unter Berücksichtigung des Zeitpunkts des virologischen Ansprechens, der unmittelbar prätherapeutischen Ausgangsviruslast und natürlich – wie bisher auch – des HCV-Genotyps geschehen. Die dann zur Anwendung gebrachten Behandlungszeiträume werden im Bereich zwischen deutlich unter 24 Wochen (Genotyp non-1 und zusätzliche günstige Voraussetzungen) und bis hin zu 72 Wochen (Genotyp 1, zusätzliche, weniger günstige Voraussetzungen) liegen. Von besonderer Wichtigkeit ist in diesem Zusammenhang, dass – wie in diesem Kapitel der Arbeit bereits angedeutet – sowohl die aktuellen als auch künftige Therapiekonzepte mit dem Ziel der Viruselimination das Zytokin Interferon alfa als wesentlichen Bestandteil enthalten bzw. enthalten werden. Und trotz der immer besser gewordenen bzw. noch weiter zunehmenden Effektivität aus medizinischer Sicht (siehe die kontinuierlich gestiegenen SVR-Raten) bleibt das Thema der Interferon-induzierten psychopathologischen Nebenwirkungen und ihrer Behandlung bzw. ihres Managements vor allem aus zwei Gründen aktuell und muss auch künftig Gegenstand der interdisziplinären wissenschaftlichen Forschung sein: Zum einen erscheint das Nebenwirkungsprofil aktueller Interferon-Formulierungen – wie im weiteren Verlauf noch durch eine eigene Studie (Kraus et al., 2005) dargelegt werden soll – *nicht* günstiger als das des Standard-Interferons. Zum anderen gibt es aktuell – und künftig noch in verstärktem Maße – individuell angepasste Behandlungszeiträume. Dies bedeutet jedoch in bestimmten Fällen sogar eine Verlängerung der Behandlungsdauer insgesamt. Es ist also nicht für alle Patienten davon auszugehen, dass das Problem der Therapie-assoziierten somatischen und psychopathologischen Nebenwirkungen weniger relevant wird.

## 6.8 Literatur

- Bekisz J, Schmeisser H, Hernandez J, Goldman ND, Zoon KC (2004). Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors* 22: 243-251.
- Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. (2003). Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 37: 600-609.
- Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. (2006). Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130: 1086-1097.
- Cameron CE, Castro C (2001). The mechanism of action of ribavirin: Lethal mutagenesis of RNA virus genomes mediated by the viral RNA-dependent RNA polymerase. *Current Opinion in Infectious Diseases* 14: 757-764.
- Davis GL, Lindsay KL (2005). Treatment of chronic hepatitis C infection: One step at a time. *Lancet Infectious Diseases* 5: 524-526.
- Feld JJ, Hoofnagle JH (2005). Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 436: 967-972.
- Fried MW (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36: S237-S244.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. (2004). Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine* 140: 346-355.
- Hoofnagle JH, Seeff LB (2006). Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 355: 2444-2451.
- Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. (2001). Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New England Journal of Medicine* 345: 1452-1457.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005). Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with

- chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 11: 1769-1774.
- Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z (2002). Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 35: 1002-1009.
- Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. (2005). Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *New England Journal of Medicine* 352: 2609-2617.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123: 1061-1069.
- Pawlotsky JM, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D (2000). Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *Hepatology* 32: 654-659.
- Pawlotsky JM (2003). Mechanisms of antiviral treatment efficacy and failure in chronic hepatitis C. *Antiviral Research* 59: 1-11.
- Perelson AS, Herrmann E, Micol F, Zeuzem S (2005). New kinetic models for the hepatitis C virus. *Hepatology* 42: 749-754.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. (1998). Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352: 1426-1432.
- Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB (2004). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39: 1147-1171.
- Vrolijk JM, de Knecht RJ, Veldt BJ, Orlent H, Schalm SW (2004). The treatment of hepatitis C: History, presence and future. *Netherlands Journal of Medicine* 62: 76-82.
- Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al. (2006). Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: The HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 43: 250-256.
- Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. (2005). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41: 1013-1018.

Zeuzem S (2004). Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: Who responds less well? *Annals of Internal Medicine* 140: 370-381.

Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al. (2006). Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *Journal of Hepatology* 44: 97-103.

---

**7. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C  
receiving interferon alfa-2b therapy**



## 7.1 Abstract

### Background

Psychiatric side effects of interferon alfa are frequently observed in the therapy of patients with chronic hepatitis C infection. The goal of the present study was to assess prospectively the incidence, spectrum, and extent of psychiatric symptoms of patients receiving interferon alfa therapy as compared with an untreated reference group.

### Method

104 patients with chronic hepatitis C were consecutively enrolled in a prospective longitudinal study. The treatment group (N=84) received interferon alfa-2b for up to 12 months, and the reference group (N=20) received no treatment. Patients who began treatment between November 1996 and August 1998 (N=44) received interferon alfa-2b, 5 million units 3 times per week. Patients who began treatment in September 1998 or later (N=40) received a combination of interferon alfa-2b, 3 to 5 million units 3 times per week, and ribavirin, 1,000-1,200 mg/day. Diagnostic scores for depression and anxiety were obtained by means of the psychometric instrument Hospital Anxiety and Depression Scale, and scores for anger/hostility were obtained with the Symptom Checklist-90 Revised.

### Results

In contrast to the untreated reference group, we found significantly increased scores for depression ( $P<.001$ ) and anger/hostility ( $P<.001$ ) during interferon alfa therapy in the treatment group. Even before therapy, scores of those in the treatment group were above the respective cut-off values for clinically relevant symptoms of depression in 15.5% of the patients, anxiety in 13.1% of the patients, and anger/hostility in 11.3% of the patients. These proportions rose to 35.0% (depression), 25.6% (anxiety), and 24.5% (anger/hostility). The cumulative frequency of clinically relevant emotional distress (depression, anxiety, or anger/hostility) during interferon alfa therapy was 57.7%, as compared with 22.5% before therapy. However, interferon alfa therapy had to be stopped prematurely because of untreatable psychiatric symptoms in only 8.3% of patients.

#### Conclusion

In view of the high frequency and extent of psychiatric symptoms with interferon alfa therapy, we recommend a close follow-up of patients receiving this therapy with respect to potential limiting mood changes.

## **7.2 Introduction**

Chronic hepatitis C is one of the most frequent chronic infectious diseases worldwide. The number of people infected with hepatitis C virus (HCV) has been estimated to exceed 100 million (Alter, 1997). The mode of acquisition is often unclear, but typical ways of infection are blood transfusions and intravenous drug use (Alter, 1995; Alter et al., 1999). When the disease is detected, approximately 20% of patients with chronic hepatitis C already have liver cirrhosis (McQuillan et al., 1997). As a consequence, chronic hepatitis C is now the leading indication for orthotopic liver transplantation in the United States and other western countries (Hoofnagle et al. 1998; Lauer et al., 2001).

Medical treatment for hepatitis C is still unsatisfactory, although at present about 50% of patients can reach a sustained loss of HCV through the use of new therapeutic strategies (pegylated interferon alfa plus Ribavirin; Fried et al., 2001). However, interferon alfa therapy is expensive and often poorly tolerated. An additional problem is the high prevalence of clinically relevant depression and anxiety (Kraus et al., 2000) found even in untreated patients with chronic hepatitis C. These symptoms may be aggravated to a serious degree by interferon alfa therapy. Although physicians treating patients with chronic hepatitis C are well aware of these problems, very few prospective evaluations have been conducted so far (Bonaccorso et al., 2001; Bonaccorso et al., 2002).

Previously published studies on this subject as listed in review articles (Dieperink et al., 2000; Zdilar et al., 2000) bear several shortcomings related to study method (e.g., case reports, retrospective studies, assessment of psychiatric symptoms without using validated psychiatric instruments). Therefore, we investigated psychiatric symptoms in HCV-infected patients before, during, and after therapy with interferon alfa.

The main objectives of the present study were to prospectively assess incidence, spectrum, and extent of psychiatric symptoms associated with interferon alfa therapy in patients with hepatitis C.

### **7.3 Method**

#### **7.3.1 Patients**

The participants were 104 consecutive patients in whom chronic hepatitis C was diagnosed at our institution or who were referred for interferon alfa therapy of known chronic hepatitis C. At the Clinic for Internal Medicine of Würzburg University, a multispecialty group of physicians (specialists of gastroenterology/hepatology and psychosomatic medicine) cares for patients from a wide geographic radius on outpatient and inpatient bases. The first patients were recruited in November 1996, and the latest data included in the present analysis are from December 2001.

Patients with documented antibody to HCV and serologic confirmation of chronic hepatitis C (HCV-RNA: sensitive assay based on reverse-transcription polymerase chain reaction [Cobas-Amplicor HCV Monitor, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland]) were included.

Patients were excluded from the study (treatment and reference group) if they were aged under 18 years or over 65 years or had coinfections such as hepatitis B virus or human immunodeficiency virus, severe internal diseases (e.g., cancer, ischemic heart disease, autoimmune disease), major depressive disorder (according to DSM-IV criteria), psychosis, active intravenous drug use or alcohol abuse, obvious intellectual impairment, or insufficient knowledge of the German language.

#### **7.3.2 Study design**

This prospective, nonrandomized, longitudinal study included 1 treatment group and 1 untreated reference group (2-factorial design: time×subject group). Subjects eligible for the treatment group were patients in whom therapy with interferon alfa was indicated and who gave written consent to receive this therapy and participate in the study before enrollment. The reference group consisted of patients who were not treated for their chronic hepatitis C because of nonpsychiatric comorbidities, because they refused interferon alfa therapy, or because previous interferon alfa therapy had been unsuccessful (N=20). The study was approved by the Ethics Committee for Medical Research of Würzburg University in accordance with the Declaration of Helsinki.

In the treatment group, 13 patients could not be included in the final evaluation and statistical analysis (dropouts): Six patients stopped interferon alfa therapy prematurely within the first 6 weeks of treatment (insufficient compliance due to subjective intolerability; however, no

clinical signs of depression), and 7 patients withdrew their consent to study participation; these patients were not considered part of the study sample of 104 patients. Therefore, 84 of 97 patients in the treatment group could be included in the final evaluation.

Patients were treated from November 1996 to August 1998 with interferon alfa-2b monotherapy (44/84 patients; 52.4%) according to the changing recommendations in Germany during the study period. If effective (on the basis of virological response), 5 million units of interferon alfa-2b were given 3 times per week for up to 12 months. Patients who began therapy in or after September 1998 (40/84 patients; 47.6%) received combination therapy for up to 12 months (interferon alfa-2b, 3 to 5 million units 3 times per week, and ribavirin, 1,000-1,200 mg/day).

Before study entry, all eligible patients participated in a manualized structured interview (German version of the Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised [Margraf et al., 1994]) conducted face-to-face by a psychologist to exclude severe psychiatric illness according to DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) classification (psychotic disorders, major depressive disorder, anxiety disorders) and to explain the nature and aims of the study. Sociodemographic factors recorded included gender and age. Data on the course of the disease and mode of infection were obtained as well.

In treatment group subjects, psychometric scores were obtained before therapy (t1) and after 4 weeks (t2), 3 to 4 months (t3), and 6 to 8 months of interferon alfa medication (t4), as well as 4 weeks (t5) and 6 months (t6) after termination of therapy.

Reference group patients were assessed after corresponding time intervals (t1<sub>0</sub>-t5<sub>0</sub>). T5<sub>0</sub> was set to 12 months after t1<sub>0</sub>. There was no evaluation in the reference group at t6.

### **7.3.3 Psychometric instruments**

*Hospital Anxiety and Depression Scale.* Anxiety and depression were assessed with the well-validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, German version, as published by Herrmann et al. [Herrmann et al., 1995]). HADS is a 14-item questionnaire with the dimensions anxiety and depression. All items exclusively refer to the emotional state and do not reflect somatic symptoms. Recently, the cut-off value for clinically relevant depressive symptoms was set to  $\geq 9$ , and the cut-off value for anxiety was set to  $\geq 11$  on the respective subscale (Herrmann et al., 1995).

*Symptom Checklist-90 Revised.* Anger/hostility was assessed with the well-validated Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R, German version, as published by Franke [Franke

et al., 1995]). The SCL-90-R is a brief, multidimensional self-report inventory designed to screen for a broad range of psychological problems and symptoms of psychopathology. We focused exclusively on the evaluation of 1 questionnaire subscale (subscale 6, “anger/hostility”). In accordance with the manual, the cut-off value for highly affected patients was set to  $\geq 8$  (Franke et al., 1995).

#### **7.3.4 Clinical, laboratory, and histological Data**

Blood samples were obtained during the patients’ medical visits at time points t1 to t6 to evaluate the following parameters: blood count, transaminases, anti-HCV antibodies, and HCV-RNA. Genotype identification and liver biopsy (staging and grading: inflammation, fibrosis, cirrhosis) were performed once before interferon alfa therapy. However, a liver biopsy conducted immediately before study entry was not an inclusion criterion. Finally, the mode of infection was documented.

#### **7.3.5 Statistical analysis**

Data were registered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 10.0.7 [SPSS, 2000]). All tests of significance were 2-tailed. *P*-values of  $<.05$  were considered statistically significant. Because of the explorative character of the study, we did not consider alfa adjustment in multiple comparisons.

Data describing quantitative measures are expressed as median or mean $\pm$ SD. Qualitative variables are presented as counts and percentages.

Comparison of variables representing categorical data was performed using the chi-square statistic (CHISQUARE subcommand in SPSS). Mean differences of continuous variables between patient subgroups were examined either by t-tests for independent samples (comparison of 2 subgroups, e.g., treatment group vs. reference group) or analysis of variance (ANOVA) if more than 2 subgroups were included (1-factorial ANOVA with more than 2 factor categories; General Linear Model [GLM] procedure).

Group means of dependent samples (e.g., time course of continuous variables before/during interferon alfa therapy within the treatment group) were compared by means of ANOVA (repeated-measures design, GLM procedure in SPSS for Windows, 10.0.7).

Pearson correlation was used when appropriate (assessment of associations between quantitative variables).

## 7.4 Results

### 7.4.1 Demographic and biomedical data

The sociodemographic and biomedical characteristics of the 84 patients receiving interferon alfa therapy are presented in **Table 7.1**. The distributions of the variables age, gender, virus genotype, and grade of liver damage are comparable to those observed in other hepatitis C therapy studies. However, the rate of patients with a history of intravenous drug use (52.4%) was higher than commonly reported (Alter et al., 1994).

**Table 7.1**

Sociodemographic and biomedical characteristics of 104 hepatitis C patients receiving interferon alfa-2b or no treatment

Characteristic	Total sample n=104	Treatment group n=84	Reference group n=20	P-value
Age $\pm$ SD	40.8 $\pm$ 9.2	39.2 $\pm$ 8.5	47.3 $\pm$ 9.6	<0.001
Range	(18-63)	(18-63)	(29-63)	
Sex				
Females	44 (42.3%)	31 (36.9%)	13 (65.0%)	0.026
Males	60 (57.7%)	53 (63.1%)	7 (35.0%)	
Acquisition mode				
Unknown	26 (25.0%)	21 (25.0%)	5 (25.0%)	0.105
IVDU	50 (48.1%)	44 (52.4%)	6 (30.0%)	
Post transfusion	28 (26.9%)	19 (22.6%)	9 (45.0%)	
Virus genotype <sup>a</sup>				
Genotype 1	63 (61.8%)	48 (57.1%)	15 (83.3%)	0.104
Genotype 2	9 (8.8%)	9 (10.7%)	0 (0.0%)	
Genotype 3	30 (29.4%)	27 (32.1%)	3 (16.7%)	
Liver damage <sup>b</sup>				
Hepatitis only	54 (56.3%)	48 (58.5%)	6 (42.9%)	0.302
Fibrosis	23 (24.0%)	20 (24.4%)	3 (21.4%)	
Cirrhosis	19 (19.7%)	14 (17.1%)	5 (35.7%)	

<sup>a</sup>Virus genotype data are missing for 2 patients

<sup>b</sup>Biopsy was not performed in 8 patients

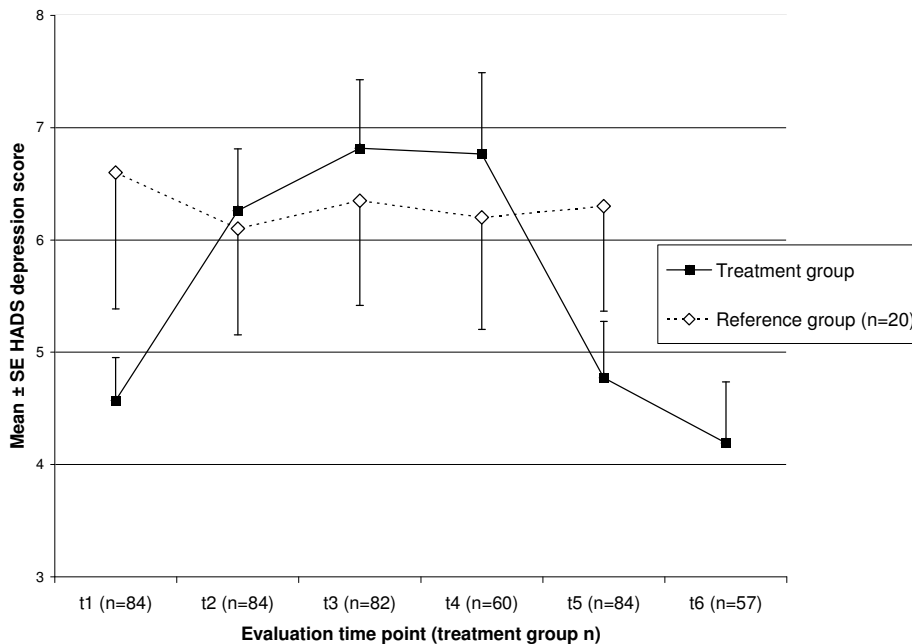
### 7.4.2 Depression

**Figure 7.1** shows the significant increase of depression scores in the treatment group during interferon alfa therapy (t1–t4;  $P < .001$ ). At 4 weeks (t5) and at 6 months (t6) after termination of interferon alfa treatment, depression scores had decreased to pretreatment levels. The decrease of sample size in the treatment group (as indicated in **Figure 7.1**) over the treatment period can be explained as follows: at t3, N=82 (2 patients had major depressive disorder), and at t4, N=60 (17 patients showed nonresponse to interferon alfa monotherapy, 5 patients had major depressive disorder).

The depression scores of the reference group (no interferon alfa treatment; N=20) were considerably higher than the pretreatment scores of the interferon alfa group but remained stable during the whole observation period (t1<sub>0</sub> to t5<sub>0</sub>).

**Figure 7.1**

Depression scores on the hospital anxiety and depression scale (HADS) during interferon therapy

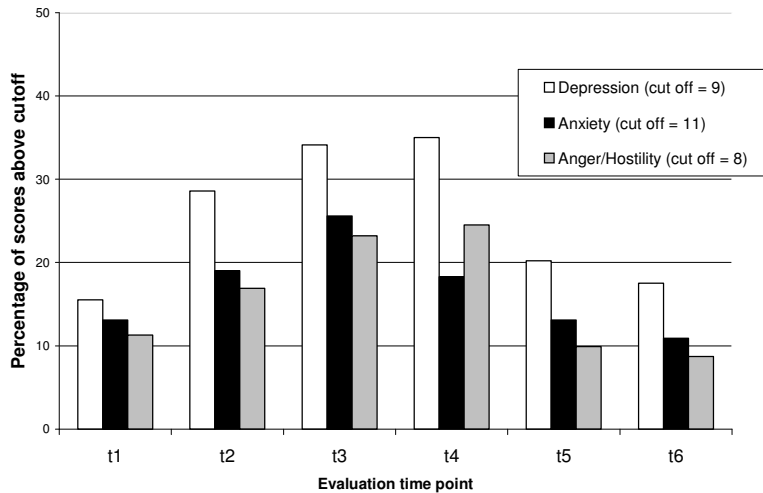


The percentage of patients in the treatment group with a depression score above the cut-off value before interferon alfa treatment was 15.5% (13/84). During interferon alfa therapy, there was a continuous increase to a maximum of 35.0% (21/60) at t4. After termination of therapy, this rate decreased to pretreatment value (t5: 20.2%, 17/84; t6: 17.5%, 10/57; **Figure 7.2**).



**Figure 7.2**

Scores above the cut-off value for the scales of depression, anxiety, and anger/hostility during interferon therapy



Among the 13 patients with clinically relevant pretherapeutic depression scores (above the cut-off), 5 had to discontinue treatment because of severe psychiatric side effects of interferon alfa. Only 2 patients with pretreatment depression scores below the cut-off developed major depressive disorder that required discontinuation of interferon alfa treatment.

During treatment, patients receiving combination therapy (interferon alfa/ribavirin) were significantly more depressed than patients receiving interferon alfa monotherapy ( $P=0.005$ ), but the percentage of patients above the cut-off value was not significantly different between the groups.

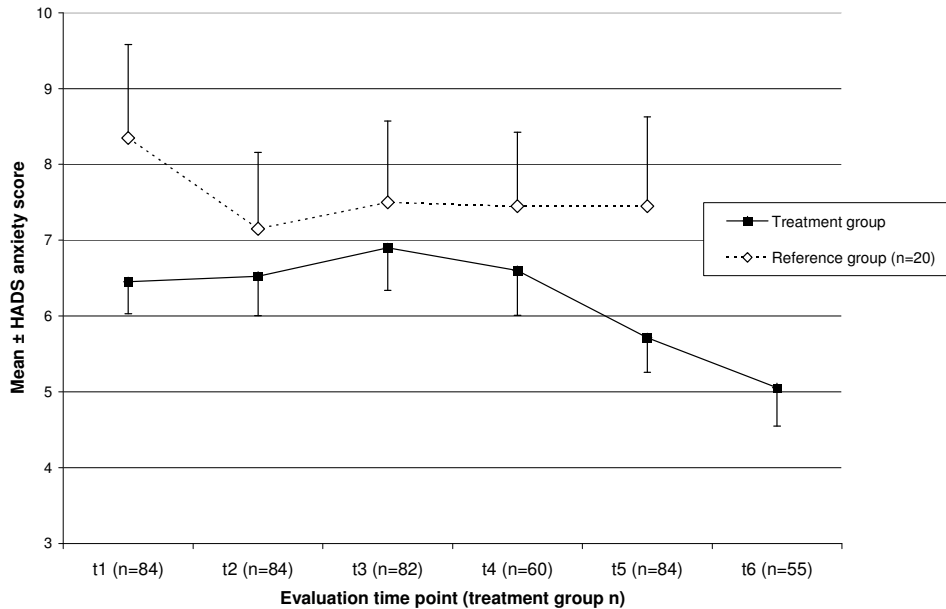
Our data showed no significant associations between incidence or extent of psychiatric symptoms during interferon alfa therapy and sociodemographic factors (age, gender), stage of disease (histology), or mode of acquisition. Therefore, our results do not confirm the repeatedly stated observation that patients with former drug abuse are more frequently affected by emotional problems during interferon alfa treatment.

### 7.4.3 Anxiety

The change in anxiety scores before, during, and after therapy with interferon alfa was statistically significant (main effect of time:  $P=0.03$ ), while the mere observed increase (t1 vs. t3) was not (**Figure 7.3**). After termination of interferon alfa treatment, anxiety scores decreased below pretreatment levels (statistical trend:  $P=0.07$ ). Changes in sample size (see **Figure 7.3**) were due to the reasons listed above in the Depression section.

**Figure 7.3**

Anxiety scores on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) during interferon therapy



As with depression, the anxiety scores of the reference group were higher than those of the treatment group at the beginning of the observation period and did not change significantly during follow-up. Even before interferon alpha treatment, 11/84 patients (13.1%) in the treatment group had an anxiety score above the cut-off value. During interferon alpha therapy, this rate increased to a maximum of 25.6% (21/82) at t3, but decreased again to the pretreatment rate (t5: 13.1%, 11/84; t6: 10.9%, 6/55; **Figure 7.2**).

Patients receiving combination therapy (interferon alpha/ribavirin) showed significantly higher anxiety scores than patients with interferon alpha monotherapy (main effect of therapy:  $P=0.032$ ). However, the proportion of patients above the cut-off value did not differ significantly between the groups.

#### 7.4.4 Anger/hostility

Anger/hostility (SCL-90-R subscale) was evaluated in a subset of 71 patients due to the fact that the psychometric instrument used was introduced after the study had already started.

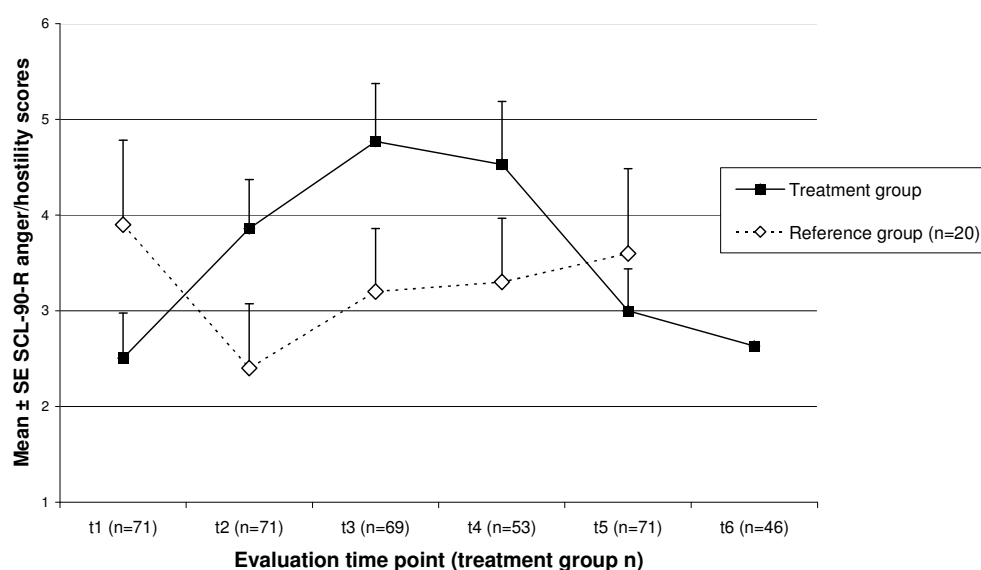
In the treatment group, scores of anger/hostility increased significantly (t1-t4,  $P<.001$ ) during interferon alpha therapy (**Figure 7.4**). At 4 weeks (t5) and 6 months (t6) after termination of therapy, anger/hostility scores had nearly returned to baseline levels. Reference group scores

of anger-hostility did not change significantly during the observation period (see **Figure 7.4**). Before starting interferon alfa therapy, 8/71 patients (11.3%) showed an anger-hostility score above the cut-off value. During therapy, the proportion increased to a maximum of 24.5% (13/53) at t4. After termination of therapy, this rate decreased below the pretreatment rate (t5: 9.9%, 7/71; t6: 8.7%, 4/46; **Figure 7.2**).

Patients who received combination therapy with interferon alfa and ribavirin showed significantly higher anger/hostility scores than patients who received interferon alfa monotherapy (main effect of therapy:  $P=0.044$ ). However, the rate of patients above the cut-off value did not differ significantly between the groups.

**Figure 7.4**

Anger/hostility scores on the Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R) during interferon therapy



**7.4.5 Emotional distress during interferon alfa therapy (cumulative frequencies)**

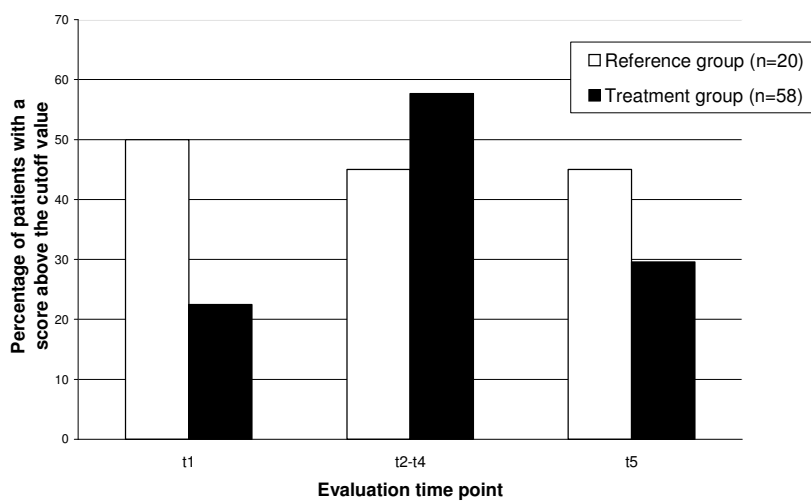
Seventy-one patients in the treatment group could be included in the emotional distress assessment because in this subgroup the 3 relevant scales depression, anxiety, and anger/hostility were evaluable (**Figure 7.5**).

At t1 (before interferon alfa therapy), 16/71 patients (22.5%) in the treatment group had a clinically relevant score above the respective cut-off value on at least 1 of the 3 subscales. Emotional distress occurred in 57.7% of the patients while on therapy. Forty-one of the 71 patients reached values above the cut-off at least on 1 of the 3 mentioned subscales at 1 or more time points. Four weeks after treatment (t5), this proportion was still 29.6% (21/71), and only 6 months after therapy (t6), it had decreased to 19.3% (11/57).

In contrast to this marked therapy-related change in the treatment group, cumulative evaluation revealed no significant changes during the observation period in the reference group. Before, during, and at the end of the study, the proportion of patients with emotional distress was stable (**Figure 7.5**).

**Figure 7.5**

Emotional distress during interferon therapy (cumulative frequencies of patients with a depression, anxiety, or anger/hostility score above the cut-off)



7. *Psychiatric symptoms in patients with chronic HCV infection and IFN therapy*

---

Seven (8.3%) of 84 patients received antidepressant therapy (paroxetine, 20 mg/day) because of interferon-induced major depressive disorder, 6 of whom were able to complete interferon therapy as scheduled. Despite antidepressant medication, in 1 patient, major depressive disorder worsened and interferon therapy had to be terminated prematurely. Another 6/84 patients (7.1%) became unable to continue interferon alfa therapy because of severe depressive symptoms or suicidal ideation, for a total of 13 cases of interferon-induced major depressive disorder.

## **7.5 Discussion**

The substantial variation in the incidence of depression on interferon alfa across published studies may be due to different dosing schedules, composition of study cohorts, and exclusion criteria (Dieperink et al., 2000). Additional factors may be varying study designs (e.g., retrospective studies, case reports, small and variable sample sizes), as well as sensitivities or specificities of various instruments (Dieperink et al., 2000; Trask et al., 2000). Therefore, we followed a prospective study design fulfilling the following criteria: psychiatric symptoms as the main focus, sufficient sample size, reference group without interferon alfa therapy, and use of well-validated and applicable psychometric instruments. To ensure homogeneity concerning data acquisition and patient care, the study was performed in a single center.

The intensive patient care and exhaustive interviews might partially account for the high rate of intravenous drug users detected – obviously, hardly any patients sought to persistently hide this acquisition mode in our study context.

In our total sample (N=104 patients), 84 subjects were evaluable for the treatment group and 20 subjects comprised the reference group without interferon alfa therapy. The latter subsample cannot be called the “control group” in terms of method, because it was not recruited by means of randomization or matched in age or gender to the treatment group. However, this reference group can provide additional valuable information concerning the time course of psychiatric symptoms in untreated patients with chronic hepatitis C. In addition, inclusion of the group facilitates the interpretation of longitudinal data obtained in the treatment group.

Even when the pretreatment values are compared, the reference group had higher scores of depression, anxiety, and anger/hostility than the treatment group. These differences may be due to the fact that the subjects in the group without therapy were aware that, at present, a chance for cure of their chronic disease was not available. The baseline difference in psychometric scale scores between the groups may additionally be due to the significantly higher age in the reference group (Kraus et al., 2000). However, the time-related stability of both the frequency and extent of psychiatric symptoms across the whole assessment period is more important with respect to the study objectives than the absolute scores of the reference group.

Our data show a significantly elevated incidence of psychiatric symptoms (depression, anxiety, and anger/hostility) among patients with chronic hepatitis C on interferon alfa

therapy. In our treatment group, 35% of patients showed clinically relevant depressive symptoms with scores above the cut-off after 6 to 8 months of interferon alfa therapy (t4). In contrast to the lower incidence rates of depression found in the studies of Lee et al. (Lee et al., 1997; 15%) and Hunt et al. (Hunt et al., 1997; 20%), our data are comparable to the results obtained by Otsubo et al. (Otsubo et al., 1997; 37.3%) and McHutchison et al. (McHutchison et al., 1998; 37%).

Concerning the time interval until occurrence of depressive symptoms, our findings agree with the results of Miyaoka et al. (Miyaoka et al., 1999), who found that the highest increase of depression scores was registered within the first 4 weeks of interferon alfa therapy. Thus, in our opinion, these data should be a challenge to physicians to monitor patients during the early treatment period for psychiatric symptoms, especially depression. This monitoring would offer a chance to start a necessary medical intervention (e.g., antidepressant medication) in a timely manner (Fontana, 2000; Kraus et al., 2001a).

In contrast to depression, anxiety and hostility experienced while on interferon alfa therapy have been scarcely systematically investigated so far. Our rate of patients with anxiety scores above the cut-off after therapy (25.6%) was higher than the percentage of patients with “anxiety” in the study by McHutchison et al. (McHutchison et al., 1998; interferon alfa monotherapy, 13%; interferon alfa/ribavirin therapy, 18%). In the study by Hunt et al. (Hunt et al., 1997), the pretreatment proportion of patients with “definite anxiety” (25%) decreased to 4% after 4 weeks of treatment and to 19% after 6 months of treatment. These surprising results (obtained with the same psychometric instrument, the HADS) may be influenced by the low sample size (N=29).

In clinical practice, patients on interferon alfa therapy often report interpersonal problems and increased impatience, irritability, and hostility. Our data confirm this general impression. Both the scores of anger/hostility and the rate of highly affected patients (t4: 24.5%) increased significantly during interferon alfa therapy. Similarly, McHutchison et al. (McHutchison et al., 1998) described the phenomenon of “irritability” in 32% of patients treated with interferon alfa and ribavirin.

In our study, regression analysis revealed that neither former drug experience nor pretherapeutically gained parameters (such as virus genotype, liver histology, or depression scores) were able to significantly predict patients with interferon-induced depression (data not shown).

To summarize, psychiatric symptoms are very common during interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C. More than half of our patients in the treatment group

experienced a clinically significant impairment of their emotional health status (depression, anxiety, or hostility). In contrast to this high proportion, the rate of inevitable premature discontinuation of therapy following psychiatric problems was comparably low (8.3%), which may be due to the fact that 6 patients received successful antidepressant therapy. Additionally, our repeated-measures study design creates the conditions of a more trusting physician-patient relationship. In usual clinical settings, we expect the percentage of therapy dropouts due to psychiatric symptoms to be higher. In a review, Fontana (Fontana et al., 2000) similarly stated that only a “minority” of patients might develop severe depressive symptoms in the sense of a medical emergency while, however, delivering exact figures for only the extremely rare cases of suicide attempts during interferon alfa treatment (Janssen et al., 1994; Rifflet et al., 1998). Regarding the high frequency and extent of psychiatric symptoms on interferon alfa therapy, as well as the possible consequences (e.g., premature discontinuation of therapy, problems with compliance), we recommend that physicians either use a psychometric monitoring instrument or ask regularly about occurring mood changes so that it is possible to recognize and assess psychiatric problems early enough to initiate adequate therapeutic procedures (Fontana et al., 2000; Kraus et al., 2001b).



## 7.6 References

- Alter MJ (1995). Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminars in Liver Disease* 15: 5-14.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. (1999). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 341: 556-562.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. (2001). Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Research* 105: 45-55.
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. (2002). Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon- $\alpha$ -based immunotherapy are related to interferon- $\alpha$ -induced changes in the serotonergic system. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22: 86-90.
- Dieperink E, Willenbring M, Ho SB (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *American Journal of Psychiatry* 157: 867-876.
- Fontana RJ (2000). Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Digestive Diseases* 18: 107-116.
- Franke GH (1995). SCL-90-R Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version (Testmappe mit Handanweisung, 5 Fragebögen, 5 Auswertungsbögen und 5 Bögen Graphisches Auswertungsschema). *Symptom Checklist 90 Items Revised (Derogatis LR, 1977) – German version*. Weinheim: Beltz.
- Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, et al. (2001). Pegylated (40kDa) interferon alpha-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III randomized, controlled, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 120: A55.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.

- Hoofnagle JH (1998). Chronic viral hepatitis C – clinical. Association for the Study of Liver Diseases: Postgraduate Course. Chicago, IL: 376-381.
- Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, et al. (1997). Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 2482-2486.
- Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC, et al. (1994). Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology* 21: 241-243.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, et al. (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001a). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa [letter with reply]. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus M, Schäfer A, Csef H, et al. (2001b). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: Associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Digestive Diseases and Sciences* 46: 2060-2065.
- Lauer GM, Walker BD (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52.
- Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, et al. (1997). Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 186-191.
- Margraf J, Schneider S, Ehlers A (1994). Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen [German Modified Version of ADIS-R Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised.] Berlin, Germany: Springer.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS (1997). A population-based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, et al, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Turin, Italy: Edizioni Minerva Medica: 267-270.
- Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, et al. (1999). Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C [letter]. *American Journal of Psychiatry* 156: 1120.
- Otsubo T, Miyaoka H, Kamijima K, et al. (1997). Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients: A prospective study [in Japanese]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 99: 101-127.

Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, et al. (1998). Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha [in French]. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 22: 353-357.

SPSS (2000). *SPSS for Windows, 10.0.7*. Chicago: SPSS Inc.

Trask PC, Esper P, Riba M, et al. (2000). Psychiatric side effects of interferon therapy: Prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *Journal of Clinical Oncology* 18: 2316-2326.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. (2000). Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 31: 1207-1211.

### **7.7 Correspondence on “Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy”**

Reply to a letter addressing the putative contribution of ribavirin to neuropsychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C infection and interferon-based antiviral therapy:

To the Editor:

Ribavirin and therapy-induced neuropsychiatric effects in chronic hepatitis C

In their letter, Asnis et al. comment on a timely and interesting issue concerning neuropsychiatric side effects of interferon-based antiviral therapy: Indeed, there are few data on the potential contribution of ribavirin to interferon-induced adverse events, especially depression.

As pointed out by the authors, in our study (Kraus et al., 2003), depression and anxiety scores were significantly higher in the subgroup treated with combination therapy (i.e. additionally treated with ribavirin). However, the interpretation of this finding has to be done very carefully:

The antiviral treatment with or without ribavirin was not an independent factor in our study design (hepatitis C patients were not randomly assigned to the respective therapy condition, there was no therapy condition “ribavirin alone”, and the change of therapy mode [combination therapy with interferon and ribavirin] was not introduced prospectively). In addition, patients in both subgroups differed significantly in the sociodemographic characteristics age and gender.

Therefore, our findings *might* indicate a contributory role of ribavirin in antiviral therapy-induced psychiatric symptoms in chronic hepatitis C; however, our data do not allow us to determine the exact influence of ribavirin, which would only be possible using a specific study design. Consequently, we mentioned the observed subgroup differences without emphasizing them in the discussion section.

Implications for clinical practice proposed by the authors appear to be somewhat premature.

Even given a depressogenic effect of ribavirin, it is not yet clear whether the proposed dose reductions are suitable for reducing significantly therapy-induced depressive symptoms. In addition, ensuring sufficient ribavirin levels is particularly important in the treatment of

genotype-1 HCV infections (McHutchison et al., 2002). Therefore, a decrease of therapy-induced depressive symptoms should rather be achieved by an effective antidepressant medication (selective serotonin reuptake inhibitor, e.g., paroxetine or citalopram) than by the strategy of ribavirin dose reduction (Kraus et al., 2001; Kraus et al., 2002).

Finally, the authors report on the obviously high prevalence of HCV infection among psychiatric patients and possible implications. In this context, we would like to emphasize that also psychiatric patients infected with HCV should be considered potential candidates for combination therapy with interferon alfa and ribavirin when intensive monitoring for psychiatric symptoms is ensured (Schäfer et al., 2003).

### **7.8 References (correspondence)**

- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa [letter]. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. (2002) Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 123: 1061-1069.
- Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. (2003). Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 37: 443-451.

---

**8. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C**

## **8.1 Abstract**

### **Aim**

To assess systematically the spectrum and extent of depressive symptoms comparing patient groups receiving peginterferon or conventional interferon.

### **Methods**

Ninety-eight patients with chronic hepatitis C and interferon-based therapy (+ribavirin) were consecutively enrolled in a longitudinal study. Patients were treated with conventional interferon alfa-2b (48/98 patients; 5 MIU interferon alfa-2b thrice weekly) or peginterferon alfa-2b (50/98 patients; 80-150 µg peginterferon alfa-2b) in combination with weight-adapted ribavirin (800-1 200 mg/d). Repeated psychometric testing was performed before, three times during and once after antiviral therapy: Depression was evaluated by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), anger/hostility by the Symptom Checklist-90 Items Revised (SCL-90-R).

### **Results**

Therapy with pegylated interferon alfa-2b produced comparable scores for depression (ANOVA:  $P=0.875$ ) as compared to conventional interferon. Maximums of depression scores were even higher and cases of clinically relevant depression were frequent during therapy with peginterferon. Scores for anger/hostility were comparable for both therapy subgroups.

### **Conclusion**

Our findings suggest that the extent and frequency of depressive symptoms in total are not reduced by peginterferon. Monitoring and management of neuropsychiatric toxicity – especially depression – have to be considered as much as in antiviral therapy with unmodified interferon.



## 8.2 Introduction

Chronic hepatitis C is one of the most frequent chronic infectious diseases worldwide with a global prevalence of 1-2% (Davis, 2001). It has been estimated that approximately 170 million people are infected with hepatitis C virus (HCV; Alter, 1995; Alter, 1997; Lauer et al., 2001; Luxon et al., 2002). Chronic disease occurs in approximately 85% of patients following HCV infection. Of these patients, up to 20% develop liver cirrhosis (Davis, 2001; Hoofnagle, 1998; Lauer et al., 2001; Luxon et al., 2002). The goal of antiviral treatment in chronic hepatitis C is sustained virological response, which is achieved at present (combination therapy with peginterferon and ribavirin) in more than 50% of patients (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). However, medical treatment for hepatitis C is still unsatisfactory because it is expensive and often poorly tolerated. An additional problem is the high prevalence of relevant depression and anxiety (Kraus et al., 2000) found even in untreated patients with chronic hepatitis C. These symptoms may be aggravated to a serious degree by interferon alfa therapy (Kraus et al., 2001; Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2003; Dieperink et al., 2003; Russo et al., 2003).

Peginterferon was announced and introduced to be at least equally or even better tolerable than conventional interferon alfa (Fried et al., 2002; Fried, 2002; Manns et al., 2001; Perry et al., 2001; Siebert et al., 2003; Zeuzem et al., 2000). Recent studies confirm this superiority of the pegylated drug over unmodified interferon alfa at least concerning quality of life (Rasenack et al., 2003; Siebert et al., 2003).

However, improved tolerability of peginterferon has not yet been shown in studies focusing specifically on frequency and extent of neuropsychiatric symptoms as depression or hostility. On the other hand, previous studies have demonstrated that exactly these variables are relevant for potential cases of premature termination of antiviral therapy (Kraus et al., 2002; McHutchison et al., 1998).

Therefore, we systematically investigated psychiatric symptoms in HCV-infected patients before, during, and after therapy with pegylated interferon alfa or conventional interferon alfa. The main focus of the present study was to assess – in a longitudinal design – incidence, spectrum, and extent of psychiatric symptoms associated with interferon alfa therapy in patient subgroups treated with conventional or pegylated interferon alfa.

