

HCV-Therapie bei psychiatrischen Begleiterkrankungen

Wien, 5. Juni 2009

Priv. Doz. Dr. med. M. Schäfer^{1,2}

¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin

² Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin, Kliniken Essen-Mitte

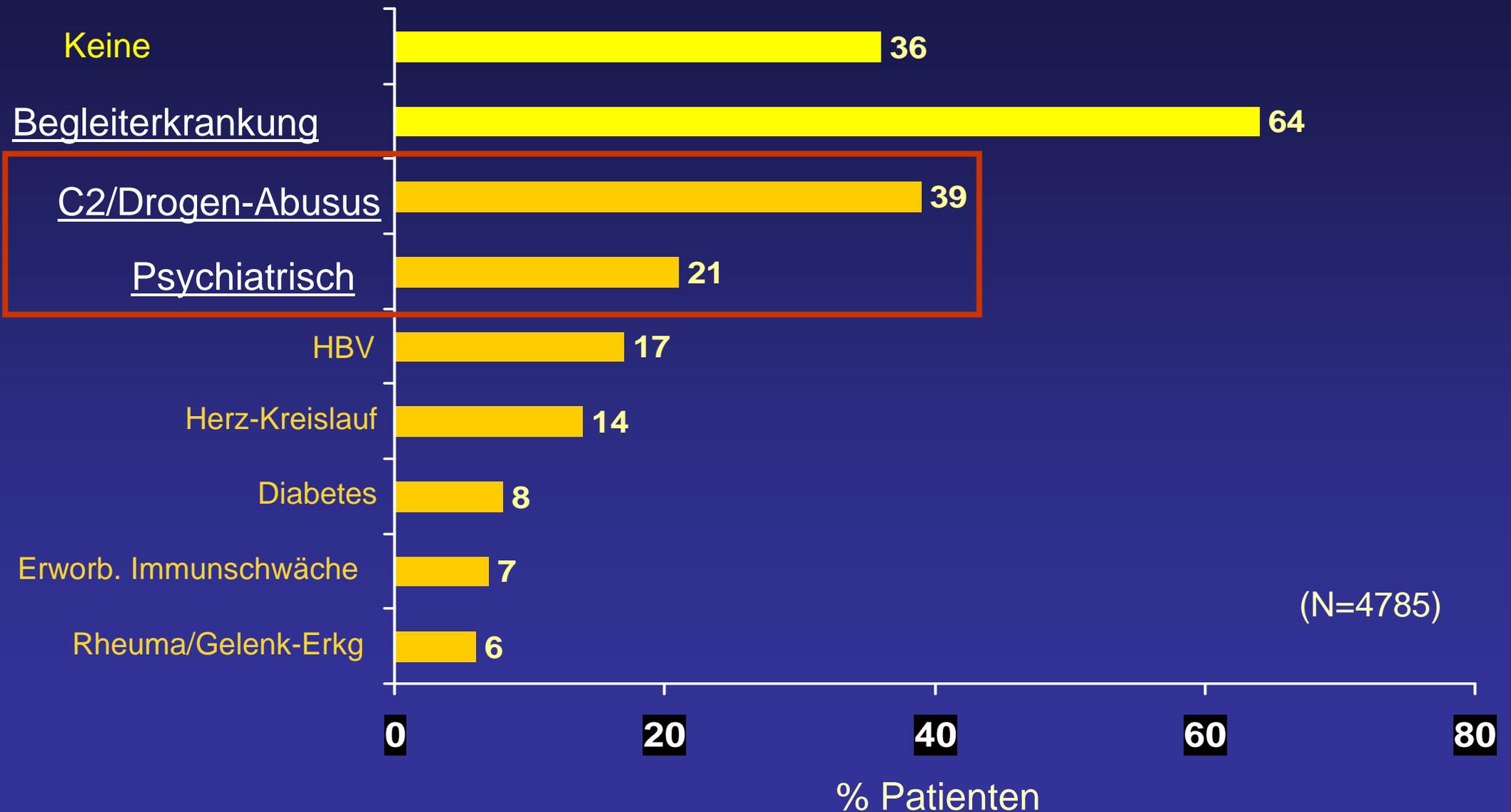


Wodurch entstehen psychische Probleme bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion?

- Psychiatrische Symptome durch die HCV-Infektion
- Psychiatrische Symptome durch die Interferontherapie
- Vorbestehende psychische Erkrankungen

Begleiterkrankungen bei chr. Hepatitis C (HCV)

(Zehnter E et al. Hepatology 2004; 40: 393A)



Psychiatrische Komorbidität bei Patienten in Substitutionstherapie in Deutschland (COBRA Studie)

| Psychiatrische Komorbidität (n=2694) | Häufigkeit in % |
|---|-----------------|
| Depressive Störungen | 45,7 |
| Persönlichkeitsstörungen | 26,1 |
| Schizophrenie/Psychotische Stör. | 3,2 |
| Bipolare Störungen | 1,6 |
| Angststörungen | 21,3 |
| Akute und chronische Stresserkrankungen | 12,5 |
| Demenzielle Störungen | 1,7% |
| Somatoforme Störungen | 9,0% |
| Schlafstörungen | 23,3% |
| Andere psychiatrische Störungen | 4,5% |

Wittchen HU, Apelt SM, Soyka M, Gastpar M, Backmund M, Götz J, Kraus MR, Tretter F, Schäfer M, Siebert J, Scherbaum N, Rehm J, Bühringer G. Drug and Alcohol Dependence 2008; 5:245-257

Absolute oder relative Kontraindikationen nach Leitlinien bis 2004

Absolut:

- aktiver Drogenkonsum
- aktuelle psychische Erkrankungen

Relativ:

- Substitutionstherapie
- Depressionen in der Vorgeschichte

Patienten mit Drogenabhängigkeit und/oder psychischen Störungen: Gründe für Nichtbehandlung

- **Reinfektionsrisiko**
- **Erhöhte Rate an psychiatrischen Nebenwirkungen**
- **Alkoholmißbrauch**
- **Schwieriger Umgang, schlechte Führbarkeit**
- **Schlechte Compliance**
- **Fehlende interdisziplinäre Konzepte**
- **Kosten-Nutzen-Relation**

Schaefer & Berg 2005 Sucht 51:103-115; Schaefer et al. Addiction 2004 99:1167-1175;
Backmund et al. Hepatology 2001 34:188-193; Edlin et al. N Engl J Med 2001 345: 211-215

Behandlung und Therapieausschluß bei Drogenabhängigen

- 1,1% von 1360 HCV-infizierten Drogenabhängigen in Vancouver erhielten zw. 2000 und 2004 eine antivirale Therapie¹
- 3,7% der HCV infizierten substituierten Patienten in Deutschland erhielten eine antivirale Therapie (COBRA-Studie)²

¹ Grebely et al. J Viral Hepatitis. 2009 16:352-8;

² Schaefer M, Kraus, Wittchen et al., in Vorbereitung

Psychiatrische Erkrankung und Depressionsrisiko während der antiviralen Therapie mit IFN α

TABLE 1. SCORES ON PSYCHOPATHOLOGIC RATING SCALES AT BASE LINE AND DURING INTERFERON ALFA THERAPY IN PATIENTS WITH A PREEXISTING PSYCHIATRIC DIAGNOSIS AND IN PATIENTS WITHOUT SUCH A DIAGNOSIS.*