### **8.3 Materials and methods**

#### **8.3.1 Patients**

The participants were 109 consecutive patients in whom chronic hepatitis C was diagnosed at our institution or who were referred for interferon alfa therapy of known chronic hepatitis C. Eleven patients could not be included in the final evaluation and statistical analysis (dropouts): 6 patients receiving conventional interferon alfa (withdrawal of consent to study participation 3, insufficient compliance due to subjective intolerability 3) and 5 dropouts in the peginterferon group (withdrawal of consent to study participation 2, insufficient compliance due to subjective intolerability 1, coronary heart disease 1, epileptic seizure 1). All these patients had either prohibited the use of their data by withdrawal of their participation, or had not reached t3 as the first important evaluation time point. So, 98 of 109 recruited patients could finally be evaluated.

At the Medizinische Poliklinik (Clinic for Internal Medicine, Outpatient Department) of Würzburg University, a multispecialty group of physicians (specialists of gastroenterology/hepatology and psychosomatic medicine) cares for patients from a wide geographic radius on an outpatient and inpatient basis. The first patients were recruited in August 1998, and the latest data included in the present analysis were obtained in May 2003. Patients with documented antibody to HCV and serologic confirmation of active hepatitis C (HCV-RNA: sensitive assay based on reverse-transcription polymerase chain reaction [Cobas-Amplicor HCV Monitor<sup>TM</sup>; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland]) were included.

Patients were excluded from the study if they were aged under 18 years or over 65 or had co-infections such as with hepatitis B virus or human immunodeficiency virus, severe internal diseases (e.g., cancer, ischemic heart disease, autoimmune disease), major depressive disorder (according to DSM-IV criteria), psychosis, active intravenous drug use or alcohol abuse, obvious intellectual impairment, or insufficient knowledge of the German language. A history of a depressive episode in the past (at least 12 months ago) was not an exclusion criterion.

#### **8.3.2 Study design**

This prospective, nonrandomized, and longitudinal study included 2 consecutive treatment groups (unmodified [n=48] and pegylated [n=50] interferon). Subjects eligible for the study were patients in whom therapy with interferon alfa was indicated and who gave written

consent to receive this therapy and participate in the study before enrollment. The Ethics Committee for Medical Research of Würzburg University in accordance with the Declaration of Helsinki approved the study.

According to the changing recommendations in Germany during the study period, patients were treated with interferon alfa-2b (5 MIU three times weekly) and ribavirin (recruitment between August 1998 and August 2000; 48/98; 45.7%), or with peginterferon alfa-2b (80-150 µg weekly; approximately 1.5 µg/kg) and ribavirin (recruitment between September 2000 and November 2002; 50/98 patients; 54.3%). In the case of virological response, the respective therapy was given for a total of 12 months (genotypes 1, 4) or 6 months (genotypes 2, 3). All patients received oral ribavirin in a dose according to their body weight (daily dose: 800 mg for <65 kg; 1,000 mg for 65-85 kg; 1,200 mg for >85 kg). If the blood hemoglobin concentration fell below 10 g%, the daily ribavirin dose was reduced by 200-400 mg.

Before study entry, all eligible patients participated in a manualized structured interview (German version of the Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised [Margraf et al., 1988]) conducted face-to-face by a psychologist to exclude severe psychiatric illness according to DSM-IV (APA, 1994) classification (psychotic disorders, major depressive disorder and anxiety disorders) and to explain the nature and aim of the study. Sociodemographic factors recorded included gender and age. Data on the course of the disease and mode of infection were obtained as well.

In all patients, psychometric scores were obtained before therapy (t1) and after 4 weeks (t2), 3 to 4 months (t3), and 6 to 8 months of interferon alfa medication (t4), as well as 4 weeks (t5) after termination of therapy.

### **8.3.3 Psychometric instruments**

#### Hospital anxiety and depression scale

Depression was assessed with the well-validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, German version, as published by Herrmann [Herrmann et al., 1995]). HADS is a 14-item questionnaire with the dimensions anxiety and depression. All items exclusively refer to the emotional state and do not reflect somatic symptoms. The cut-off value for clinically relevant depressive symptoms was set to  $\geq 9$  (Herrmann et al., 1995).

#### Symptom checklist-90 revised

Anger/hostility was assessed by the Symptom Checklist-90 Revised (SCL-90-R, German version, as published by Franke [Franke et al., 1995]). The SCL-90-R is a brief, multidimensional self-report inventory designed to screen for a broad range of psychological

problems and symptoms of psychopathology. We focused exclusively on the evaluation of one questionnaire subscale (subscale 6, “anger/hostility”). In accordance with the manual, the cut-off value for highly affected patients was set to  $\geq 8$  (Franke et al., 1995).

#### **8.3.4 Clinical, laboratory, and histological data**

Blood samples were obtained during the patients’ medical visits at time points t1-t5 to evaluate the following parameters: blood count, transaminases and HCV-RNA. Genotype identification, anti-HCV antibodies testing and liver biopsy (staging and grading: inflammation, fibrosis, cirrhosis) were performed once before interferon alfa therapy. However, a liver biopsy conducted immediately before study entry was not a mandatory inclusion criterion. The mode of infection was documented.

#### **8.3.5 Statistical analysis**

Data were registered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 10.0.7; SPSS, 2000). All tests of significance were 2-tailed. *P*-values of  $<0.05$  were considered statistically significant. Because of the explorative character of the study, we did not consider alfa adjustment in multiple comparisons.

##### **Descriptive analysis**

Data describing quantitative measures are expressed as median or mean  $\pm$  standard deviation or standard error of the mean. Qualitative variables are presented as counts and percentages.

Tests of significance: Comparison of variables representing categorical data was performed using the chi-squared statistic. Mean differences of continuous variables between patients subgroups were examined either by t-tests for independent samples (comparison of 2 subgroups, e.g., unmodified interferon vs. peginterferon group) or analysis of variance (ANOVA) if more than 2 subgroups (factor categories) were included. Group means of dependent samples (e.g., time course of continuous variables before, during and after interferon alfa therapy within the study sample) were compared by means of ANOVA (repeated-measures design, GLM procedure [SPSS, 2000]). Corresponding contrasts (e.g., t1 vs. t3) were tested using t-tests for dependent samples. Changes of counts or percentages over time were evaluated by Friedman’s (non-parametric) ANOVA.

Pearson’s correlation was used when appropriate (assessment of associations between quantitative variables).

## 8.4 Results

### 8.4.1 Demographic and biomedical data

The sociodemographic and biomedical characteristics of the 98 patients receiving therapy with either conventional or pegylated interferon alfa therapy are presented in **Table 8.1**. The distributions of the variables age, gender, virus genotype and grade of liver damage are comparable to those observed in other hepatitis C therapy studies.

Patients' characteristics were similar in both therapy subgroups – with only one exception: Patients receiving conventional interferon alfa showed – according to the liver biopsy results – a higher rate of “hepatitis only” diagnoses (61.8% vs. 38.3%). However, this difference was not statistically significant ( $P=0.065$ ).

Interferon dose reduction (due to weight loss or intolerability) had to be performed in 7 cases (14.6%) in the standard interferon group and also in 7 patients (14%) receiving pegylated interferon alfa-2b.

Ribavirin dose reductions were performed in the case of hemolysis with blood hemoglobin decline. This was necessary in 10 patients (20.8%) in the standard interferon subgroup and in 9 patients in the peginterferon subgroup (18%).

### 8.4.2 Depression (HADS subscale)

As expected and shown in **Figure 8.1**, HADS depression scores increased significantly in the total sample and returned to baseline level after termination of antiviral therapy (ANOVA main effect time:  $P<0.001$ ). The reduced sample size (**Figure 8.1**) during antiviral therapy can be explained as follows: T4 evaluation was not possible in 7 patients due to virological nonresponse ( $n=2$ ), major depressive episodes ( $n=3$ ), or nonpsychiatric intolerability ( $n=2$ ).

When comparing patient subgroups according to the respective therapy modes (pegylated vs. conventional interferon), neither main effect medication ( $P=0.875$ ) nor interaction effect (time  $\times$  medication;  $P=0.494$ ) turned out to be statistically significant for HADS depression scores. **Figure 8.1** shows that in our study, patients receiving pegylated interferon alfa showed more slowly increasing HADS depression scores with a maximum at t3 and slightly exceeding the mean scores of the remainder subgroup after t2. However, this observation was not statistically significant. Therefore, in our study, time courses of depressive symptoms according to HADS scores were not significantly altered by the respective therapy mode.

**Table 8.1**

Important patient characteristics

Characteristic	Total sample n=98	Peginterferon + ribavirin n=50	Interferon alfa-2b + ribavirin n=48	P value
<b>Age</b>				
Mean±SD	40.3 ±10.0	43.2 ±7.8	41.8 ±9.1	0.112
Range	(18-65)	(23-63)	(18-65)	
<b>Sex, n (%)</b>				
Women	46 (46.9)	26 (52.0)	20 (41.7)	0.306
Men	52 (53.1)	24 (48.0)	28 (58.3)	
<b>Body weight (kg)</b>				
Mean±SD	74.6 ±16.3	73.4 ±16.4	75.9 ±16.2	0.439
Range	(47-132)	(48-115)	(47-132)	
<b>Acquisition mode, n (%)</b>				
Unknown	29 (29.6)	18 (36.0)	11 (22.9)	0.263
IVDU	53 (54.1)	26 (52.0)	27 (56.3)	
Post transfusion	16 (16.3)	6 (12.0)	10 (20.8)	
<b>Virus genotype, n (%)</b>				
Genotype 1	51 (52.0)	26 (52.0)	25 (52.1)	0.460
Genotype 2	12 (12.3)	7 (14.0)	5 (10.4)	
Genotype 3	33 (33.7)	15 (30.0)	18 (37.5)	
Genotype 4	2 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	
<b>Liver damage,<sup>1</sup> n (%)</b>				
Hepatitis only	47 (50.0)	18 (38.3)	29 (61.8)	0.065
Fibrosis	26 (27.7)	17 (36.2)	9 (19.1)	
Cirrhosis	21 (22.3)	12 (25.5)	9 (19.1)	
<b>Sustained virological response, n (%)</b>				
Responder	52 (53.1)	28 (56.0)	24 (50.0)	0.552
Nonresponder	46 (46.9)	22 (44.0)	24 (50.0)	

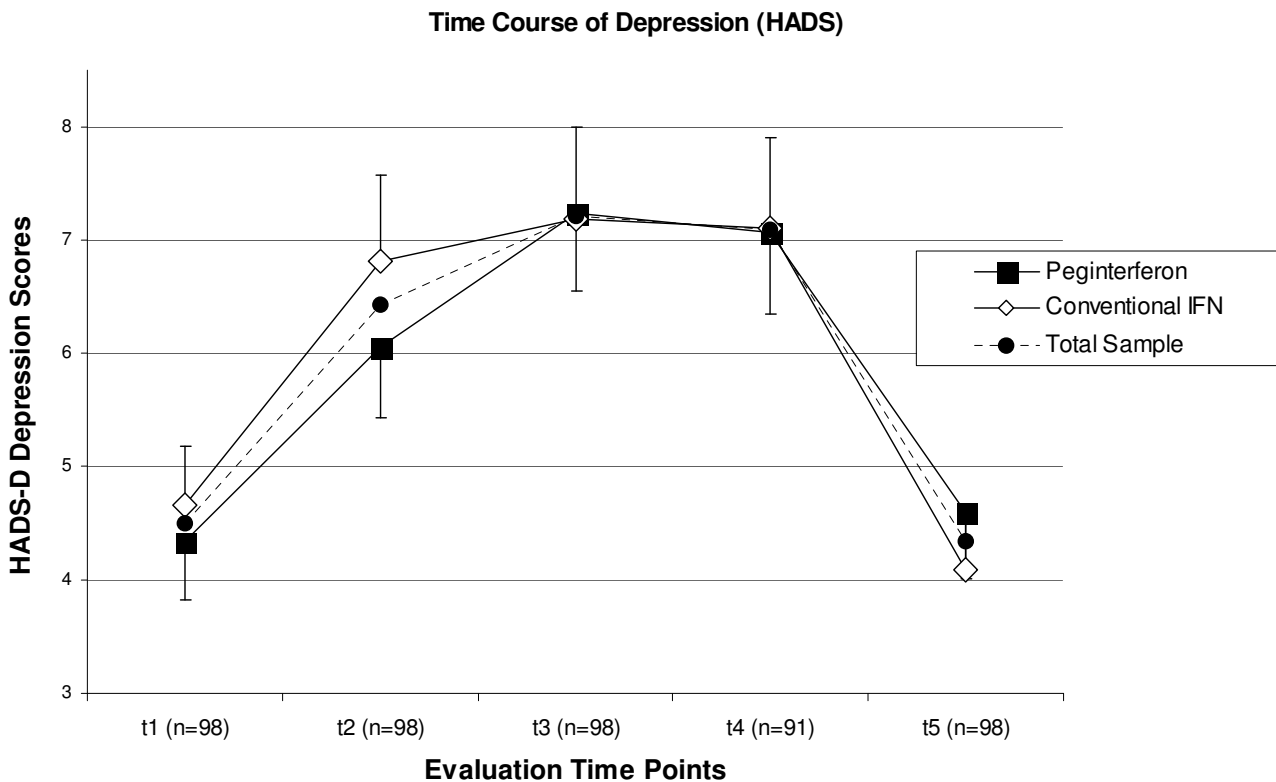
<sup>1</sup> in 4 patients treated with conventional interferon alfa-2b, liver biopsy was not performed

Percentages of study patients with (HADS) depression scores above the cut-off value ( $\geq 9$ ) are displayed in **Figure 8.2**. As expected, there was a considerable increase of cases of relevant depression during antiviral therapy in the total sample.

In addition, the stratified presentation of the results for both therapy subgroups reveals that in patients receiving peginterferon alfa, there were slightly more cases of clinically relevant depression during therapy at time point t3 (40% vs. 33.3%). However, the observed between-groups difference was not statistically significant (t3:  $P=0.494$ ).

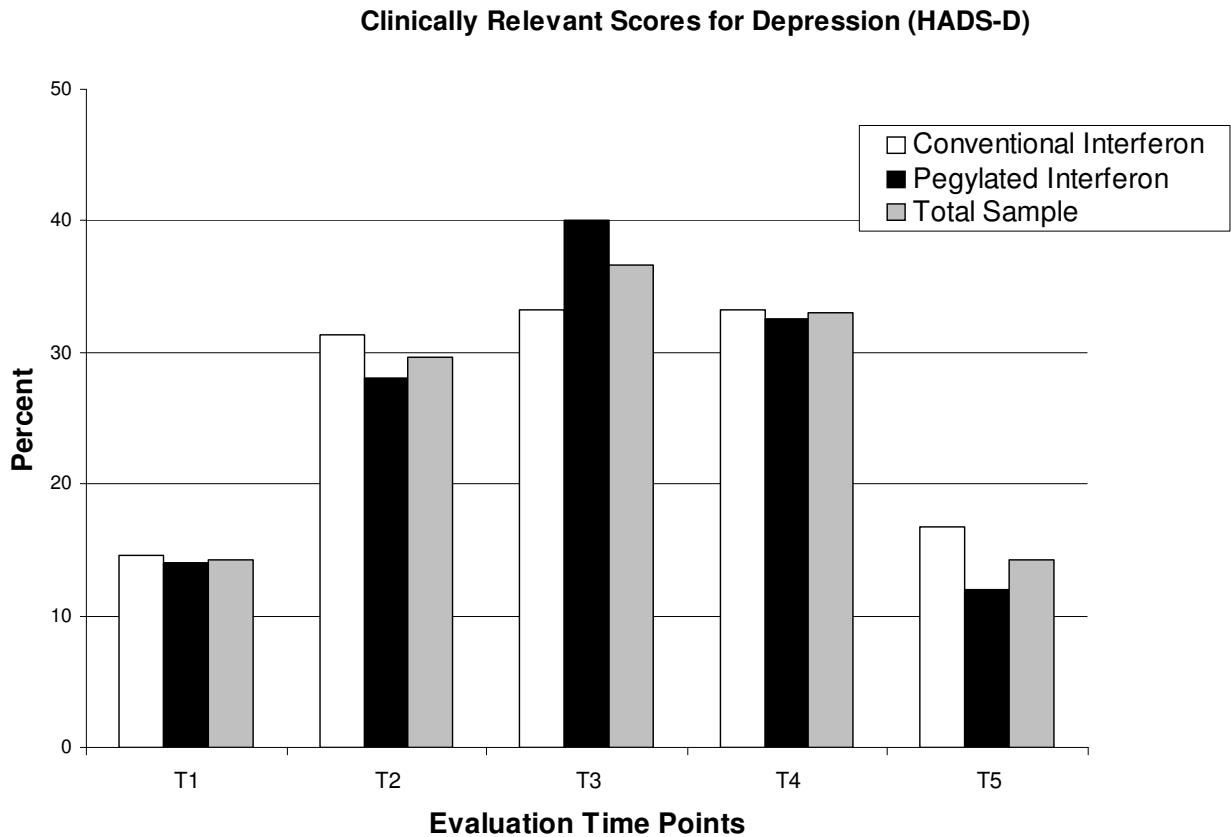
**Figure 8.1**

Depression scores on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) during interferon therapy (total results and stratification for therapy subgroups; mean $\pm$ SE of the mean).



**Figure 8.2**

Cases of clinically relevant scores for depression according to HADS (stratified for therapy subgroups).



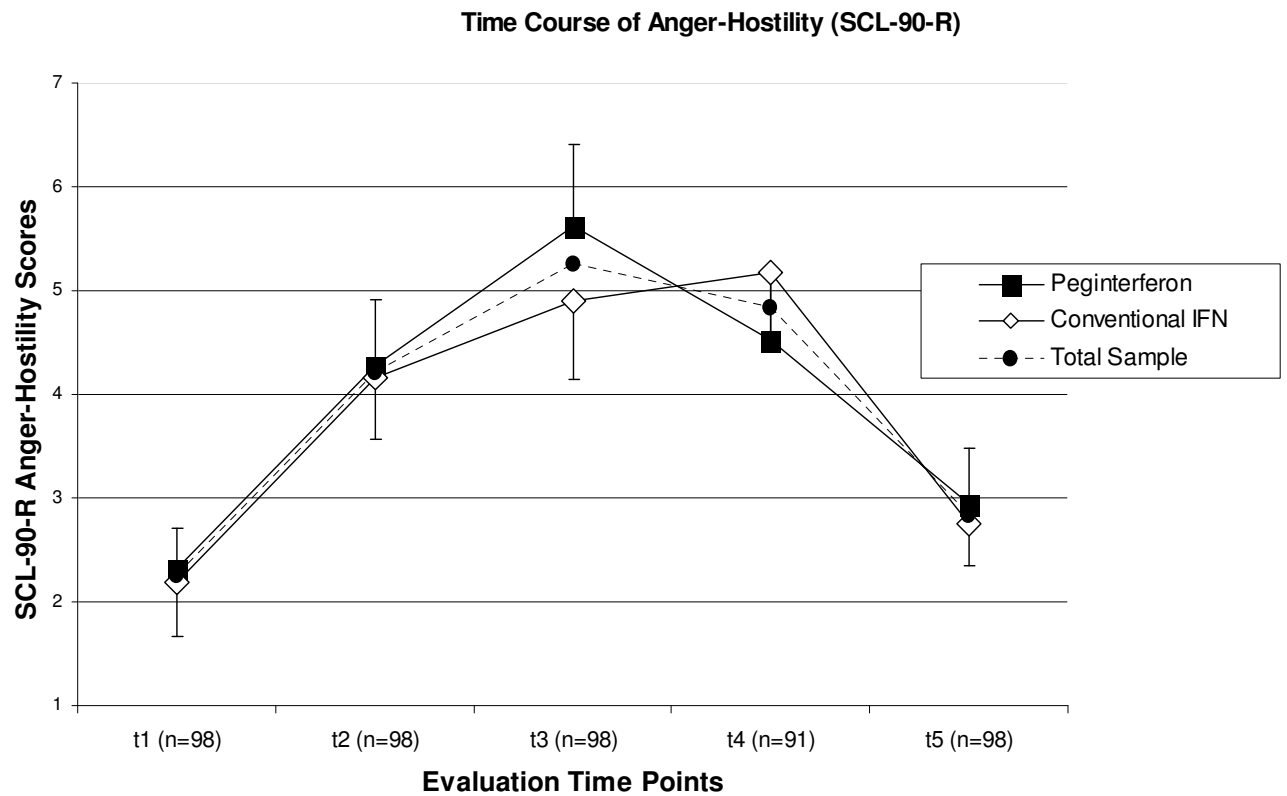
### 8.4.3 Anger/hostility (SCL-90-R subscale)

Evaluation of another potential interferon-induced adverse event – hostility – is displayed in **Figure 8.3**. The respective SCL-90-R subscale significantly increased during cytokine therapy within the total study population ( $P < 0.001$ ). Stratification for therapy subgroups did not reveal any marked differences with respect to the extent or qualitative time course of anger/hostility scores. Rates of clinically relevant anger/hostility scores were not significantly different when comparing subgroups according to the respective therapy mode (data not shown).



**Figure 8.3**

Scores for anger/hostility on the Symptom Checklist-90 Items Revised (SCL-90-R) during interferon therapy (total results and stratification for therapy subgroups; mean  $\pm$  SE of the mean).



## 8.5 Discussion

Data from previously published studies suggest that – besides a significantly improved sustained virological response (Manns et al., 2001; Fried et al., 2002) – tolerability of therapy with pegylated interferon alfa may be improved as compared to medication with unmodified interferon alfa, regarding measures of health related quality of life. In a controlled study (Rasenack et al., 2003) comparing peginterferon alfa-2a with conventional interferon alfa-2a, the authors found less fatigue during treatment with pegylated interferon. Only during the initial phase of the study (2 and 12 weeks), patients on pegylated interferon showed better scores in seven of the eight domains and both summary scores of the SF-36 quality of life questionnaire (Ware et al., 1993).

In another study in a subsample of 348 patients, Siebert et al. (Siebert et al., 2003) compared the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin and interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of patients with chronic hepatitis C. While their main focus was not on health-related quality of life, the authors conclude that according to their findings, the combination of peginterferon alfa-2b plus ribavirin would improve the quality of life, and be cost-effective for the initial treatment of chronic hepatitis C.

However, systematic and prospective data with the main focus on quality and extent of neuropsychiatric symptoms (depression, anger/hostility) comparing unmodified and pegylated interferon alfa have not been published so far. There have only been a few studies on (neuro-) psychiatric side effects in either conventional or pegylated interferon alfa (Bonaccorso et al., 2002a; Bonaccorso et al., 2002b; Dieperink et al., 2003; Fontana, 2000; Fried et al., 2002; Kraus et al., 2003; Russo et al., 2003; Valentine et al., 1998).

Therefore, we performed the present study in a longitudinal design, focusing on the most relevant psychiatric side effects, including the two consecutive patient subgroups receiving unmodified and pegylated interferon alfa, respectively. We followed a study design fulfilling the following criteria: evaluation and comparison of psychiatric symptoms as the main focus, sufficient sample size, and use of well-validated and applicable psychometric instruments. To ensure homogeneity concerning data acquisition and patient care, the study was performed in a single center. Since at the time when patient recruitment started, only conventional interferon was available, the study was performed in a nonrandomized design with sequential inclusion of the 2 treatment groups. Patient care was comparable for both groups, and was provided by the same staff over the whole study period. Therefore, an influence of factors

other than the different therapies on the patients' mental state is unlikely.

An additional control group was not considered necessary: Firstly, it would not have been possible for ethical reasons to include a group of untreated hepatitis C patients in whom interferon therapy is clearly indicated. Moreover, although the presence of hepatitis C infection itself might account to some extent for the depression scores observed, this would not affect the message of our study, since we did not focus on absolute values. Finally, in a previous study (Kraus et al., 2003) we included a "reference group" (untreated hepatitis C patients in whom antiviral therapy was not indicated). It was shown that the values for the psychometric variables remained stable over time in these patients.

Although an improved quality of life (Siebert et al., 2003; Rasenack et al., 2003) during peginterferon treatment certainly represents a major advantage over former therapy modes, the present study has become necessary because incidence and severity of interferon-induced psychiatric symptoms are significantly associated with premature discontinuation of antiviral therapy and cannot be easily derived from measures of quality of life (Dieperink et al., 2003; Kraus et al., 2001; Russo et al., 2003).

According to our data, frequency and extent of interferon-induced neuropsychiatric adverse events are not significantly reduced when applying the pegylated form of the drug. In contrast to measures of health-related quality of life in other works (Rasenack et al., 2003; Siebert et al., 2003), mainly depression and anger/hostility are similar in the subgroups with conventional or pegylated interferon alfa. This is in concordance with findings in studies with efficacy (sustained virological response) as main issue (Fried et al., 2002; Zeuzem et al., 2000).

As interferon-associated side effects are dose-dependent, the higher dose applied in our study (5 MIU thrice weekly) may have influenced the results. It cannot be excluded that patients receiving standard interferon alfa-2b at the dose used in most licensing studies (3x3 MIU weekly) would show even lower scores of depression or anger/hostility as compared to patients receiving pegylated interferon alfa. However, a more favorable outcome with the lower interferon dose would not affect our main issue that the spectrum of psychiatric side effects caused by peginterferon is not superior to the one caused by conventional interferon.

However, in our study sample, depression scores increased more slowly and reached a higher maximum in patients receiving peginterferon as compared to the subgroup with conventional interferon alfa, but this difference was not statistically significant.

We are aware of the fact that these results cannot prove that depressive symptoms are identical for both therapy modes. Nevertheless, our sample size (n=98) was large enough to

detect clinically relevant effect sizes regarding between-group differences of depression scores. A clinically relevant difference of at least 2 points on HADS depression scale (effect size of 0.5) would have been detected with statistical significance within our study design and sample size. (Largest between-group difference in depression scores: 0.75 at t2, representing a very small effect size [about 0.17]. This difference is clinically insignificant – in order to detect such small between-group differences, the total sample size would have to exceed 850 patients).

As a consequence, application only once weekly and more constant interferon alfa serum levels (as a result of pegylation of interferon alfa) do not automatically lead to a marked improvement of drug tolerability especially in the field of neuropsychiatric toxicity. This partly contradicts the results of Rasenack et al. (Rasenack et al., 2003) and several other studies, claiming a tolerability of peginterferon medication, which is at least as good as or even better than the conventional interferon alfa. However, it has to be added that the higher (cumulative) weekly dose of pegylated interferon (80 mg once weekly vs. 5 MIU tiw when standard interferon is used) does not lead to significantly impaired tolerability of the pegylated formulation either. (It cannot be excluded that when comparing equivalent weekly doses of both types of interferon, the tolerability might be favorable for peginterferon.)

To summarize, according to our results, psychiatric symptoms are still very common during current antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Tolerability is not significantly changed when using pegylated instead of unmodified interferon alfa when regarding specific psychiatric symptoms such as depression and anger/hostility. Time courses of scores for depression and anger/hostility as well as rates of clinical relevant scores were in a similar range when both therapy subgroups were analyzed and compared. Regarding the high extent and frequency of e.g., depressive symptoms, we suggest that the consideration, monitoring, and management of neuropsychiatric side effects continue to merit the same attention and care in patients receiving peginterferon as already pointed out (Kraus et al., 2003; Russo et al., 2003) for former interferon-based therapy modes.

## 8.6 References

- Alter MJ (1995). Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminars in Liver Disease* 15: 5-14.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26 (3 Suppl 1): 62S-65S.
- APA (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition: DSM-IV*. In: Association AP, ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association.
- Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M (2002a). Depression induced by treatment with interferon alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders* 72: 237-241.
- Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. (2002b). Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22: 86-90.
- Davis GL (2001). Treatment of chronic hepatitis C. *British Medical Journal* 323: 1141-1142.
- Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML (2003). A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alfa-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44: 104-112.
- Fontana RJ (2000). Neuropsychiatric toxicity of antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Digestive Diseases* 18: 107-116.
- Franke GH (1995). SCL-90-R Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version (Testmappe mit Handanweisung, 5 Fragebögen, 5 Auswertungsbögen und 5 Bögen Graphisches Auswertungsschema). *Symptom Checklist 90 Items Revised (Derogatis LR, 1977) – German version*. Weinheim: Beltz.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.
- Fried MW (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36(5 Suppl 1): S237-S244.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Hoofnagle JH (1998). *Chronic viral hepatitis C – clinical*. Association for the Study of Liver Diseases: Postgraduate Course. Chicago, IL: 376-381.

- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M (2001). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C. Associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Digestive Diseases and Sciences* 46: 2060-2065.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Lauer GM, Walker BD (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 41-52.
- Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R (2002). Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clinical Therapeutics* 24: 1363-1383.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- Margraf J, Schneider S, Ehlers A (1994). Diagnostisches Interview bei sychischen Störungen (german modified version of ADISR anxiety disorders interview schedule-revised; DiNardo PA, Barlow DH, 1988). Berlin: Springer.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis interventional therapy group. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- Perry CM, Jarvis B (2001). Peginterferon-alpha-2a (40 kD): A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 61: 2263-2288.
- Rasenack J, Zeuzem S, Feinman SV, et al. (2003). Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys] improves HR-QOL outcomes compared with unmodified interferon alpha-2a [Roferon-A]: In patients with chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 21: 341-349.

- Russo MW, Fried MW (2003). Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 124: 1711-1719.
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. (2003). Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 52: 425-432.
- SPSS (2000). *SPSS for Windows 10.0.7*. Chicago: SPSS Inc.
- Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P (1998). Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Seminars in Oncology* 25: 39-47.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek, B (1993). *SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide*. Boston: The Health Institute, New England Medical Center.
- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. (2000). Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 343: 1666-1672.

---

**9. Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C**



### **9.1 Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa**

(Letter, New England Journal of Medicine)

To the Editor:

Musselman et al. (March 29 issue; Musselman et al., 2001) suggest that prophylactic treatment with paroxetine is an effective strategy for minimizing depression induced by treatment with interferon alfa in patients with malignant melanoma. However, this strategy would require unnecessary antidepressant therapy in a large number of patients.

We have prospectively monitored patients with chronic hepatitis C during therapy with interferon alfa-2b (3 million to 5 million IU given three times a week), using repeated psychometric testing and psychological interviews to assess the psychiatric side effects of interferon alfa-2b. Clinically evident depression (according to the criteria of the International Classification of Diseases, 10th Revision, and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) developed in 10 of 105 patients (8 women and 2 men; age range, 27 to 52 years). None had had depression before they received interferon alfa-2b, and none had a history of psychiatric disease. These patients were treated with paroxetine (20 mg daily) while they continued to receive interferon alfa-2b. Within four weeks, the depression improved. Only one patient had to stop interferon therapy prematurely because of insufficient improvement in depression.

In concordance with the findings of Musselman et al., our data suggest that concomitant therapy with paroxetine is an effective way to treat depression induced by interferon alfa-2b. However, we believe that starting antidepressive therapy only after interferon-induced depression has developed is a better strategy than prophylactic treatment. With this approach, many patients do not have to take an unnecessary antidepressant medication.

## **9.2 Reference (correspondence)**

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 344: 961-966.

---

**Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression  
in chronic hepatitis C**

### **9.3 Abstract**

#### Background

Psychiatric side effects may require dose reduction or premature discontinuation of interferon therapy in chronic hepatitis C. New strategies are needed in order to prevent the premature termination of interferon therapy.

#### Aim

To evaluate prospectively the efficacy and tolerability of antidepressant therapy (paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor) in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alfa who have developed interferon-induced major depression.

#### Methods

A subgroup of 14 individuals from 121 consecutively treated hepatitis C patients developed substance-induced major depression without suicidal ideation during interferon alfa treatment. The individuals in this subgroup received paroxetine after the occurrence of depression (20 mg daily until termination of interferon therapy). Diagnostic scores for depression (and anger–hostility) were obtained in a repeated measures design (Hospital Anxiety and Depression Scale and Symptom Checklist 90 Items Revised).

#### Results

Eleven of the 14 patients (78.6%) with interferon-induced major depression were able to complete interferon alfa therapy as scheduled under concomitant paroxetine treatment (three dropouts: insufficient improvement of depression, occurrence of epileptic seizures, paroxetine-induced nausea/dizziness). Within 4 weeks after the start of paroxetine medication, depression scores declined significantly in all patients.

#### Conclusions

Our data suggest that concomitant therapy with paroxetine is an effective way to treat interferon-induced depression in patients with chronic hepatitis C.

#### **9.4 Introduction**

Chronic hepatitis C is one of the most frequent infectious diseases worldwide and one of the most common causes of chronic liver disease. The number of people infected with hepatitis C virus (HCV) has been estimated to exceed 100 million worldwide (Alter, 1997). The mode of infection often remains unknown, but typical routes are blood transfusions and intravenous drug abuse (Alter, 1995; Alter et al., 1999).

When the disease is detected, approximately 20% of patients with chronic hepatitis C already have liver cirrhosis (McQuillan et al., 1997). As a consequence, chronic hepatitis C is now the leading indication for orthotopic liver transplantation in the USA and other Western countries (Hoofnagle et al., 1998; Lauer et al., 2001).

Medical treatment for hepatitis C is still unsatisfactory, although at present about 50% of patients can reach a sustained loss of HCV by new therapeutic strategies (pegylated interferon alfa in combination with ribavirin; Fried et al., 2001).

However, interferon alfa therapy is expensive and often poorly tolerated. An additional problem is the reduced quality of life (Foster et al., 1998) and the high prevalence of important depression and anxiety (Kraus et al., 2000), even in untreated patients with chronic hepatitis C. These symptoms may be aggravated to a serious degree by interferon alfa therapy. In a study by McHutchison et al., 37% of patients treated with interferon alfa monotherapy and 36% treated with a combination of interferon alfa and ribavirin became depressed (McHutchison et al., 1998). Manns et al. reported depression in 31% of patients receiving combination therapy of pegylated interferon alfa and ribavirin (Manns et al., 2001).

These side effects may become sufficiently serious to result in dose reduction or even premature discontinuation of therapy. The main psychiatric symptoms potentially leading to a reduction or cessation of therapy include depression (including suicidal ideation), irritability (anger-hostility, aggressiveness) and anxiety.

Owing to the high rate of morbidity and mortality associated with chronic hepatitis C, as well as its cost-intensive medical treatment, physicians (and patients) need to make every effort to optimize therapy. This includes issues such as patient compliance (Kraus et al., 2001) with therapy and the handling of physical side effects.

However, most important in this context is the understanding, early recognition and effective treatment of psychiatric side effects, especially interferon-induced major depression, in order to increase the chance of completing therapy with interferon alfa in patients with chronic

hepatitis C. In addition to a stable physician-patient relationship and other favourable therapy conditions (e.g. higher frequency of medical visits), medical treatment of interferon-induced depression might be a possible strategy to reduce the rate of premature termination of antiviral therapy.

Several reports and case studies have indicated that antidepressant therapy might help to reduce interferon-induced psychiatric or depressive symptoms (Gleason et al., 1999; Goldman, 1994; Hauser et al., 2000; McAllister-Williams et al., 2000; Schäfer et al., 2000; Schramm et al., 2000). In one prospective study, Musselman et al. showed that pretreatment with paroxetine appeared to be an effective strategy for minimizing depression induced by interferon alfa in patients with malignant melanoma (Musselman et al., 1999). Surprisingly, however, until now, few data have been available on the effective use of antidepressants during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C.

The aim of this study was to assess the efficacy of the antidepressant paroxetine (a selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) in patients with chronic hepatitis C and interferon-induced major depression. In addition, the frequency of depression requiring medical treatment in an unselected group of interferon-treated hepatitis C patients was determined.

In contrast to previous studies or reports on this subject, this work was performed prospectively on a sufficiently homogeneous sample of hepatitis C patients using psychometric instruments and one antidepressant drug (paroxetine, SSRI) exclusively.

## **9.5 Methods**

### **9.5.1 Patients**

One hundred and twenty-one consecutive patients were enrolled who had been given a diagnosis of chronic hepatitis C at the Medizinische Poliklinik, Würzburg University, or who had been referred there for interferon alfa therapy of known chronic hepatitis C. At the Medizinische Poliklinik, Würzburg University, a multispecialist group of physicians (specialists in gastroenterology/hepatology and psychosomatic medicine) cares for patients from a wide geographical area on an out- and inpatient basis.

The time interval of patient recruitment ranged from November 1996 to April 2001. The latest data included in the present analysis are from December 2001.

Patients with documented antibody to HCV and serological confirmation of chronic hepatitis C (HCV-RNA: sensitive assay based on reverse-transcription polymerase chain reaction [Cobas-Amplicor HCV Monitor]) were included.

Patients were excluded from interferon alfa treatment if they were under 18 years or over 65 years of age. Patients with coinfections, such as hepatitis B virus or human immunodeficiency virus, severe internal diseases (e.g. cancer, ischemic heart disease, autoimmune disease), psychiatric illness (severe depression, psychosis, etc.), active intravenous drug or alcohol abuse, obvious intellectual impairment or insufficient knowledge of the German language were also excluded.

The more thoroughly monitored subsample of interest included patients who developed substance-(interferon)-induced major depression according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (DSM-IV [APA, 1994]). These patients were given paroxetine, 20 mg daily, for the remaining time of interferon alfa therapy. According to the recommendations for the application of paroxetine in patients with liver diseases, we did not increase the dose during SSRI treatment. The frequency of monitoring was increased in these cases, but no specific psychological therapy was offered. Exact procedures and time intervals between evaluation points are described in the next section.

### **9.5.2 Study design and treatment schedule**

This was a prospective, longitudinal study including one paroxetine treatment group monitored before, during and after therapy with interferon alfa (one-factorial repeated measures design).

Subjects eligible for interferon treatment were patients in whom therapy with interferon alfa was indicated and who gave written consent to this therapy and to study participation before enrollment. The study was approved by the Ethics Committee for Medical Research of Würzburg University in accordance with the Declaration of Helsinki.

According to the changing recommendations in Germany during the study period, patients were treated from November 1996 to August 1998 with interferon alfa-2b monotherapy (n=41/121). If effective (virological response), 5 MIU was given three times per week for up to 12 months. From September 1998, n=44/121 patients received combination therapy for up to 12 months (interferon alfa-2b, 3–5 MIU tiw; ribavirin, 1,000-1,200 mg daily). The remaining patients (n=36/121) were treated with a combination of pegylated interferon alfa (PegIntron, 80-150 µg/week) and ribavirin (800-1,200 mg daily).

Before study entry, all eligible patients were given a manualized structured interview (Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen [Margraf et al., 1994]) in order to exclude psychiatric illness according to the DSM-IV (APA, 1994) classification (psychotic disorders, major depressive disorder, anxiety disorders) and to explain the nature and aims of the study. Furthermore, a basic psychometric evaluation by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Symptom Checklist 90 Items Revised (SCL-90-R) was performed.

Data on the course of the disease and mode of infection were also obtained.

If substance-related major depression without suicidal ideation occurred, as indicated by the diagnostic manualized structured interview and DSM-IV criteria and evaluated by psychometric assessment of the event, adjuvant antidepressant therapy (paroxetine, 20 mg daily) was started in agreement with the respective patient if two conditions were fulfilled: (i) the presence of a virological response (virus load below the detection limit or a significant decrease in the virus load by at least 2 logs); and (ii) absolute incapability of continuing interferon therapy without antidepressant therapy, as stated by both the physician and the patient. Once concomitant paroxetine treatment had started (n=14/121), repetitive psychometric assessment was carried out in order to monitor intensively the time course of psychiatric (especially depressive) symptoms with interferon and adjuvant paroxetine medication. Psychometric data from the paroxetine-treated patients were obtained at seven time points: before therapy (t1), first occurrence of major depression (t2, event), 1 week (t3), 2 weeks (t4), 4 weeks (t5) and 3 months (t6, still on interferon alfa) after the event, and last evaluation 4 weeks after termination of interferon alfa therapy (t7).



### **9.5.3 Psychometric tests**

Hospital Anxiety and Depression Scale. Anxiety and depression were assessed by the well-validated Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, German version, as published by Herrmann et al. [Herrmann et al., 1995]). HADS is a 14-item questionnaire with dimensions of anxiety and depression. All items exclusively refer to the emotional state and do not reflect somatic symptoms. Recently, the cut-off values for clinically relevant depression and anxiety were set to  $\geq 9$  and  $\geq 11$ , respectively (Herrmann et al., 1995).

Symptom Checklist 90 Items Revised. Anger-hostility and depression were assessed by the well-validated Symptom Checklist 90 Items Revised (SCL-90-R, Derogatis 1977, German version, as published by Franke [Franke, 1995]). SCL-90-R is a brief, multidimensional self report inventory designed to screen for a broad range of psychological problems and symptoms of psychopathology. We focused exclusively on the evaluation of one questionnaire subscale (subscale no. 6: 'anger-hostility'). According to the manual, the cut-off value for highly affected patients was set to  $\geq 8$  (Franke, 1995).

### **9.5.4 Laboratory tests and clinical and histological data**

Blood samples were obtained repeatedly during the patients' medical visits in order to evaluate the following parameters: blood count, transaminases, anti-HCV antibodies and HCV-RNA. Genotype identification and liver biopsy (staging and grading: inflammation, fibrosis, cirrhosis) were performed once before the start of interferon alfa therapy. However, a liver biopsy immediately before study entry was not an inclusion criterion. Finally, the mode of infection was documented.

### **9.5.5 Evaluation of efficacy and statistical analysis**

Data were registered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 10.0.7 [SPSS, 2000]). All tests of significance were two-tailed.  $P < 0.05$  was considered to be statistically significant. Because of the explorative character of the study, we did not consider alfa adjustment in multiple comparisons.

Descriptive analysis. Data are expressed as the median or mean  $\pm$  standard deviation (SD) for quantitative measures. Categorical variables are presented as counts and percentages.

Tests of significance. The comparison of variables representing categorical data was performed using the chi-square statistic (CHISQUARE subcommand in SPSS).

The mean differences of continuous variables between patient subgroups were examined either by t-tests for independent samples (comparison of two subgroups) or by analysis of variance if more than two subgroups were included [one-factorial ANOVA with more than two factor categories; realized by general linear model (GLM) procedure].

Group means of dependent samples (e.g. time course of continuous variables) were compared by means of ANOVA (repeated measures design, GLM procedure in SPSS for Windows 10.0.7). Pearson's correlation was used where appropriate (assessment of associations between quantitative variables).

## 9.6 Results

### 9.6.1 Patients

Between November 1996 and April 2001, 121 consecutive patients with chronic hepatitis C were enrolled in the study. Fourteen (11.6%) developed substance-(interferon)-induced major depression without suicidal ideation and therefore were concomitantly treated with paroxetine. The baseline characteristics of both subgroups, with and without major depression (and adjuvant paroxetine treatment), are shown in **Table 9.1**. The groups had similar pretreatment clinical, virological and histological data. Therefore, there is no statistically valid indication that the patient subsample which developed substance-induced major depression could be easily predicted by any baseline variables assessed in our study.

As our goal was to monitor and evaluate the efficacy and tolerability of antidepressant medication during interferon therapy, the rest of the results in this section exclusively refer to the subsample of patients who received paroxetine (**Table 9.1**).

The mean age of the 14 patients was 41.1 years (SD 6.8 years), ranging from 27 to 53 years. In the subgroup of patients with interferon-induced major depression, there were eight females and six males. With regard to the virus genotype, there were eight patients with genotype 3, five patients with genotype 1 and one patient with genotype 2. In nine patients, the mode of acquisition was intravenous drug abuse. The cases of interferon-induced major depression were not significantly associated with the mode of interferon therapy (interferon monotherapy, three patients [expected, 4.7]; interferon alfa and ribavirin, seven patients [expected, 5.1]; pegylated interferon alfa and ribavirin, four patients [expected, 4.2]). In all patients, no dose reduction of interferon alfa was performed during the remaining treatment period.

**Table 9.1**

Sociodemographic and biomedical characteristics of the study sample. The most relevant patient characteristics of the study sample are presented (total and stratified for patients with and without interferon-induced major depression). *P*-values were obtained by t-test for independent samples (age) or chi-squared statistics (remaining variables).

Sociodemographic and biomedical factors	Total sample n=121	Paroxetine group n=14	Patients without major depression n=107	<i>P</i> -value
Age (min. - max.)	41.2 ±8.9 (18-65)	41.1 ±6.8 (27-53)	41.2 ±9.2 (18-65)	0.9701
Females	49 40.5%)	8 57.1%)	41 38.3%)	0.177
Males	72 59.5%)	6 42.9%)	66 61.7%)	
Acquisition mode				0.353
Unknown	37 30.6%)	2 14.3%)	35 32.7%)	
IVDU	60 49.6%)	9 64.3%)	51 47.7%)	
Post transfusion	24 19.8%)	3 21.4%)	21 19.6%)	
Virus genotype				0.173
Genotype 1	69 57.0%)	5 35.7%)	64 59.8%)	
Genotype 2	12 (9.9%)	1 (7.2%)	11 10.3%)	
Genotype 3	38 31.4%)	8 57.1%)	30 28.0%)	
Genotype 4	2 (1.7%)	0 (0.0%)	2 (1.9%)	
Liver biopsy				0.622
Hepatitis only	61 52.1%)	6 46.1%)	55 52.9%)	
Fibrosis	32 27.4%)	3 23.1%)	29 27.9%)	
Cirrhosis	24 20.5%)	4 30.8%)	20 19.2%)	

IVDU, intravenous drug use

### 9.6.2 Tolerability to paroxetine and response rate

In one patient, depressive symptoms and anorexia continued to worsen during the 14 days following the start of paroxetine treatment, and interferon therapy had to be stopped. Another patient had to discontinue paroxetine and interferon treatment due to adverse events (nausea, dizziness) caused by the antidepressant. A third patient was obliged to stop both medications after the occurrence of a presumably interferon-associated epileptic grand mal seizure. Additionally, the relapse of this reformed alcohol abuser may have triggered this neurological event. Overall, 11 of 14 patients (78.6% response rate to paroxetine treatment without further complications) were able to complete interferon therapy as scheduled with adjuvant paroxetine medication. The longitudinal statistical analysis in the next section refers to these 11 patients with complete data sets: t1 to t7.

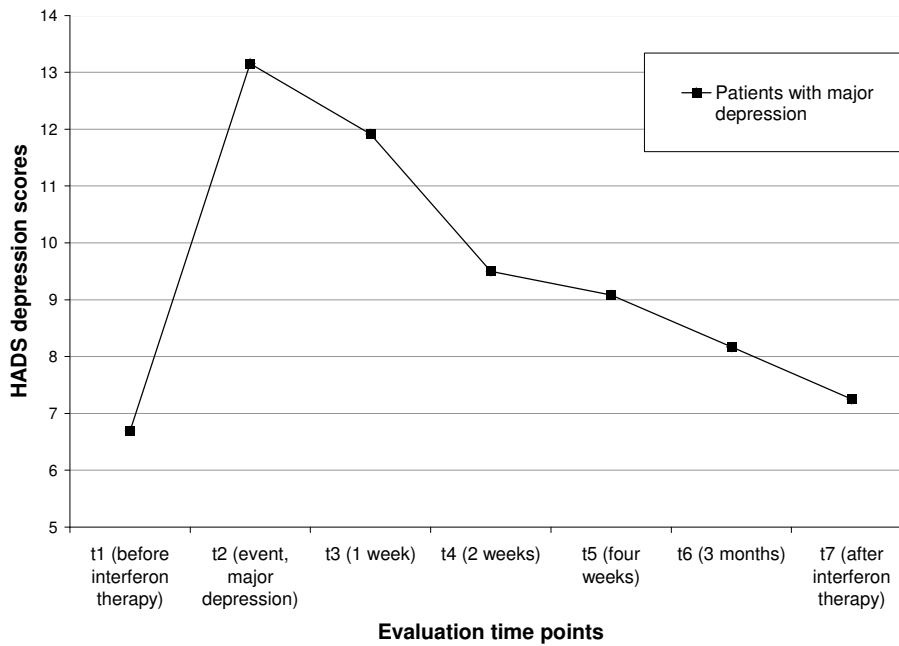
### 9.6.3 Time course of depression scores

**Figure 9.1** shows the time course of the mean depression scores (HADS) in the paroxetine-treated group of hepatitis C patients. ANOVA analysis revealed a significant decrease in depression score after the initiation of paroxetine treatment ( $P < 0.001$ ; time points t2 [event] to t6 [3 months of paroxetine]). Nevertheless, before and after the end of interferon treatment, depression scores were at a markedly lower level than those during concomitant treatment with interferon and paroxetine.

The graph (**Figure 9.1**) clearly demonstrates that a marked response to paroxetine does not take place before t4 (2 weeks of paroxetine). However, after this evaluation time point, the response to paroxetine is strong and persisting. Post hoc tests show that the decrease up to 1 week after the start of paroxetine therapy is not statistically significant ( $P = 0.241$ , paired t-test, event [t2] vs. 1 week [t3]).

**Figure 9.1**

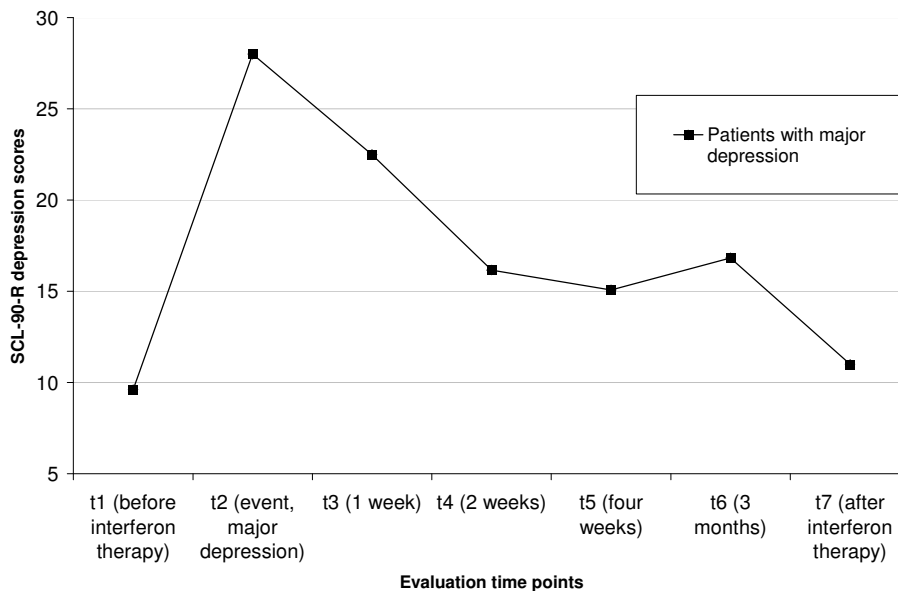
Time course of depression scores (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) during adjuvant paroxetine therapy. Mean depression scores (HADS) in the subgroup of patients with interferon-induced major depression are displayed for the seven evaluation time points t1–t7 (n = 11).



**Figure 9.2** displays the course of the SCL-90-R depression scores. The results correspond to those of the HADS scores. Therefore, both instruments seem to be suitable for the assessment of the effects of adjuvant paroxetine treatment on interferon-induced psychiatric/depressive symptoms.

**Figure 9.2**

Time course of depression scores (Symptom Checklist 90 Items Revised, SCL-90-R) during adjuvant paroxetine therapy. Mean depression scores (SCL-90-R) in the subgroup of patients with interferon-induced major depression who completed interferon therapy (n=11) are displayed for the seven evaluation time points t1-t7.



#### 9.6.4 Time course of anger-hostility scores

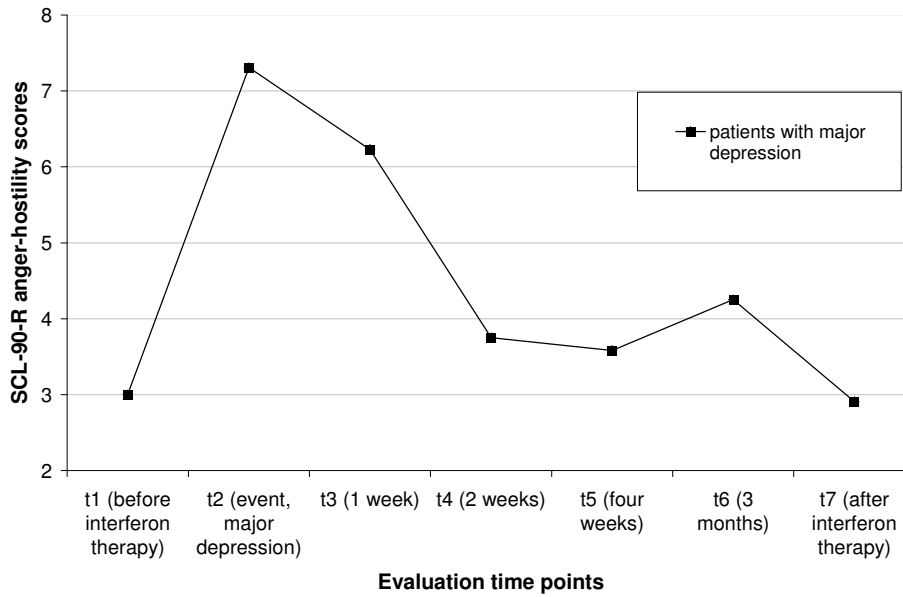
Clinical practice and previous studies have suggested that irritability (anger or hostility) also belongs to the spectrum of interferon-induced psychiatric symptoms. We were interested to determine if and how hostility scores (subscale of SCL-90-R) are affected by antidepressant therapy with paroxetine.

One striking finding was the fact that, when the major depression event took place (t2), scores for anger-hostility were clearly increased compared to baseline values. However, changes in depression and anger-hostility were not actually parallel to each other ( $r = 0.26$ ).

As shown in **Figure 9.3**, SCL-90-R scores for anger-hostility decrease as a result of paroxetine treatment. According to our data, this trend is statistically significant (ANOVA,  $P=0.025$ ), but not before 2 weeks after the onset of antidepressant treatment. The strongest improvement with the SSRI paroxetine is observed between t3 and t4 (**Figure 9.3**).

**Figure 9.3**

Time course of anger–hostility scores (Symptom Checklist 90 Items Revised, SCL-90-R) during adjuvant paroxetine therapy. Mean anger–hostility scores (SCL-90-R) in the subgroup of patients with interferon-induced major depression who completed interferon therapy (n = 11) are displayed for the seven evaluation time points t1–t7.





## 9.7 Discussion

Psychiatric symptoms, such as depression, are a frequent co-morbid condition in patients with chronic hepatitis C (Kraus et al., 2000; Lee et al., 1997). Additionally, the aggravation or development of severe psychiatric problems, such as depression, anxiety, irritability and, rarely, even suicidal ideation, during interferon therapy may lead to the premature termination of antiviral treatment. The recognition, appropriate management and effective treatment of these possible interferon-associated psychiatric complications may increase the chance of completing therapy with interferon, attaining a sustained virological response and raising the cost efficiency of therapy. Since the first report in 1993 of the successful application of an antidepressant medication (fluoxetine) in patients with chronic hepatitis C treated with interferon (Levenson et al., 1993), several case studies on the use of various antidepressant drugs in interferon-associated psychiatric complications have been published (Gleason et al., Goldman, 1994; 1999; Hauser et al., 2000; McAllister-Williams et al., 2000; Schäfer et al., 2000; Schramm et al., 2000).

Previous research on this subject has been hampered by several methodical shortcomings (e.g. case reports with only one or very few patients, retrospective studies without baseline values for depression, and assessment of psychiatric symptoms without the use of validated psychiatric instruments or structured interviews). Therefore, in this study, we measured SSRI efficacy using a prospective, careful, longitudinal assessment of psychiatric symptoms before, during and after treatment with paroxetine in patients with chronic hepatitis C and interferon-induced major depression. A placebo-controlled study design was not applicable in the treatment of substance-(interferon)-induced major depression, because interferon therapy would have had to be discontinued without antidepressant intervention in the control group.

Different possible mechanisms for interferon-alfa-induced depression include the depletion of serotonin by the effect of interferon on serotonin transporter transcription (Morikawa et al., 1998) or on the serotonin precursor tryptophan (Abe et al., 1999), possible direct neurotoxicity by interferon, or a cascade of secondary cytokine activation and neuroendocrine changes (Licinio et al., 1998; Yokoyama et al., 1996). The suggested central role of serotonergic transmission in interferon-induced psychiatric adverse effects is underlined by an elevated rate of anger–hostility during therapy with interferon alfa (Schramm et al., 2000).

As current evidence suggests that the decrease in central serotonergic transmission associated with depression is reversed by SSRIs (Mongeau et al., 1997; Thase et al., 1996), and that

interferon-induced depression is a homogeneous condition specifically involving depleted serotonergic transmission, we chose to investigate the effect of the SSRI paroxetine.

Paroxetine is a well-established and -tolerated antidepressant that can be used safely if there is no evidence of severe liver dysfunction (Gunasekara et al., 1998) which was an exclusion criterion in our study (see above). Side effects associated with paroxetine (most commonly nausea) are generally mild, transient and easily managed (Baldwin et al., 2000; Helmchen et al., 1996; Nemeroff, 1993). Animal data and clinical experience suggest that paroxetine is considerably safer and better tolerated than tricyclic antidepressant drugs, and therefore more suitable for the treatment of depression in outpatients (Helmchen et al., 1996; Nemeroff, 1993; Montgomery, 2001). Compared with other common SSRIs (e.g. fluoxetine, sertraline, nefazodone), efficacy measures and rates of adverse effects are in a similar range with paroxetine (Aberg-Wistedt et al., 2000; Fava et al, 1998; Baldwin et al, 1996).

The results of our study suggest that the SSRI paroxetine can efficiently improve interferon-induced depressive symptoms as well as irritability. Thus, 78.6% (11/14) of our patients with interferon-induced major depression completed antiviral therapy as scheduled. This response rate is higher than that reported for the treatment of depressive disorders in general (58-77%; Aberg-Wistedt et al., Montgomery, 2001; 2000; Stain-Malmgren et al., 2001).

One explanation could be the homogeneous pathophysiological mechanisms during interferon therapy (e.g. specific serotonergic neurotransmitter pathways), in contrast to the broad range of possible etiological factors in general depressive disorders. The unusually early onset of the paroxetine response, with a significant improvement of depression and irritability within 2 weeks, can be explained in a similar manner.

With regard to the tolerability to paroxetine, only one patient (7.1%) discontinued medication due to adverse events (nausea, dizziness). Although seizures have been described as a very rare side effect of paroxetine, we believe that, in the single patient with grand mal seizure in our study, the predominant factor was the combination of interferon therapy and excessive alcohol intake. In general, withdrawal rates during paroxetine treatment have been reported to range from 13% to 17% (Baldwin et al., 1996; Montgomery, 2001).

Despite the first report of possible negative immunoregulatory effects of antidepressants in vitro (Maes et al., 1999), 54.5% of patients (n=11) with an improvement of depressive symptoms during adjuvant paroxetine therapy reached a sustained virological response after termination of interferon medication. This comparably high response rate may be due to the fact that four of the patients with a virological response had genotype 2 or 3.

Similar to the results of Schramm et al. (Schramm et al., 2000), the time from the onset of interferon alfa medication to the occurrence of depression ranged from 5 to 22 weeks (mean, 10.4 weeks). In contrast to another published report (Gleason et al., 1999), with the onset of interferon-induced depression during the first 8 weeks in all cases, we observed a much broader range. In our opinion, interferon-induced major depression after only 1 or 2 weeks of application is very unusual. It is more likely that the reported symptoms are associated with early 'flu-like' side effects.

In conclusion, we recommend that patients who develop substance-(interferon)-induced major depression with or without irritability should be considered as candidates for treatment with an SSRI before presumably successful interferon alfa therapy is reduced or stopped prematurely. However, if patients show suicidal ideation, interferon alfa therapy should be discontinued immediately. Although our patient group might be highly preselected, we believe that the initiation of antidepressant therapy only after interferon-induced depression has developed is a sufficient and efficacious strategy, and that general prophylactic treatment with paroxetine in patients with hepatitis C is not necessary. In the case of high-dose interferon therapy, however (e.g. in malignant melanoma), with a much higher incidence of interferon-induced depression as well as disease-associated depression, prophylactic treatment with antidepressants may be indicated (Musselman et al., 1999).

Basic conditions for this adjuvant therapy include frequent professional monitoring of the patient's mental state and the immediate termination of interferon alfa therapy if the depressive mood worsens, psychosis develops or suicide becomes a significant risk. Clearly (with respect to the limited sample size and the more or less explorative character of the statistical analysis), more prospective studies with larger patient groups are needed.

## 9.8 References

- Abe S, Hori T, Suzuki T, Baba A, Shiraishi H, Yamamoto T (1999). Effects of chronic administration of interferon alpha A/D on serotonergic receptors in rat brain. *Neurochemical Research* 24: 359-363.
- Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L, Bengtson F, Akerblad AC (2000). Sertraline versus paroxetine in major depression: Clinical outcome after six months of continuous therapy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 20: 645-652.
- Alter MJ (1995). Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminars in Liver Disease* 1995; 15: 5-14.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. (1999). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 341: 556-562.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSMIV), 4th edn.* Washington DC: American Psychiatric Association.
- Baldwin DS, Hawley CJ, Abed RT, et al (1996). A multicenter doubleblind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate-to-severe depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 57: 46-52.
- Baldwin DS, Hawley CJ, Mellors K (2001). A randomized, doubleblind controlled comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of depression: Safety, tolerability and efficacy in continuation phase treatment. *Journal of Pharmacology* 15: 161-165.
- Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA, Salzman C, Schwaller M, Dunner DL (1998). A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 10: 145-150.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis [see comments]. *Hepatology* 27: 209-212.
- Franke GH (1995). *SCL-90-R Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version* (Testmappe mit Handanweisung, 5 Fragebögen, 5 Auswertungsbögen und 5 Bögen Graphisches Auswertungsschema). *Symptom Checklist 90 Items Revised* (Derogatis LR, 1977) – German version. Weinheim: Beltz.

- Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, et al. (2001) Pegylated (40 kDa) interferon alpha-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III randomized, controlled, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 120: A-55.
- Gleason OC, Yates WR (1999). Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 40: 510-512.
- Goldman LS (1994). Successful treatment of interferon alfa-induced mood disorder with nortriptyline. *Psychosomatics* 35: 412-413.
- Gunasekara NS, Noble S, Benfield P (1998). Paroxetine. An update of its pharmacology and therapeutic use in depression and a review of its use in other disorders. *Drugs* 55: 85-120.
- Hauser P, Soler R, Reed S, et al. (2000) Prophylactic treatment of depression induced by interferon-alpha. *Psychosomatics* 41: 439-441.
- Helmchen C, Boerner RJ, Meyendorf R, Hegerl U (1996). Reversible hepatotoxicity of paroxetine in a patient with major depression. *Pharmacopsychiatry* 29: 223-226.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Hoofnagle JH (1998). Chronic viral hepatitis C – clinical. Association for the Study of Liver Diseases: Postgraduate Course. Chicago, IL: 376-381.
- Kraus M, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M (2001). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C. Associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Digestive Diseases and Sciences* 46: 2060-2065.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Lauer GM, Walker BD (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52.
- Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP (1997). Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 186-191.
- Levenson JL, Fallon HJ (1993). Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *American Journal of Gastroenterology* 88: 760-761.
- Licinio J, Kling MA, Hauser P (1998). Cytokines and brain function: Relevance to interferon-alpha-induced mood and cognitive changes. *Seminars in Oncology* 25: 30-38.

- Maes M, Song C, Lin AH, et al. (1999) Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology* 20: 370-379.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- Margraf J, Schneider S, Ehlers A (1994). Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen (German modified version of ADIS-R Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised; DiNardo PA, Barlow DH, 1988). Berlin: Springer.
- McAllister-Williams RH, Young AH, Menkes DB (2000). Antidepressant response reversed by interferon. *British Journal of Psychiatry* 176: 93.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- McQuillan GM, Alter MJ, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS. (1997). A population-based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. In: Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL, Verne G, eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Turin: Edizioni Minerva Medica: 267-270.
- Mongeau R, Blier P, de Montigny C (1997). The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: Their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research*. *Brain Research Reviews* 23: 145-195.
- Montgomery SA (2001). A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *International Clinical Pharmacology* 16: 169-178.
- Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N (1998). Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *European Journal of Pharmacology* 349: 317-324.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 344: 961-966.
- Nemeroff CB (1993). Paroxetine: An overview of the efficacy and safety of a new selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13: 10S-17S.

- Schäfer M, Schmidt F, Amann B, Schlosser S, Loeschke K, Grunze H (2000). Adding low-dose antidepressants to interferon alpha treatment for chronic hepatitis C improved psychiatric tolerability in a patient with schizoaffective psychosis. *Neuropsychobiology* 42: 43-45.
- Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG (2000). Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. *Medical Journal of Australia* 173: 359-361.
- SPSS (2000). SPSS for Windows 10.0.7. Chicago: SPSS Inc.
- Stain-Malmgren R, Khoury AE, Aberg-Wistedt A, Tham A (2001). Serotonergic function in major depression and effect of sertraline and paroxetine treatment. *International Clinical Psychopharmacology* 16: 93-101.
- Thase ME, Fava M, Halbreich U, et al. (1996). A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Archives of General Psychiatry* 53: 777-784.
- Yokoyama A, Kimura Y, Shigemura J (1996). Psychiatric side effects of interferon. *Journal of Toxicological Sciences* 21: 93-96.

---

**10. Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression**



### **10.1 Abstract**

Only limited data are available on selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) prophylaxis for antiviral re-treatment in hepatitis C patients with previous interferon-induced major depressive episodes. Therefore, we investigated the efficacy and safety of secondary SSRI prophylaxis in these patients. In a prospective and longitudinal study, repeated psychometric testing (Hospital Anxiety and Depression Scale) was performed before, during, and after antiviral re-treatment. Chronic hepatitis C virus-(HCV)-infected patients, who had been psychometrically monitored during an unsuccessful previous antiviral therapy, and had developed major depression were included. Interferon re-therapy with SSRI prophylaxis was started (n=8). The reference group was comprised of HCV patients without a history of interferon-associated depression and also a group who were previously unsuccessfully treated with interferon and were re-treated without SSRI prophylaxis (n=9). All patients receiving SSRI prophylaxis were able to complete interferon re-therapy as scheduled. As in the first therapeutic course, depression scores were significantly elevated during re-treatment also ( $P<0.001$ ). Depression scores were significantly lower ( $P=0.036$ ) during interferon re-therapy with SSRI prophylaxis. Reference group subjects showed similar depression scores during first therapy and re-therapy ( $P>0.05$ ). In conclusion, hepatitis C patients with a history of interferon-induced major depression can be successfully re-treated with peginterferon/ribavirin and concomitant SSRI prophylaxis. In these patients, SSRI prophylaxis is safe and efficacious and should be considered, if antiviral re-therapy is indicated.

## 10.2 Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most frequent infectious diseases worldwide, with a global prevalence of 1-2% (Davis, 2001). It has been estimated that approximately 170 million people are infected with HCV (Alter, 1995; Alter, 1997; Lauer et al., 2001; Luxon et al., 2002). Chronic disease occurs in approximately 85% of patients following HCV infection. Of these up to 20% develop liver cirrhosis (Davis, 2001; Hoofnagle, 1998; Lauer et al., 2001; Luxon et al., 2002).

The primary aim of antiviral treatment in chronic HCV infection is sustained virological response. With the present therapeutic standard (combination therapy with peginterferon and ribavirin), this is achieved in >50% of the patients (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). However, medical treatment of HCV infection is still unsatisfactory because it is expensive and frequently not well tolerated. One obstacle for therapy is the high prevalence of relevant depression and anxiety found even in untreated patients with chronic hepatitis C (Kraus et al., 2000). Psychiatric symptoms may be aggravated by interferon (IFN)-alfa therapy (Dieperink et al., 2003; Kraus et al., 2001; Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2003; Russo et al., 2003) and may require dose reduction or even premature discontinuation of therapy. The main psychiatric symptoms requiring reduction or cessation of therapy include depression, suicidal tendencies, irritability and anxiety.

In this context, the understanding, early recognition and effective treatment of psychiatric side effects, in particular those of IFN-induced major depression, is of key importance, as this may increase the probability of a successful antiviral therapy. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment of active IFN-induced depression has been shown to be an effective strategy to avoid premature termination of antiviral therapy (Kraus et al., 2001; Kraus et al., 2002).

In contrast to IFN treatment in cancer patients (Musselman et al., 2001), the efficacy of antidepressant SSRI medication in secondary prophylaxis has not yet been tested in patients with chronic hepatitis C (Schäfer et al., 2003a). Moreover, no adequate clinical approach has been established to reduce or prevent psychiatric symptoms in IFN-treated patients with a history of IFN-induced major depression during initial therapy. Secondary IFN treatment of patients with previous therapy failure is of particular interest given the improved rates of sustained virological response with newer therapy regimens. Therefore, we conducted a study

including HCV chronically infected patients without sustained virological response upon previous IFN therapy who had already been psychometrically monitored. All of them had developed IFN-induced major depression. Secondary IFN therapy was started with concomitant SSRI medication. Therapeutic efficacy and safety of SSRI prophylaxis during IFN re-therapy was analyzed.

### **10.3 Methods**

#### **10.3.1 Patients**

Seventeen patients in two groups were included in the study. The prophylaxis group consisted of eight patients who had been treated for chronic HCV infection at least once before without sustained virological response, and developed an IFN-associated major depressive episode. The indication for re-treatment with a combination of peginterferon alfa-2b and ribavirin was advanced liver damage (cirrhosis) in four patients, cryoglobulinemic vasculitis in one patient, a favourable genotype (3) in two patients, and the explicit wish to be treated again in one patient.

The reference group consisted of nine patients who had also been treated unsuccessfully for chronic HCV infection, but without developing IFN-associated depressive symptoms. In these patients, the main indication for re-therapy was the explicit wish to be re-treated for their chronic hepatitis C.

All patients had detectable levels of antibodies to HCV and displayed circulating HCV-RNA as measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (Cobas Amplicor HCV Monitor<sup>TM</sup> test, Roche Diagnostics, F. Hoffmann-LaRoche Ltd, Basel, Switzerland). Patients were recruited from August 1998 to August 2002. Patients were excluded if they were of an age below 18 or above 65 years, were co-infected with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV), had severe internal diseases (e.g. cancer, ischemic heart disease, autoimmune disease), were active alcohol or intravenous drug abusers, or had obvious intellectual impairment or insufficient knowledge of the German language. If liver cirrhosis was present, it had to be well compensated (child A).

All patients gave written consent to participation in the study before enrollment. The study protocol was in accordance with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki.

#### **10.3.2 Study design and procedures**

The study was a prospective controlled longitudinal single-center trial analysing two within-subject (repeated measures) factors (time course of antiviral therapy and re-treatment [with or without SSRI prophylaxis]) and one between-subject factor (prophylaxis vs. reference group).

### **10.3.2.1 SSRI prophylaxis group**

Ten patients fulfilled the inclusion criteria of the study and were offered antiviral re-treatment. One patient denied re-therapy with peginterferon and ribavirin because of fear of depressive symptoms. One patient withdrew his consent to participation in the study after 4 weeks of therapy with peginterferon alfa-2b and concomitant SSRI prophylaxis (dropout rate 11.1%). Overall, eight of nine (88.9%) patients were included in the final evaluation and statistical analysis.

According to therapy recommendations in Germany during the study period, all the eight patients received peginterferon alfa-2b (80-150 µg; 1.5 µg/kg b.w. once weekly subcutaneously) and oral ribavirin (800-1,200 mg daily). Previous therapy had been undertaken with nonpegylated IFN alfa-2b in all patients.

All patients received prophylactic SSRI treatment (20 mg daily: six patients received paroxetine; two patients received citalopram), starting 3 weeks before the start of peginterferon/ribavirin therapy. Termination of antiviral therapy and SSRI medication was at the same time.

### **10.3.2.2 Reference group**

All nine patients received an antiviral re-treatment regimen as described above, except SSRI prophylaxis. All previous therapy attempts included nonpegylated IFN alfa-2b.

Monitoring and evaluation of dependent variables in all patients followed the same schedule with respect to previous IFN treatment and peginterferon re-treatment: in all patients, psychometric scores (depression, anxiety, anger/hostility) were obtained before therapy (t1), after 4 weeks (t2), 3-4 months (t3) and 6-8 months (t4) of treatment as well as 4-6 weeks (t5) after termination of therapy.

Blood samples were obtained at the patients' medical visits at time points t1 to t5 for analysis of blood count, liver transaminases, and HCV-RNA. Genotype identification, measurement of serum anti-HCV antibodies, and liver biopsy (staging and grading: inflammation, fibrosis, cirrhosis) were performed once before initial therapy.

### **10.3.3 Psychometric instruments**

#### **HADS**

Depression was assessed by the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), as published by Herrmann et al. (Herrmann et al., 1995; Herrmann, 1997).

HADS is a 14-item questionnaire with the dimensions, anxiety and depression. All items exclusively refer to the emotional state and do not reflect somatic symptoms. The cut-off value for clinically relevant depressive symptoms was set to >8 and for anxiety >10 on the appropriate subscale (Herrmann et al., 1995).

#### **10.3.4 Statistical analysis**

Data were registered and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 10.0.7 [SPSS, 2000]). *P*-values of <0.05 were considered statistically significant.

Descriptive analysis.

Results of quantitative measures are expressed as median or mean  $\pm$  standard deviation or standard error as indicated. Qualitative variables are presented as counts and percentages.

Tests of significance.

Comparison of variables representing categorical data was performed using the chi-squared test. Mean differences of continuous variables between patient subgroups were examined either by Student's t-test for independent samples or ANOVA if more than two subgroups were included.

Group means of dependent samples (e.g. time course of continuous variables before, during and after IFN-alfa therapy, or comparison of initial therapy vs. re-therapy) were compared by ANOVA (repeated-measures design, GLM procedure [SPSS, 2000]). Corresponding contrasts were tested using Student's t-tests for dependent samples.

## 10.4 Results

### 10.4.1 Study population

**Table 10.1** shows the characteristics of all patients included in the final analysis.

In the SSRI group, genotype 2 or 3 infections (6/8 patients; 75.0%) were significantly more frequent. Four of the eight patients (50%) had liver cirrhosis (**Table 10.1**). All patients in the reference group were infected with virus genotype 1.

**Table 10.1**

Patient characteristics in total study sample

Sociodemographic and biomedical Factors	SSRI prophylaxis n=8		Reference group without prophylaxis (n=9)		P-Value
Age	46.8	±5.2	47.7	±7.9	0.784
Range	(41-58)		(39-65)		
Women	2	(25.0%)	1	(11.1%)	0.453
Men	6	(75.0%)	8	(88.9%)	
Acquisition mode					
Unknown	3	(37.5%)	6	(66.7%)	0.214
IVDU	4	(50.0%)	1	(11.1%)	
Post-transfusion	1	(12.5%)	2	(22.2%)	
Virus genotype					
Genotype 1	2	(25.0%)	9	(100.0%)	0.005**
Genotype 2	3	(37.5%)	0	(0.0%)	
Genotype 3	3	(37.5%)	0	(0.0%)	
Liver biopsy / liver damage					
Hepatitis only	1	(12.5%)	3	(33.3%)	0.580
Fibrosis	3	(37.5%)	3	(33.3%)	
Cirrhosis	4	(50.0%)	3	(33.3%)	

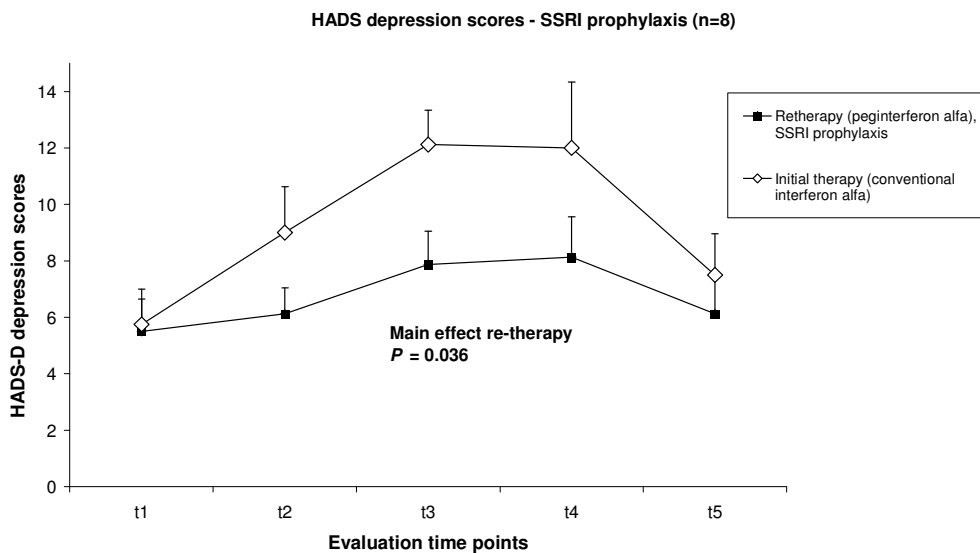
The mean time interval between the first and the second therapeutic phases was 2.6 years (SD 1.8) for the SSRI group, and 2.8 years (SD 1.6) in the reference group. In all cases, antiviral re-treatment consisted of peginterferon alfa-2b and ribavirin.

#### 10.4.2 Depression during previous antiviral therapy

During initial IFN therapy, all eight patients had developed signs of a ‘major depressive episode’ according to DSM-IV criteria (inclusion criterion). Seven of the eight patients reached HADS depression scores of at least 12 (cut-off:  $\geq 9$ ). Despite the small sample size, the increase of depression scores during the initial treatment phase was highly significant ( $P < 0.001$ ; **Figure 10.1**). Initial IFN therapy had to be stopped prematurely because of adverse events of depression in three of eight patients. None of the patients achieved sustained virological response (inclusion criterion).

**Figure 10.1**

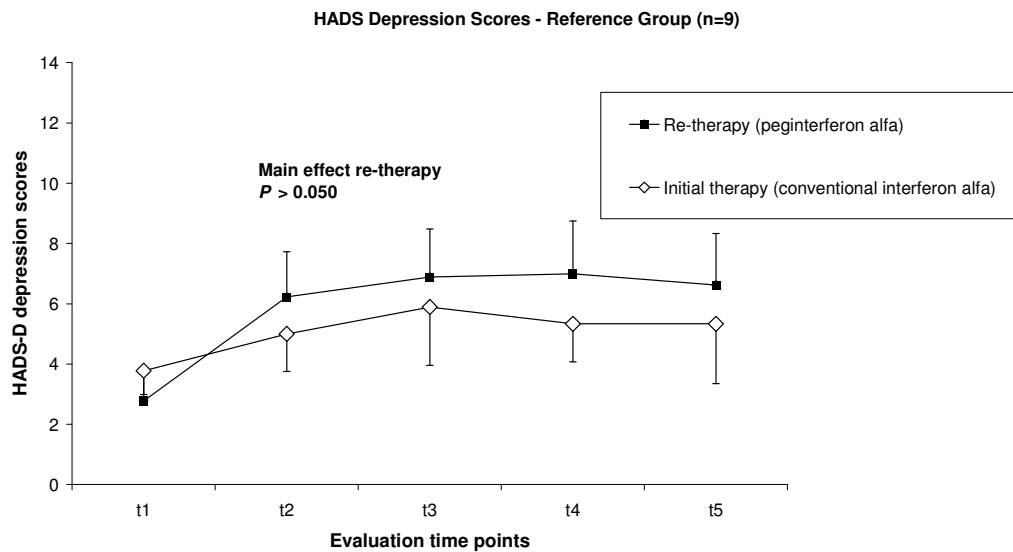
Time course of mean HADS depression scores in the prophylaxis group patients (n = 8) at initial therapy, and re-therapy including SSRI prophylaxis (mean  $\pm$  SE).





**Figure 10.2**

Time course of mean HADS depression scores in the reference group (n = 9) at initial therapy and re-treatment (mean  $\pm$  SE).



#### 10.4.3 Re-treatment with pegylated IFN-alfa-2b plus ribavirin and SSRI prophylaxis

With concomitant SSRI treatment, seven of eight patients were able to complete peginterferon re-therapy as scheduled. As a result of a lack of sustained virological response, peginterferon therapy was continued for a long term in one patient. None of the patients had to stop re-treatment prematurely because of psychiatric side effects. Sustained virological response subsequent to antiviral re-treatment was observed in five of eight patients.

HADS depression scores rose also during re-treatment with peginterferon and prophylactic SSRI medication with maximum levels at t4 (**Figure 10.1**). However, depression score increments were significantly reduced when compared with initial treatment. (Increase of HADS depression scores during re-treatment:  $P=0.012$ .)

Repeated-measures ANOVA (time course  $\times$  prophylaxis) revealed a significant effect of SSRI prophylaxis ( $P=0.036$ ), reflecting lower depression scores during re-treatment within the prophylaxis group. Testing of contrasts revealed that depression scores during antiviral treatment were significantly reduced by concomitant SSRI treatment. (**Figure 10.1**; time courses of initial IFN treatment and re-therapy). This reduction of IFN-associated depressive symptoms reached statistical significance despite the small sample size (difference at time point t3: effect size  $d=2.6$ ).

In the reference group subjects, repeated-measures ANOVA did not reveal any significant difference between both therapy regimens (main effect therapy attempt/mode:  $P>0.05$ ). Mean depression scores were even higher during and after re-treatment with peginterferon alfa and ribavirin (**Figure 10.2**).

## 10.5 Discussion

There is evidence that concomitant treatment with SSRIs may represent an effective strategy to reduce IFN alfa-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C (Capuron et al., 2002; Gleason et al., 1999; Gleason et al., 2002; Hauser et al., 2002; Kraus et al., 2001; Kraus et al., 2002; Schäfer et al., 2003b). The vast majority of the work published has either not focused on the efficacy of SSRI medication in IFN-induced depressive symptoms, or dealt only with IFN treatment in malignant diseases/cancer (Capuron et al., 2002; Capuron et al., 2003; Schäfer et al., 2003a; Schäfer et al., 2003b). However, systematic data on the efficacy and safety of prophylactic SSRI medication especially in pre-treated/re-treated HCV patients are not available so far (Musselman et al., 2001). The consideration of re-treatment in these patients with previous therapy failure and an IFN-induced depression is of particular interest regarding the improved rates of sustained virological response with novel therapy regimens. Re-treatment should be specifically considered in cases with a high probability of reaching sustained virological response (genotype 2/3) or an urgent indication for therapy (e.g. cirrhosis). Therefore, we designed a novel study to provide systematic insight in the management of IFN-induced side effects: patients with chronic hepatitis C and IFN-induced major depressive episodes during initial therapy were psychometrically monitored during re-therapy with peginterferon/ribavirin and SSRI prophylaxis.

We started prophylactic SSRI medication 3 weeks before initiation of antiviral re-therapy because IFN-induced major depression is unlikely to occur within the first 4 weeks of IFN therapy (Hauser et al., 2002; Kraus et al., 2003) and seems to respond particularly quickly to SSRI therapy (Kraus et al., 2002). Our data demonstrated that prophylactic SSRI medication prevented premature termination of antiviral therapy because of psychiatric toxicity in all the patients. We observed no relevant drug-induced side effects or toxicities caused by the SSRI medication. During antiviral re-treatment and SSRI protection, depressive symptoms were significantly reduced when compared with previous therapy. There is convincing data that tolerability of conventional and pegylated IFN is similar (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). Thus, it is unlikely that lower depressive scores during re-treatment, as observed in our study, are related to the application of the modified drug (peginterferon), contrary to the use of non-modified IFN in the initial therapy course. Moreover, results in the reference group (re-treatment without SSRI prophylaxis) demonstrate that depression scores are not reduced by the use of peginterferon when compared with unmodified IFN alfa (**Figure 10.2**). The

return of depressive symptoms to baseline levels after termination of antiviral therapy and simultaneous SSRI medication in seven of eight patients demonstrated that depression was specifically related to IFN therapy.

The results of our study are in accordance with data from Musselman et al. (Musselman et al., 2001) who demonstrated the efficacy of prophylactic SSRI treatment in patients with malignant melanoma and high-dose administration of IFN-alfa. We provide evidence that SSRI prophylaxis is highly effective and safe in patients with HCV infection and peginterferon therapy, even if there is a history of IFN-induced depressive episodes. We do not, however, propose general SSRI prophylaxis in the treatment of chronic hepatitis C. If adequate monitoring of psychiatric symptoms is provided, it is safe and efficacious to start antidepressant SSRI medication only after the onset of depressive episodes in therapy-naïve patients (Hauser et al., 2002; Kraus et al., 2002).

In conclusion, these data demonstrate that patients with a history of IFN-induced major depression (relative contraindication for IFN re-therapy) may be safely re-treated with peginterferon/ribavirin under SSRI prophylaxis. This is especially important for patients with sufficient probability of sustained virological response or an urgent indication for further therapy.

## 10.6 References

- Alter MJ (1995). Epidemiology of hepatitis C in the West. *Seminars in Liver Disease* 15: 5-14.
- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ (2002). Treatment of cytokine-induced depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 16: 575-580.
- Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, et al. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism. Relationship to depression and paroxetine treatment. *Biological Psychiatry* 54: 906-914.
- Davis GL (2001). Treatment of chronic hepatitis C. *British Medical Journal* 323: 1141-1142.
- Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML (2003). A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alfa-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44: 104-112.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.
- Gleason OC, Yates WR (1999). Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 40: 510-512.
- Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA (2002). An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *Journal of Clinical Psychiatry* 63: 194-198.
- Hauser P, Khosla J, Aurora H et al. (2002) A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Molecular Psychiatry* 7: 942-947.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D (1995). Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Herrmann C (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research* 42: 17-41.
- Hoofnagle JH (1998). Chronic viral hepatitis C – clinical. Association for the Study of Liver Diseases: Postgraduate Course. Chicago, IL: 376-381.

- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa [letter]. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Lauer GM, Walker BD (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 345: 41-52.
- Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R (2002). Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clinical Therapeutics* 24: 1363-1383.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 344: 961-966.
- Russo MW, Fried MW (2003). Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 124: 1711-1719.
- Schäfer M, Schwaiger M (2003a). Incidence, pathoetiology and treatment of interferon-alpha induced neuro-psychiatric side effects. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 71: 469-476.
- Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. (2003b). Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 37: 443-451.
- SPSS (2000). *SPSS for Windows 10.0.7*. Chicago: SPSS Inc.

---

**11. Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: Is there a predictive value of interferon-induced depression?**

## 11.1 Abstract

### Background

The study objective was to determine the contribution of cytokine-induced depression to a predictive model of sustained virological response (SVR) in chronic hepatitis C.

### Methods

One hundred and one therapy-naïve hepatitis C virus (HCV) outpatients received treatment with peginterferon alfa-2b and ribavirin. Neuropsychiatric side effects were monitored prospectively (Hospital Anxiety and Depression Scale, DSM-IV criteria for major depression). SVR was defined as a failure to detect HCV by PCR 24 weeks after therapy.

### Results

SVR rate was 72.3% (73 of 101 patients). Classification data and the extent of interferon-induced depression were not significantly linked to SVR. Virus genotype ( $P=0.045$ ) and gender ( $P=0.016$ ) contributed significantly to a logistic regression model. Mean ( $P=0.811$ ) and maximum ( $P=0.744$ ) depression increases were no significant predictors of SVR. Major depression rates (DSM-IV criteria) were 12.3% (9 of 73 patients) in the subgroup with SVR and 10.7% (3 of 28) in patients without SVR.

### Conclusions

We found no significant association between depression and the efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis C. Interferon-induced depressive symptoms are important to be monitored and treated if necessary; however, they cannot be used to predict therapy success.



## 11.2 Introduction

In the majority of patients with chronic hepatitis C infection eligible for antiviral therapy, sustained virological response (SVR) can be achieved using current treatment strategies. With a combination therapy of peginterferon alfa and ribavirin, a sustained loss of hepatitis C virus (HCV) is achieved in more than 50% of patients (Fried et al., 2002; Hadziyannis et al., 2004; Manns et al., 2001). Although these current treatment strategies are effective from a medical point of view, a variety of therapy-induced side effects still represent a major problem physicians and patients have to deal with (Kartal et al., 2005; Kraus et al., 2003).

As far as both quality and the extent of interferon-induced neuropsychiatric side effects are concerned, a marked interindividual variability can be observed (Kraus et al., 2003). The question arises of whether the side effect profile (and extent) is in any way linked to the therapy outcome, i.e. the end-of-treatment response and the SVR 24 weeks after the end of antiviral therapy. A possible association may be suspected by hepatitis C patients as well as their doctors. This issue, however, has not been adequately evaluated so far. Apart from well-known predictors or factors associated with successful therapy (genotype, gender, age, ethnicity, body weight, and early virological response during treatment; Ferenci et al., 2005; Ferenci, 2004; Kim et al., 2005; Watkins-Riedel et al., 2004), it is not clear whether interferon-induced depression is favourable, unfavourable or indifferent regarding virus elimination. Recently, data have been published suggesting a positive correlation between interferon alfa-induced depression and treatment response (Loftis et al., 2004). However, the respective results were based on a relatively small sample, and the addressed issue of SVR prediction was not the main aspect of the original study.

Findings published so far appear inconsistent regarding recent results from another research group. Raison et al. (Raison et al., 2005) contradictorily found that in a study sample of 102 patients significant increases in depressive symptoms were associated with a reduced rate of viral clearance. In this study, however, SVR was not evaluated; furthermore, evaluation of depressive symptoms on interferon therapy was done on the basis of telephone interviews. Similar results were reported by Maddock et al. (Maddock et al., 2005) who found virological nonresponse to be linked to a greater interferon-induced deterioration of various psychological variables, especially fatigue.

The primary aim of our study was to determine if interferon-alfa-induced depression is associated with SVR in a group of therapy-naïve patients with chronic hepatitis C infection. It

*11. Is there a predictive value of IFN-induced depression for SVR?*

---

was designed to control for already known predictive factors. Knowledge in this field seems particularly important with respect to therapy compliance and patient motivation during interferon therapy. Our expectation – based on our so far unsystematic experience – was that there is no obvious link between tolerability in the neuropsychiatric field and therapy outcome.

### **11.3 Patients and methods**

#### **11.3.1 Subjects**

We conducted this prospective and longitudinal study at an institution in Germany (Outpatient Department of Gastroenterology and Hepatology, Clinic for Internal Medicine, Würzburg University).

One hundred and one consecutive HCV outpatients from our clinic were included. Either their hepatitis C infection was diagnosed at our institution, or the patients had been referred for antiviral therapy of an already known chronic hepatitis C infection. All patients needed to have documented antibodies to HCV and circulating HCV-RNA and were therapy-naïve with respect to interferon-based antiviral treatment.

Patients were enrolled between July 2000 and March 2004 and received combination treatment with pegylated interferon alfa-2b (PegIntron™) and ribavirin (Rebetol™).

#### **11.3.2 Exclusion criteria**

Exclusion criteria were: age under 18 or above 65 years, coinfections (HBV or HIV), severe internal diseases (e.g. cancer, ischemic heart disease), preexisting psychiatric illness (severe depression or psychosis), active intravenous drug or alcohol abuse, obvious intellectual impairment or insufficient knowledge of the German language.

Importantly, previous therapy attempts including an interferon-based regimen (patients not therapy-naïve) as well as preexisting antidepressant medication (e.g. selective serotonin reuptake inhibitors) at therapy onset were considered definite exclusion criteria. Thus only a subfraction of antivirally treated HCV patients at our institution could be included in the study. Yet, the study conception made this selection necessary (German speaking, no pretherapeutic major depression).

The study protocol was approved by the Ethics Committee for Medical Research of Würzburg, University of Würzburg, Germany, in accordance with the Declaration of Helsinki. Furthermore, all participating patients provided written informed consent before study enrollment.

### **11.3.3 Study design**

All patients underwent psychometric testing and monitoring of laboratory values in a repeated measures design. Time points were evaluated once before therapy onset, three times during and twice after the end of antiviral treatment.

In all eligible patients, psychometric scores (especially depression) were obtained before therapy (t1) and after 4 weeks (t2), 12 weeks (t3), and 24 weeks (t4) of treatment, as well as 4 weeks (t5) after termination of therapy. Blood samples were obtained during the patients' medical visits at time points t1-t5 for measurement of blood count and levels of transaminase, anti-HCV antibodies, and HCV ribonucleic acid. According to common conventions, SVR was defined as undetectable HCV-RNA (PCR negativity) 24 weeks after the end of antiviral medication (t6).

Genotype identification and liver biopsy (staging and grading: inflammation, fibrosis, or cirrhosis) were performed before therapy. The mode of infection was documented. Early viral kinetics was not taken into account, because this aspect was not within the scope of our study.

### **11.3.4 Intervention**

Hepatitis C patients received current standard combination therapy of pegylated interferon alfa-2b (weight-adapted PegIntron, 80–150 µg once weekly) and oral ribavirin (weight-adapted Rebetol, 800-1,200 mg daily). Scheduled therapy duration for the case of virological response was 24 weeks (genotypes non-1) or 48 weeks (genotype 1), respectively.

### **11.3.5 Psychometric instruments**

Patients' depressive symptoms were evaluated by both self-rating instruments (psychometric questionnaires) and physicians' assessment (DSM-IV criteria).

Depression and anxiety were assessed with the widely used Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, German version, as published by Herrmann et al.; Herrmann et al., 1995; Herrmann, 1997). HADS is a 14-item questionnaire with the dimensions anxiety and depression; all items exclusively refer to the emotional state and do not consider somatic symptoms. The cut-off value for clinically relevant depressive symptoms was set to  $\geq 9$  and for anxiety  $\geq 11$  on the respective subscale (Herrmann et al., 1995).

At each evaluation time point, brief patient interviews were performed by trained specialists. Thus, during therapy, patients with the diagnosis of major depression according to DSM-IV criteria were identified.

### **11.3.6 Statistical analysis**

Study data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, German version 12.0.2G [SPSS, 2004]). Tests of significance are generally two-tailed, and  $P$ -values of  $< 0.05$  are considered statistically significant.

Associations for categorical variables are evaluated by contingency table analyses ( $\chi^2$  test or Fisher's exact test, respectively).

Pearson's correlation is used in the assessment of associations between quantitative measures. Analyses referring to prediction questions are performed using the binary logistic regression procedure (dependent variable: therapy outcome; independent variables: changes in depression scores, variables to be controlled such as genotype and gender). Results of binomial logistic regression analyses (resulting classification) are characterized in more detail by additional statistics such as Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and pseudo  $R^2$ .

## 11.4 Results

### 11.4.1 Study population

One hundred and one hepatitis C patients could be included in the final statistical analysis. These patients received and maintained combination therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin according to the above-described study protocol.

Originally, 109 patients had given written informed consent to study participation. However, the data of 8 patients could not be included in the final results: 3 patients withdrew their already given consent, and another 5 patients provided incomplete questionnaire data. Intention-to-treat analysis including these 8 patients was not considered helpful and realizable in our study. First, we were not allowed to publish data of patients who withdrew consent. Second, the results would be biased if these patients were falsely included in the nonresponder group. Therefore, in the authors' opinion, it is justified to present the final results based on 101 individuals with complete data sets. The authors are aware that any reduction of the original sample size may generally bear the risk of biasing effects. However, this proceeding was mandatory with respect to study aims and design, and the proportion of excluded patients was considerably low (8 of 109; 7.3%), making the production of systematic artifacts improbable.

Most important baseline characteristics describing our study sample are provided in **Table 11.1** (demographic and illness-related data). Most strikingly, the total response rate (SVR) was 72.3% (73 of 101 patients) in our study sample, representing a percentage higher than commonly reported in other study samples (Manns et al., 2001; McHutchion et al., 2003; Zeuzem et al., 2000). Overall end-of-treatment response was 80.2% (81 of 101 patients) indicating a total of 8 relapsers (7.9%).

According to the chosen stratification variable (treatment outcome), there were marked and statistically significant differences between correspondent subgroups regarding two variables (**Table 11.1**). As expected, male patients and patients with genotype 1 were more likely to fail SVR (analysis of contingency tables;  $\chi^2$  test:  $P=0.002$  for both variables, see **Table 11.1**).

**Table 11.1**

Demographic and illness-related data (total study sample, n=101)

Demographic and illness-related factors	All patients (n=101)	No SVR (n=28)	SVR (n=73)	P-value
Age	39.9 ±10.0	40.9 ±11.0	39.5 ±9.7	0.545
Range	(18-63)	(24-63)	(18-63)	
Gender				
Women	48 (47.5%)	6 (21.4%)	42 (57.5%)	0.002
Men	53 (52.5%)	22 (78.6%)	31 (42.5%)	
Acquisition mode				
Unknown	23 (22.8%)	6 (21.4%)	17 (23.3%)	0.291
IVDU	62 (61.4%)	15 (53.6%)	47 (64.4%)	
Post transfusion	16 (15.8%)	7 (25.0%)	9 (12.3%)	
Virus genotype <sup>a</sup>				
Genotype 1	52 (52.0%)	23 (82.1%)	29 (40.3%)	0.002
Genotype 2	13 (13.0%)	2 (7.1%)	11 (15.3%)	
Genotype 3	32 (32.0%)	3 (10.7%)	29 (40.3%)	
Genotype 4	3 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)	
Liver biopsy <sup>b</sup>				
Hepatitis only	43 (45.3%)	12 (44.4%)	31 (45.6%)	0.255
Fibrosis	42 (44.2%)	10 (37.0%)	32 (47.1%)	
Cirrhosis	10 (10.5%)	5 (18.6%)	5 (7.3%)	

Unless otherwise indicated, figures represent number with the percentage in parentheses.

<sup>a</sup>In 1 patient, genotype could not be determined. (During antiviral treatment, virus RNA was not detectable any more when hepatitis C genotype was planned to be re-identified.)

<sup>b</sup>In 6 patients, liver biopsy was not performed (declined by patient [5] or medical contraindications [1]).

### **11.4.2 Depressive symptoms during therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin**

In order to monitor the emotional state, especially depression, during an antiviral therapy course, we used the HADS depression scale and DSM-IV criteria for major depression (interview data).

During therapy, 39.6% (40/101) of patients developed clinically relevant depression according to the HADS cut-off criterion, and 11.9% (12/101) were given the diagnosis of interferon-associated major depressive disorder according to DSM-IV criteria. Stratification for treatment outcome revealed that major depression rates (DSM-IV criteria) were 12.3% (9 of 73 patients) in the subgroup with SVR and 10.7% (3 of 28 patients) in nonresponders.

#### **11.4.2.1 Analysis of categorical data**

Compared to the remainder of the study sample, patients classified as having developed interferon-induced major depressive disorder (n=12; 11.9%) showed similar response rates. Both subgroups achieved SVR rates of more than 70% ( $P=0.822$ ,  $\chi^2=0.050$ , d.f.=1). The respective result is shown in **Table 11.2**.

Comparable results were obtained when the respective stratification (interferon-induced depression vs. no depression) was based on self-assessment questionnaire data. According to crosstabs analysis, patients with HADS depression scores below and above the cut-off criterion (HADS depression  $\geq 9$  at least once during therapy) did not differ in their response rates (**Table 11.3**).  $\chi^2$  analysis ( $\chi^2=0.754$ , d.f.=1) revealed a  $P$ -value of 0.385 and demonstrated independence of interferon-induced depression and SVR based on data provided by our study sample.

#### **11.4.2.2 Statistical analysis including nondichotomized depression scales (HADS)**

In this context, we applied two different statistical approaches.

First, we compared subgroups with and without SVR with respect to their mean and maximum increase in depression scores. One-way ANOVA (independent factor ‘virological response vs. nonresponse’) revealed that there was no statistically significant difference in mean (and maximum) changes in HADS depression scores regarding these subgroups (see **Figure 11.1**). According to the ANOVA analyses, maximum changes in depression scores were not different in subgroups with and without SVR ( $F=0.048$ , d.f.=1,  $P=0.828$ ). Outcome was comparable regarding mean increases in HADS depression scores during antiviral therapy ( $F=0.069$ , d.f.=1,  $P=0.793$ ).



**Table 11.2**

Contingency table based on the two categorical factors SVR (sustained virological response) and IFN-induced depression (stratification according to the diagnosis “major depression” according to DSM-IV criteria).

	<b>No SVR</b> (nonresponse or relapse)	<b>SVR</b>	
Patients w/o Major Depression ( <b>DSM-IV</b> )	<b>28.1%</b> (n <sub>observed</sub> =25)	<b>71.9%</b> (n <sub>observed</sub> =64)	$\chi^2$ test $\chi^2 = 0.050$ (df=1)
Patients with Major Depression ( <b>DSM-IV</b> )	<b>25.0%</b> (n <sub>observed</sub> =3)	<b>75.0%</b> (n <sub>observed</sub> =9)	$P=0.822$ , n.s. ( $P^*=0.563$ , n.s.)

Association is evaluated using  $\chi^2$  approximation for the sampling distribution. Total study sample is included (n=101). As one cell of the contingency table has an expected count of less than 5, it is indicated to perform Fisher’s Exact Test as well:  $P=0.563$ .

**Table 11.3**

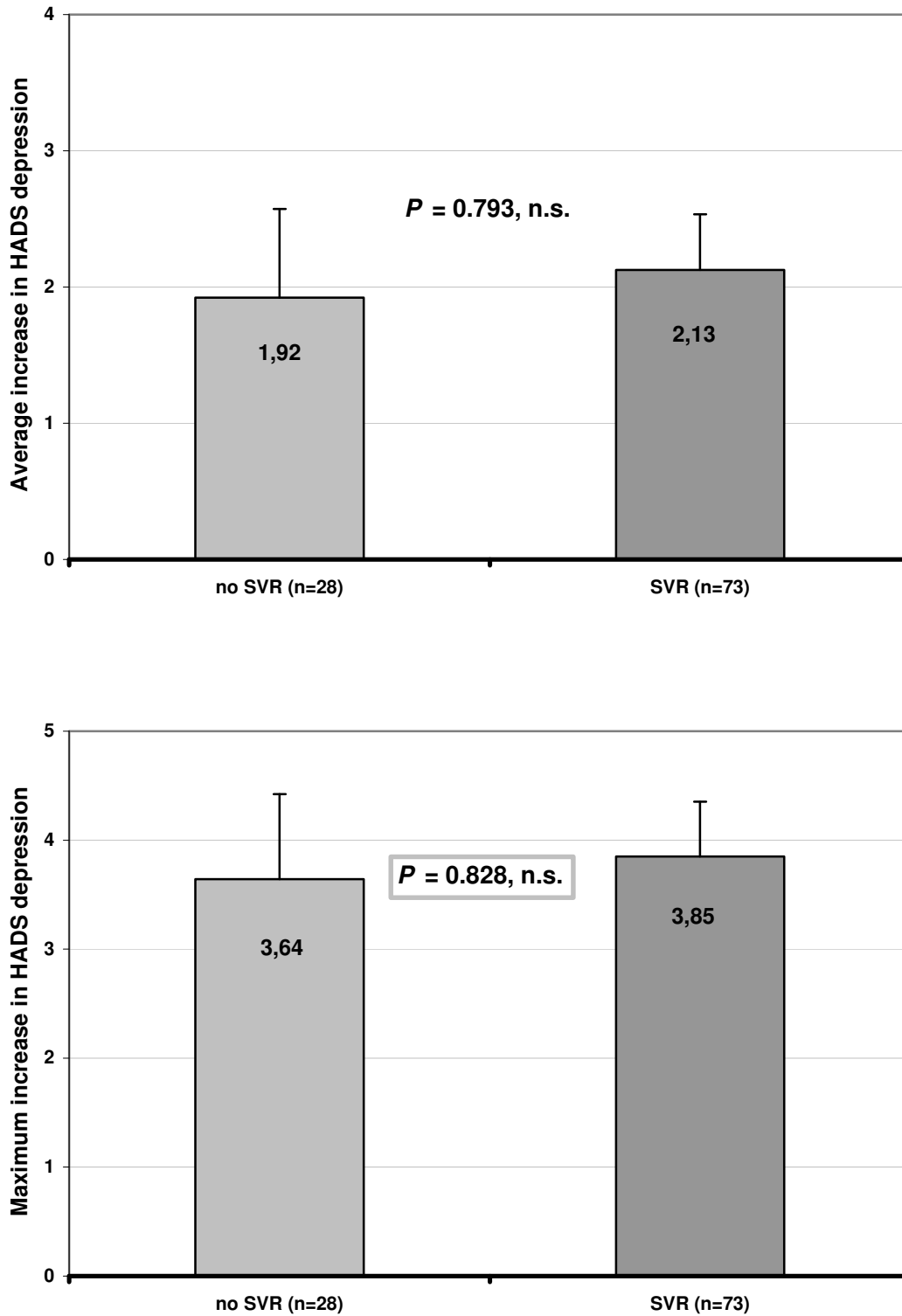
Contingency table based on the two categorical factors SVR (sustained virological response) and IFN-induced depression (stratification according to HADS cut-off  $\geq 9$ ).

	<b>No SVR</b> (nonresponse or relapse)	<b>SVR</b>	
Patients w/o IFN-induced depression ( <b>HADS &lt; 9</b> )	<b>24.6%</b> (n <sub>observed</sub> =15)	<b>75.4%</b> (n <sub>observed</sub> =46)	$\chi^2$ test $\chi^2 = 0.754$ (df=1)
Patients with IFN-induced depression ( <b>HADS <math>\geq 9</math></b> )	<b>32.5%</b> (n <sub>observed</sub> =13)	<b>67.5%</b> (n <sub>observed</sub> =27)	$P=0.385$ , n.s.

Association is evaluated using  $\chi^2$  approximation for the sampling distribution (all expected frequencies in cells  $>5$ ). Total study sample is included (n=101).

**Figure 11.1**

Averaged and maximum increases in HADS depression scores during antiviral therapy with peginterferon alfa-2b and ribavirin. Comparison between subgroups with and without SVR. One-way ANOVA with the independent factor SVR. Displayed error bars represent standard errors of the mean (SEM).



The additional inclusion of the variables gender and virus genotype as covariates in a GLM model still left the association between IFN-induced depression and therapy outcome insignificant. In a second statistical approach, we performed binary logistic regression analysis in order to predict therapy outcome. The binary logistic regression procedure was conducted entering all independent variables at the same time ('enter' method).

Potential predictor candidates were genotype, gender, and IFN-induced depression (two variables: mean and maximum increase in HADS depression scores during antiviral treatment). Gender and genotype were considered because of results from previous studies and because these variables differentiated significantly between responders and nonresponders in our study sample (see above; **Table 11.1**) in univariate analyses. Mean and maximum changes in depression scores were entered in the regression analysis in order to check if, in combination with the defined control variables, they might contribute to a mathematically more complex prediction model.

As expected, genotype ( $P=0.045$ ) and gender ( $P=0.016$ ) represented statistically significant predictors when included in the regression equation. The increase in HADS depression, however, did not contribute significantly to the regression formula predicting therapy outcome (SVR). B weights of mean ( $P=0.811$ ) and maximum ( $P=0.744$ ) HADS depression score increases clearly failed the level of statistical significance. The final model has a pseudo  $R^2$  of 0.293 (Nagelkerke statistic) which indicates that the fit of the model to the data might be improved by the addition of further predictors. The success rate of the model was 57.1% for predicting therapy failure and 79.2% for predicting SVR (73% of individuals could be correctly classified, see **Table 11.4**).

**Table 11.4**

Results of the binary logistic regression analysis. Classification table according to the final model.

	Predicted: no SVR	Predicted: SVR	Percentage correctly predicted
Observed: no SVR	16	12	57.1%
Observed: SVR	15	57	79.2%

Predictors: gender, genotype; not in the final equation: interferon-induced depression scores. 73% of cases were correctly classified. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test:  $\chi^2$  (df=8): 6.599,  $P=0.580$ .

## 11.5 Discussion

Studies published so far have produced contradictory results with respect to a possible predictive value of interferon-induced depression for sustained response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C (Douglas, 2005; Loftis et al., 2004; Loftis et al., 2005; Maddock et al., 2005; Raison et al., 2005). The Loftis group (Loftis et al., 2004), for example, suggests that interferon-induced major depression disorder (according to DSM-IV criteria) may be a predictor of positive response to (peg)interferon alfa therapy or an indicator of optimal dosing. In contrast, Raison et al. (Raison et al., 2005) found interferon-induced depression to be inversely related to viral clearance. Moreover, there are many studies dealing with interferon-induced side effects that do not claim a definite association between psychiatric variables and therapy outcome on the virological response level.

The presented study has become necessary in order to elucidate these contradictory results. According to our experience, this goal is definitely of practical importance: patients – as well as responsible specialists – would often like to know whether a specific side effect profile correlates with better or worse chances of viral clearance. This issue is crucial with respect to therapy compliance, side effect management, and an optimal physician-patient relationship.

Therefore, we performed our study including an adequately large (sample size n=101) and homogeneous (treatment with current standard combination therapy of peginterferon alfa-2b and oral ribavirin, treatment-naïve) patient group.

Generally, current prediction models claiming a high explanatory power with subsequent therapy decisions clearly focus on early viral kinetics (Ferenci et al., 2005; Ferenci, 2004; Kim et al., 2005; Watkins-Riedel et al., 2004). This kind of predictive approach was explicitly not within the scope of our study. It was not our goal to predict treatment success in the sense of determining the ideal duration of therapy for each patient because this subject has been and is presently being covered exhaustingly by several research groups (Lee, 2003).

The overall SVR rate (72.3%, not based on intention-to-treat data) observed in our study was high as compared to many other study samples including patients with chronic hepatitis C and antiviral therapy (although 52% of cases had virus genotype 1). This might be partially due to an optimized therapy setting including, for example, systematic side effect management, frequent medical visits during therapy course, and highly motivated study patients and a therefore high therapy adherence and compliance. Rates of interferon-induced depression,

however, were comparable to results from previous studies (Kraus et al., 2003): 39.6% of patients developed clinically relevant depression according to the HADS cut-off criterion, and 11.9% were given the diagnosis of interferon-associated major depressive disorder according to DSM-IV criteria during antiviral therapy. In our study, however, there were no patients who had to stop therapy early due to IFN-induced depressive symptoms. This might be partially due to the fact that patients with severe pretherapeutic depression had been excluded from study participation.

The most important finding was the lack of evidence for a correlation between depression and therapy outcome. Our data do not confirm studies reporting such an association. Although we included various tools to detect and quantitate depressive symptoms (e.g. HADS subscale depression, DSM-IV criteria for major depressive disorder) that were analyzed via different statistical approaches, we were not able to detect any statistically or clinically significant link between the occurrence of IFN-induced depression and SVR.

Additionally, our findings are in accordance with studies that have shown moderate pretherapeutic depression (and other psychiatric symptoms) to neither represent a therapy contraindication (Schäfer et al., 2003; Schäfer et al., 2005) nor predict a reduced chance of SVR. Therefore, it appears that both pretherapeutic depression and cytokine-induced depressive symptoms do not exert any direct impact on viral clearance or viral response.

Associations established so far by other groups (Loftis et al., 2005; Maddock et al., 2005; Raison et al., 2005) might to some extent be explicable by potential effects exerted by covariates or intervening variables such as altered adherence to therapy (on the part of the patients) or changed patient care on the part of the physicians.

The authors are aware that rejecting the alternate hypothesis (which would be an existing, substantial association between IFN-induced depression and SVR) alone does not definitely 'prove' the independence of neuropsychiatric tolerability and therapy outcome (i.e. keeping the null hypothesis in statistical terms). Nevertheless, this finding is underlined and substantiated by the considerable sample size (n=101, allowing to detect clinically relevant differences between responders and patients with therapy failure), the inclusion of multiple criteria for depressive side effects, and the 'conservative' proceeding of not performing alfa adjustment. Even without e.g. Bonferroni correction for multiple comparisons SVR could not be significantly put in relation to IFN-induced depression. From a methodological point of view, we finally took up one additional important measure. We checked whether there were confounding variables possibly masking an effect of IFN-induced depressive symptoms on the success of antiviral therapy. However, for example genotype and gender (known

predictors of SVR) were not significantly related to interferon-induced depression in the study sample of 101 patients with chronic hepatitis C. In this context, we want to add that the external validity of our data and results are supported by the statistically significant association between SVR on the one hand and genotype (as well as gender) on the other.

Taken together, we conclude that neuropsychiatric tolerability does not seem to influence therapy outcome significantly. Instead, there are many other predictors and predictor candidates that are much more promising and that should be focused on (Castro et al., 2002; Ferenci, 2004; Ferenci et al., 2005; Lee, 2003). For instance, auspicious new approaches take into consideration early viral dynamics during antiviral treatment in order to draw conclusions with respect to therapy outcome (Carlsson et al., 2005; Kim et al., 2005; Lee, 2003).

According to our results, it is currently not sufficient to establish a direct link between interferon-induced depression and therapy response (exception: mediated effects such as depression-related nonadherence or premature therapy discontinuation).

This restraint should be maintained until evidence basis changes clearly and convincingly. Future studies on this subject should preferably be based on larger sample sizes and might additionally consider current predictor candidates such as early viral kinetics/early virological response.

To summarize, implications from our data for clinical practice concern both therapy decisions or indication and patient information. Patients with a very good tolerability of interferon treatment do not have to worry about a 'potentially lower chance' of showing SVR. 'Medicine does not necessarily have to be bitter to be effective' in the case of combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin. Vice versa, patients suffering from marked interferon-induced depression should not be 'motivated' by falsely promising them higher chances of getting healed through their 'painful' therapy. Therefore, patients should be informed that there is no evidence for a direct association of interferon-induced neuropsychiatric side effects and therapy success. Strategies for compliance improvement and side effect management (as well as decisions related to therapy indications) should therefore rather focus on factors with high impact that are already known (for example adherence to therapy). Of course, it is important that interferon-induced depressive symptoms are monitored and treated if necessary (Horsmanns, 2005; Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2005; Schäfer et al., 2005) in order avoid early therapy discontinuation; however, they cannot be used to predict the individual's therapy outcome.

## 11.6 References

- Carlsson T, Reichard O, Norkrans G, et al. (2005). Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegylated interferon-alpha 2a and ribavirin according to virological response. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 473-480.
- Castro FJ, Esteban JI, Juarez A, et al. (2002). Early detection of nonresponse to interferon plus ribavirin combination treatment of chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 9: 202-207.
- Douglas SD (2005). Hepatitis C, depressive symptoms, viral load, and therapy: Interactions and reactions. *Brain, Behavior, and Immunity* 19: 20-22.
- Ferenci P (2004). Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease* 24 (suppl 2): 25-31.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. (2005). Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of Hepatology* 43: 425-433.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. (2004). Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine* 140: 346-355.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern, Huber.
- Herrmann C (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research* 42: 17-41.
- Horsmans Y (2005). Chronic hepatitis C, depression and interferon. *Journal of Hepatology* 42: 788-789.
- Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G (2005). Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy* 51: 167-169.

- Kim TH, Kim KA, Lim YS, et al. (2005). Prediction of treatment outcome in chronic hepatitis C patients based on early viral dynamics during high-dose induction interferon and ribavirin therapy. *Intervirology* 48: 230-238.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005). Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 96-100.
- Lee SS (2003). Review article: Indicators and predictors of response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 17: 611-621.
- Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, et al. (2004). Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neuroscience Letters* 365: 87-91.
- Loftis JM, Hauser P, Rifai MA (2005). The association between viral clearance and depression in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha and ribavirin. *Brain, Behavior, and Immunity* 19: 271-274.
- Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Pariante CM (2005). Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: Effects on virologic response. *Molecular Psychiatry* 10: 332-333.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- McHutchison JG, Fried MW (2003). Current therapy for hepatitis C: Pegylated interferon and ribavirin. *Clinics in Liver Disease* 7: 149-161.
- Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, et al. (2005). Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain, Behavior, and Immunity* 19: 23-27.
- Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. (2003). Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 37: 443-451.



Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. (2005). Prevention of interferon-alpha-associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 42: 793-798.

SPSS (2004). *SPSS for Windows 12.0.2*. Chicago: SPSS Inc.

Watkins-Riedel T, Ferenci P, Steindl-Munda P, Gschwantler M, Mueller C, Woegerbauer M (2004). Early prediction of hepatitis C virus (HCV) infection relapse in nonresponders to primary interferon therapy by means of HCV RNA whole-blood analysis. *Clinical Infectious Diseases* 39: 1754-1760.

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. (2000). Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 343: 1666-1672.

---

**12. Psychopathological changes and quality of life in HCV opioid dependent patients during maintenance treatment**

## 12.1 Abstract

### Background

Psychopathological and particularly depressive symptoms are not only frequent complications in opioid dependent patients during maintenance therapy but also among patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. Antiviral, interferon-(IFN)-based treatment is further known to aggravate depressive symptomatology.

### Aims

To examine in a naturalistic prospective-longitudinal design of opioid dependent patients in maintenance treatment with and without HCV infection (1) the frequency of psychopathological symptoms and syndromes, (2) changes occurring between baseline and 1-year follow-up, (3) the degree to which patients receiving antiviral treatment have an increased burden of psychopathological symptoms and syndromes. (4) We will further explore the degree to which IFN therapy is related to efficacy and tolerability of agonist maintenance treatment.

### Methods

Data came from a multi-center, multi-stage epidemiological study (COBRA) of a nationally representative sample of 223 substitution physicians in Germany and a total of 2,694 of their maintenance patients. Analyses are based on (a) the total sample and (b) the subset of patients who completed the baseline *and* 12-month follow-up evaluation. HCV infection (HCV+/HCV-), IFN treatment (IFN+/IFN-) status and all clinical measures as well as outcome were assessed by physicians. Psychopathology and quality of life were assessed using the patients-rated BSI (Brief Symptom Inventory) and the EQ-5D, respectively.

### Results

(1) At baseline, regarding mental health, most frequent ICD-10 diagnoses were depressive disorders (38.9%), personality disorders (19.6%), and anxiety disorders (15.9%). Overall, 65.3% (712 of 1,091) of HCV positive patients had a diagnosis of at least one mental disorder. (2) HCV+ patients showed a marked deterioration over time (baseline vs. FU) only in the BSI subscale somatization ( $P=0.002$ ), while no significant change in BSI total index was observed. Moreover, the frequency of the ICD-10 diagnosis “sleep disorders” almost

doubled within the 12-month follow-up period in HCV+ patients (12.8% at baseline; 24.1% at follow-up;  $P < 0.01$ ). (3) IFN treatment in HCV+ patients had virtually no measurable effect on psychopathology (depressive and anxiety disorders). (4) IFN treatment did not impair efficacy or tolerability of drug maintenance therapy and was not associated with more severe courses of psychiatric symptoms in most domains assessed.

### Conclusions

Findings suggest no increased risk of maintenance treatment in HCV+ patients for depressive or other psychopathological syndromes. IFN treatment in HCV+ patients did also have no adverse effects on psychopathology nor poorer tolerability and efficacy of agonist maintenance treatment. Rather, both kinds of therapies might profit from each other – drug substitution treatment as well as antiviral and interferon-based therapy in these patients.

## **12.2 Background**

Depression and other psychopathological syndromes have been demonstrated to be frequent in opioid dependent patients during methadone or buprenorphine maintenance therapy (Wittchen et al., submitted 2007). Also, these psychopathological symptoms are very common in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection (Kraus et al., 2000), a condition that is particularly frequent in opioid dependent patients. It has further been suggested that antiviral, interferon-based therapy may further aggravate depressive symptomatology (Kraus et al., 2003). The mechanism by which the increased psychopathological burden is enhanced in each of these conditions remains unclear, and it is also unclear whether these effects are similar in maintenance patients with and without HCV infection and with and without interferon-based antiviral treatment for HCV.

HCV infection constitutes a global medical challenge. Worldwide, 130 to 170 million subjects are estimated to be chronically infected with HCV (Alter, 1997; Alter, 2006; Heathcote et al., 2005; Shepard et al., 2005). Intravenous drug use (IVDU) accounts for a significant percentage of virus transmission in this chronic viral infection, and epidemiologic research suggests that more than 50% of new infections with the hepatitis C virus result from drug-related risk behavior. Consistent with this, up to more than 90% of this patient group have been found to test positive for acute or chronic HCV infection (Backmund et al., 2003; Crofts et al., 1997a; Crofts et al., 1997b; Diamantis et al., 1997; Dinwiddie et al., 2003), despite considerable variability in findings. The only known effective therapeutic option for chronic hepatitis C is virus elimination, typically achieved by combination treatment with pegylated interferon alfa and ribavirin (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). In the majority of cases and depending on virus genotype, this treatment leads to permanent virus eradication, usually referred to as sustained virological response (SVR) in the case of virus negativity 6 months after the end of IFN treatment (Fried et al., 2002; Manns et al., 2001). Despite the high prevalence of HCV among i.v. drug users, it is surprising though, that for opioid dependent patients in maintenance treatment, there are a number of remarkable deficits in our knowledge. For instance, there is no epidemiological data base regarding the prevalence of HCV among maintenance patients and little is known about how frequently they receive antiviral treatment. Recent research suggests that, under defined preconditions (e.g. interdisciplinary setting, psychometric monitoring, psychiatric support, pharmacologic support), patients with a history of IVDU and current maintenance therapy (Cozzolino et al.,

2006; Vocci et al., 2005) may also undergo and profit from antiviral combination treatment (Loftis et al., 2006; Schäfer et al., 2004). However, most studies published so far have mainly focused on efficacy and compliance with regard to *either* maintenance therapy (e.g. retention rates) *or* antiviral treatment (compliance with therapy, adherence, SVR). Little is known though about the specific complications that may arise in such high risk populations for example in terms of the frequency and type of psychopathological syndromes in maintenance patients with and without HCV infection, and the degree to which such syndromes are affected by antiviral, interferon-based treatment. And although it has been assumed that interferon therapy may not be adversely affected by drug substitution treatment (Verrando et al., 2005) – systematic studies are very rare (Robaeys et al., 2006).

In response to this lack, we examined in a naturalistic prospective-longitudinal design of a large sample of over 2,000 opioid dependent patients in maintenance treatment with and without HCV infection (1) the frequency of psychopathological symptoms and syndromes, (2) changes occurring between baseline and 1-year follow-up, (3) the degree to which patients receiving antiviral treatment have an increased burden of psychopathological symptoms and syndromes. (4) Further, we explored the degree to which IFN therapy is related to efficacy and tolerability of agonist maintenance treatment.

### **12.3 Patients and methods**

#### **12.3.1 Design**

The study is an observational 12-month prospective-longitudinal study in a nationwide representative sample of all substitution doctors in Germany and an unselected, random sample of patients currently in maintenance treatment. The design mainly consists of a comprehensive baseline and a 12-month follow-up evaluation of patients. Assessments consisted of a 12-page self report questionnaire to be filled out by the patient, urine tests, and a comprehensive clinical interview and treatment documentation by the treating physician. Additionally, course and retention as well as dropout and reason for discontinuation were monitored.

#### **12.3.2 Study participants**

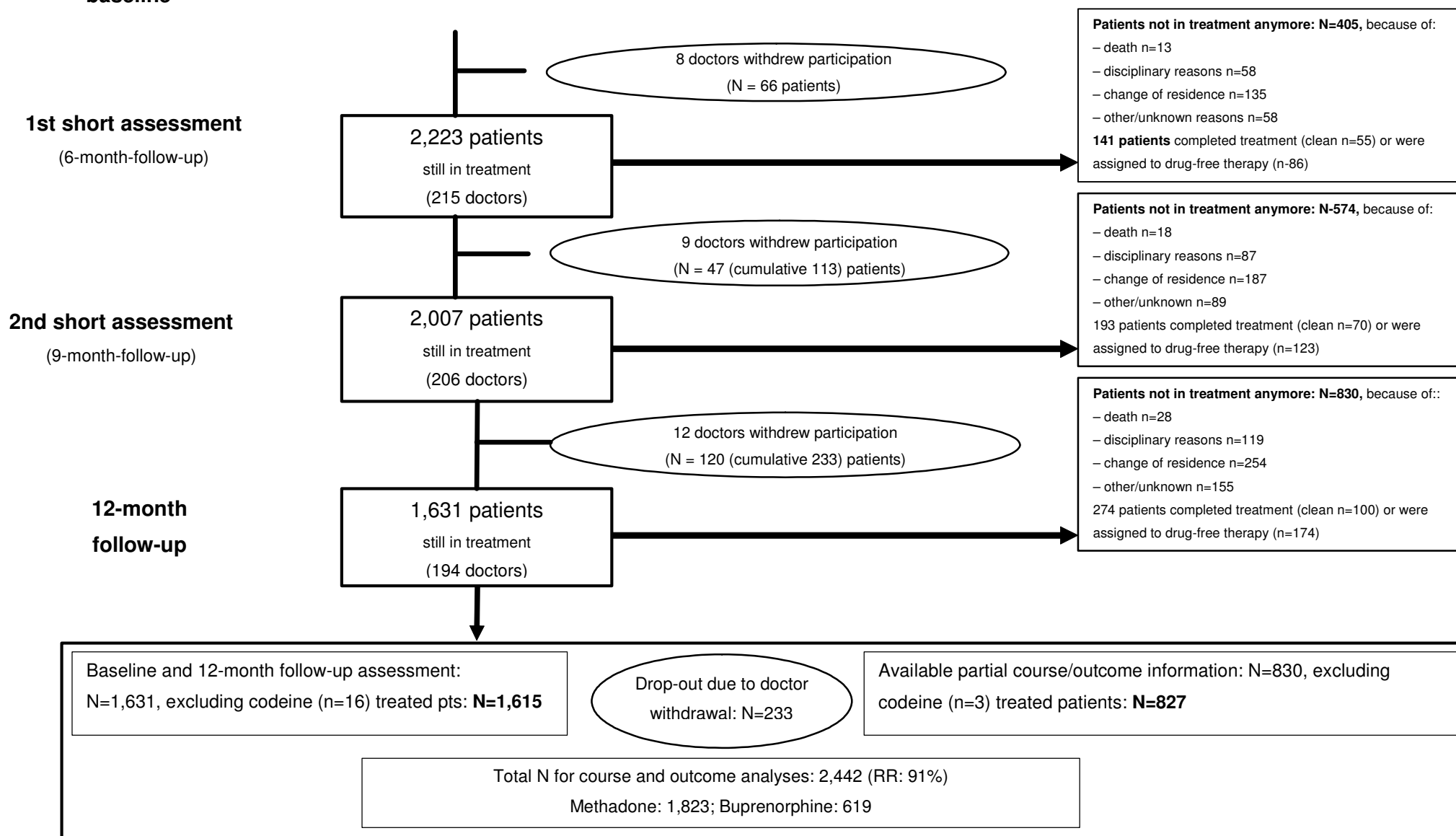
Based on a nationwide register of over 2,500 substitution doctors in Germany in 2003, a random sample of registered substitution doctors (N=379) was drawn of which N=223 participated (response rate [RR]: 58.8%).

A total of N=2,694 patients were ultimately enrolled from 223 settings at baseline. The total baseline response rate of all eligible patients therefore was 71.7% – for a detailed description see Wittchen et al. (Wittchen et al., submitted 2007; Wittchen et al., 2005). Inclusion criteria: All consecutive patients as listed on the recruitment list, being at least 16 years of age with opioid dependence who were currently in agonist maintenance therapy with either buprenorphine or methadone were eligible for the study. Exclusion criteria: All patients with acute medical emergencies, patients with cognitive impairments making the meaningful completion of the self-report forms unlikely and unwillingness to comply with study procedures including the mandatory urine tests. Each patient had to give written informed consent, as approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty, Technische Universität Dresden, Germany.

Figure 12.1 (from Wittchen et al, submitted 2007)

baseline

Cumulative reasons for non-participation





Follow-up waves, reasons for non-participation and dropout (**Figure 12.1**)

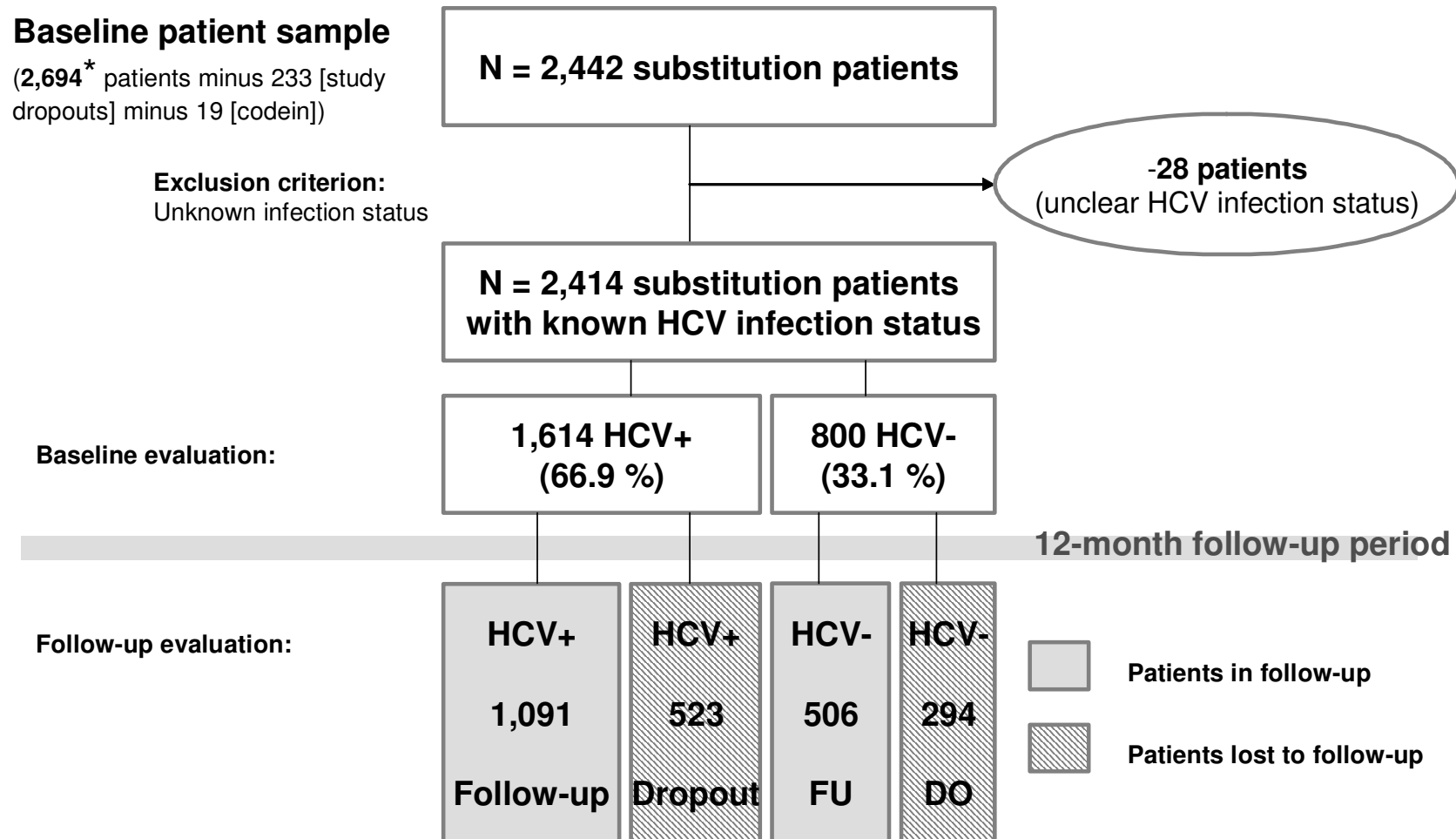
Due to withdrawal of study participation in N=29 doctors, a total of N=233 patients were completely lost during the 12-month observation period. Therefore, overall, at least some course and outcome information was documented for the remaining N=2,461 patients. This corresponds to a conditional response rate at follow-up of 91.4% (2,461 of 2,694 patients). Of these, a total of N=19 patients were treated with codeine and not further dealt with in this paper, resulting in a remaining total baseline N of 2,442 patients treated with methadone or buprenorphine, respectively (Wittchen et al., 2005; Wittchen et al., 2004). For N=1,615 out of the 2,442 patients, the final comprehensive 12-month follow-up investigation was completed (**Figure 12.1**).

#### Comparison Groups

As the focus of our study was set on patients who were chronically infected with the hepatitis C virus, we only considered those patients for final statistical analyses whose infection state could be definitely determined. Twenty-eight (of 2,442; 1.15%) patients could not be considered further due to contradictory information provided by both patient and physician, resulting in a final baseline sample size of 2,414 patients. **Figure 12.2** provides an overview of the considered subsamples and illustrates the patient subgroups statistical analyses are based on. Socio-demographic characteristics and relevant medical information concerning total baseline samples with and without known hepatitis C infection status are presented in **Table 12.1**. At the time of baseline evaluation (HU), the rate of chronic infection with the hepatitis C virus was 66.9% (1,614 of 2,414 patients). 1,091 of these 1,614 HCV patients (67.6%) were still on drug substitution therapy at the time of follow-up evaluation and thus available for longitudinal analyses. Antiviral treatment rate in HCV positive patients was 11.2% (122 of 1,091 HCV+ FU patients).

Figure 12.2

## Flow diagram – COBRA patient subsamples in the present study



\* Excluded from the original sample N = 2,694 (Wittchen et al., 2004; Wittchen et al., 2005): patients with other substitution drugs such as codein (n=19) and study dropouts (n=233) that were lost during the 12-month observation period

### **12.3.3 Psychometric assessment:**

#### **12.3.3.1 Patient questionnaire**

Upon written and oral information about the study by the doctor and signing the informed consent form, the patients were asked to complete a 12-page patient questionnaire. The questionnaire consisted largely of various components of established instruments such as item groups of the EuropASI (Gsellhofer et al., 1999), BSI – Brief Symptom Inventory (Derogatis et al., 1983; Franke, 2000), and modules of the substance use questions of the WHO Composite International Diagnostic Interview (CIDI, (Wittchen, 1994; Wittchen et al., 1998), for a full description see Wittchen et al., 2007 (Wittchen et al., submitted 2007).

The questionnaire covered the following domains: (i) basic biosocial and socio-demographic information, (ii) social and legal life developmental history and status ratings, (iii) past and current drug use and illness history module, (iv) mental health and substance use diagnostic status (DSM-IV substance use and other mental disorders by CIDI), (v) self-reported physical disorders (e.g. HCV, HIV), (vi) past and current social role impairments, disabilities and problems specific to drug use, (vii) past and current treatment history, (viii) met and unmet subjective needs, (ix) current and past experiences with treatments and (x) quality of life as measured by EQ5-D (Brooks et al., 2003; 1990; Greiner et al., 2003), and (xi) risk behaviors (e.g. needle sharing, unprotected sexual behavior).

#### **12.3.3.2 Clinical interview and assessment**

Upon patients' completion of the questionnaire, each patient was evaluated by the doctor using a standardized interview and appraisal covering for example (i) current and past maintenance treatments, (ii) licit and illicit substance use behaviors and substance use diagnoses, (iii) past and current physical and mental disorders (CGI; Guy, 1976), and current and past treatments (e.g. mental disorders, as well as selected somatic disorders for example HCV and HIV status), (iv) multidimensional evaluation of social and psychological functioning, (v) description and appraisal of all past and ongoing current maintenance-related interventions, (vi) compliance and problems of management.

### **12.3.3.3 Outcome measures for statistical analyses**

For selected diagnoses like HIV/AIDS or hepatitis C, additionally diagnostic measures and viral status were used. However, only HCV status was further dealt with in the present paper. Patients were classified as being HCV carriers (HCV+) if, at study entry, they were anti-HCV positive and had circulating HCV RNA or if patients were under current interferon-based antiviral therapy, respectively. Additionally, antiviral IFN treatment status was recorded. Patients were classified as receiving IFN alfa treatment (IFN+) if they were antivirally treated for their chronic hepatitis C infection at any time during the study period. According to the current treatment recommendations for Germany at the time of study recruitment, the vast majority of patients received combination therapy with oral ribavirin (Copegus<sup>TM</sup> or Rebetol<sup>TM</sup>) and peginterferon alfa-2a (Pegasys<sup>TM</sup>) or peginterferon alfa-2b (Pegintron<sup>TM</sup>). Mental health was assessed with clinician-rated ICD-10 diagnoses (1992; 1992) of a total of 12 groups of mental disorders. Doctors were encouraged to code all applicable diagnoses definitely present during the past 12 months.

Additionally, we analyzed psychiatric screening data provided by the Brief Symptom Inventory (self-assessment instrument: BSI; Derogatis et al., 1983; Franke, 2000).

Quality of life was assessed using the WHO EuroQOL EQ-5D (Brooks et al., 2003; Greiner et al., 2003).

Substitution treatment tolerability and treatment success were operationalized by respective doctor rating scales.

### **12.3.4 Statistical analysis and statistical procedures**

Cross-sectional comparisons (between patient subgroups – e.g. HCV+ vs. HCV- patients) and longitudinal (BL to FU) comparisons were calculated separately for each considered outcome measure using Wald F tests (Choi et al., 1989; Judge et al., 1985). The performed statistical tests included adjustment for clustering of observations within primary care settings, using Huber-White variance estimates (Huber, 1967; Royall, 1986; White, 1982). A special characteristic of the Huber-White variance estimator compared with other methods is that it is robust to multiple forms of correlation within groups (Royall, 1986).

For associations between categorical variables, F tests for independence in crosstabs were used – for differences in dimensional outcomes the Wald F test was based on linear

regression, also accounting for clustering of observations within primary care settings.

All performed inferential statistical tests were two-sided if not otherwise explicitly stated. *P*-values of below 0.05 were considered statistically significant. Alfa adjustment for multiple was not considered due to the epidemiological and explorative approach of the presented study based on the COBRA data. Main grouping variables were *HCV infection* status (HCV+ vs. HCV-), *antiviral (interferon-based) treatment* status for chronic hepatitis C (IFN+ vs. IFN-), *substitution medication* (buprenorphine vs. methadone), and *substitution setting* (small vs. medium vs. large substitution centers). All mathematical and statistical analyses were performed at the COBRA study headquarters (TU Dresden University of Technology) using the statistical software package Stata, version 9.2 (StataCorp, 2006).

## 12.4 Results

### 12.4.1 Baseline description – sociodemographic and medical data

**Table 12.1** presents the baseline characteristics for the total study sample (N = 2,442), as well as data stratified for HCV infection status. 510 HCV-infected substitution patients (31.6%) were treated in small substitution centers, 775 (48.0%) in medium, and 329 (20.4%) in a setting of a large substitution center. The respective distribution of treatment settings was comparable in both subgroups, HCV+ and HCV- patients ( $P>0.05$ , see **Table 12.1**). Medication for maintenance treatment was methadone in 1,261 (78.1%) and buprenorphine in 353 HCV+ patients (21.9%), reflecting the currently predominant use of methadone in the clinical practice of German drug substitution centers. HCV-negative patients were significantly more often ( $P<0.001$ ) treated with buprenorphine (264 of 800 HCV- patients; 33%, **Table 12.1**).

### 12.4.2 Characterization of HCV+ dropout patients

1,091 of 1,614 HCV+ patients (67.6%) were still on drug substitution therapy at the time of follow-up evaluation (**Figure 12.2**). We directly compared relevant baseline characteristics between follow-up patients and patients who were not any more on maintenance treatment at FU evaluation: Major baseline characteristics of premature substitution dropouts were younger age ( $P<0.001$ ) and higher BSI total scores ( $P=0.040$ ; mainly due to increased depression and anxiety), as well as a markedly higher frequency of additional substance abuse ( $P<0.001$ ). However, frequencies of ICD-10 diagnoses for mental disorders as assessed by the physicians were not significantly different between these subgroups.

### 12.4.3 Frequency of psychopathological symptoms and syndromes in patients in maintenance treatment with and without chronic HCV infection (1)

**Table 12.2** lists frequencies of mental disorders and psychopathological symptoms by infection and antiviral treatment status. For all patients who did not drop out of the study, physician-rated mental health, BSI scores, and EQ-5D quality of life scores are presented for baseline (BL) and follow-up (FU) evaluation. At baseline, most frequent diagnoses were

**Table 12.1**

Baseline description of total sample (N=2,442) – socio-demographic and medical data

	<b>Total</b> <b>(N=2,442)</b>	<b>Total<sub>HCVstat.</sub></b> <b>(N=2,414)</b>	<b>HCV+</b> <b>(N=1,614)</b>	<b>HCV-</b> <b>(N=800)</b>	<b>HCV+ vs. HCV-</b>  Test statistic
	N / % mean (SD)	N / % mean (SD)	N / % mean (SD)	N / % mean (SD)	
<b>Mean age (yrs)</b>	34.8 (8.1)	34.8 (8.1)	36.3 (7.9)	31.8 (7.7)	F(1,208)=146.1***
<b>Gender</b>					
female	766 / 31.4	761 / 31.5	538 / 33.3	223 / 27.9	F(1,208)=8.0**
male	1676 / 68.6	1653 / 68.5	1076 / 66.7	577 / 72.1	
<b>Professional status</b>					
employed	539 / 22.1	531 / 22.0	331 / 20.5	200 / 25.0	F(2,415.3)=2.8
unemployed	1322 / 54.1	1307 / 54.1	886 / 54.9	421 / 52.6	
other	560 / 22.9	555 / 23.0	382 / 23.7	173 / 21.6	
<b>Marital status</b>					
single	1360 / 55.7	1340 / 55.5	836 / 51.8	504 / 63.0	F(2,406.8)=14.6
married	307 / 12.6	303 / 12.6	217 / 13.4	86 / 10.8	
other	767 / 31.4	763 / 31.6	558 / 34.6	205 / 25.6	
<b>Substitution medication</b>					
methadone	1823 / 74.7	1797 / 74.4	1261 / 78.1	536 / 67	F(1,208)=29.3***
dose – mean (SD)	76.1 (46.2)	76.2 (46.2)	79.5 (46.9)	68.4 (43.5)	F(1,201)=23.3***
duration – mean (SD)	5.9 (5.2)	5.9 (5.2)	6.6 (5.4)	4.2 (4.1)	F(1,201)=93.9***
buprenorphine	619 / 25.3	617 / 25.6	353 / 21.9	264 / 33	ref.
dose – mean (SD)	6.9 (5.2)	6.9 (5.2)	6.9 (4.9)	6.8 (5.6)	F(1,168)=0.1
duration – mean (SD)	4.6 (4.5)	4.6 (4.5)	5.4 (5.0)	3.6 (3.5)	F(1,168)=22.6***
<b>Provider setting</b>					
small (<10p/d)	780 / 31.9	772 / 32.0	510 / 31.6	262 / 32.8	F(1.9,398.8)=0.3
medium (10-40 p/d)	1151 / 47.1	1142 / 47.3	775 / 48.0	367 / 45.9	
subst. center (>40 p/d)	511 / 20.9	500 / 20.7	329 / 20.4	171 / 21.4	

\*:  $P < .05$ , \*\*:  $P < .01$ , \*\*\*:  $P < .001$

depressive disorders (38.9%), personality disorders (19.6%), and anxiety disorders (15.9%). Overall, 65.3% (712 of 1,091) of HCV positive patients showed at least one diagnosis of a mental disorder (**Table 12.2**). Almost one half of HCV+ patients (49.8%) showed clinically relevant screening results in the BSI total score (**Table 12.2**). Univariate Wald F tests revealed that at baseline, HCV+ patients were significantly more heavily burdened in the EQ-5D subdomains “pain/discomfort” ( $P<0.001$ ), “mobility” ( $P<0.01$ ), and “anxiety/depression” ( $P<0.05$ ). Moreover, HCV+ patients were characterized by a significantly greater psychiatric strain as indicated by an increased BSI severity index ( $P<0.01$ ). According to ICD-10 criteria, HCV+ patients were significantly more often rated as being depressed ( $P<0.05$ ).

#### **12.4.4 Changes between baseline and 1-year follow-up (2)**

In the COBRA subsample with baseline and follow-up evaluation as well as positive HCV infection status (N=1,091), the following changes over time were remarkable (see **Table 12.2**):

BSI somatization scores increased significantly over time during the 12-month follow-up period ( $F_{1,189}=9.47$ ;  $P=0.002$ ; **Table 12.2**). This significant effect was mainly due to a marked increase in this subscale in patients with methadone maintenance treatment. Buprenorphine patients showed even lower somatization scores at follow-up than at baseline evaluation ( $P>0.05$ ). There was a significant decline in the BSI subdomain “interpersonal sensitivity” ( $F_{1,187}=5.08$ ;  $P=0.025$ ) in HCV+ patients. Individuals on buprenorphine maintenance treatment mainly contributed to this specific change over time ( $F_{1,107}=6.77$ ;  $P=0.011$ ).

Only one EQ-5D subscale was subject to a significant alteration during the 12-month follow-up period. “General mobility” was significantly reduced after 12 months of agonist maintenance treatment ( $F_{1,187}=4.31$ ;  $P=0.039$ ).

As shown in **Table 12.2**, there was a significant increase in overall ICD-10 mental health diagnoses. At baseline, there were 712 HCV+ patients (65.3%) with “any mental disorder”; this rate rose to 740 (67.8%) at the time of 1-year FU evaluation ( $F_{1,171}=83.5$ ;  $P<0.001$ ). Of note, the frequency of the ICD-10 diagnosis “sleep disorders” almost doubled within the 12-month follow-up period (12.8% at baseline; 24.1% at follow-up;  $F_{1,171}=10.5$ ;  $P<0.01$ ).



**Table 12.2**

	HCV+			HCV+ (with treatment)			HCV+ (without treatment)			HCV-		
	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU
	(N=1,091) N / % mean (SD)	(N=1,091) N / % mean (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	(N=122) N / % mean (SD)	(N=122) N / % mean (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	(N=969) N / % mean (SD)	(N=969) N / % mean (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	(N=506) N / % mean (SD)	(N=506) N / % mean (SD)	Test statistic <sup>1</sup>
<b>BSI total score</b>	543 / 49.8	486 / 44.5	F(1,189)=2.8	58 / 47.5	49 / 40.2	F(1,81)=2.1	485 / 50.1	437 / 45.1	F(1,185)=1.5	222 / 43.9	178 / 35.2	F(1,160)=5.6*
<b>BSI subscores</b>												
Somatization	0.79 (0.61)	0.84 (0.68)	F(1,189)=9.5**	0.79 (0.59)	0.91(0.74)	F(1,81)=4.1*	0.79 (0.62)	0.83 (0.68)	F(1,185)=5.9*	0.69 (0.61)	0.70 (0.61)	F(1,159)=0.5
Obsessive-compulsive thoughts	0.89 (0.73)	0.84 (0.75)	F(1,187)=3.8	0.87 (0.73)	0.74 (0.71)	F(1,81)=3.6	0.90 (0.73)	0.85 (0.76)	F(1,183)=1.9	0.79 (0.69)	0.71(0.69)	F(1,159)=6.7*
Interpersonal sensitivity	0.84 (0.75)	0.77 (0.74)	F(1,187)=5.1*	0.81(0.72)	0.69 (0.71)	F(1,81)=1.8	0.84 (0.76)	0.78 (0.75)	F(1,183)=3.8	0.74 (0.73)	0.65 (0.68)	F(1,160)=8.0**
Depression	0.83 (0.68)	0.79 (0.72)	F(1,188)=2.4	0.82 (0.69)	0.77 (0.78)	F(1,81)=0.6	0.83 (0.68)	0.79 (0.71)	F(1,184)=1.7	0.70 (0.62)	0.64 (0.64)	F(1,160)=5.9*
Anxiety	0.58 (0.65)	0.60 (0.65)	F(1,188)=3.3	0.60 (0.64)	0.60 (0.72)	F(1,81)=0.2	0.58 (0.65)	0.59 (0.64)	F(1,184)=3.3	0.49 (0.57)	0.47 (0.59)	F(1,160)=0.1
Anger / hostility	0.87 (0.85)	0.84 (0.85)	F(1,187)=0.4	0.91(0.88)	0.79 (0.86)	F(1,81)=2.1	0.86 (0.85)	0.84 (0.85)	F(1,183)=0.0	0.85 (0.84)	0.72 (0.77)	F(1,160)=10.5**
Phobic anxiety	0.25 (0.57)	0.26 (0.62)	F(1,188)=1.0	0.18 (0.44)	0.21(0.56)	F(1,81)=0.4	0.26 (0.59)	0.27 (0.62)	F(1,184)=0.7	0.21(0.55)	0.19 (0.57)	F(1,159)=0.2
Paranoid ideation	0.76 (0.82)	0.71(0.81)	F(1,188)=2.6	0.69 (0.75)	0.67 (0.82)	F(1,81)=0.1	0.77 (0.82)	0.71(0.81)	F(1,184)=2.6	0.65 (0.75)	0.59 (0.75)	F(1,159)=0.5
Psychoticism	0.14 (0.41)	0.13 (0.40)	F(1,187)=0.0	0.11(0.36)	0.16 (0.51)	F(1,81)=1.1	0.15 (0.41)	0.13 (0.38)	F(1,183)=0.4	0.12 (0.35)	0.10 (0.29)	F(1,159)=1.5
<b>Mental health</b>												
(clinician) Depressive disorders	424 / 38.9	504 / 46.2	F(1,171)=0.1	48 / 39.3	59 / 48.4	F(1,55)=2.4	376 / 38.8	445 / 45.9	F(1,166)=0.0	159 / 31.4	206 / 40.7	F(1,127)=0.1
Anxiety disorders	174 / 15.9	217 / 19.9	F(1,171)=0.6	15 / 12.3	21/ 17.2	F(1,55)=0.2	159 / 16.4	196 / 20.2	F(1,166)=0.9	83 / 16.4	113 / 22.3	F(1,127)=0.3
Psychotic disorders	36 / 3.3	33 / 3.0	F(1,171)=0.7	1/ 0.8	2 / 1.6	F(1,55)=1.0	35 / 3.6	31/ 3.2	F(1,166)=1.3	17 / 3.4	17 / 3.4	F(1,127)=0.0
Sleep disorders	140 / 12.8	263 / 24.1	F(1,171)=10.5**	10 / 8.2	30 / 24.6	F(1,55)=4.8*	130 / 13.4	233 / 24.0	F(1,166)=8.4**	71 / 14.0	102 / 20.2	F(1,127)=0.6
PTSD/acute stress disorders	84 / 7.7	128 / 11.7	F(1,171)=2.0	3 / 2.5	9 / 7.4	F(1,55)=1.0	81 / 8.4	119 / 12.3	F(1,166)=1.6	39 / 7.7	67 / 13.2	F(1,127)=1.9
Personality disorders	214 / 19.6	246 / 22.5	F(1,171)=0.1	22 / 18.0	26 / 21.3	F(1,55)=1.5	192 / 19.8	220 / 22.7	F(1,166)=0.0	104 / 20.6	111/ 21.9	F(1,127)=0.5
Any other mental disorder	142 / 13.0	161 / 14.8	F(1,171)=0.0	36/7.80	17 / 13.9	F(1,55)=0.1	131 / 13.5	144 / 14.9	F(1,166)=0.0	49 / 9.7	69 / 13.6	F(1,127)=0.5
Any mental disorder	712 / 65.3	740 / 67.8	F(1,171)=83.5***	70 / 57.4	83 / 68.0	F(1,55)=17.9***	642 / 66.3	657 / 67.8	F(1,166)=74.9***	304 / 60.1	326 / 64.4	F(1,127)=48.2***

<sup>1</sup> Follow-up - baseline differences were tested with a design-based F tests accounting for clustering of observations within settings

\*:  $P < .05$ , \*\*:  $P < .01$ , \*\*\*:  $P < .001$

**Table 12.2** (continued)

	HCV+			HCV+ (with treatment)			HCV+ (without treatment)			HCV-		
	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU	BL	FU	BL vs. FU
	(N=1,091)			(N=122)			(N=969)			(N=506)		
	N / % mw (SD)	N / % mw (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	N / % mw (SD)	N / % mw (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	N / % mw (SD)	N / % mw (SD)	Test statistic <sup>1</sup>	N / % mw (SD)	N / % mw (SD)	Test statistic <sup>1</sup>
<b>Quality of Life</b>												
mobility	0.19 (0.41)	0.21(0.42)	F(1,187)=4.3*	0.19 (0.40)	0.22 (0.41)	F(1,80)=1.1	0.19 (0.41)	0.21(0.42)	F(1,183)=3.7	0.13 (0.35)	0.15 (0.37)	F(1,160)=2.4
self care	0.17 (0.39)	0.14 (0.35)	F(1,187)=2.7	0.14 (0.35)	0.11(0.32)	F(1,80)=0.8	0.17 (0.39)	0.14 (0.35)	F(1,183)=2.2	0.16 (0.37)	0.12 (0.33)	F(1,160)=2.4
usual activities	0.34 (0.50)	0.34 (0.50)	F(1,187)=0.1	0.25 (0.49)	0.23 (0.45)	F(1,80)=0.2	0.35 (0.50)	0.35 (0.51)	F(1,183)=0.1	0.29 (0.48)	0.29 (0.48)	F(1,160)=0.0
pain/discomfort	0.60 (0.61)	0.61(0.62)	F(1,187)=1.0	0.62 (0.64)	0.65 (0.59)	F(1,80)=1.0	0.60 (0.61)	0.61(0.63)	F(1,183)=0.5	0.48 (0.57)	0.48 (0.58)	F(1,160)=0.1
anxiety/depression	0.60 (0.61)	0.59 (0.62)	F(1,187)=0.0	0.53 (0.62)	0.53 (0.55)	F(1,80)=0.0	0.61(0.61)	0.60 (0.62)	F(1,183)=0.0	0.53 (0.58)	0.53 (0.59)	F(1,160)=0.1
EQ-5D total score	0.71(0.19)	0.71(0.19)	F(1,187)=0.1	0.72 (0.19)	0.72 (0.17)	F(1,80)=0.0	0.71(0.19)	0.71(0.19)	F(1,183)=0.0	0.74 (0.17)	0.75 (0.18)	F(1,160)=0.7

<sup>1</sup> Follow-up - baseline differences were tested with a design-based F tests accounting for clustering of observations within settings

\*:  $P < .05$ , \*\*:  $P < .01$ , \*\*\*:  $P < .001$

#### **12.4.5 Association between interferon-based antiviral treatment and psychopathological symptoms and syndromes during the 1-year follow-up period (3)**

Both IFN+ and IFN- subgroups showed an improvement of BSI-rated symptoms over time. This change in BSI total score, however, did not reach statistical significance (**Table 12.2**). The already mentioned improvement with respect to somatization symptoms was significant for both IFN+ and IFN- patients ( $P < 0.05$ ; **Table 12.2**).

Quality of life as measured by the EQ-5D did not change significantly between BL and FU evaluation. So, interferon therapy did not exert a significant impact on neither patient-rated EQ-5D total nor EQ-5D subscales (see also **Table 12.2**).

Changes in mental health ICD-10 diagnoses were not different between HCV+ patients with and without IFN therapy – with only one exception: The decline in the rate of borderline disorders was not statistically significant within the IFN+ subgroup (BL to FU:  $F_{1, 55} = 0.09$ ;  $P = 0.765$ ). In accordance with the results provided by the total HCV+ subgroup, patients with and without IFN therapy improved significantly regarding “sleep disorders” and “any mental disorder” (**Table 12.2**).

In summary, changes over time in mental health (BSI, ICD-10 criteria) and quality of life parameters (EQ-5D) were comparable between HCV+ patients with and without interferon-based antiviral therapy during the 12-month follow-up period.

#### **12.4.6 Association between tolerability and success of agonist maintenance treatment and interferon-based therapy in HCV patients (4)**

We further analyzed, whether IFN therapy exerted a negative impact on tolerability and success of maintenance treatment. In our analyses, we included the following criteria:

- Interruptions of agonist maintenance therapy during the 12-month follow-up period
- Physician’s assessment of maintenance therapy course (e.g. efficacy, tolerability, compliance, motivation, patient satisfaction with the substitution drug)
- Physician’s assessment of the extent to which therapy goals were achieved (e.g. abstinence, reduction of comorbidity, reduction of risk behaviour)

An overview of the comparison between patients with and without interferon-based antiviral therapy is presented in **Table 12.3**. Contrary to our expectations, we found that patients *with* antiviral therapy for their HCV infection (IFN+) did *not* show worse results with respect to agonist maintenance therapy.

Cases of maintenance therapy interruptions were not significantly different between patients with (8.2%) and without (13.1%) IFN-based antiviral therapy ( $F_{1, 191} = 2.27$ ;  $P=0.134$ ).

**Table 12.3**

Impact of IFN therapy on success and outcome of agonist maintenance therapy (Physician ratings)

	Total HCV+	IFN-	IFN+	IFN- vs. IFN+
	(N=1,091)	(N=969)	(N=122)	
	N / % mean (SD)	N / % mean (SD)	N / % mean (SD)	Test statistic
<b>Interruptions of maintenance therapy</b>				
No therapy interruptions during FU period	926 / 84.9	815 / 84.1	111 / 91.0	
At least one interruption during FU period	137 / 12.6	127 / 13.1	10 / 8.2	$F(1,191)=2.27$
<b>Assessment of therapy course</b>				
Adherence	2.51 (0.7)	2.49 (0.7)	2.60 (0.7)	$F(1,191)=3.81$
Efficacy	2.40 (0.6)	2.38 (0.6)	2.48 (0.6)	$F(1,191)=3.09$
Tolerability	2.47 (0.5)	2.45 (0.5)	2.60 (0.6)	$F(1,191)=8.33^{**}$
Patient satisfaction	2.36 (0.6)	2.33 (0.6)	2.50 (0.6)	$F(1,191)=7.15^{**}$
Compliance/motivation	2.19 (0.7)	2.16 (0.7)	2.40 (0.7)	$F(1,191)=11.7^{***}$
<b>Achievement of therapy goals</b>				
Formation of motivation/confidence	6.46 (2.1)	6.35 (2.1)	7.22 (1.8)	$F(1,191)=16.91^{***}$
Drug free status	3.77 (3.0)	3.74 (3.0)	3.98 (3.1)	$F(1,191)=0.41$
Planning to start therapy w/o substitution	4.02 (2.6)	3.99 (2.5)	4.28 (2.9)	$F(1,191)=0.47$
Social stabilization	6.11 (2.0)	6.00 (2.0)	6.96 (1.8)	$F(1,191)=21.21^{***}$
Reduction of somatic comorbidity	5.86 (2.2)	5.77 (2.2)	6.42 (2.0)	$F(1,191)=7.96^{**}$
Reduction of mental comorbidity	5.54 (2.1)	5.50 (2.0)	5.92 (2.2)	$F(1,191)=3.29$
Reduction of illicit drug use	6.28 (2.5)	6.16 (2.5)	7.07 (2.2)	$F(1,191)=13.08^{***}$
Abstinence from all illicit drugs	5.48 (3.0)	5.34 (3.0)	6.36 (2.8)	$F(1,191)=10.92^{**}$
Reduction of legal substance abuse	5.75 (2.6)	5.61 (2.6)	6.71 (2.4)	$F(1,191)=15.12^{***}$
Reduction of risk behaviour	7.40 (2.1)	7.31 (2.2)	8.03 (1.9)	$F(1,191)=11.33^{***}$
Reduction of criminal behaviour	7.68 (2.0)	7.63 (2.0)	7.99 (2.2)	$F(1,191)=6.79^{**}$

\*:  $P<.05$ , \*\*:  $P<.01$ , \*\*\*:  $P<.001$

Assessment of substitution treatment course was significantly more favourable in patients with interferon alfa therapy. This was mainly due to better tolerability ( $F_{1,191}=8.33$ ;  $P=0.004$ ), higher patient satisfaction ( $F_{1,191}=7.15$ ;  $P=0.008$ ), and increased therapy motivation ( $F_{1,191}=11.70$ ;  $P<0.001$ ) in the subgroup of IFN+ patients. Additional consideration of the variables ‘substitution medication’ and ‘provider setting’ revealed that this effect in favour of IFN-treated patients was significant for the subgroup of patients with *methadone* substitution and those patients who were *not* treated in *large scale* substitution centers. Similar results were found regarding therapy goals: In 6 of 11 subdomains, IFN+ patients yielded significantly better results than the remainder of the study sample (**Table 12.3**).

## 12.5 Discussion

In the present study, we examined for the first time in a naturalistic prospective-longitudinal design changes of psychopathological symptoms and quality of life in HCV patients under current agonist maintenance therapy. Of note, the presented data are based on a large and nationally representative sample of maintenance treatment providers and a random sample of their patients in Germany. We mainly considered the impact of HCV infection and antiviral therapy status on psychometric variables and substitution treatment characteristics.

Noteworthy strengths of the present study comprise the considerable sample size, representativeness of the study sample and, generally, the high external validity of the chosen methodological approach. Moreover, the combination of patients' self assessment instruments and clinical interview data contribute to the validity and reliability of the results. Of course, limitations of the present study need to be mentioned as well: We did not adjust for multiple comparisons regarding statistical analyses. However, study aims chosen and hypotheses formulated were clear and concise; furthermore, we usually report exact *P*-values and not only significance levels. Therefore, significance and explanatory power of our results do not seem to be critically impaired by the chosen study approach. As far as longitudinal analyses are concerned, we had to note a dropout rate of 32.4% (patients lost to maintenance treatment during the follow-up period). We showed, however, that dropout patients were mainly characterized by a significantly younger age, and thus we can assume that our results are not significantly biased considering the longitudinal analyses of psychopathological symptoms and quality of life parameters. For the purpose of the present study, it was not further distinguished between different antiviral treatment regimens. This appears justified in view of previously published data showing that neuropsychiatric side effects are not significantly different between patients treated with standard and pegylated interferon, respectively (Kraus et al., 2005).

Our descriptive analysis demonstrated that the HCV infection rate was comparably low in our study sample: Less than 70 percent of individuals were positive for chronic hepatitis C infection. In more general IVDU populations, prevalence rates for HCV positivity are reported to exceed 90% (Crofts et al., 1997a; Crofts et al., 1997b; Diamantis et al., 1997; Dinwiddie et al., 2003; Backmund et al., 2003). The reason for this might be linked to several special characteristics of study patients under current drug substitution therapy (Bruggmann et al., 2005). The initial consent to study participation, patients' compliance with maintenance

therapy and data acquisition, and the setting of drug substitution centers may represent such stabilizing factors.

Approximately 10 percent of HCV-positive patients in our study received interferon-based antiviral therapy. In contrast, therapy rates are reported to reach or even exceed 30% in more general HCV populations (Butt et al., 2005). In line with results elsewhere reported (Schäfer et al., 2004; Schäfer et al., 2005), this finding indicates that there is still a distinct reservation with respect to offering IFN therapy to opioid dependent patients.

Interestingly, the effect of HCV-associated reduced quality of life – as described by Foster et al. (Foster et al., 1998) in chronic hepatitis C patients – can also be observed in patients on current agonist maintenance treatment. One could have speculated that these rather mild effects (HCV+ vs. HCV-) might be clouded by the generally high psychiatric burden of addicts on maintenance therapy (Wittchen et al., submitted 2007), observed as well in our study patients.

Surprisingly, longitudinal changes in BSI and EQ-5D scales as well as ICD-10 diagnoses were not markedly affected by the factor ‘IFN therapy’ when comparing antivirally treated patients with the remainder of the study sample: Quality of life parameters and particularly depressive symptoms did not evolve differently in patients with or without IFN therapy. Analogously, physician-rated efficacy and tolerability of agonist maintenance treatment was not negatively affected by interferon-based antiviral therapy in HCV+ patients (**Table 12.3**).

In accordance with several recent publications, we therefore recommend not to be too reluctant when considering IFN therapy for HCV patients with a history of IVDU and current buprenorphine and methadone maintenance therapy. Future research in this domain should consider a prospective, longitudinal assessment of SVR rates with respect to interferon-based antiviral treatment in drug substitution settings. If SVR rates in drug substitution patients are shown to be comparable to the outcome in more general HCV populations, this could be a further contribution to the enlargement of IFN therapy indication.

To conclude, IFN alfa-based medication does not seem to impair or negatively affect substitution medication (Sulkowski et al., 2005), and on the other hand, drug maintenance therapy (and a history of intravenous drug abuse) is not associated with significantly reduced compliance, adherence, or outcome of antiviral therapy in chronic hepatitis C patients (Mauss et al., 2004; Robaey et al., 2006; Schäfer et al., 2004; Sylvestre, 2002). Rather, both kinds of therapies might profit from each other – drug substitution treatment as well as antiviral interferon-based therapy in opioid dependent HCV patients. These data point towards the

12. *Psychopathological changes in HCV opioid dependent patients on substitution*

---

establishment of a strategy offering antiviral treatment options more offensively to HCV positive patients in the context of methadone or buprenorphine maintenance treatment.



## 12.6 References

- Alter MJ (1997). Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 26: 62S-65S.
- Alter MJ (2006). Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology* 44: S6-S9.
- Backmund M, Meyer K, Wachtler M, Eichenlaub D (2003). Hepatitis C virus infection in injection drug users in Bavaria: Risk factors for seropositivity. *European Journal of Epidemiology* 18: 563-568.
- Brooks R, Rabin R, de Charro F (2003). The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective. Amsterdam: Kluwer Academic Publishers.
- Bruggmann P, Seidenberg A, Meili D, Kesseli B, Huber M (2005). Hepatitis-C- und HIV-Prävalenz sowie antiretrovirale Therapie in einem niederschweligen Opiat-substitutionsprogramm – Eine Querschnittsanalyse. *Suchttherapie* 6: 78-82.
- Butt AA, Wagener M, Shakil AO, Ahmad J (2005). Reasons for non-treatment of hepatitis C in veterans in care. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 81-85.
- Choi JW, McHugh RB (1989). A reduction factor in goodness-of-fit and independence tests for clustered and weighted observations. *Biometrics* 45: 979-996.
- Cozzolino E, Guglielmino L, Vigezzi P, et al. (2006). Buprenorphine treatment: A three-year prospective study in opioid-addicted patients of a public out-patient addiction center in Milan. *American Journal of Addiction* 15: 246-251.
- Crofts N, Jolley D, Kaldor J, van Beek I, Wodak A (1997a). Epidemiology of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Australia. *Journal of Epidemiology and Community Health* 51: 692-697.
- Crofts N, Nigro L, Oman K, Stevenson E, Sherman J (1997b). Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users. *Addiction* 92: 999-1005.
- Derogatis LR, Melisaratos N (1983). The Brief Symptom Inventory: An introductory report. *Psychological Medicine* 13: 595-605.
- Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battegay M (1997). High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *Journal of Hepatology* 26: 794-797.
- Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T (2003). Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *American Journal of Psychiatry* 160: 172-174.

- EuroQol (1990). EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 16: 199-208.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-212.
- Franke GH (2000). BSI – Brief Symptom Inventory von L.R. Derogatis (Kurzform der SCL-90-R) – Deutsche Version. Göttingen: Beltz.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 347: 975-982.
- Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, et al. (2003). A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *European Journal of Health Economics* 4: 222-231.
- Gsellhofer B, Küfner H, Vogt M, Weiler D (1999). European Addiction Severity Index – EuropASI. Manual für Training und Durchführung [Manual for Training and Execution]. Stuttgart: Schneider Verlag.
- Guy W (1976). Clinical global impressions scale. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. In: US Dept Health E, and Welfare publication, ed. Rockville, Md: National Institute of Mental Health: 221-227.
- Heathcote J, Main J (2005). Treatment of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 223-235.
- Huber PJ (1967). The behavior of maximum likelihood estimates under non-standard conditions. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. Berkeley, California: University of California Press.
- ICD-10 (1992). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth revision. – Second edition. Geneva: World Health Organization.
- Judge GG, Griffiths WE, Hill RC, Lütkepohl H, Tsoung-Chao L (1985). The theory and practice of econometrics. New York: Wiley.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Loftis JM, Matthews AM, Hauser P (2006). Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: Epidemiology and management. *Drugs* 66: 155-174.

- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 358: 958-965.
- Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G (2004). A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 40: 120-124.
- Robaey G, Van Vlierberghe H, Mathei C, Van Ranst M, Bruckers L, Buntinx F (2006). Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 159-166.
- Royall RM (1986). Model robust confidence intervals using maximum likelihood estimators. *International Statistical Review* 56: 221-226.
- Schäfer M, Heinz A, Backmund M (2004). Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: Time to change the rules? *Addiction* 99: 1167-1175.
- Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. (2005). Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 42: 793-798.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infectious Diseases* 5: 558-567.
- StataCorp (2006). Stata Release 9.2. College Station: StataCorp.
- Sulkowski M, Wright T, Rossi S, et al. (2005). Peginterferon alfa-2a does not alter the pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 77: 214-224.
- Sylvestre DL (2002). Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: An interim analysis. *Drug and Alcohol Dependence* 67: 117-123.
- Verrando R, Robaey G, Mathei C, Buntinx F (2005). Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. *Acta Gastroenterologica Belgica* 68: 81-85.
- Vocci FJ, Acri J, Elkashef A (2005). Medication development for addictive disorders: The state of the science. *American Journal of Psychiatry* 162: 1432-1440.
- White H (1982). Maximum likelihood estimation of misspecified models. *Econometrica* 50: 1-25.

- Wittchen HU (1994). Reliability and validity studies of the WHO – Composite International Diagnostic Interview (CIDI): A critical review. *Journal of Psychiatric Research* 28: 57-84.
- Wittchen HU, Lachner G, Wunderlich U, Pfister H (1998). Test-retest reliability of the computerized DSM-IV version of the Munich-Composite International Diagnostic Interview (M-CIDI). *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 33: 568-578.
- Wittchen HU, Apelt SM, Christl B, et al. (2004). Die Versorgungspraxis der Substitutionstherapie Opiatabhängiger (COBRA) [The practice of supply in the substitution therapy for opiate addicts (COBRA)]. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 6: 80-87.
- Wittchen HU, Apelt SM, Buhringer G, et al. (2005). Buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence: Methods and design of the COBRA study. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 14: 14-28.
- Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, et al. (submitted 2007). One year retention and outcomes of methadone and buprenorphine maintenance treatments in routine care: The role of provider settings.

---

## **13. Diskussion**

### 13.1 Aufbau der Diskussion zu den vorgestellten Forschungsarbeiten

Um die vorgestellten Forschungsarbeiten resp. die gewonnenen Ergebnisse einer effizienten Diskussion und Bewertung zuzuführen, werden eingangs die wichtigsten Forschungsfragen nochmals rekapituliert (13.2). Änderungen im Rahmen der Behandlung und Betreuung von HCV-Patienten an unserer eigenen Institution werden ebenfalls beschrieben, sofern diese bereits Eingang in die tägliche Patientenversorgung gefunden haben und zumindest zum Teil auf eigene Forschungsergebnisse zurückzuführen sind. Ein wichtiger Bereich ist auch die Diskussion potentieller Mechanismen hinter den beobachteten Zusammenhängen zwischen der HCV-Infektion bzw. der Gabe von Interferon alfa auf der einen Seite und den psychischen bzw. psychopathologischen Symptomen auf der anderen. Wesentliche thematische Bereiche, die im Rahmen dieser Diskussion nochmals aufgegriffen werden, sind:

- Untersuchung von psychischen Belastungsfaktoren und emotionalem Status bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion **ohne aktuelle antivirale Behandlung** (13.2.1) mit einem interferonbasierten Behandlungsschema. Hierbei fanden sowohl Fragebogen- als auch Interviewdaten Verwendung (Depressivität, Ängstlichkeit, Coping-Strategien sowie wahrgenommene Stigmatisierung und generell Probleme in der Arzt-Patienten-Beziehung; Kraus et al., 2000b; Schäfer et al., 2005). Diskussion möglicher zu Grunde liegender Mechanismen: Welche **Erklärungsansätze** gibt es für die Auswirkungen einer HCV-Infektion – ohne aktuelle IFN-Therapie – z. B. auf das Befinden und die Lebensqualität der Patienten?
- Evaluation von **mit der Therapie assoziierten** neuropsychiatrischen bzw. psychopathologischen Nebenwirkungen mit dem Schwerpunkt der interferonbedingten Depression (13.2.2). Die detaillierte Beschreibung des Auftretens und des zeitlichen Verlaufs von Interferon-assoziierten Nebenwirkungen stand im Mittelpunkt dieses Bereichs (Kraus et al., 2003; Kraus et al., 2005c). Auch in diesem Zusammenhang wird auf mögliche **zu Grunde liegende Mechanismen** eingegangen.
- Erprobung und Überprüfung der Wirksamkeit von Behandlungsansätzen der interferonbedingten Depression, insbesondere des Einsatzes von selektiven **Serotonin-Wiederaufnahmehemmern** (13.2.3) in diesem speziellen Studienkontext (Kraus et al., 2001b; Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2005a).

- Diskussion der Ergebnisse zum Themenkomplex HCV-Infektion und IFN-Therapie im Kontext einer Substitutionstherapie bei **Suchtpatienten** (Schäfer et al., submission 2007).

Im zweiten Abschnitt der Diskussion (13.3) geht es um die Frage, welche Folgerungen und **Implikationen** sich aus den Ergebnissen für die **klinische Praxis** der Betreuung von HCV-Patienten ergeben. Welche Erkenntnisse können beispielsweise unmittelbar in Form von konkreten Maßnahmen in der Routineversorgung umgesetzt werden? Im Mittelpunkt dieser Betrachtung steht das Nebenwirkungsmanagement der durch die Kombinationstherapie mit Interferon alfa und Ribavirin verursachten negativen Begleiterscheinungen der antiviralen Therapie.

Ein weiterer Abschnitt (13.4) diskutiert zusammenfassend Schlussfolgerungen und Verbesserungen hinsichtlich der Betreuung von HCV-Patienten mit **Interferonbehandlung und Drogen-Substitutionstherapie** mit Methadon oder Buprenorphin.

Der abschließende Bereich (13.5) der Diskussion befasst sich mit den Schlussfolgerungen aus den gewonnenen Ergebnissen im Hinblick auf **kommende Forschungsvorhaben**. Neben der Darlegung von Verbesserungsvorschlägen und ausstehendem Forschungsbedarf werden auch eigene Folgeprojekte beschrieben, die auf den vorgestellten Resultaten aufbauen und aktuell bereits durchgeführt werden oder in Planung befindlich sind. Dabei geht es sowohl um inhaltliche als auch um methodische Weiterentwicklungen.

## **13.2 Zusammenfassung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse der vorgestellten Untersuchungen**

Nachfolgend werden die wesentlichen Ergebnisse der vorgestellten Untersuchungen unter dem dieser Dissertationsschrift zu Grunde liegenden forschungsleitenden Ansatz zusammenfassend diskutiert. Dabei geht es in der Hauptsache um den thematischen Bereich des emotionalen Status und der psychopathologischen Symptome bzw. der psychischen Belastungsfaktoren von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion. Insbesondere wurde dieser Aspekt im Zusammenhang mit der Durchführung einer antiviralen, auf dem Zytokin Interferon alfa basierenden Therapie untersucht.

Grundlage der bereits ausführlich vorgestellten und inhaltlich aufeinander aufbauenden Einzeluntersuchungen war hierbei jeweils – mit Ausnahme der einführenden Übersichtsarbeit mit methodischem Schwerpunkt – die prospektive Erhebung und inferenzstatistische Auswertung von empirisch gewonnenen Originaldaten zum beschriebenen Themenkomplex.

Es werden dabei im Folgenden unsere wichtigsten Forschungsergebnisse in der Zusammenschau mit zu diesem Gebiet vorliegender Forschungsliteratur dargelegt und diskutiert werden.

### **13.2.1 Psychische Belastungsfaktoren bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ohne den Einfluss einer antiviralen Medikation**

#### **13.2.1.1 HCV-Infektion und psychopathologische Parameter**

Obwohl der eigentliche Anstoß zur Untersuchung von psychopathologischen Parametern, emotionalem Status und auch der Lebensqualität von Hepatitis-C-Patienten ursprünglich in Beobachtungen der Nebenwirkungen der Interferontherapie zu sehen ist, beziehen sich bedeutende Erkenntnisse unserer Forschungsarbeit auf Stressoren, die nicht mit der antiviralen Behandlung assoziiert sind. Lange Zeit galt die chronische Hepatitis-C-Infektion als weitgehend „symptomlos“ – sofern die Lebererkrankung noch nicht zu weit fortgeschritten war. In diese Richtung wies auch eindeutig unsere klinische Erfahrung, die allerdings bis zum Einsetzen der entsprechenden Forschungsaktivität nicht den Ansprüchen einer systematischen empirischen Erfassung genügen konnte. Immer wieder wurde deutlich, dass es lediglich „Zufallsbefunde“, also Auffälligkeiten im Rahmen von



Routineuntersuchungen waren, die schließlich zur Diagnose einer chronischen Hepatitis-C-Infektion geführt hatten. Erste Hinweise auf eine insgesamt verminderte Vigilanz (etwa im Sinne eines „Fatigue“-Syndroms) und verminderte Lebensqualität wurden jedoch vereinzelt geliefert (Foster et al., 1998).

Auf der Basis der erwähnten Studienergebnisse von Foster und Mitarbeitern (Foster et al., 1998) erfassten wir in einer monozentrischen Querschnittstudie systematisch psychopathologische Symptome bei Leberpatienten *ohne* fortgeschrittene („sekundäre“) Lebererkrankung. Es zeigte sich hierbei, dass die „Grundbelastung“ der HCV-Patienten über die von Foster et al. (Foster et al., 1998) festgestellte verminderte Lebensqualität hinausgeht. Vor allem erhöhte Depressions- und Angstscores im Vergleich mit gesunden Kontrollpopulationen waren hierbei festzustellen (Kraus et al., 2000). Eine enge Assoziation bestand zwischen erhöhten Depressionswerten und höherem Alter, länger zurückliegender HCV-Primärdiagnose und fehlender antiviraler Therapieoption.

Aktuell ist noch nicht geklärt, ob der Einflussfaktor „HCV-Infektion ohne aktuelle fortgeschrittene Lebererkrankung“ mit seinen negativen Auswirkungen hauptsächlich über psychologische Faktoren vermittelt oder direkt auf die Virusinfektion zurückzuführen ist. Eine ausführlichere Beschreibung möglicher zu Grunde liegender Mechanismen folgt noch im Rahmen dieser Diskussion. Ein aktuell laufendes Forschungsprojekt unserer Arbeitsgruppe befasst sich mit der Untersuchung eben dieses Einflusses einer HCV-Infektion auf psychopathologische Symptome und kognitive Parameter.

### **13.2.1.2 Chronische HCV-Infektion, Stigmatisierungserfahrungen im Arzt-Patienten-Kontakt und möglicher Zusammenhang mit der Offenheit der Patienten in Bezug auf ihren positiven HCV-Status**

Eine weitere, ebenfalls im Rahmen dieser Dissertationsschrift vorgestellte Studie (Schäfer et al., 2005) untersuchte die Möglichkeit einer psychologischen Vermittlung bzw. eines eher (sozial-)psychologischen Modells der Entstehung von Stress, verminderter Lebensqualität und psychopathologischen Symptomen bei Hepatitis-C-Patienten.

Die Untersuchung „Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients“ (Schäfer et al., 2005) befasste sich ausführlich und zum ersten Mal systematisch mit der Untersuchung der Arzt-Patienten-Beziehung der Betroffenen. Hierbei wurden in erster Linie die Arztkontakte betrachtet, die nicht im Zusammenhang mit der Diagnose oder der Behandlung der Hepatitis-C-Infektion standen. Im Zentrum der Studie standen als abhängige Variablen in erster Linie (1) die Offenheit der

Patienten bezüglich ihres Infektionsstatus und (2) die retrospektiv berichteten Stigmatisierungserfahrungen der Patienten im Kontakt mit Ärzten, die nicht aufgrund der hepatologischen Erkrankung aufgesucht worden waren.

Die Studie weist sicherlich einige methodische Einschränkungen auf, die durch das Studiendesign bedingt waren. Es handelte sich beispielsweise nicht um eine prospektive Längsschnittuntersuchung. Weiterhin wurde das Material des standardisierten Interviews eigens für die Studie entwickelt und konnte zuvor nicht an einer größeren Stichprobe auf methodische Gütekriterien hin geprüft sowie auf seine testtheoretischen Eigenschaften hin untersucht werden.

Dennoch konnte die Studie (Schäfer et al., 2005) deutlich zeigen, dass für einen Großteil der Hepatitis-C-Patienten bereits ohne aktuelle Interferontherapie ein hohes Maß an psychischer bzw. psychosozialer Belastung besteht, welche offensichtlich nicht nur auf Einflussfaktoren (Kraus et al., 2000a; Kraus et al., 2000b) zurückzuführen ist, die direkt mit der Erkrankung im Zusammenhang stehen: Stigmatisierungserfahrungen (bzw. Angst vor Stigmatisierung) im Umgang mit behandelnden Ärzten und ärztlichem Personal sowie mangelnde Aufklärung (teilweise sowohl auf Arzt- als auch auf Patientenseite) über die Bedeutung unterschiedlicher Übertragungswege waren mit erhöhten Depressionswerten assoziiert. Darüber hinaus führten solche Erfahrungen bzw. die Antizipation solcher negativer Erlebnisse dazu, dass insgesamt sehr viele Ärzte von Seiten der Patienten nicht freiwillig über deren positiven HCV-Status aufgeklärt wurden. So waren etwa 20 % der behandelnden Zahnärzte nicht von ihren Patienten über einen positiven HCV-Status informiert worden. Einen ersten Ansatz zu einer Besserung der Arzt-Patienten-Kommunikation brachten bereits die gewonnenen Studienergebnisse mit sich: Ein großer Teil der Patienten (ca. 75 %) äußerte am Ende des Studieninterviews die Absicht, künftig alle behandelnden Ärzte über den positiven HCV-Status aufzuklären, wogegen nur etwa 40 % dieses Verhalten schon in der Vergangenheit konsequent gezeigt hatten.

Für unsere eigene klinische Praxis in der Betreuung chronisch HCV-infizierter Patienten an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg haben wir aus den vorgestellten Ergebnissen bereits Konsequenzen für die Routinebetreuung gezogen:

Auch jetzt – bereits einige Zeit nach Abschluss der Untersuchung zu Offenheit und Stigmatisierungserfahrungen – werden die Patienten im Rahmen ihrer psychologischen und ärztlichen Betreuung für das Thema der Offenheit anderen Ärzten gegenüber sensibilisiert und entsprechend aufgeklärt. Wir sind der Auffassung, dass zumindest diejenigen Fälle seltener werden, in denen die Patienten von vergangenen Arzt-Besuchen berichten und dabei

erklären, es sei ihnen einfach nicht bewusst gewesen, wie wichtig es aus Fairness- und Sicherheitsgründen für die behandelnden Ärzte (insbesondere Zahnärzte, Chirurgen, aber auch diejenigen Ärzte, die keine invasiven Eingriffe vornehmen) ist, über einen entsprechenden positiven Infektionsstatus informiert zu sein.

### **13.2.1.3 Denkbare zu Grunde liegende Mechanismen der Assoziation zwischen HCV-Infektion und Depression**

Wie kann man sich den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der chronischen Hepatitis-C-Infektion und einer verminderten Lebensqualität bzw. einer erhöhten Prävalenz psychopathologischer Symptome erklären?

Diese Frage ist im Rahmen unserer eigenen Forschung (Kraus et al., 2000b; Schäfer et al., 2005), aber auch generell in der Literatur noch nicht definitiv geklärt und bietet deshalb einen Ausgangspunkt für weiterführende Forschungsvorhaben. In der Literatur sind einige Versuche beschrieben, Prävalenzraten z.B. bezüglich depressiver Erkrankungen bei HCV-Patienten zu bestimmen. Trotz methodischer Probleme (Angelino et al., 2005; Schäfer et al., 2007, in press) kommen die meisten Autoren übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass entsprechende Prävalenzraten in der Gruppe der HCV-Infizierten höher sind als in der Allgemeinbevölkerung (el-Serag et al., 2002; Lee et al., 1997). Für diese Datenlage sind in der Hauptsache drei Erklärungsansätze von Bedeutung (Angelino et al., 2005):

- (1) Zum einen erscheint es sehr wahrscheinlich, dass stark ausgeprägte affektive Störungen (z.B. Major Depression), aber auch schwere Formen von Anpassungsstörungen sowie die Posttraumatische Belastungsstörung (post traumatic stress disorder – PTSD) zu einem gesteigerten Risikoverhalten führen können, das eine Infektion mit HCV wahrscheinlicher werden lässt. Auf diese Weise würde in der Gruppe der HCV-Patienten über die beschriebene Selektion eine erhöhte Prävalenzrate geschaffen. Inzwischen liegen auch in zunehmendem Maße Daten vor, die diese erste Hypothese unterstützen: So wurde berichtet, dass die depressive Symptomatik allgemein (Hartgers et al., 1992) und auch im Speziellen die Major Depression (Regier et al., 1990) mit einem erhöhten Risiko für Drogenkonsum bzw. mit riskanteren Varianten von Drogengebrauch assoziiert sind.

Obwohl, wie im Grundlagenkapitel dieser Dissertationsschrift zur chronischen Hepatitis-C-Infektion bereits dargelegt, die sexuelle Übertragung von HCV im Allgemeinen keine bedeutende Rolle spielt, so steigt ihre Bedeutung dennoch im Zusammenhang mit besonders unsicheren oder riskanten Sexualpraktiken. Gerade letztere wurden aber bereits in Studien mit depressiven Störungen (Morrill et al., 1996) und mit PTSD (Hutton et al., 2001) in Zusammenhang gebracht.

- (2) Ein weiteres Erklärungsmodell beschreibt einen kausalen Zusammenhang zwischen einer chronischen HCV-Infektion und erhöhten Depressivitätsraten bzw. verminderter Lebensqualität. Hierbei wird der Wirkfaktor der psychischen Belastung, die mit diesem Krankheitsbild in Zusammenhang steht, in den Vordergrund gestellt. Das hypothetische Konstrukt eines HCV-spezifischen Stresses wäre dann die Ursache für sich in der Folge entwickelnde depressive Symptome. Eine solche Belastung lässt sich beispielsweise durch Messungen auf Lebensqualitätsskalen (Foster et al., 1998) oder auch durch gezielte standardisierte Interviewverfahren operationalisieren wie im Falle unserer eigenen Untersuchung, die auch in dieser Dissertationsschrift dargestellt ist (Schäfer et al., 2005). Gemäß dieser Betrachtungsweise erscheint es plausibel, dass zumindest ein Teil der mit geeigneten psychometrischen Instrumenten messbaren depressiven Symptomatik, die man bei HCV-Patienten ohne aktuelle antivirale Therapie feststellen kann, als eine Folge der psychischen Belastung durch die Krankheit zu sehen ist. Die resultierende Symptomatik wäre dann am ehesten im Sinne einer „reaktiven Depression“ zu verstehen.
- (3) Wenn es um eine mögliche Kausalbeziehung zwischen der HCV-Infektion und vermehrter Depressivität bei betroffenen Patienten geht, bietet sich noch ein drittes Erklärungsmodell an. Bei anderen körperlichen Erkrankungen (z. B. Tumoren) bzw. auch Infektionen (z. B. Bornaviren) ist es bekannt, dass depressive Symptome „direkt“ über Einwirkungen auf das zentrale Nervensystem bzw. bestimmte Gehirnareale hervorgerufen werden können (Angelino et al., 2005). Für diese direkte Verbindung im Spezialfall der HCV-assoziierten depressiven Symptomatik gibt es bislang keine Belege in der Forschungsliteratur. Es gibt jedoch in zunehmendem Maße Hinweise darauf, dass chronische Infektionen, darunter auch die HCV-Infektion, über den Weg der Beeinflussung bzw. Modulation pro- und antiinflammatorischer Zytokine zu klinisch relevanten Hirnschädigungen bzw. -veränderungen führen könnten. So fand zum

Beispiel die Arbeitsgruppe um Bonaccorso (Bonaccorso et al., 2001) bei Hepatitis-C-Patienten bereits vor Einleitung einer Interferontherapie erhöhte Werte für Interleukin-6 und Interleukin-10, während die gemessenen Werte für Interleukin-8 auffallend niedrig waren.

In den letzten Jahren wird auch vermehrt wissenschaftlich untersucht, ob psychische oder kognitive Beeinträchtigungen im weiteren Sinne eventuell auch durch eine „Infektion“ des Gehirns, also durch eine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch das HCV-Virus zustande kommen können. Ernst zu nehmende Hinweise hierzu gibt es mittlerweile (Radkowski et al., 2002). Eine Arbeitsgruppe um Forton, die sich intensiv mit ZNS-Wirkungen von Hepatitis-C-Viren beschäftigt, kommt in diesem Zusammenhang jedoch nach Betrachtung der bisherigen Forschungsergebnisse zu dem Schluss, dass direkte biologische ZNS-Effekte, sofern diese vorliegen, eher in anderen Bereichen (Fatigue, kognitive Störungen) als in dem der Depression zu suchen sind (Forton et al., 2004; Forton et al., 2005; Forton et al., 2006).

Ergänzt wird die Datenlage hinsichtlich zu Grunde liegender Mechanismen noch durch neuere Befunde aus klinischen Studien, die zeigen, dass es durchaus HCV-assoziierte morphologische und funktionale Veränderungen im ZNS der Patienten zu geben scheint. Berichtet wurde in diesem Zusammenhang bereits über signifikante EEG-Auffälligkeiten bzw. -Verlangsamungen (Weissenborn et al., 2004), über Störungen im dopaminergen und serotonergen Transmittersystem (veränderte Transporter-Bindung; Weissenborn et al., 2006) und über spezifische zentrale Stoffwechselanomalien (Forton et al., 2006; Forton et al., 2001).

Letztlich ist aktuell noch unklar, welcher Mechanismus bzw. welche Kombination aus den beschriebenen Varianten im Fall der HCV-Infektion die größte Bedeutung hat. Aus unseren und anderen Untersuchungen ist in der Zwischenzeit deutlich geworden, dass man zum einen bei der HCV-Infektion – auch bei noch nicht fortgeschrittener Lebererkrankung – nicht mehr von einer „symptomlosen“ Infektion sprechen kann und dass es identifizierbare Patienten-Subgruppen mit einem erhöhten Risiko für z. B. klinisch relevante Depressionsscores gibt, auf die auch in der Routineversorgung besonders geachtet werden sollte.

### **13.2.2 Interferon-assoziierte psychopathologische Symptome, insbesondere Depression im Verlaufe einer antiviralen Therapie mit Interferon alfa und Ribavirin**

#### **13.2.2.1 Auswirkungen von konventionellem Interferon alfa**

Im Grundlagenkapitel dieser Arbeit zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (Kapitel 6 in dieser Dissertationsschrift) wurde bereits dargelegt, dass das Zytokin Interferon alfa (derzeit in seiner pegylierten Formulierung) zwingend notwendig Bestandteil und wesentliche Grundlage einer antiviralen Therapie sein muss, um das Virus dauerhaft zu eliminieren. Aktuell gibt es keine medikamentöse Alternative, wenn es um die dauerhafte und endgültige Heilung im Sinne einer SVR dieser bedrohlichen Infektion geht.

So hervorragend die Kombinationstherapie aus dem Zytokin Interferon alfa und dem Nukleosid-Analogen Ribavirin aus medizinischer Sicht wirken mag – das Nebenwirkungsspektrum der entsprechenden Behandlung ist sehr breit und teilweise für den Patienten belastend (Asnis et al., 2006). Insbesondere die Interferon-assoziierte Depression ist hier von großer Bedeutung, da sie eine Belastung und Einschränkung der Lebensqualität der Patienten darstellt, immer wieder über Suizidversuche und auch erfolgreiche Suizide berichtet wird und schließlich diese Symptomatik konkret den Therapieerfolg gefährdet. Letzteres zum einen durch eine potentiell verminderte Compliance und Adhärenz und zu anderen – als Extremfall – durch die Möglichkeit eines Therapieabbruches (Asnis et al., 2006).

Oftmals steht einer guten Therapiecompliance und -motivation entgegen, dass sich eine Vielzahl der Patienten vor Therapiebeginn eigentlich gut oder sogar völlig gesund fühlt und somit die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie oft schon in Frage gestellt wird, sobald die ersten Nebenwirkungen im Therapieverlauf auftreten. Im Gegensatz zu vielen anderen Therapien stehen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C zunächst einmal die Nebenwirkungen in der Wahrnehmung der Patienten im Vordergrund. Ein Therapiefortschritt dagegen kann dem Patienten nur über beispielsweise sich bessernde Laborwerte bzw. medizinische Parameter rückgemeldet, nicht jedoch von diesem tatsächlich „ gespürt“ werden.

Die in der Zeitschrift „Journal of Clinical Psychiatry“ publizierte Arbeit zur prospektiven Evaluation der depressiven Symptomatik im Verlaufe einer Interferontherapie (Kraus et al., 2003) machte als eine der ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema konkrete Angaben über das Auftreten, das Ausmaß und die zeitlichen Veränderungen der HCV-induzierten Depression.

Als wesentliche methodische Neuerungen im Vergleich zu bisher veröffentlichten Arbeiten wählten wir einen prospektiven Längsschnittansatz, eine ausreichend große Stichprobe, speziell für das Studienziel der Bestimmung der depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer chronischen Infektionserkrankung geeignete Instrumente und zusätzlich die Betrachtung einer nicht antiviral behandelten Vergleichsgruppe HCV-infizierter Patienten.

Wesentliche Erkenntnisse, welche sich nicht aus einer unsystematischen klinischen Beobachtung hätten ableiten lassen und sich später auch in weiteren Untersuchungen (Schäfer et al., 2007, in press) bestätigten, waren insbesondere:

- eine hohe Rate klinisch relevanter Depression von deutlich über 30 % aller behandelten Patienten
- ein ebenfalls überraschend hoher Prozentsatz an klinisch relevant erhöhten Werten für Ängstlichkeit und Aggressivität
- ein vergleichsweise frühes Auftreten der Symptome, in vielen Fällen schon nach wenigen Wochen – oft wurde die Interferon-induzierte Depression zuvor als „späte Nebenwirkung“ im Verlauf einer halb- oder einjährigen antiviralen Therapie bezeichnet
- die rasche und offensichtlich vollständige Reversibilität der beobachteten Nebenwirkungssymptomatik
- die Konstanz der entsprechenden Parameter in der unbehandelten Vergleichsgruppe

Für uns war daher die logische – und inzwischen in der eigenen klinischen Praxis auch umgesetzte – Konsequenz, zu behandelnde Patienten bereits vor Therapiebeginn ausführlich und differenziert über mögliche psychopathologische Nebenwirkungen und Symptome aufzuklären. Wir behielten auch außerhalb bzw. nach Beendigung der Studie ein fortlaufendes Depressionsscreening während des Therapieverlaufes bei, um das Auftreten klinisch relevanter Depressionen frühzeitig zu erkennen.

Ein erster Erfolg solcher Maßnahmen zeigte sich in unserer Klinik in einem kontinuierlichen Rückgang des Anteils an Therapieabbrüchen im Laufe der vergangenen Jahre.

### **13.2.2.2 Auswirkungen von pegyliertem Interferon alfa**

Im Zeitraum der Entstehung der vorliegenden Dissertation haben sich die Behandlungsempfehlungen in Deutschland für die chronische Hepatitis-C-Infektion geändert und wurden entsprechend dem medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritt angepasst.

Für uns war es eine logische Konsequenz zu überprüfen, ob das „abgewandelte“, derzeit eingesetzte und so genannte „pegylierte“ Interferon tatsächlich besser verträglich ist als die Standardformulierung. Diese Auffassung wurde bei der Markteinführung und Zulassung des Peginterferons von verschiedenen Seiten vertreten bzw. es wurde ein solcher Zusammenhang gemutmaßt (Fried, 2002; Siebert et al., 2003). Hintergrund ist der Umstand, dass bei der Gabe von pegyliertem Interferon alfa (Verabreichung 1x wöchentlich) geringere Schwankungen der Wirkstoffspiegel auftreten als bei der Verwendung von konventionellem Interferon alfa (3x wöchentlich).

Somit führten wir zusätzlich zur ersten prospektiven Studie (Kraus et al., 2003) zum Verlauf der Interferon-assoziierten Depression eine Untersuchung (Kraus et al., 2005c) durch, die sich dem direkten Vergleich der beiden zur Verfügung stehenden Formulierungen widmete. Eine medizinische Überlegenheit des neuen Medikamentes war zu diesem Zeitpunkt bereits eindrucksvoll belegt (signifikant gesteigerte SVR-Raten) – jedoch fehlten noch verbindliche Angaben zum Nebenwirkungsspektrum, insbesondere was die psychopathologischen Symptome wie die einer Depression betrifft. Die Studie belegte – bei zugegebenermaßen eingeschränkter statistischer Power – dass die aktuell eingesetzte Variante bzw. Fortentwicklung der interferonbasierten Therapie keine signifikanten Vorteile in Bezug auf die IFN-assoziierte Depression brachte. Mit dem gewählten und hier vorgestellten Studiendesign (Kapitel 8 dieser Dissertationsschrift) ist selbstverständlich nicht die Schlussfolgerung möglich, dass „alte“ und „neue“ Therapievarianten vollkommen gleichwertig bezüglich ihres Nebenwirkungsprofils und -potentials sind. Die Studie war so nicht konzipiert. Dennoch bewegt sich der Stichprobenumfang in einem Bereich, in dem klinisch relevante Gruppenunterschiede unter Verwendung der gewählten psychometrischen Messverfahren (insbesondere HADS) nachzuweisen gewesen wären (Kraus et al., 2005c).

Es gilt also auch für die Anwendung aktueller antiviraler Therapieschemata zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, dass die psychopathologische und insbesondere die depressive Symptomatik im Nebenwirkungsprofil eine entscheidende Rolle spielt und deshalb



auch weiterhin überwacht bzw. im Rahmen eines entsprechenden Screeningprozederes mit berücksichtigt werden sollte.

Erfreulicherweise haben sich diese Erkenntnisse auch dahingehend durchgesetzt, dass das Nebenwirkungsmanagement sogar in zunehmendem Maße eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Fortbildungsprogrammen und der Durchführung von wissenschaftlichen Studien zum Themengebiet der chronischen Hepatitis-C-Infektion und ihrer Behandlung spielt (Schäfer et al., 2007, in press; Asnis et al., 2006).

### **13.2.2.3 Diskutierte zu Grunde liegende Mechanismen des Zusammenhangs zwischen einer Verabreichung von Interferon alfa und dem Auftreten depressiver Symptomatik**

Es handelt sich hierbei um einen Forschungsbereich, der über die deskriptive Betrachtung des Phänomens der Interferon-induzierten Depression hinausgeht. Schon seit einigen Jahren besteht ein großes wissenschaftliches Interesse, die möglichen zu Grunde liegenden Mechanismen der Entstehung von depressiven Symptomen im Verlaufe einer antiviralen Therapie bei Hepatitis-C-Patienten aufzudecken. Jedoch muss vorneweg gesagt werden, dass es bislang nur sehr wenige experimentelle Studien im eigentlichen methodischen Sinne gibt, in denen versucht wurde, einen systematischen Einblick in das zu Grunde liegende Geschehen zu gewinnen. Deshalb beruhen viele der nachfolgend beschriebenen Modelle auf Hinweisen, plausiblen Erklärungen oder im besten Falle auf Indizien.

Eine Vielzahl klinisch-wissenschaftlicher Studien hat mittlerweile zuverlässig gezeigt, dass unter dem Einfluss von Interferon alfa bei Hepatitis-C-Patienten die Auftretenshäufigkeit einer Major Depression deutlich erhöht ist. Weiterhin scheint die Gabe dieses Zytokins bei vielen Betroffenen zu einem depressiven Syndrom zu führen, auch wenn die DSM-IV-Kriterien einer Major Depression nicht in jedem Fall erreicht werden (Schäfer et al., 2007, in press). Der Bereich von etwa 30 % der Patienten mit einer Interferontherapie, die eine klinisch relevante Depression entwickeln, ist mittlerweile weitgehend als grobe Richtgröße anerkannt (Angelino et al., 2005; Schäfer et al., 2007, in press).

Obwohl der genaue bzw. die genauen Mechanismen zu ihrer Entstehung noch nicht geklärt sind, gibt es mittlerweile einige „Haupttheorien“, die sich im Laufe der letzten Jahre aus der Masse der zu diesem Thema veröffentlichten Arbeiten herauskristallisiert haben.

- (1) Es wurde bereits nachgewiesen, dass Interferon alfa das serotonerge System beeinträchtigt. So kam es in einer Untersuchung von Kamata et al. (Kamata et al., 2000)

am Rattenmodell bereits nach einmaliger Gabe von Interferon alfa zu einer signifikanten Reduktion der Serotonin-(5-HT)-Konzentration im Mittelhirn. Es ist vorstellbar, dass dieser Prozess über die Induktion von Tryptophan-Dioxygenase und Indoleamin-Dioxygenase vermittelt wird. Somit würden also die Tryptophan-Konzentration und in der Folge die Produktion von 5-HT herabgesetzt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Tryptophan durch das Wirken von pro-inflammatorischen Zytokinen abgebaut wird (Song et al., 1998). Solche Zytokine werden jedoch durch Interferon alfa induziert – womit man einen weiteren potentiellen Wirkmechanismus einer 5-HT-Depletion und der in der Folge auftretenden depressiven Symptomatik beschreiben kann. Eine verringerte Verfügbarkeit von 5-HT im synaptischen Spalt in relevanten Regionen des ZNS könnte des Weiteren dadurch zustande kommen, dass Interferon alfa zu einer verstärkten Promotion der mRNA (messenger-RNS) des 5-HT-Uptake-Transporter-Proteins führt. Somit würde letztendlich durch das Wirken von Interferon alfa das Serotonin schneller aus dem synaptischen Spalt entfernt. Schließlich ist in diesem Zusammenhang noch eine Hypothese der Forschergruppe um Cai zu erwähnen (Cai et al., 2005), die von einer durch Interferon alfa verursachten Downregulation der Expression von 5-HT<sub>1a</sub>-Rezeptoren ausgeht, was dazu führt, dass letztendlich weniger Serotonin im synaptischen Spalt zur Verfügung steht.

- (2) Weitere Erklärungsmodelle beziehen sich auf die Auswirkungen einer Gabe von Interferon alfa auf das hormonelle System. Aus der Forschungsliteratur ist bekannt, dass bei depressiven Patienten oft eine Hyperaktivität der HPA- („hypothalamic-pituitary-adrenal“; also: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-)Achse vorliegt (van West et al., 1999). Auch in einer im Hinblick auf den Stichprobenumfang etwas kleineren Studie führte eine Anregung der HPA-Achse über eine Interferon-alfa-Injektion zur Entwicklung von depressiven Symptomen (Capuron et al., 2003). In Bezug auf den Wirkmechanismus weisen einige weitere Befunde in eine ähnliche Richtung. So wurde schon vor längerer Zeit bei depressiven Patienten ein verringertes Vorkommen von Glukokortikoid-Rezeptoren festgestellt (Gormley et al., 1985; Whalley et al., 1986) und beobachtet, dass eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva zu einer Up-Regulation von Glukokortikoid-Rezeptoren sowohl im Hippocampus als auch im Hypothalamus führte (Budziszewska et al., 1994).

Mit Interferon alfa behandelte Zelllinien zeigten – in Abhängigkeit von Dosis und Zeit – eine Absenkung der mRNA-Konzentrationen und in der Folge eine verringerte Expression von Glukokortikoid-Rezeptoren (Cai et al., 2005).

Auch die HPT-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse) kann offensichtlich durch IFN-Gabe in relevanter Weise beeinflusst werden. Dies kann sowohl zu Unter- als auch zu Überfunktionen der Schilddrüse führen (Marcellin et al., 1995). Es gibt allerdings auch eine aktuelle Studie, die keinen Zusammenhang zwischen Interferon-induzierter Dysfunktion der Schilddrüse auf der einen Seite und der Entwicklung einer Interferon-assoziierten depressiven Symptomatik fand (Loftis et al., 2004b). Jedoch ist anzumerken, dass eine subklinische Schilddrüsenunterfunktion bei depressiven Patienten gehäuft festzustellen war (Brouwer et al., 2005) und im Zusammenhang mit einem verringerten Ansprechen auf eine Antidepressiva-Behandlung zu stehen scheint (Joffe, 2002). Daher könnte ein solcher Mechanismus – zumindest bei einem Teil der Patienten – die depressive Symptomatik aufrechterhalten.

Einen weiteren Einfluss von Interferon alfa auf das hormonelle System zeigte auch unsere Arbeitsgruppe im Hinblick auf Testosteron. Im Verlaufe einer Therapie mit Interferon alfa wurden die Serumspiegel des freien Testosterons bei männlichen Patienten signifikant und klinisch relevant abgesenkt, was schließlich ein wesentlicher Faktor zur Entstehung einer sexuellen Dysfunktion war (Kraus et al., 2005b). Zur Interpretation dieser Ergebnisse bleibt jedoch festzustellen, dass die Korrelation zwischen Hormonveränderungen und dem Verlauf der depressiven Symptomatik in dieser Untersuchung nicht stark ausgeprägt war.

- (3) Neben der Beeinflussung des serotonergen und des hormonellen Systems gibt es eine dritte Richtung für ein Erklärungsmodell der Interferon-induzierten Depression. Interferon alfa könnte über den Weg der Modulierung weiterer Zytokine, die ihrerseits Veränderungen im Gehirn hervorrufen, zur Entstehung und Aufrechterhaltung der beobachteten depressiven Symptomatik führen. Es ist in diesem Zusammenhang bekannt, dass so genannte Zytokine und Chemokine eine wichtige Rolle bei der Modulation des Immunsystems spielen, was wiederum die Neurone des zentralen Nervensystems beeinflusst. Es scheint also ein Mechanismus zu existieren, der – unabhängig von der Beeinflussung von Neurotransmittern (z.B. Serotonin) und Hormonen (z.B. Testosteron) – Hirnfunktionen dadurch verändert, dass Zellen des Immunsystems native Zellen in bestimmten Hirnstrukturen angreifen bzw. zerstören. Eine solche Hirnstruktur, die in jüngster Zeit im Zentrum des Interesses steht, ist der Hippocampus, in dem neurodegenerative Prozesse festgestellt wurden, die auf das pro-inflammatorische Zytokin IL-1 beta zurückzuführen sind (Depino et al., 2005). Hierzu passend ist der Befund, dass bei Patienten mit länger andauernden oder rekurrenden

depressiven Zuständen ein verringertes Volumen des posterioren Teils des Hippocampus gemessen wurde (Neumeister et al., 2005). Hier könnte also ein Zusammenspiel zwischen immunologischer Aktivierung, neurodegenerativen Prozessen und klinischen Symptomen offenbar werden. Für diese Annahme würde auch sprechen, dass Interferon alfa sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine induziert, die wiederum in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung einer depressiven Symptomatik stehen (Bonaccorso et al., 2001).

Hier bleibt allerdings kritisch anzumerken, dass aus diesem Zusammenhang abgeleitete Hypothesen oder Theorien, die auf neurodegenerative Prozesse verweisen, nicht ohne Weiteres mit dem eindeutig reversiblen Charakter (Kraus et al., 2003; Kraus et al., 2005c) der Interferon-induzierten Depression in Einklang zu bringen sind.

### **13.2.3 Erprobung und Überprüfung der Wirksamkeit von Behandlungsansätzen der interferonbedingten Depression (insbesondere des Einsatzes von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern)**

Nachdem sich gezeigt hatte, dass bei knapp einem Drittel aller mit Interferon behandelten Patienten damit gerechnet werden muss, dass diese irgendwann im Verlauf der antiviralen Therapie eine klinisch relevante Depression entwickeln (Kraus et al., 2003; Angelino et al., 2005; Schäfer et al., 2007, in press; Fried, 2002), stellte sich die Frage nach den Konsequenzen dieser Erkenntnis.

Eine Option, die auch aktuell in besonders akuten und bedrohlichen Fällen in Betracht gezogen werden muss, ist ein umgehender Abbruch der Interferontherapie. Es hat sich gezeigt, dass diese Art der Intervention häufig zu einer raschen Besserung der Symptomatik führt. Allerdings sind Maßnahmen wie ein Therapieabbruch oder auch eine Dosisreduktion der antiviralen Medikation unweigerlich mit einem deutlich gesteigerten Risiko des Nichtansprechens der Interferontherapie bzw. eines Relapses verbunden – in Abhängigkeit von der bis zum Auftreten der Depression bereits absolvierten Therapiedauer (Angelino et al., 2005; Asnis et al., 2006; Hoofnagle et al., 2006; Loftis et al., 2004).

Dosisreduktionen werden – programmiert – eher bei der Ribavirin-Medikation eingesetzt, wenn der Hb-Wert unterhalb eines kritischen Wertes abfällt. Fest vorgesehene Dosisreduktionen gelten weiterhin für IFN und Ribavirin, wenn im Therapieverlauf definierte Gewichtsgrenzen unterschritten werden. Als Reaktion auf eine Zytokin-induzierte Depression

gibt es aber kein standardisiertes, etabliertes oder gar generell empfohlenes Procedere im Hinblick auf Dosisreduktionen.

Seit der Durchführung der ersten Behandlungsversuche der Hepatitis-C-Infektion mit Interferon alfa in den frühen neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts gab es vereinzelte Ansätze, Interferon-induzierte depressive Verstimmungen auch medikamentös im Verlaufe und unter Fortführung der antiviralen Therapie zu behandeln (Gleason et al., 1999; Schramm et al., 2000). Streng genommen, handelt es sich hierbei jedoch um vereinzelte Therapieversuche (also so genannten „Off-Label Use“).

Selbstverständlich kann man über vergleichbare Maßnahmen auch bereits für die HCV-assoziierte Depression ohne Interferoneinfluss (Kraus et al., 2000b; Schäfer et al., 2005) nachdenken. Die Behandlung der IFN-induzierten Depression ist jedoch von großer Bedeutung, da sie besonders stark ausgeprägt sein und vor allem auch den Therapieerfolg wegen drohenden Abbruchs gefährden kann. Für einen Einsatz von SSRI („selective serotonin reuptake inhibitor“) bei aktuell unbehandelten HCV-Patienten sind keine besonderen zusätzlichen Faktoren in Betracht zu ziehen. Eine antidepressive Medikation ist also in dem Falle vergleichbar mit der von Patienten, die nicht mit dem HCV-Virus infiziert sind (Angelino et al., 2005). Gesonderte Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei aktuell nicht mit Interferon alfa behandelten HCV-Patienten erscheinen daher aktuell nicht zwingend erforderlich.

Bei einer Behandlung der depressiven Symptome unter gleichzeitiger Fortführung der antiviralen Therapie finden sich nun wiederum unterschiedliche Möglichkeiten des konkreten therapeutischen Vorgehens. Möglich wäre hier beispielsweise sowohl eine begleitende medikamentöse antidepressive Therapie (z. B. SSRI, prophylaktisch oder bei Bedarf) als auch ein psychotherapeutischer Behandlungsansatz.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden gleich zwei Arbeiten zu diesem Themenbereich (Kraus et al., 2002; Kraus et al., 2005a) sowie vertiefend noch eine entsprechend publizierte Korrespondenz (Kraus et al., 2001b) vorgestellt.

Bei der Konzeption einer eigenen Studie zur Wirksamkeit einer medikamentös-antidepressiven Behandlung für die Behandlung IFN-induzierter Depression spielten die folgenden Überlegungen eine wesentliche Rolle:

Aus der Vielzahl der „Interventionsoptionen“ (Abbruch vs. Fortführung der antiviralen Therapie, Dosismodifikationen vs. Beibehaltung der antiviralen Medikation, prophylaktische SSRI-Gabe vs. antidepressive Medikation bei Bedarf) konnten wir auf der Basis von

Vorarbeiten und Vorerfahrungen eine uns angemessen erscheinende Auswahl treffen. Da gemäß der bis dahin publizierten Daten und unserer eigenen Vorarbeiten zu erwarten war, dass die Mehrheit der mit Interferon alfa behandelten Patienten keine klinisch relevante oder gar obligat interventionspflichtige Depression entwickeln würde, entschieden wir uns zunächst gegen den Ansatz einer generellen medikamentös-antidepressiven Prophylaxe. Wir gingen einen Kompromiss ein, was das Kriterium der Interventionspflichtigkeit betraf, und entschieden uns, ebenfalls auf der Grundlage bereits erhobener Daten, den Cut-off-Wert für „klinisch auffällige Depression“ heranzuziehen, der über die Depressionsskala der deutschsprachigen Version der HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ermittelt wird (Herrmann et al., 1995). Die HADS-Skala hatte sich zur Erfassung der IFN-induzierten depressiven Symptomatik schon als besonders reliabel und auch valide erwiesen. Sie war für den Einsatz bei der betrachteten Patientengruppe ausgewählt worden, weil sich alle zur Depressionsskala gehörigen Items ausschließlich auf die Stimmung des Patienten beziehen und körperliche Symptome außen vor bleiben, die auch unmittelbar durch die physiologische Wirkung des Zytokins Interferon alfa verursacht sein könnten (z.B. Gewichtsverlust und Schlafstörungen; Schäfer et al., 2007, in press). Die Anwendung dieses Cut-off-Kriteriums sorgt einerseits dafür, dass nicht von vornherein alle HCV-Patienten vor Therapiebeginn prophylaktisch mit SSRI behandelt werden, andererseits ist es doch ein relativ niedrighschwelliges Kriterium, so dass die Gefahr, in Bezug auf eine depressive Symptomatik behandlungsbedürftige Patienten zu „übersehen“, vergleichsweise gering ist.

Es blieb für die Planung der Interventionsstudie noch die Auswahl der geeigneten antidepressiven Medikation bzw. Intervention. Hier war zunächst klar, dass man zunächst auf eine (alleinige) psychotherapeutische Intervention nicht bauen kann, da die Verläufe bei Auftreten einer klinisch relevanten oder gar Major Depression so akut und dramatisch sein können, dass oft nicht die Zeit bleibt, um ausschließlich psychotherapeutisch, z.B. verhaltenstherapeutisch, zu intervenieren. Die Wahl eines geeigneten Antidepressivums war nicht ohne weiteres evident. Lediglich die Stoffklasse bzw. Medikamentengruppe stand bei der Studienplanung rasch fest und fiel auf die Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer:

Zum Zeitpunkt der Planung unserer Interventionsstudie gab es bereits Erfahrungswerte mit dieser Medikamentengruppe, und über den mutmaßlichen Einfluss von IFN auf das monoaminerge bzw. speziell serotonerge Transmittersystem waren auch schon Beiträge veröffentlicht worden. Zusätzlich war im Verhältnis zum erwarteten Nutzen das Nebenwirkungsprofil der betrachteten SSRIs als sehr günstig einzustufen. Die erste Studie

(Kraus et al., 2002) führten wir mit Paroxetin durch, kürzlich abgeschlossene oder noch laufende Studien wurden bzw. werden dagegen mit Citalopram (wegen der mittlerweile bekannten besseren „Leberverträglichkeit“) durchgeführt. Von einer zusätzlichen spezifischen psychotherapeutischen Unterstützung wurde abgesehen, um den Effekt der medikamentösen Intervention möglichst unverfälscht erfassen zu können.

An dieser Stelle seien nochmals die wichtigsten Studienergebnisse zur Behandlung der IFN-induzierten Depression mit SSRIs sowie wesentliche Schlussfolgerungen zusammengefasst:

- Nach unseren Ergebnissen ist eine generelle SSRI-Prophylaxe nicht notwendig – unter der Voraussetzung eines Depressivitäts-Monitorings können die Symptome gut überwacht werden. Erst bei Auftreten einer klinisch relevanten Depression muss dann medikamentös eingegriffen werden.
- Antidepressiva aus der Gruppe der SSRIs scheinen auf die Behandlung der IFN-induzierten Depression geradezu „zugeschnitten“ zu sein. Vor allem war die Symptombesserung schon häufig innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen sehr ausgeprägt. Dieses bessere und „schnellere“ Ansprechen als bei Depressionen anderer Genese konnten wir mit unserem Studiendesign zwar nicht „nachweisen“ – unsere Ergebnisse weisen aber zumindest in diese Richtung. Ließe sich die Tendenz in künftigen Studien bestätigen, so würde diese darüber hinaus einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der zu Grunde liegenden Mechanismen der IFN-induzierten Depression leisten.
- Bei Auftreten von Suizidgedanken bzw. akuter Suizidproblematik ist die IFN-Therapie unverzüglich abzusetzen und eine psychiatrische Mitbetreuung des Patienten zwingend erforderlich.
- Risikopatienten, besonders Patienten mit früherer IFN-assoziiierter Depression, sollten eine eventuell angezeigte antivirale Re-Therapie nur unter gleichzeitiger SSRI-Prophylaxe durchführen (Kraus et al., 2005a).
- Es bleiben trotz der ersten ermutigenden Ergebnisse noch viele offene Fragen zu diesem Themenkomplex. Gibt es ein optimales Antidepressivum in diesem Kontext? Gibt es ein optimales Screening-Instrument für das Monitoring IFN-induzierter depressiver Symptomatik? Können die Ergebnisse unter Einbeziehung größerer Studienkollektive so bestätigt werden? Wie kann das Vorgehen der antidepressiven Medikation bei IFN-induzierter Depression weiter standardisiert, vereinfacht und in die Routineversorgung eingebracht werden?

### **13.3 Implikationen der Forschungsergebnisse für die klinische Praxis – Betreuung und Behandlung von Hepatitis-C-Patienten im Allgemeinen**

Ergebnisse aus der klinisch-wissenschaftlichen Forschung erhalten dann einen besonderen Wert, wenn sie – wie hier im medizinisch-psychologischen Bereich – Anregungen geben und dazu genutzt werden können, die Patientenbetreuung und -versorgung zu verbessern. Einige der in der vorliegenden Dissertation vorgestellten Ergebnisse bzw. Erkenntnisse hieraus lassen sich nach unserer Auffassung sehr gut in die Routinebetreuung der HCV-Patienten integrieren. Den folgenden Ausführungen bezüglich der Implikationen der Forschungsergebnisse ist gemein, dass sie auf eine verbesserte Therapiecompliance und -adhärenz abzielen und somit dazu beitragen sollen, das Therapieansprechen insgesamt zu verbessern (Davis et al., 2005). Ein ebenfalls in diesem Zusammenhang häufig verwendeter Begriff ist der des „Nebenwirkungsmanagements“, das eine zunehmende wissenschaftliche wie praktische Relevanz in der Patientenversorgung erfährt.

#### **13.3.1 Bedeutung der Compliance für die Interferontherapie**

Die Therapiecompliance bzw. -adhärenz, d.h. das Einhalten bestimmter Vorgaben und Verabredungen zu Kontrolluntersuchungen, zur Medikamenteneinnahme und anderen wesentlichen gesundheitsfördernden Verhaltensmaßnahmen während einer medizinischen Behandlung (hier: Interferon-alfa-Therapie), ist in der Forschung zur Optimierung der Behandlungsergebnisse chronischer Virushepatitiden lange Zeit vernachlässigt worden. Dies ist besonders verwunderlich, da es sich hierbei um eine teure und nebenwirkungsreiche therapeutische Intervention handelt. Erfreulicherweise findet jedoch in jüngster Zeit ein Umdenkprozess statt (Raptopoulou et al., 2005). Weiterhin ist deutlich geworden, dass eine Weiterentwicklung und Verbesserung der antiviralen Therapie der HCV-Infektion in den nächsten Jahren in der Hauptsache über einen optimierten Einsatz der bereits zur Verfügung stehenden Medikamente erreicht werden wird (siehe Kapitel 6 dieser Dissertationsschrift):

Wie wichtig die Kenntnisse zur Einschätzung einer individuellen Compliance bzw. compliancefördernder Maßnahmen sind, zeigen neuere Erkenntnisse, nach denen die Patienten, die mindestens 80% der geplanten Medikamente (Interferon alfa, Ribavirin) über mindestens 80% der geplanten Gesamttherapiedauer eingenommen haben („80-80-80-Regel“), eine deutlich höhere Heilungsrate im Sinne eines bleibenden virologischen Ansprechens aufweisen (Hoofnagle et al., 2006; Davis et al., 2005). Die enorme Bedeutung



der medikamentenbezogenen Adhärenz als Teilaspekt der Patientencompliance wird nochmals durch aktuelle Forschungsergebnisse unterstrichen:

Besonders beim HCV-Genotyp 1 ist noch Spielraum für eine Verbesserung der Ansprechraten vorhanden. Neben einer möglichst vollständigen Medikamenteneinnahme scheint bei diesem Genotyp für den Behandlungserfolg mit ausschlaggebend zu sein, wie lange im Verlaufe der antiviralen Therapie das HCV-Virus nicht mehr nachweisbar ist („duration of undetectability“; Fried, 2005). Hier ist es also besonders wichtig, dass die Therapiedauer nach erstmaligem negativen Virusnachweis ausreichend lange ist.

### **13.3.2 Ursachen für Störungen von Compliance und Adhärenz bei der antiviralen Therapie der HCV-Infektion**

Häufig stellen IFN-assoziierte psychische Störungen den Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch – gewissermaßen der Extremfall einer verminderten Therapie-Adhärenz – dar (McHutchison et al., 1998). Auch für das Auftreten von Compliancestörungen (bei etwa 20% aller behandelten Patienten) während einer Interferon-alfa-Therapie sind psychische Störungen häufig mitverantwortlich (Kraus et al., 2001a). In einer unserer Untersuchungen zeigte sich zudem, dass die Dauer des Bekanntseins der HCV-Infektion direkt mit dem Ausmaß der depressiven Verstimmung und der Ängste der infizierten Patienten bereits vor der Therapie korrelierte (Kraus et al., 2000b). An diesen Beispielen wird bereits deutlich, dass eine optimale Aufklärung und Betreuung der Patienten sowie ein hochspezifisches und wissenschaftlich fundiertes Nebenwirkungsmanagement am ehesten begünstigt, dass die erforderliche antivirale Medikation vollständig und wie vorgesehen eingenommen werden kann. An dieser Stelle sei auch nochmals auf den Umstand verwiesen, dass man derzeit nicht davon ausgehen kann, dass die aktuell wirksamsten Therapieformen auf der Basis von Peginterferon alfa ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als früher eingesetzte Therapien besitzen (Kraus et al., 2005c). Somit bleibt die Thematik der Complianceförderung und des Nebenwirkungsmanagements gleichermaßen aktuell.

### **13.3.3 Compliancefördernde Maßnahmen bereits vor Beginn der antiviralen Therapie**

Unsere klinische Erfahrung im Umgang mit den HCV-Patienten hat gezeigt, dass es in diesem Kontext besonders wichtig ist, den einzelnen Patienten gut auf die Therapie vorzubereiten. Während der Therapie ist dann eine enge Betreuung der Patienten unter besonderer Berücksichtigung der individuellen psychischen Verfassung erforderlich.

Alle Hepatitis-C-Patienten sollten ausführlich über die Möglichkeiten des Auftretens und die prinzipielle Behandelbarkeit von emotionalen Störungen während einer Interferon-alfa-Therapie aufgeklärt werden bzw. auch nach einer solchen Aufklärung verlangen. Grundsätzlich gilt, dass Patienten und ihre Angehörigen mit Nebenwirkungen und Symptomen verschiedenster Art offensichtlich besser zurechtkommen, wenn diese erstens eindeutig der Therapie zuzuordnen sind und zweitens klar ist, dass sie nur vorübergehend – also nur bis zum Ende der Behandlung oder wenige Wochen darüber hinaus – hingenommen werden müssen. Der reversible Charakter gerade der sehr belastenden Nebenwirkungen (v.a. Depression) wurde inzwischen mehrfach in Studien dargelegt (Kraus et al., 2003; Kraus et al., 2005c). Diese Ergebnisse können sehr gut in die Patientenaufklärung eingebaut werden. Zu beachten ist, dass gerade in Spezialambulanzen aus der Routine heraus oft ein zu rasches und umfassendes Verständnis des Aufklärungsgesprächs vorausgesetzt wird. Daher sollten Verständnisprobleme des Patienten durch Rückfragen des Arztes ausgeschlossen werden. Zusätzlich sollte der Patient bereits zu Hause seine Fragen schriftlich notieren, da diese in der Aufregung des Aufklärungsgesprächs oft vergessen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt im Zusammenhang mit der Vorbereitung auf eine Interferon-alfa-Therapie ist die Empfehlung an die Patienten, während des Zeitraums der Therapie von bis zu einem Jahr schwierige und zusätzlich belastende Vorhaben oder schwerwiegende Entscheidungen nach Möglichkeit zu vermeiden oder auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Beispiele hierfür sind Wohnungswechsel, berufliche Veränderungen, finanzielle Belastungen – Kreditaufnahmen, Trennungsentscheidungen in der Partnerschaft, aber auch größere Vorhaben in der Freizeit wie längere und anstrengende Reisen.

Weiterhin hat sich gerade bei HCV-Patienten mit fragwürdiger Compliance ein mündlicher “Behandlungsvertrag” bewährt. Somit weiß der Patient genau, was er an Hilfestellungen erwarten kann, aber auch, welche medizinischen Gefahren und therapeutischen Konsequenzen (bis hin zum Therapieabbruch) drohen können, wenn er wichtige Absprachen nicht einhält.

Wesentlich erscheint auch, dass der Patient mit seinem betreuenden Hausarzt (bzw. Internisten/Hepatologen) bereits vor Therapieeinleitung die Behandlung und Verschreibung abspricht, damit nicht der “Kampf um die Rezepte“ als zusätzlicher seelischer Belastungsfaktor hinzukommt. Hintergrund hierfür ist der Umstand, dass die Interferontherapie sehr teuer ist. Daher schrecken viele niedergelassene Ärzte vor einer Ausstellung der erforderlichen Rezepte über die gesamte Therapiedauer hinweg zurück –

aufgrund von Ängsten vor drohenden Regressforderungen, die jedoch in aller Regel unbegründet sind.

#### **13.3.4 Compliancefördernde Maßnahmen während einer antiviralen Interferontherapie**

Für die behandelnden Ärzte kann vor dem Hintergrund unserer Erfahrungen mit den Studienpatienten eine engmaschige Betreuung während der Therapie empfohlen werden, auch wenn dies in der Praxis nicht in allen Fällen tatsächlich realisierbar ist. Wenigstens ein "früher" Termin etwa vier Wochen nach Behandlungsbeginn ist wichtig, weil neuere Erfahrungen zeigen, dass schon zu diesem Zeitpunkt behandlungsbedürftige psychische Probleme auftreten können (Kraus et al., 2003; Angelino et al., 2005; Asnis et al., 2006; Hoofnagle et al., 2006; Fried, 2005). Für einen solch frühen Untersuchungszeitpunkt spricht außerdem die wachsende Bedeutung der frühen Viruskinetik für die weitere Therapieplanung der antiviralen Behandlung. Besonders Patienten mit einem erhöhten Risiko emotionaler Störungen sollten während der Therapie genauer beobachtet und in kürzeren Intervallen vom Arzt gesehen werden. An dieser Stelle muss betont werden, dass nach aktuellem Kenntnisstand keine zuverlässige Möglichkeit besteht, Art und Intensität der Nebenwirkungen bereits vor Therapiebeginn zuverlässig vorherzusagen, sofern keine Erfahrungswerte aus früheren Therapieversuchen vorliegen (Kraus et al., 2005a; Fried, 2002; Hoofnagle et al., 2006).

Bei Gesprächen mit Patienten und deren Partnern fallen immer wieder Diskrepanzen zwischen der Selbsteinschätzung der Patienten und der Fremdeinschätzung durch ihre Lebenspartner auf. Insbesondere die Intensität und den Zeitpunkt einer bemerkten Verschlechterung der emotionalen Situation scheinen Angehörige während der Therapie früher und deutlicher wahrzunehmen. Hier ist es sinnvoll, zusätzlich eine Fremdeinschätzung etwa über den nächsten Angehörigen einzuholen und diesen auch in die Pflicht zu nehmen, dem behandelnden Arzt wahrgenommene Verschlechterungen oder Probleme mitzuteilen. Insgesamt erscheint es nach unserer Erfahrung für die Therapiecompliance und den gesamten Ablauf der antiviralen Therapie von Vorteil, wenn Familienangehörige – sofern dies vom Patienten unterstützt und gewünscht wird – mit in die Aufklärungsarbeit und den Informationsaustausch einbezogen werden.

Im Falle einer während der Therapie auftretenden Depression kann die Therapie unter bestimmten Voraussetzungen fortgeführt werden: Bei Stimmungsverschlechterung ohne akute

Suizidalität sollte die Indikation zu einer antidepressiven Therapie unter engmaschiger psychologischer bzw. psychiatrischer Betreuung in Erwägung gezogen werden (Kraus et al., 2002). Ist dagegen bekannt, dass der Patient bereits bei einer früheren Behandlung mit Interferon alfa eine depressive Symptomatik gezeigt hat, ist es sinnvoll und angezeigt, einen aktuellen erneuten Therapieversuch unter bereits laufender (prophylaktischer) antidepressiver Medikation zu beginnen und diese bis zum Ende der antiviralen Behandlung beizubehalten. Auf diese Weise kann die Abbruchrate aufgrund schwerer depressiver Symptomatik drastisch gesenkt und das emotionale Befinden der Patienten für die Behandlungsdauer nachweisbar gebessert werden (Kraus et al., 2005a). Auch zur Compliance bezüglich der medikamentösen antidepressiven Therapie gibt es einige Anmerkungen, die uns aus der eigenen Erfahrung mit der Behandlung der HCV-Patienten wichtig erscheinen:

Viele Patienten haben verständlicherweise während der Interferon-alfa-Therapie Vorbehalte, noch zusätzlich Psychopharmaka einzunehmen bzw. wollen nach Möglichkeit nicht in das Umfeld psychiatrischer oder psychologischer Auffälligkeiten gerückt werden. Hier erscheint es wichtig, auf welche Weise dem Patienten die Notwendigkeit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung nahe gebracht wird. Es sollte für den Patienten ersichtlich sein, dass es sich um eine nur vorübergehend nötige Unterstützung handelt, gewissermaßen als „Gegenmittel“ gegen die durch Interferon alfa verursachten Nebenwirkungen für den Zeitraum der Therapie. Einige Patienten bekommen zudem eine etwas positivere Einstellung zu dieser zusätzlichen medikamentösen Unterstützung, wenn ihnen einige wichtige Besonderheiten des verwendeten antidepressiven Medikamentes (z.B. Citalopram) erläutert werden: Hinweise auf die spezifische Wirkung (Angriffspunkt Serotoninstoffwechsel), die sehr häufig zu verzeichnende rasche antidepressive Wirkung und die Bemerkung, dass es sich nicht um ein sedierendes oder gar suchtbildendes Medikament handelt, sind für die Patienten wichtige Informationen. Nach unseren Erfahrungen können durch die Vermittlung des Wissens, dass es sich um eine sehr spezifische, sozusagen „maßgeschneiderte“ Zusatzmedikation handelt, auch viele im Hinblick auf den Einsatz von Psychopharmaka eher sehr skeptische Patienten zu vertrauensvoller Kooperation ermuntert und vor allem überzeugt werden.

Auch Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen können im Verlauf einer Interferontherapie auftreten (Kraus et al., 2005d). Diese scheinen – im Gegensatz zur Depression – nicht grundsätzlich bzw. kurzfristig medikamentös behandelt werden zu können. Daher ist es auch in diesem Zusammenhang wichtig, den zeitlich begrenzten Charakter der Beschwerden zu

betonen und über entsprechende Erfahrungen mit anderen, schon mit Interferon alfa behandelten Patienten zu berichten. In Einzelfällen kann es dennoch vorkommen, dass im Zuge einer ergänzenden Behandlung mit Antidepressiva auch eine Abmilderung von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen erreicht wird. Bezüglich dieses Zusammenhangs liegen allerdings aktuell noch keine wissenschaftlich gesicherten Daten vor.

Die wichtigsten Ansätze zur Verbesserung einer patientenbezogenen Therapiecompliance ergeben sich oft aus der Beachtung von eigentlich „selbstverständlichen“ Vorgängen innerhalb der Arzt-Patienten-Interaktion, die jedoch im Alltag gelegentlich übersehen werden (**Tabelle 13.1**).

Einen weiteren compliancefördernden Faktor, der vor allem in Spezialambulanzen nicht immer sicherzustellen ist, stellt die kontinuierliche Betreuung durch einen Arzt dar. Zusätzlich sollte eine prinzipielle, auch kurzfristige Erreichbarkeit bei Problemen sichergestellt sein (in der Regel telefonisch ausreichend). Sowohl unter Kostengesichtspunkten als auch unter dem Aspekt der Therapiemotivation (gerade bei beeinträchtigenden Nebenwirkungen) ist die rasche Mitteilung der Laborergebnisse (Verlauf der Leberwerte, Verlauf der Viruslast) an den Patienten wichtig. Die Abbruchrate ist erfahrungsgemäß dann am höchsten, wenn der Patient über Wochen hinweg nicht erfährt, ob eine Fortsetzung der Therapie überhaupt sinnvoll ist (z.B. HCV-RNA-Test nach 4 bzw. 12 Wochen Therapiedauer). Diese Mitteilung ist auch insofern bedeutsam, als sich der Patient während der Therapie im Allgemeinen wesentlich schlechter fühlt als vor der Therapie und somit oft auf „positive Laborergebnisse“ angewiesen ist, um sich für eine Fortführung der Therapie selbst zu motivieren. Wir haben weiterhin die Erfahrung gemacht, dass die Rückmeldung von begleitenden Studienergebnissen das Interesse und die Motivation zur weiteren Behandlung steigern sowie das Arzt-Patienten-Verhältnis verbessern kann.

Mittlerweile existiert ein umfangreiches Hilfsangebot von Selbsthilfegruppen (sowohl real als auch „virtuell“ über das Internet), das im Vorfeld und während der Interferontherapie genutzt werden kann. Der Austausch mit anderen Betroffenen kann den Patienten durchaus offensiv angeboten werden. Es gibt jedoch persönlichkeitsbedingt Unterschiede zwischen den Patienten hinsichtlich des Wunsches, auf andere Hepatitis-Patienten zuzugehen, so dass auch hiervon nicht jeder Patient gleichermaßen profitiert. Etwas kritisch zu sehen ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass – vor allem in anonymen Foren im Internet – die Gefahr besteht, dass Patienten mit schlechten Therapieerfahrungen (z.B. Non-Responder oder Patienten mit besonders starken Nebenwirkungen) etwas überrepräsentiert sind. Im Rahmen

von Aufklärungsgesprächen kann hier den Patienten geholfen werden, über das Internet bezogene Informationen besser einzuschätzen.

### **Tabelle 13.1**

Compliancefördernde Maßnahmen in der Betreuung von Hepatitis-C-Patienten während einer Therapie mit Interferon alfa

---

#### **Compliancefördernde Maßnahmen von Seiten des behandelnden Arztes**

- “Mündlicher Behandlungsvertrag” bei Patienten mit fragwürdiger Compliance
  - Bewusst ausführliches Aufklärungsgespräch mit Rückfragen des Arztes, um zu überprüfen, ob die wichtigsten Inhalte und Zusammenhänge auch tatsächlich beim Patienten "angekommen" sind (Zeitplan, Ablauf der Therapie, mögliche Nebenwirkungen, welche Symptome während der Therapie können der IFN-Behandlung zugeordnet werden, welche nicht?)
  - Kontinuierliche Betreuung durch einen Arzt als festen Ansprechpartner
  - Während der Therapie möglichst durchgängige Erreichbarkeit des Betreuers (telefonisch)
  - Umgehende Rückmeldung von Laborergebnissen als wesentliches positives Behandlungsfeedback für den Hepatitis-C-Patienten
  - Baldiger Vorstellungstermin etwa 4 Wochen nach Einleitung der Therapie reduziert “frühe Abbruchraten”
-

### **13.3.5 Nebenwirkungsmanagement im Hinblick auf somatische Begleiterscheinungen der IFN-Therapie**

In Kapitel 6 dieser Dissertationsschrift wurde schon ausführlich dargelegt, dass Interferon alfa ein sehr breites Toxizitätsspektrum aufweist. Daher soll an dieser Stelle auch kurz auf den Umgang mit anderen, somatischen Nebenwirkungen (z.B. Hautprobleme, Schlafstörungen, Autoimmunphänomene) eingegangen werden. Selbstverständlich spielt es für die Therapiecompliance und letztendlich für den Behandlungserfolg einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion eine große Rolle, dass auch diejenigen Begleitsymptome für den Patienten erträglich gehalten werden, die nicht dem Bereich der Stimmungsverschlechterung bzw. der psychopathologischen Symptome zuzuordnen sind. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass für die Behandlung somatischer Symptome im Rahmen einer IFN-Therapie klare Richtlinien bestehen und hier in der Regel sehr gute therapeutische Optionen vorliegen. Beispiele hierfür sind Dosisanpassungen bzw. Therapiepausen bei hämatologischen Nebenwirkungen (Hämoglobinabfall, Thrombozytenabfall, Leukozytenabfall). Bei Nebenwirkungen, die die Schilddrüse betreffen, ist entsprechend die Gabe von L-Thyroxin (Hypothyreose) oder Thyreostatika bzw.  $\beta$ -Blocker (Hyperthyreose) angezeigt. Ebenso gibt es für hepatologische, renale, kardiale, endokrinologische, ophthalmologische und dermatologische Nebenwirkungen inzwischen klare Empfehlungen und Behandlungsstrategien, auf die an dieser Stelle nicht im Einzelnen eingegangen werden soll (Fried, 2002; Gölz, 2006).

### **13.4 Spezielle Maßnahmen für die Betreuung und Complianceförderung von Patienten mit Interferontherapie, die sich aktuell unter Drogen-Substitutionsbehandlung befinden**

Im Laufe der letzten Jahre hat sich bezüglich der Behandlungs- bzw. Einschlusskriterien für die Interferonbehandlung einiges im Sinne der Patienten entwickelt, so dass erfreulicherweise inzwischen auch nicht selten Patienten mit aktueller Drogensubstitutionsbehandlung einer Interferontherapie zugeführt werden können (Schäfer et al., 2003; Schäfer et al., 2004; Schäfer et al., submission 2007). Dies kann jedoch nur unter der Voraussetzung geschehen, dass bestimmte Rahmenbedingungen sowohl von Seiten der Ärzte als auch der Patienten eingehalten werden (**Tabelle 13.2**).

#### **Tabelle 13.2**

Interferontherapie bei Substitutionspatienten – Rahmenbedingungen und die Compliance fördernde Maßnahmen

- 
- Erfahrung des Arztes in Suchtmedizin bzw. Substitutionsbehandlung, Diagnostik psychiatrischer Komorbiditäten und Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion
  - Nach Möglichkeit vor Einleitung der Interferon-Therapie hepatologisches und psychiatrisches Konsil sowie Durchführung psychosozialer Diagnostik
  - Einschlusskriterien für die Therapiedurchführung: stabil eingestellte Substitution mit möglichst konstanter Erhaltungsdosis, psychosoziale Stabilität des Patienten, kein anhaltender Konsum von Alkohol oder Benzodiazepinen!
  - Bei Auftreten von entzugsähnlichen Beschwerden od. „Suchtdruck“: ggf. Anpassung der Dosierung des Substitutionsmedikamentes/flexibler Umgang mit der Dosierung
  - Bei starken Schlafstörungen evtl. Gabe des Substitutionsmittels zur Nacht bzw. Splitten der Tagesdosis, evtl. Wechsel des Substitutionsmittels, keine Gabe von Benzodiazepinen
- 

Idealerweise sollte der betreuende Arzt Erfahrungen in den unterschiedlichen Bereichen Substitutionsbehandlung, Diagnostik von psychiatrischen Erkrankungen und der Behandlung



der chronischen Hepatitis C aufweisen. Vor Beginn der antiviralen Therapie sind konsiliarische Untersuchungen (Hepatologe, Psychiater) sowie die Durchführung einer psychosozialen Diagnostik empfehlenswert. **Abbildung 13.1** zeigt in diesem Zusammenhang schematisch die aus unserer Sicht wünschenswerte Netzwerkstruktur für diese Therapiekonstellation.

Für die Interferontherapie sollten nur Patienten in Frage kommen, die sich in einer stabilen suchtmedizinischen Behandlungssituation befinden. Zu den entsprechenden Kriterien zählen vor allem eine gut eingestellte Substitution mit möglichst konstanter Erhaltungsdosis sowie ein stabiles psychosoziales Umfeld des Patienten. Nicht mit einer Interferon-Therapie vereinbar ist dagegen anhaltender Konsum von Alkohol oder Benzodiazepinen.

Über die bereits geschilderten compliancefördernden Maßnahmen hinaus ist bei Substitutionspatienten besonders der adäquate Umgang mit folgenden Therapie-assoziierten Schwierigkeiten von Bedeutung:

Bei Schlafstörungen sollte zunächst versucht werden, über so genannte schlafhygienische Maßnahmen (Schlafanamnese, Schlafberatung) eine Besserung zu erreichen. Darüber hinaus kann die Einnahme des Substitutionsmittels zur Nacht oder ein Splitten der Tagesdosis in Erwägung gezogen werden. Weitergehende, jedoch im Einzelfall gewissenhaft abzuwägende Maßnahmen wären eine maßvolle Anhebung der Dosierung des Substitutionsmedikaments, ein eventueller Wechsel des Substitutionsmittels oder eine spezifische medikamentöse Behandlung der Schlafstörungen (z. B. Phytotherapeutika, Chloralhydrat oder Amitriptylin). In jedem Falle ist auch in diesem Zusammenhang auf den Einsatz von Benzodiazepinen zu verzichten.

Treten im Verlauf der Interferontherapie verstärkter Suchtdruck oder entzugsähnliche Beschwerden auf, so ist ausführliche Aufklärung, eine Verlaufsbeobachtung und eventuell ein flexibler Umgang mit der Dosierung angezeigt (ggf. Anpassung der Substitutionsdosis nach ca. 10 Tagen).

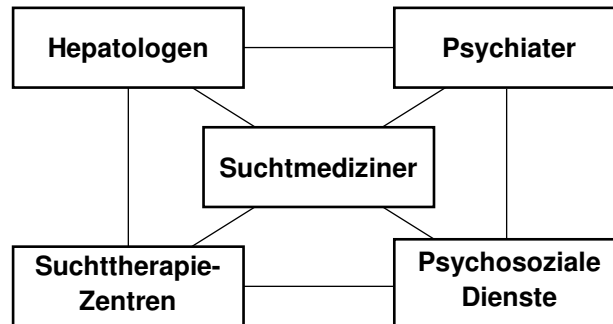
Schließlich ist noch ein organisatorischer Punkt zu nennen, der bei der antiviralen Therapie von substituierten Hepatitis-C-Patienten sehr wichtig ist. Bei stationärer Therapieeinleitung muss die ausreichende Versorgung des Patienten mit Substitutionsmedikamenten gewährleistet sein.

Auch für die Subgruppe der Patienten, die parallel zur antiviralen Therapie eine Drogen-Substitutionstherapie durchlaufen, gilt: Eine kontinuierliche, individuell gesteuerte Patientenbetreuung nach ausführlicher Aufklärung über möglicherweise auftretende Probleme

(mit Aufzeigen von Lösungsansätzen) ist der beste Garant für eine gute Therapiecompliance und -adhärenz während der antiviralen Therapie. Weiterhin können beide Behandlungen wechselseitig voneinander profitieren. Das Setting einer Substitutionsbehandlung ist geradezu ideal für die Durchführung einer antiviralen Therapie bei Suchtpatienten mit Hepatitis-C-Infektion (Schäfer et al., submission 2007).

**Abbildung 13.1**

Optimale Netzwerkstruktur bei der antiviralen Behandlung von Suchtpatienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (Quelle: eigenes Bildmaterial)



### **13.5 Fortführung des Gesamtprojektes – künftige Forschungsfelder: Inhaltliche und methodische Weiterentwicklung auf der Basis der bisherigen Untersuchungsergebnisse**

In diesem letzten Abschnitt der Gesamtdiskussion soll kurz umrissen werden, auf welchen Gebieten und mit welchen Methoden die Arbeit an dem Gesamtprojekt unserer Studiengruppe fortgesetzt werden soll. Hierbei sollen sowohl inhaltlich interessante und auf unseren früheren Ergebnissen basierende Fragestellungen aufgeworfen und angegangen werden als auch methodische Veränderungen und Verbesserungen vorgestellt werden, die in diese aktuell schon laufenden oder in Planung befindlichen Untersuchungen eingebaut werden.

#### **13.5.1 Erfassung HCV-assoziiertes psychopathologischer Symptome bzw. Belastungen ohne die Wirkung von Interferon alfa**

Auf die chronische HCV-Infektion wurde in der Vergangenheit immer wieder als „symptomlose Infektion“ (bzw. „silent infection“ im angelsächsischen Sprachraum) Bezug genommen, besonders im Zusammenhang mit Patienten, bei denen noch keine fortgeschrittene Lebererkrankung festzustellen war. Dies basierte vor allem auf der Erfahrung, dass HCV-Diagnosen in vielen Fällen Zufallsbefunde darstellten und Patienten bis zu diesem Zeitpunkt nicht über Krankheitssymptome oder Beschwerden geklagt hatten. In der Zwischenzeit wurde jedoch gezeigt, dass Hepatitis-C-Patienten in mehreren Bereichen signifikante Beeinträchtigungen aufweisen – und dies unabhängig vom Fortschreiten der eigentlichen Lebererkrankung (in Richtung Fibrose oder Zirrhose). Diese Beeinträchtigungen betreffen eine verminderte Lebensqualität (Foster et al., 1998), ein bedeutsames Ausmaß an psychischer Belastung aufgrund von z. B. Stigmatisierungserfahrungen (Schäfer et al., 2005), messbare neurokognitive Veränderungen auch außerhalb einer IFN-Therapie (Weissenborn et al., 2004; Weissenborn et al., 2006) und schließlich den auch im Rahmen dieser Dissertationsschrift schon ausführlich behandelten Bereich der erhöhten Prävalenzraten einer klinisch relevanten bzw. sogar Major Depression (Angelino et al., 2005; Hoofnagle et al., 2006; Kraus et al., 2000b).

Ein weiterer Aspekt, den wir in einer gerade laufenden Studie untersuchen, betrifft die spezielle Belastung bei HCV-infizierten Frauen. Ein Ergebnis aus einer jüngst veröffentlichten Studie war unter anderem, dass Stigmatisierungserfahrungen im

Zusammenhang mit der chronischen HCV-Infektion insbesondere von weiblichen Patienten berichtet werden (Schäfer et al., 2005). Daher evaluieren wir aktuell mit Hilfe von Fragebogen- und Interviewverfahren, ob und in welchem Ausmaß sich geschlechterspezifische Belastungsfaktoren identifizieren lassen. So stellt sich etwa die Frage, ob es z.B. eher „frauenspezifische“ Ängste unter den HCV-Infizierten hinsichtlich Partnerschaft, Sexualität oder einer möglichen Ansteckung der Kinder gibt. Eine die Datenakquisition betreffende methodische Neuerung ist in diesem Zusammenhang ebenfalls zu erwähnen. Um adäquate Fallzahlen – trotz der Tatsache, dass hier keine männlichen Patienten in die Untersuchung einbezogen sind – zu erreichen, führen wir diese Studie multizentrisch durch (Kooperation mit Kliniken in Frankfurt a.M. und Dresden).

### **13.5.2 Bereich der Erfassung der Interferon-induzierten Depression und anderer psychopathologischer Symptome**

Die Erfassung der depressiven Symptomatik, die durch die Interferonbehandlung ausgelöst wird, soll in ihrer ausschließlich deskriptiven Form in unserer Gruppe nicht weiter verfolgt werden. Die wesentlichen Ergebnisse und Eckdaten sind mittlerweile bekannt. Was in diesem Zusammenhang noch fehlt, ist ein standardisiertes Screening-Verfahren für die Erfassung IFN-assoziiierter Depression, das auch von Nicht-Psychiatern oder -Psychologen routinemäßig und ökonomisch eingesetzt werden kann. Es herrscht mittlerweile weitestgehend Konsens darüber, dass es im Sinne eines adäquaten Nebenwirkungsmanagements notwendig ist, die depressive Symptomatik im Verlaufe der antiviralen Therapie zu überwachen. Einige Anregungen zu diesem Bereich haben wir bereits in unserer Übersichtsarbeit zur Erfassung der Zytokin-assoziierten Depression dargelegt. Dies ist ein Forschungsgebiet, das man interdisziplinär und unter Einbeziehung mehrerer Zentren angehen sollte.

Ein weiterer Bereich, der nach unserer Auffassung noch zusätzlicher Forschung bedarf, ist der der IFN-assoziierten kognitiven Störungen. Hierzu gibt es zwar mittlerweile schon einige wenige publizierte Arbeiten, unter anderem auch von unserer Arbeitsgruppe (Kraus et al., 2005d), jedoch ist hier vor allem der Langzeitverlauf noch nicht ausreichend untersucht. Es ist mittlerweile bekannt, dass Interferon alfa teilweise zu starken Einschränkungen im Bereich von Aufmerksamkeitsleistungen und des Arbeitsgedächtnisses führen kann, die nach bisherigen Erkenntnissen – vergleichbar mit der depressiven Symptomatik, aber kaum mit ihr assoziiert – interindividuell sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein können und nach Beendigung der antiviralen Therapie reversibel sind (Kraus et al., 2005d). Ein weiterer

Aspekt betrifft den Einfluss der HCV-Infektion ohne IFN-Wirkung unter der Fragestellung, ob es bereits vor Therapiebeginn Einschränkungen (Foster et al., 1998; Weissenborn et al., 2004; Weissenborn et al., 2006) gibt, die dann nach erfolgreicher antiviraler Therapie (SVR, Viruselimination) reversibel sind. Weiterhin stellt sich die Frage, ob beispielsweise das emotionale Befinden und auch neurokognitive Parameter bei Therapierespondern im Langzeitverlauf signifikant besser sind als vor Beginn der IFN-Behandlung (unter Berücksichtigung der Kovariaten „Progression der Lebererkrankung“). Die Beantwortung dieser wissenschaftlichen Fragestellungen ist von großer Relevanz für die klinische Praxis. Würde sich herausstellen, dass eine erfolgreiche Virus-Eradikation nicht nur im Hinblick auf die eigentliche Lebererkrankung von Bedeutung ist, sondern auch für eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, des emotionalen Befindens und neurokognitiver Parameter sorgen kann, müsste die grundsätzliche Frage der Therapie-Indikation nochmals überdacht und diese insgesamt weiter gefasst werden.

### **13.5.3 Prädiktion der IFN-induzierten Depression – Hinzuziehung molekularbiologischer bzw. -genetischer Variablen**

Es herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass die Identifizierung von zuverlässigen prätherapeutischen Prädiktoren für das Auftreten einer IFN-induzierten Depression eine sehr wichtige und vor allem praxisrelevante Aufgabe darstellt. Könnte man schon vor Beginn der antiviralen Behandlung entsprechende Risikopatienten identifizieren, so hätte man die Möglichkeit, diese Patienten während der Behandlung intensiver zu betreuen bzw. in dieser Subgruppe von vornherein die Therapie mit einer medikamentös-antidepressiven Prophylaxe zu beginnen. Eine solche Strategie wäre wohl optimal im Hinblick auf die Verringerung von Abbruchraten und Therapieversagern auf der einen Seite und die Minimierung von potentiellen Nebenwirkungen einer antidepressiven Medikation auf der anderen. Man sollte in diesem Zusammenhang immer vor Augen haben, dass eine generelle SSRI-Prophylaxe bei mehr als der Hälfte der mit IFN behandelten HCV-Patienten eine unnötige antidepressive Medikation mit zusätzlichem Nebenwirkungsrisiko und auch zusätzlichen Kosten bedeuten würde.

Bislang sind jedoch solche Prädiktoren in der gewünschten Qualität noch nicht in Sicht. Einige Autoren (Raison et al., 2005) berichten von einer mäßigen Assoziation der IFN-induzierten Depression mit prätherapeutisch erhobenen Depressionswerten vor Behandlungsbeginn und einem gewissen aufklärenden Beitrag früherer Episoden einer Major

Depression (MDD). Dieser Zusammenhang wird jedoch nicht einheitlich berichtet und ist auch in der bislang vorgestellten Form nicht dazu geeignet, eine insgesamt verbesserte Behandlungsstrategie abzuleiten.

Wie bereits angedeutet, haben viele Erklärungsmodelle zur IFN-induzierten Depression die Schwäche, dass sie nicht imstande sind, die enorme interindividuelle Variabilität (Kraus et al., 2003; Schäfer et al., 2007, in press) der IFN-Wirkung zu erklären. Man kann sich zwar mittlerweile ein Bild davon machen, auf welchen Wegen das Interferon möglicherweise zu psychopathologischen Symptomen, also auch der Depression, führt (Angriffspunkte: hormonelles System, serotonerges System, sekundäre Zytokine und auch als Reaktion auf andere, belastende IFN-induzierte Nebenwirkungen). Das Erstaunliche ist aber, dass Interferon alfa eben nur bei einem Teil der Patienten zu starken depressiven Symptomen führt, während die Mehrheit der Patienten entweder von solchen Symptomen überhaupt nicht oder nur in weitaus geringerem Ausmaß betroffen ist (Kraus et al., 2003; Angelino et al., 2005; Schäfer et al., 2007, in press). Die bisherigen Erklärungsmodelle basieren auf einem einfachen Ursache-Wirkungs-Prinzip, demzufolge vergleichbare Interferon-Dosierungen bei vergleichbaren Behandlungsdauern auch bei der Mehrzahl der HCV-Patienten zu ähnlicher depressiver Symptomatik führen müssten – genau dies wird jedoch *nicht* beobachtet.

Vor diesem Hintergrund haben wir uns dazu entschlossen, zusätzliche molekularbiologische bzw. -genetische Parameter mit in die Betrachtung einzubeziehen und bereits entsprechende prospektive Längsschnittstudien auf den Weg gebracht. Der Grundgedanke besteht darin, dass wir nach molekulargenetischen Merkmalen suchen, die zum einen potentiell relevant für die Depressionsentstehung oder -aufrechterhaltung im beschriebenen Kontext sind und deren verschiedene Ausprägungen innerhalb der Population der HCV-Patienten so verteilt sind, dass ein relevanter Zusammenhang mit dem Auftreten und Ausmaß der IFN-induzierten Depression denkbar ist. Wir erhoffen uns hiervon einen Beitrag sowohl zur weiteren Aufklärung des möglichen Wirkmechanismus der IFN-induzierten Depression als auch zur Identifizierung geeigneter Prädiktorvariablen. Wir konzentrieren uns in diesem Zusammenhang vor allem auf zwei Bereiche:

1. Genetische Polymorphismen: Aufgrund des bisherigen Wissens über die Interferonwirkungen und auch die Effektivität einer antidepressiven Behandlung mit SSRIs in diesem Kontext wählten wir als „Prädiktorkandidaten“ funktionale genetische Variationen („Polymorphismen“), die den Serotoninstoffwechsel beeinflussen und schon in

früheren Studien mit einem erhöhten Depressionsrisiko in Zusammenhang gebracht wurden (Beispiel: Genetische Variation des Serotonin<sub>1A</sub>-Rezeptors [so genannter „*HTR1A* (C-1019G) Polymorphismus“]). Erste vielversprechende Ergebnisse deuten bereits an, dass Forschungsbemühungen in diese Richtung einen erheblichen Fortschritt im Hinblick auf die Entwicklung „gezielter SSRI-Prophylaxestrategien“ für ausgewählte Risikopatienten bedeuten könnten. Man hätte also somit ein eindeutig zu identifizierendes, unveränderliches Merkmal zur Verfügung, das bereits vor Beginn der IFN-Therapie als Entscheidungshilfe für die Entwicklung der weiteren genauen Behandlungsstrategie herangezogen werden kann (Kraus et al., 2007).

2. Kinetik bzw. Verlauf der peripheren Serotoninspiegel in den Blutplättchen: Hier handelt es sich, von der Methodik her betrachtet, um einen Ansatz, der am ehesten mit der Vorhersage der SVR durch die frühe Viruskinetik (siehe Kapitel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion) vergleichbar ist. Wir untersuchen derzeit, ob der frühe Verlauf der peripher gemessenen Serotoninspiegel eine Vorhersagekraft hinsichtlich einer im weiteren Verlauf der antiviralen Behandlung entwickelten depressiven Störung oder Symptomatik hat. Hier hätte man zwar keinen „klassischen prätherapeutischen“ Prädiktor zur Verfügung, könnte aber doch schon relativ früh während des Behandlungsverlaufs Aussagen zum individuellen Depressionsrisiko des Patienten machen. Hierzu liegen allerdings im Moment noch keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

#### **13.5.4 Behandlung der IFN-induzierten Depression**

Auch zum Bereich der medikamentös-antidepressiven Behandlung der IFN-assoziierten Depression gibt es vor dem Hintergrund der bisherigen Resultate noch Forschungsbedarf. In den bislang vorliegenden Studien wurde eindrucksvoll demonstriert, dass selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer („SSRIs“) in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einer eindrucksvollen Besserung der depressiven Symptomatik und damit zu verringerten Abbruchraten und insgesamt zu gesteigerten SVR-Raten führen (Angelino et al., 2005; Fried, 2002; Hoofnagle et al., 2006; Kraus et al., 2002). Systematische Untersuchungen zur Optimierung der Anwendung der antidepressiven Medikation (bzgl. Wirkstoff und Dosierung) gibt es bislang noch nicht, könnten aber zur weiteren Verbesserung des Gesamtkonzeptes der Behandlung der chronischen Hepatitis C beitragen. Bislang gibt es nur eher allgemeine Auswahlkriterien aufgrund von Medikamenteneigenschaften, die schon

länger bekannt, aber nicht als spezifisch für den Einsatz in der Gruppe der HCV-infizierten und mit Interferon alfa behandelten Patienten anzusehen sind (**Tabelle 13.3**).

### **Tabelle 13.3**

Kriterien für die Auswahl von Antidepressiva bei der Behandlung IFN-induzierter Depression (Quelle: Zusammenstellung aus der eigenen Arbeitsgruppe)

<b>Fluoxetin</b>	→	<b>stimulierend, bei Patienten mit Antriebsstörung</b>
<b>Paroxetin</b>	→	<b>sedierend, appetitanregend, für aggressive Patienten</b>
<b>Sertralin</b>	→	<b>stimulierend, bei Patienten mit Antriebsstörung</b>
<b>Citalopram/ Escitalopram</b>	→	<b>für ältere Patienten und Patienten mit schwerer Leberfibrose bzw. -zirrhose</b>
<b>Mirtazapin (eventl. in Kombination mit SSRI)</b>	→	<b>Schlafstörungen als führendes Symptom neben Depression</b>

Weiterhin ist in diesem Zusammenhang die methodische Frage bislang ungeklärt, ob der beobachtete antidepressive Effekt ausschließlich oder überwiegend auf die Zusatzmedikation zurückzuführen ist oder etwa eine Erhöhung der Terminfrequenz im Krisenfall und die vermehrte Zuwendung im Rahmen von Studien eine signifikante Rolle (Placebo-Wirkung) spielen. Diese Frage ist nur mit dem Ansatz einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Längsschnittstudie zu klären, welche bislang so noch nicht durchgeführt oder zumindest noch nicht publiziert wurde. Wir haben uns dies in unserer Forschungsgruppe zur Aufgabe gemacht und an einem Kollektiv von 100 HCV-Patienten prospektiv die Wirkungen von Citalopram (SSRI) und Placebo verglichen. Die Studienergebnisse werden in nächster Zukunft vorliegen und sollen in Kürze publiziert werden. So viel sei an dieser Stelle schon erwähnt: Die überlegene Wirkung der Verum- im Vergleich zur Placebomedikation hat sich in beeindruckender Weise gezeigt. Aufgrund von vorläufigen Analysen einer Teilstichprobe musste sogar noch während der laufenden Studie die Randomisierung aus ethischen Gründen zu Gunsten der sofortigen Citalopram-Medikation für alle Patienten mit IFN-induzierter Depression aufgehoben werden.

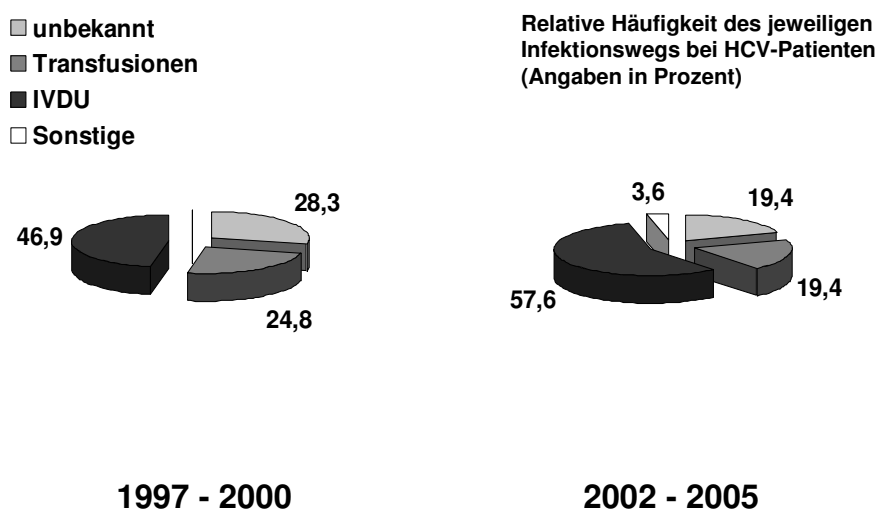


### 13.5.5 Substitutionspatienten, Hepatitis-C-Infektion und Interferontherapie

Mittlerweile ist der größte Teil der HCV-Neuinfektionen auf Drogenabusus zurückzuführen. Besonders seit der routinemäßigen Einführung sehr sensitiver und zuverlässiger Anti-HCV-Screeningtests ist der Infektionsweg über Bluttransfusionen bzw. die Gabe von Blutprodukten für die Ansteckung mit dem Hepatitis-C-Virus von nachrangiger Bedeutung. In der Praxis der klinischen, routinemäßigen Versorgung von HCV-Patienten ist es mittlerweile so, dass der größte Teil der Patienten, die sich mit einem positiven Befund vorstellen, das Virus über Drogengebrauch akquiriert haben. Es gibt jedoch noch einen beträchtlichen Prozentsatz an Patienten (Neuvorstellungen), die sich die Infektion über kontaminierte Blutkonserven vor 1991/1992 zugezogen haben. Auch in unserem eigenen Krankengut (**Abbildung 13.2**) zeigt sich diese Entwicklung über die letzten Jahre.

#### Abbildung 13.2

Entwicklung der Verteilung der HCV-Akquisitionsmodi 1997-2005 an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg im Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie (Zunahme der Bedeutung der Akquisition über intravenösen Drogenkonsum; Quelle: Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe)

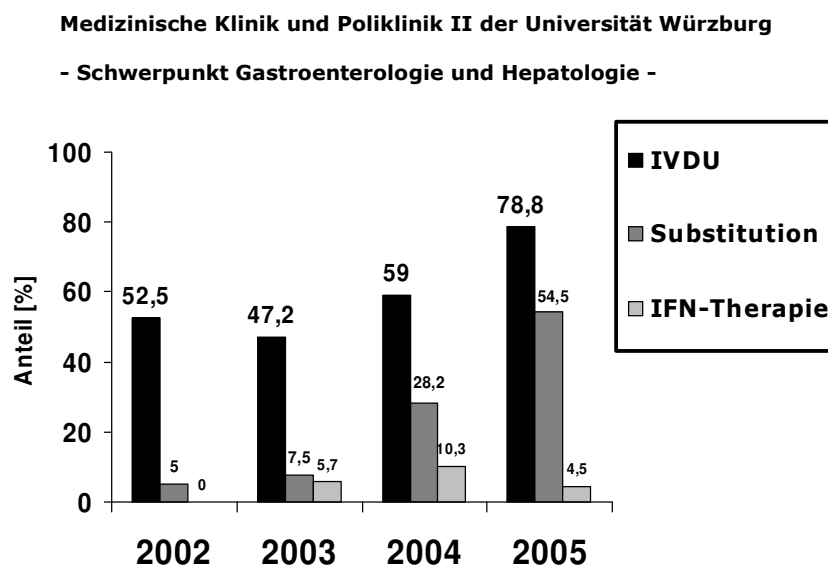


Hinzu kommt, dass aufgrund neuester Forschungsergebnisse auch vermehrt Patienten nicht nur mit einer „Suchtvergangenheit“, sondern auch mit aktueller, stabiler Drogen-Substitutionsbehandlung (v. a. Methadon oder Buprenorphin) für die Durchführung einer antiviralen, Interferon-basierten Therapie in Betracht kommen (Schäfer et al., submission 2007). Speziell für dieses Kollektiv gibt es allerdings bislang nur sehr wenige prospektive Daten mit ausreichendem Stichprobenumfang, die eine Aussage über die Effektivität und Verträglichkeit der antiviralen Therapie zulassen würden. Da wir in Würzburg in den letzten Jahren vermehrt selbst Substitutionspatienten bei definierten Voraussetzungen und in interdisziplinärer Betreuung (Internist – Suchtmediziner – Psychiater) einer antiviralen Behandlung zugeführt haben (siehe **Abbildung 13.3**), sind für die nähere Zukunft auch prospektive Längsschnittstudien zur Verträglichkeit der Interferontherapie und zum Therapiemanagement bei diesem Patientenkollektiv vorgesehen.

### Abbildung 13.3

Entwicklung des Anteils von Patienten mit Drogenvorgeschichte und Substitutionstherapie am Gesamtkollektiv der HCV-Patienten, die in den vergangenen Jahren an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg in der Studienambulanz vorstellig wurden (Quelle: unveröffentlichte Daten aus der eigenen Arbeitsgruppe).

### IFN-Therapie bei substituierten Hepatitis-C-Patienten



### 13.6 Literatur

- Angelino AF, Treisman GJ (2005). Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *International Review of Psychiatry* 17: 471-476.
- Asnis GM, De La Garza R, 2nd (2006). Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: A review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *Journal of Clinical Gastroenterology* 40: 322-335.
- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. (2001). Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Research* 105: 45-55.
- Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, et al. (2005). Thyroid and adrenal axis in major depression: A controlled study in outpatients. *European Journal of Endocrinology* 152: 185-191.
- Budziszewska B, Siwanowicz J, Przegalinski E (1994). The effect of chronic treatment with antidepressant drugs on the corticosteroid receptor levels in the rat hippocampus. *Polish Journal of Pharmacology* 46: 147-152.
- Cai W, Khaoustov VI, Xie Q, Pan T, Le W, Yoffe B (2005). Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *Journal of Hepatology* 42: 880-887.
- Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH (2003). Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *American Journal of Psychiatry* 160: 1342-1345.
- Davis GL, Lindsay KL (2005). Treatment of chronic hepatitis C infection: One step at a time. *Lancet Infectious Diseases* 5: 524-526.
- Depino A, Ferrari C, Pott Godoy MC, Tarelli R, Pitossi FJ (2005). Differential effects of interleukin-1beta on neurotoxicity, cytokine induction and glial reaction in specific brain regions. *Journal of Neuroimmunology* 168: 96-110.
- el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L (2002). Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 123: 476-482.

- Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD (2001). Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 358: 38-39.
- Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2004). Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *Journal of Virology* 78: 5170-5183.
- Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, et al. (2005). A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS* 19 Suppl 3: S53-S63.
- Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC (2006). Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 18: 333-338.
- Foster GR, Goldin RD, Thomas HC (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 27: 209-212.
- Fried MW (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36: S237-244.
- Fried MW (2005). Treatment of HCV – an update. Presentation at the DDW Meeting, Digestive Disease Week, Chicago.
- Gleason OC, Yates WR (1999). Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* 40: 510-512.
- Gözl J (2006). HCV-Therapie bei IDU: Widerstände – Auswahl – Praxis, 15 Kongress der DGS, Berlin.
- Gormley GJ, Lowy MT, Reder AT, Hospelhorn VD, Antel JP, Meltzer HY (1985). Glucocorticoid receptors in depression: Relationship to the dexamethasone suppression test. *American Journal of Psychiatry* 142: 1278-1284.
- Hartgers C, Van den Hoek JA, Coutinho RA, Van der Pligt J (1992). Psychopathology, stress and HIV-risk injecting behaviour among drug users. *British Journal of Addiction* 87: 857-865.
- Herrmann C, Buss U, Snaith RP (1995). HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Bern: Huber.
- Hoofnagle JH, Seeff LB (2006). Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine* 355: 2444-2451.

- Hutton HE, Treisman GJ, Hunt WR, et al. (2001). HIV risk behaviors and their relationship to posttraumatic stress disorder among women prisoners. *Psychiatric Services* 52: 508-513.
- Joffe RT (2002). Should thyroid replacement therapy be considered for patients with treatment-refractory depression? *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 27: 80.
- Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, Yoshida K, Shimizu T (2000). Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *European Neuropsychopharmacology* 10: 129-132.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Scheurlen M, Csef H (2000a). [Locus of control, interpersonal problems and therapy compliance in patients with chronic hepatitis C virus infection]. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, Psychopathologie, Psychotherapie* 48: 302-320.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H (2000b). Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 41: 377-384.
- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mork H, Scheurlen M (2001a). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: Associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Digestive Diseases and Sciences* 46: 2060-2065.
- Kraus MR, Schäfer A, Scheurlen M (2001b). Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *New England Journal of Medicine* 345: 375-376.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2002). Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 16: 1091-1099.
- Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 64: 708-714.
- Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M (2005a). Prophylactic SSRI during interferon alfa re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 96-100.
- Kraus MR, Schäfer A, Bentink T, et al. (2005b). Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: Interferon-induced functional androgen deficiency or depression? *Journal of Endocrinology* 185: 345-352.

- Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005c). Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology* 11: 1769-1774.
- Kraus MR, Schäfer A, Wissmann S, Reimer P, Scheurlen M (2005d). Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 77: 90-100.
- Kraus MR, Al-Taie O, Schäfer A, Pfersdorff M, Lesch KP, Scheurlen M (2007). Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 132: 1279-1286.
- Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP (1997). Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Digestive Diseases and Sciences* 42: 186-191.
- Loftis JM, Hauser P (2004). The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *Journal of Affective Disorders* 82: 175-190.
- Loftis JM, Wall JM, Linardatos E, Benvenga S, Hauser P (2004b). A quantitative assessment of depression and thyroid dysfunction secondary to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C. *Journal of Endocrinological Investigation* 27: RC16-RC20.
- Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP (1995). Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *Journal of Hepatology* 22: 364-369.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *New England Journal of Medicine* 339: 1485-1492.
- Morrill AC, Ickovics JR, Golubchikov VV, Beren SE, Rodin J (1996). Safer sex: Social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 64: 819-828.
- Neumeister A, Wood S, Bonne O, et al. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry* 57: 935-937.
- Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. (2002). Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: Evidence of replication. *Journal of Virology* 76: 600-608.
- Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, et al. (2005). Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: Prevalence and prediction. *Journal of Clinical Psychiatry* 66: 41-48.

- Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, et al. (2005). The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. *Journal of Viral Hepatitis* 12: 91-95.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA Journal of the American Medical Association* 264: 2511-2518.
- Schäfer A, Scheurlen M, Felten M, Kraus MR (2005). Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 17: 1387-1394.
- Schäfer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR (2007, in press). Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*.
- Schäfer A, Kraus MR, Siegert J, Wittchen HU. (submission 2007). Psychopathological changes and quality of life in HCV opioid dependent patients during maintenance treatment.
- Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. (2003). Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 37: 443-451.
- Schäfer M, Heinz A, Backmund M (2004). Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: Time to change the rules? *Addiction* 99: 1167-1175.
- Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, Cooksley WG (2000). Sertraline treatment of interferon-alfa-induced depressive disorder. *Medical Journal of Australia* 173: 359-361.
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. (2003). Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 52: 425-432.
- Song C, Lin A, Bonaccorso S, et al. (1998). The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *Journal of Affective Disorders* 49: 211-219.
- van West D, Maes M (1999). Activation of the inflammatory response system: A new look at the etiopathogenesis of major depression. *Neuroendocrinology Letters* 20: 11-17.

Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, et al. (2006). Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 55: 1624-1630.

Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, et al. (2004). Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Hepatology* 41: 845-851.

Whalley LJ, Borthwick N, Copolov D, Dick H, Christie JE, Fink G (1986). Glucocorticoid receptors and depression. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)* 292: 859-861.



---

## 14. Zusammenfassung

Die chronische Hepatitis-C-Infektion stellt heutzutage global ein wesentliches Gesundheitsproblem sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch insbesondere für bestimmte Risikogruppen dar. Langfristig kann eine solche chronische Virusinfektion bei unbehandelten Patienten zur Leberzirrhose und im weiteren Verlauf bis hin zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms führen. Illustriert wird diese Bedeutung der Erkrankung in der westlichen Welt weiterhin durch die Tatsache, dass Folgekomplikationen der chronischen HCV-Infektion mittlerweile die Hauptindikation für die Durchführung von orthotopen Lebertransplantationen darstellen.

Die einzige Behandlungsoption mit der Aussicht auf eine dauerhafte Viruselimination besteht in modernen Kombinationstherapien, die als unverzichtbaren Bestandteil das Zytokin Interferon alfa enthalten. Wesentliche Merkmale solch moderner aktueller Behandlungsschemata sind – neben dem äußerst positiven Aspekt inzwischen sehr hoher Ansprechraten – eine Behandlungsdauer zwischen 24 und 48 Wochen, hohe Therapiekosten, und – für die Patienten oftmals besonders belastend – ein Nebenwirkungsprofil, das sowohl somatische als auch psychische bzw. psychopathologische Symptome umfassen kann.

Während der Forschungsschwerpunkt anderer Studiengruppen in diesem Bereich über die letzten Jahre die Fortentwicklung und Optimierung der antiviralen Medikamente und ihrer Dosierung betraf, widmete sich unsere Arbeitsgruppe seit dem Jahr 1998 der systematischen Erforschung des besagten Nebenwirkungsspektrums. Insbesondere die IFN-induzierte Depression, ihre Behandlung sowie insgesamt das Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion standen seither im Fokus unserer Forschungsbemühungen.

Wesentliche Erkenntnisse in Bezug auf das Auftreten psychopathologischer, insbesondere depressiver Symptome waren:

- Bereits ohne Einfluss des Zytokins Interferon alfa bestehen starke Krankheits-assoziierte psychische bzw. psychosoziale Belastungen der Patienten, die sich etwa in einem erhöhten Depressionsrisiko ausdrücken. Die erhobenen Depressionsscores stehen mit der Erkrankungsdauer und den individuell bestehenden Erfolgsaussichten einer Interferontherapie in einem signifikanten Zusammenhang.
- Prospektive Erfassungen der Auftretenshäufigkeit klinisch relevanter Depressionen ergeben Inzidenzraten von etwa 30 %.

- Im Jahre 2001 erfolgte in Deutschland die Umstellung der verwendeten Formulierung des Medikaments von standardmäßig gentechnisch hergestelltem Interferon alfa auf die pegylierte Variante (Peginterferon alfa). Dies brachte der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen und auch unseren eigenen Ergebnissen zufolge – trotz anders lautender Ankündigungen im Vorfeld – keine objektivierbare Verbesserung der Verträglichkeit im Hinblick auf die psychopathologischen Nebenwirkungssymptome.
- Ein rechtzeitiges Erkennen der entsprechenden Symptome vorausgesetzt, ist die antidepressive Behandlung der IFN-assoziierten Depression mit Hilfe von selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren sehr effektiv und sicher möglich. Nach unseren Ergebnissen ist daher bei entsprechendem psychometrischen Monitoring von einer generellen SSRI-Prophylaxe aller mit Interferon alfa behandelten HCV-Patienten abzusehen. Lediglich bei definierten Risikopatienten (z. B. Auftreten einer IFN-induzierten Depression in der Vorgeschichte) sollte die IFN-Behandlung mit einer zusätzlichen antidepressiven Sekundärprophylaxe gestartet werden.
- Nach unseren Analysen auf der Grundlage der COBRA-Datenbank beeinflussen sich bei opiatabhängigen HCV-Patienten eine Substitutionstherapie (mit Methadon oder Buprenorphin) und eine antivirale IFN-Therapie gegenseitig nicht negativ.

Aus den oben aufgeführten Ergebnissen und zusätzlichen klinischen Erfahrungen mit der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion an der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg ergaben sich wichtige und zum großen Teil bei uns bereits in die Routinebetreuung integrierte Maßnahmen und Richtlinien für eine Optimierung des Nebenwirkungsmanagements im Verlauf einer Kombinationstherapie mit Interferon alfa und Ribavirin. Die wesentlichen Punkte sollen an dieser Stelle zusammengefasst werden:

- Engmaschiges psychometrisches Monitoring aller HCV-Patienten im Verlaufe einer durchgeführten antiviralen Therapie. Bewährt hat sich in diesem Zusammenhang vor allem die HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale. Es handelt sich um ein ökonomisch einsetzbares Verfahren, das zudem auf die Erhebung körperlicher Symptome im Rahmen der Depressionserfassung verzichtet.
- Bei besonderer Indikation sollte eine SSRI-Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden (IFN-induzierte Depression im Rahmen von früheren Behandlungen) – ansonsten

ist eine entsprechende SSRI-Intervention *nach* Einsetzen einer klinisch relevanten Depression bzw. auch Major Depression vollkommen ausreichend.

- Als Ergänzung soll in diesem Zusammenhang noch die sehr wichtige Erkenntnis aufgeführt werden, dass auch für die meisten somatischen Nebenwirkungen einer IFN-Behandlung die Möglichkeit besteht, medikamentös gegenzusteuern und eine Fortsetzung der antiviralen Behandlung sicherzustellen. Dies war jedoch nicht Hauptgegenstand der im Rahmen dieser Dissertationsschrift vorgestellten Studien.
- Ausführliche Aufklärung, enger Arzt-Patienten-Kontakt während der Therapie sowie die Betreuung durch einen Arzt bzw. festen Ansprechpartner während der bis zu einem Jahr dauernden Therapie sind wichtige Eckpunkte optimaler Rahmenbedingungen für eine solche antivirale Behandlung.

Die potentiellen Akquisitionsmodi der parenteral übertragbaren Hepatitis-C-Infektion sind, wie weiter oben bereits berichtet, vielfältig (z.B. Bluttransfusionen, i.v. Drogenkonsum, Nadelstichverletzungen im medizinischen Arbeitsbereich, Piercings/Tätowierungen).

Im Laufe der vergangenen Jahre rückte besonders die Subgruppe der Patienten mit Suchterkrankung – sowohl was die wissenschaftliche Arbeit als auch die routinemäßige antivirale Behandlung im klinischen Alltag betrifft – immer mehr in den Fokus. In dieser Hinsicht hat in den vergangenen Jahren ein Umdenkprozess stattgefunden: Insgesamt wird die Therapieindikation für eine interferonbasierte Behandlung der Hepatitis-C-Infektion etwas weiter gefasst und es wurden auch Patientengruppen einer Therapie zugeführt, die noch vor einiger Zeit strikt von einer Behandlung ausgeschlossen wurden.

Daher soll an dieser Stelle nochmals gesondert auf die Subgruppe der Hepatitis-C-Patienten mit Suchterkrankung bzw. Opiatabhängigkeit eingegangen werden. Die wichtigsten Ergebnisse zu diesem Bereich entstammen in erster Linie der zuletzt vorgestellten Studie, die sich mit der Auswertung eines Teilaspektes der COBRA-Studie befasste.

- Auch in der Subgruppe der Patienten mit einer Drogenvorgeschichte und aktueller Opiatabhängigkeit können unter Beachtung gewisser Voraussetzungen und Rahmenbedingungen teilweise beachtliche Erfolgsquoten im Sinne eines bleibenden virologischen Ansprechens erreicht werden.
- Die Auswertung der COBRA-Studie hat gezeigt, dass sich eine Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin oder Methadon und eine Interferon-basierte antivirale Behandlung nicht notwendigerweise gegenseitig ausschließen oder beeinträchtigen.

- Es hat sich sowohl aufgrund eigener klinischer Erfahrungen als auch basierend auf den Resultaten z.B. der COBRA-Studie herausgestellt, dass das spezielle Setting einer kontinuierlichen und stabilen Drogensubstitutions-Behandlung (in Kombination mit einem effektiven Nebenwirkungsmanagement) geradezu ideal für die Durchführung einer antiviralen Interferontherapie bei mit HCV infizierten Suchtpatienten ist.

## **15. Anhang**

**Aufgeführte Unterlagen und Dokumente im Anhang:**

- **Psychometrische Erhebungsinstrumente**, die in den eigenen Untersuchungen verwendet wurden

Hospital Anxiety and Depression Scale – **HADS**; Symptom-Checkliste 90 Items Revised – **SCL-90-R**; Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung – **FKV**; Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme – Kurzform **IIP-C**; Das State-Trait-Angstinventar – **STAI**

- Erhebungsbogen zu sozialen bzw. **soziodemographischen** Angaben der Patienten
- Wortlaut des standardisierten Interviews zur **Arzt-Patienten-Interaktion**

Hospital Anxiety and Depression Scale – **HADS** (Deutsche Version)



## FRAGEN ZU IHREM ALLGEMEINEN BEFINDEN

Abschließend beantworten Sie bitte noch einige Fragen zu Ihrem allgemeinen und seelischen Befinden. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

**Ich fühle mich angespannt oder überreizt**

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

**Ich kann mich heute noch so freuen wie früher**

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

**Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte**

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

**Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen**

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

**Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf**

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

**Ich fühle mich glücklich**

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

**Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen**

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

**Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst**

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

**Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend**

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

**Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren**

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

**Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein**

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

**Ich blicke mit Freude in die Zukunft**

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

**Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand**

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

**Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen**

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

A:

D:

Symptom-Checkliste 90 Items Revised **SCL-90-R** (Deutsche Version)

<b>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...</b>	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
1. Kopfschmerzen .....	0	1	2	3	4
2. Nervosität oder innerem Zittern .....	0	1	2	3	4
3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen .....	0	1	2	3	4
4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen .....	0	1	2	3	4
5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität .....	0	1	2	3	4
6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen .....	0	1	2	3	4
7. der Idee, dass irgendjemand Macht über Ihre Gedanken hat .....	0	1	2	3	4
8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind .....	0	1	2	3	4
9. Gedächtnisschwierigkeiten .....	0	1	2	3	4
10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit .....	0	1	2	3	4
11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein .....	0	1	2	3	4
12. Herz- und Brustschmerzen .....	0	1	2	3	4
13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße .....	0	1	2	3	4
14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken .....	0	1	2	3	4
15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen .....	0	1	2	3	4
16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört .....	0	1	2	3	4
17. Zittern .....	0	1	2	3	4
18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann .....	0	1	2	3	4
19. schlechtem Appetit .....	0	1	2	3	4
20. Neigung zum Weinen .....	0	1	2	3	4
21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht .....	0	1	2	3	4
22. der Befürchtung erappt oder erwischt zu werden .....	0	1	2	3	4
23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund .....	0	1	2	3	4
24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren .....	0	1	2	3	4
25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen .....	0	1	2	3	4
26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge .....	0	1	2	3	4
27. Kreuzschmerzen .....	0	1	2	3	4
28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen .....	0	1	2	3	4
29. Einsamkeitsgefühlen .....	0	1	2	3	4
30. Schwermut .....	0	1	2	3	4

<b>Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...</b>	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen .....	0	1	2	3	4
32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren .....	0	1	2	3	4
33. Furchtsamkeit .....	0	1	2	3	4
34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen .....	0	1	2	3	4
35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen .....	0	1	2	3	4
36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind .....	0	1	2	3	4
37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können .....	0	1	2	3	4
38. der Notwendigkeit, alles langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist .....	0	1	2	3	4
39. Herzklopfen oder Herzjagen .....	0	1	2	3	4
40. Übelkeit oder Magenverstimmung .....	0	1	2	3	4
41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen .....	0	1	2	3	4
42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen) .....	0	1	2	3	4
43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden .....	0	1	2	3	4
44. Einschlafschwierigkeiten .....	0	1	2	3	4
45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun .....	0	1	2	3	4
46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden .....	0	1	2	3	4
47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug .....	0	1	2	3	4
48. Schwierigkeiten beim Atmen .....	0	1	2	3	4
49. Hitzewallungen oder Kälteschauern .....	0	1	2	3	4
50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden .....	0	1	2	3	4
51. Leere im Kopf .....	0	1	2	3	4
52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen .....	0	1	2	3	4
53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben .....	0	1	2	3	4
54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft .....	0	1	2	3	4
55. Konzentrationsschwierigkeiten .....	0	1	2	3	4
56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen .....	0	1	2	3	4
57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein .....	0	1	2	3	4
58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen .....	0	1	2	3	4
59. Gedanken an den Tod und ans Sterben .....	0	1	2	3	4
60. dem Drang, sich zu überessen .....	0	1	2	3	4

**Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...**

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
61. einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden .....	0	1	2	3	4
62. dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind .....	0	1	2	3	4
63. dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen .....	0	1	2	3	4
64. frühem Erwachen am Morgen .....	0	1	2	3	4
65. zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen .....	0	1	2	3	4
66. unruhigem oder gestörtem Schlaf .....	0	1	2	3	4
67. dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern .....	0	1	2	3	4
68. Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen .....	0	1	2	3	4
69. starker Befangenheit im Umgang mit anderen .....	0	1	2	3	4
70. Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino .....	0	1	2	3	4
71. einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist .....	0	1	2	3	4
72. Schreck- und Panikanfällen .....	0	1	2	3	4
73. Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit .....	0	1	2	3	4
74. der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten	0	1	2	3	4
75. Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden .....	0	1	2	3	4
76. mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere .....	0	1	2	3	4
77. Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind .....	0	1	2	3	4
78. so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können .....	0	1	2	3	4
79. dem Gefühl, wertlos zu sein .....	0	1	2	3	4
80. dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird .....	0	1	2	3	4
81. dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen .....	0	1	2	3	4
82. der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen .....	0	1	2	3	4
83. dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzten, wenn Sie es zulassen würden .....	0	1	2	3	4
84. sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind .....	0	1	2	3	4
85. dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten .....	0	1	2	3	4
86. schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen .....	0	1	2	3	4
87. dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist .....	0	1	2	3	4
88. dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können .....	0	1	2	3	4
89. Schuldgefühlen .....	0	1	2	3	4
90. dem Gedanken, dass irgendetwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist .....	0	1	2	3	4

Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung **FKV**

# Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung

# FKV-LIS SE

Bitte kreuzen Sie für **jeden** der folgenden Begriffe an, wie stark er für Ihre in der Instruktion beschriebene Situation zutrifft.

gar nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr stark
-----------	-------	-------------	----------	------------

1. Informationen über Erkrankung und Behandlung suchen
2. Nicht-wahrhaben-Wollen des Geschehenen
3. Herunterspielen der Bedeutung und Tragweite
4. Wunschdenken und Tagträumen nachhängen
5. Sich selbst die Schuld geben
6. Andere verantwortlich machen
7. Aktive Anstrengungen zur Lösung der Probleme unternehmen
8. Einen Plan machen und danach handeln
9. Ungeduldig und gereizt auf andere reagieren
10. Gefühle nach außen zeigen
11. Gefühle unterdrücken, Selbstbeherrschung
12. Stimmungsverbesserung durch Alkohol oder Beruhigungsmittel suchen
13. Sich mehr gönnen
14. Sich vornehmen intensiver zu leben
15. Entschlossen gegen die Krankheit ankämpfen
16. Sich selbst bemitleiden
17. Sich selbst Mut machen
18. Erfolge und Selbstbestätigung suchen
19. Sich abzulenken versuchen
20. Abstand zu gewinnen versuchen
21. Die Krankheit als Schicksal annehmen
22. Ins Grübeln kommen
23. Trost im religiösen Glauben suchen
24. Versuch, in der Krankheit einen Sinn zu sehen
25. Sich damit trösten, dass es andere noch schlimmer getroffen hat
26. Mit dem Schicksal hadern
27. Genau den ärztlichen Rat befolgen
28. Vertrauen in die Ärzte setzen
29. Den Ärzten misstrauen, die Diagnose überprüfen lassen, andere Ärzte aufsuchen
30. Anderen Gutes tun wollen
31. Galgenhumor entwickeln
32. Hilfe anderer in Anspruch nehmen
33. Sich gerne umsorgen lassen
34. Sich von anderen Menschen zurückziehen
35. Sich auf frühere Erfahrungen mit ähnlichen Schicksalsschlägen besinnen

1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5
1	2	3	4	5

Was hat Ihnen **am meisten geholfen**, um damit fertig zu werden?

Bitte tragen Sie die Nummern der entsprechenden Begriffe ein (nach der Reihenfolge ihrer Bedeutung für Sie persönlich, d.h. auf Platz 1 das, was Ihnen am meisten geholfen hat, usw.):

1. Nr.                    2. Nr.                    3. Nr.    - 291 -

Inventar zur Erfassung Interpersonaler Probleme **IIP-C** (Deutsche Version, Kurzform)



**Teil I. Die nachstehenden Aspekte können im Umgang mit anderen schwierig sein.**

**Es fällt mir schwer...**

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
1. anderen Menschen zu vertrauen .....	0	1	2	3	4
2. anderen gegenüber „Nein“ zu sagen .....	0	1	2	3	4
3. mich Gruppen anzuschließen .....	0	1	2	3	4
4. bestimmte Dinge für mich zu behalten .....	0	1	2	3	4
5. andere wissen zu lassen, was ich will .....	0	1	2	3	4
6. jemandem zu sagen, dass er mich nicht weiter belästigen soll .....	0	1	2	3	4
7. mich fremden Menschen vorzustellen .....	0	1	2	3	4
8. andere mit anstehenden Problemen zu konfrontieren .....	0	1	2	3	4
9. mich gegenüber jemand anderem zu Behaupten .....	0	1	2	3	4
10. andere wissen zu lassen, dass ich wütend bin .....	0	1	2	3	4
11. eine langfristige Verpflichtung gegenüber anderen einzugehen .....	0	1	2	3	4
12. jemandem gegenüber die „Chef-Rolle“ einzunehmen .....	0	1	2	3	4
13. anderen gegenüber aggressiv zu sein, wenn es die Lage erfordert .....	0	1	2	3	4
14. mit anderen etwas zu unternehmen .....	0	1	2	3	4
15. anderen Menschen meine Zuneigung zu zeigen .....	0	1	2	3	4
16. mit anderen zurechtzukommen.....	0	1	2	3	4
17. die Ansichten eines anderen zu verstehen .....	0	1	2	3	4
18. meine Gefühle anderen gegenüber frei heraus zu äußern .....	0	1	2	3	4
19. wenn nötig, standfest zu sein .....	0	1	2	3	4
20. ein Gefühl von Liebe für jemanden zu empfinden .....	0	1	2	3	4
21. anderen Grenzen zu setzen .....	0	1	2	3	4

**Es fällt mir schwer...**

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
22. jemandem in seinen Lebenszielen zu unterstützen .....	0	1	2	3	4
23. mich anderen nahe zu fühlen .....	0	1	2	3	4
24. mich wirklich um die Probleme anderer zu kümmern .....	0	1	2	3	4
25. mich mit jemand anderem zu streiten .....	0	1	2	3	4
26. alleine zu sein .....	0	1	2	3	4
27. jemandem ein Geschenk zu machen .....	0	1	2	3	4
28. mir auch gegenüber den Menschen Ärger zu gestatten, die ich mag .....	0	1	2	3	4
29. die Bedürfnisse eines anderen über meine eigenen zu stellen .....	0	1	2	3	4
30. mich aus den Angelegenheiten anderer herauszuhalten .....	0	1	2	3	4
31. Anweisungen von Personen entgegenzunehmen, die mir vorgesetzt sind .....	0	1	2	3	4
32. mich über das Glück eines anderen Menschen zu freuen .....	0	1	2	3	4
33. andere zu bitten, mit mir etwas zu unternehmen .....	0	1	2	3	4
34. mich über andere zu ärgern .....	0	1	2	3	4
35. mich zu öffnen und meine Gefühle jemand anderem mitzuteilen .....	0	1	2	3	4
36. jemand anderem zu verzeihen, nachdem ich ärgerlich war .....	0	1	2	3	4
37. mein eigenes Wohlergehen nicht aus dem Auge zu verlieren, wenn jemand anderes in Not ist .....	0	1	2	3	4
38. fest und bestimmt zu bleiben, ohne mich darum zu kümmern, ob ich die Gefühle anderer verletze .....	0	1	2	3	4
39. selbstbewusst zu sein, wenn ich mit anderen zusammen bin .....	0	1	2	3	4

**Teil II. Die nachstehenden Aspekte kann man im Übermaß tun.**

	nicht	wenig	mittelmäßig	ziemlich	sehr
40. Ich streite mich zuviel mit anderen .....	0	1	2	3	4
41. Ich fühle mich zu sehr für die Lösung der Probleme anderer verantwortlich .....	0	1	2	3	4
42. Ich lasse mich zu leicht von anderen überreden .....	0	1	2	3	4
43. Ich öffne mich anderen zu sehr .....	0	1	2	3	4
44. Ich bin zu unabhängig .....	0	1	2	3	4
45. Ich bin gegenüber anderen zu aggressiv .....	0	1	2	3	4
46. Ich bemühe mich zu sehr, anderen zu gefallen .....	0	1	2	3	4
47. Ich spiele zu oft den Clown .....	0	1	2	3	4
48. Ich lege zuviel Wert darauf, beachtet zu werden .....	0	1	2	3	4
49. Ich vertraue anderen nicht .....	0	1	2	3	4
50. Ich bin zu sehr darauf aus, andere zu kontrollieren .....	0	1	2	3	4
51. Ich stelle zu oft die Bedürfnisse anderer über meine eigenen	0	1	2	3	4
52. Ich versuche zu sehr, andere zu verändern .....	0	1	2	3	4
53. Ich bin zu leichtgläubig .....	0	1	2	3	4
54. Ich bin anderen gegenüber zu großzügig .....	0	1	2	3	4
55. Ich habe vor anderen zuviel Angst .....	0	1	2	3	4
56. Ich bin anderen gegenüber zu misstrauisch .....	0	1	2	3	4
57. Ich beeinflusse andere zu sehr, um zu bekommen, was ich will	0	1	2	3	4
58. Ich erzähle anderen zu oft persönliche Dinge .....	0	1	2	3	4
59. Ich streite zu oft mit anderen .....	0	1	2	3	4
60. Ich halte mir andere zu sehr auf Distanz .....	0	1	2	3	4
61. Ich lasse mich von anderen zu sehr ausnutzen .....	0	1	2	3	4
62. Ich bin vor anderen Menschen zu verlegen .....	0	1	2	3	4
63. Die Not eines anderen Menschen berührt mich zu sehr .....	0	1	2	3	4
64. Ich möchte mich zu sehr an anderen rächen .....	0	1	2	3	4

Das State-Trait-Angstinventar **STAI** (Deutsche Version)

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI-G Form X 1

**Anleitung:** Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt**, d.h. **in diesem Moment**, fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.  
Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die Ihren **augenblicklichen** Gefühlszustand am besten beschreibt.

		überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1.	Ich bin ruhig .....	1	2	3	4
2.	Ich fühle mich geborgen .....	1	2	3	4
3.	Ich fühle mich angespannt .....	1	2	3	4
4.	Ich bin bekümmert .....	1	2	3	4
5.	Ich bin gelöst .....	1	2	3	4
6.	Ich bin aufgeregt .....	1	2	3	4
7.	Ich bin besorgt, dass etwas schiefgehen könnte .....	1	2	3	4
8.	Ich fühle mich ausgeruht .....	1	2	3	4
9.	Ich bin beunruhigt .....	1	2	3	4
10.	Ich fühle mich wohl .....	1	2	3	4
11.	Ich fühle mich selbstsicher .....	1	2	3	4
12.	Ich bin nervös .....	1	2	3	4
13.	Ich bin zappelig .....	1	2	3	4
14.	Ich bin verkrampft .....	1	2	3	4
15.	Ich bin entspannt .....	1	2	3	4
16.	Ich bin zufrieden .....	1	2	3	4
17.	Ich bin besorgt .....	1	2	3	4
18.	Ich bin überreizt .....	1	2	3	4
19.	Ich bin froh .....	1	2	3	4
20.	Ich bin vergnügt .....	1	2	3	4

## Fragebogen zur Selbstbeschreibung

## STAI-G Form X 2

**Anleitung:** Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich **im Allgemeinen** fühlen.

	fast nie	manchmal	oft	fast immer
21. Ich bin vergnügt .....	1	2	3	4
22. Ich werde schnell müde .....	1	2	3	4
23. Mir ist zum Weinen zumute .....	1	2	3	4
24. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten .....	1	2	3	4
25. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann .....	1	2	3	4
26. Ich fühle mich ausgeruht .....	1	2	3	4
27. Ich bin ruhig und gelassen .....	1	2	3	4
28. Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
29. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge .....	1	2	3	4
30. Ich bin glücklich .....	1	2	3	4
31. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen .....	1	2	3	4
32. Mir fehlt es an Selbstvertrauen .....	1	2	3	4
33. Ich fühle mich geborgen .....	1	2	3	4
34. Ich mache mir Sorgen über ein mögliches Missgeschick .....	1	2	3	4
35. Ich fühle mich niedergeschlagen .....	1	2	3	4
36. Ich bin zufrieden .....	1	2	3	4
37. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich .....	1	2	3	4
38. Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann .....	1	2	3	4
39. Ich bin ausgeglichen .....	1	2	3	4
40. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke .....	1	2	3	4

Erhebungsbogen zu sozialen bzw. **soziodemographischen** Angaben der Patienten

Abschließend bitten wir Sie noch um einige **Angaben zu sozialen Daten:**

Ihr Alter: .... Jahre

Ihr Geschlecht: männlich  weiblich

Ihr **Familienstand:**

ledig

verheiratet

getrennt lebend / geschieden

verwitwet

Haben Sie derzeit eine **feste Partnerschaft?**

ja

nein

**Leben Sie**

allein?

mit Ihrem/r Partner/in

mit Ihren Eltern?

in einer Wohngemeinschaft

Wie viele **Kinder** haben Sie? .....

**Schulbildung:**

Volksschule / Grundschule

Realschule

Gymnasium



**Sind Sie...?**

- berufstätig
- arbeitslos
- Schüler(in)/Student(in)
- Auszubildende/r
- Hausfrau/Hausmann
- Rentner/-in
- Teilnehmer/in an Reha-Maßnahme
- Sonstiges

**Beruf:** .....

**Berufliche Stellung**

- Arbeiter(in)
- Facharbeiter/in)
- Angestellte(r)
- Beamte(r)
- Leitender Angestellte(r)/Beamte(r)
- selbständig

Standardisiertes Interview zur Untersuchung der **Arzt-Patienten-Beziehung**

(selbst erstelltes Interview zu den Themenbereichen Offenheit, Mitteilungsverhalten in Bezug auf den positiven HCV-Status und Stigmatisierungserfahrungen)

**Standardisiertes Interview: Arzt-Patienten-Interaktion**

Datum:

Name, Vorname:

geboren am:

Patientencode:

**1. Primärdiagnose? .....**

(auch Hepatitis non-A non-B)

**2. Infektionsmodus** (falls bekannt):

- 0) Transfusion
- 1) i.v. Drogen
- 2) Arbeit
- 3) andere

**3. Genotyp**

**4.1. Leberhistologie** (aus der Erinnerung des Patienten)

- 0) Hepatitis
- 1) Fibrose
- 2) Zirrhose

**4.2. HAI-Score** (Grad der Leberentzündung)

**5. Behandlungsstatus** zum Zeitpunkt der Befragung/ Studienteilnahme:

- 0) naiv
- 1) aktuell unter Therapie
- 2) Therapieversager
- 3) Responder

**6.1. Hat die Patientin, der Patient schon eine dritte Person infiziert?**

0=nein; 1=ja

**6.2. Bestehen Ängste hinsichtlich einer möglichen oder stattgefundenen Übertragung? Falls ja, welcher Art?**

0=nein; 1=ja

**7. Arztkontakte seit Primärdiagnose**

**7.1 Free Recall**

**7.2 Kontakte zu Fachärzten im Einzelnen**

			<b>Gründe für die Mitteilung der Diagnose</b>			
	Anzahl der besuchten Ärzte	Anzahl der Ärzte, denen die Diagnose CHC mitgeteilt wurde	selbstverständlich	Fairness	Mitteilung durch überweis. Arzt	Anamnesebogen
Zahnarzt			0	1	2	3
Frauenarzt			0	1	2	3
Chirurg			0	1	2	3
Orthopäde			0	1	2	3
Hautarzt			0	1	2	3
Internist			0	1	2	3
Augenarzt			0	1	2	3
Urologe			0	1	2	3
Allgemeinmediziner			0	1	2	3
Radiologe			0	1	2	3
HNO			0	1	2	3
Psychiater			0	1	2	3
Rehamed.			0	1	2	3
andere			0	1	2	3

**7.3 Ursache für das Verschweigen der Diagnose (falls zutreffend)**

	Angst vor Diskriminierung, Stigmatisierung	Zweifel in Bezug auf Schweigepflicht	Empfohlenes Verhalten	schlechte Vorerfahrungen	Arzt ist ausreichend geschützt	Vergessen	Angst vor Ablehnung der Behandlung
Zahnarzt	0	1	2	3	4	5	6
Frauenarzt	0	1	2	3	4	5	6
Chirurg	0	1	2	3	4	5	6
Orthopäde	0	1	2	3	4	5	6
Hautarzt	0	1	2	3	4	5	6
Internist	0	1	2	3	4	5	6
Augenarzt	0	1	2	3	4	5	6
Urologe	0	1	2	3	4	5	6
Hausarzt	0	1	2	3	4	5	6
Radiologe	0	1	2	3	4	5	6
HNO	0	1	2	3	4	5	6
Psychiater	0	1	2	3	4	5	6
Rehamed.	0	1	2	3	4	5	6
andere	0	1	2	3	4	5	6

**7.4 Wie wurde der Patient nach Mitteilung der Diagnose behandelt?**

	wie immer	Ablehnung der Behandlung	Änderung geplanter Massnahmen	Überweisung an Kollegen	Übervorsichtiges Vorgehen	Ablehnung spüren lassen	Schwierigkeiten mit Personal	Besonders positive Erfahrungen (Art)
Zahnarzt	0	1	2	3	4	5	6	
Frauenarzt	0	1	2	3	4	5	6	
Chirurg	0	1	2	3	4	5	6	
Orthopäde	0	1	2	3	4	5	6	
Hautarzt	0	1	2	3	4	5	6	
Internist	0	1	2	3	4	5	6	
Augenarzt	0	1	2	3	4	5	6	
Urologe	0	1	2	3	4	5	6	
Hausarzt	0	1	2	3	4	5	6	
Radiologe	0	1	2	3	4	5	6	
HNO	0	1	2	3	4	5	6	
Psychiater	0	1	2	3	4	5	6	
Rehamed.	0	1	2	3	4	5	6	
andere	0	1	2	3	4	5	6	

**7.5 Aus welchem Grund wurde die Behandlung abgelehnt / an einen Kollegen überwiesen?**

	Angst vor einer Ansteckung	Schlecht informiert über CHC-Infektion	Zum Schutz des Personals	Andere Gründe (Hygiene etc.)
Zahnarzt	0	1	2	
Frauenarzt	0	1	2	
Chirurg	0	1	2	
Orthopäde	0	1	2	
Hautarzt	0	1	2	
Internist	0	1	2	
Augenarzt	0	1	2	
Urologe	0	1	2	
Hausarzt	0	1	2	
Radiologe	0	1	2	
HNO	0	1	2	
Psychiater	0	1	2	
Rehamed.	0	1	2	
andere	0	1	2	



**8. Offenheit der Patienten hinsichtlich anderer Bezugspersonen**

	Wer weiß von der Erkrankung?		Wer weiß von der Therapie?	
	nein	ja	nein	ja
(Ehe-)Partner	0	1	0	1
Kinder	0	1	0	1
Verwandte	0	1	0	1
Freunde	0	1	0	1
Mitarbeiter	0	1	0	1

**9. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Offenheit mit Ärzten und der Offenheit mit Bekannten?**

0=nein; 1=ja

Falls ja, welcher Art?

**10. Werden Sie die Diagnose (chronische Hepatitis C) in Zukunft Ihren Ärzten mitteilen?**

0=nein; 1=ja

**10.1 Falls ja, aus welchem Grund?**

- 0= Wegen der Ansteckungsgefahr
- 1= Nur bei Blutkontakt
- 2= Aus Prinzip immer
- 3= Nur wenn danach gefragt wird

**10.2 Falls nein, aus welchem Grund?**

- 0= Wegen schlechter Vorerfahrungen
- 1= Angst vor Diskriminierung
- 2= Privatsphäre
- 3= Angst vor Behandlungsablehnung
- 4= nein, aber drängen auf Vorsichtsmassnahmen
- 5= Arzt ist selber für Vorsichtsmassnahmen zuständig

Gibt es andere Gründe, falls ja welche?

**10.3 Würden sie den Infektionsmodus mitteilen?**

- 0= nein ; 1= ja

**10.4 Falls nein, aus welchem Grund?**

- 0= Patient will keinen Drogenabusus angeben
- 1= Angst vor Diskriminierung
- 2= Wahrung der Privatsphäre

**Versicherung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Arne Schäfer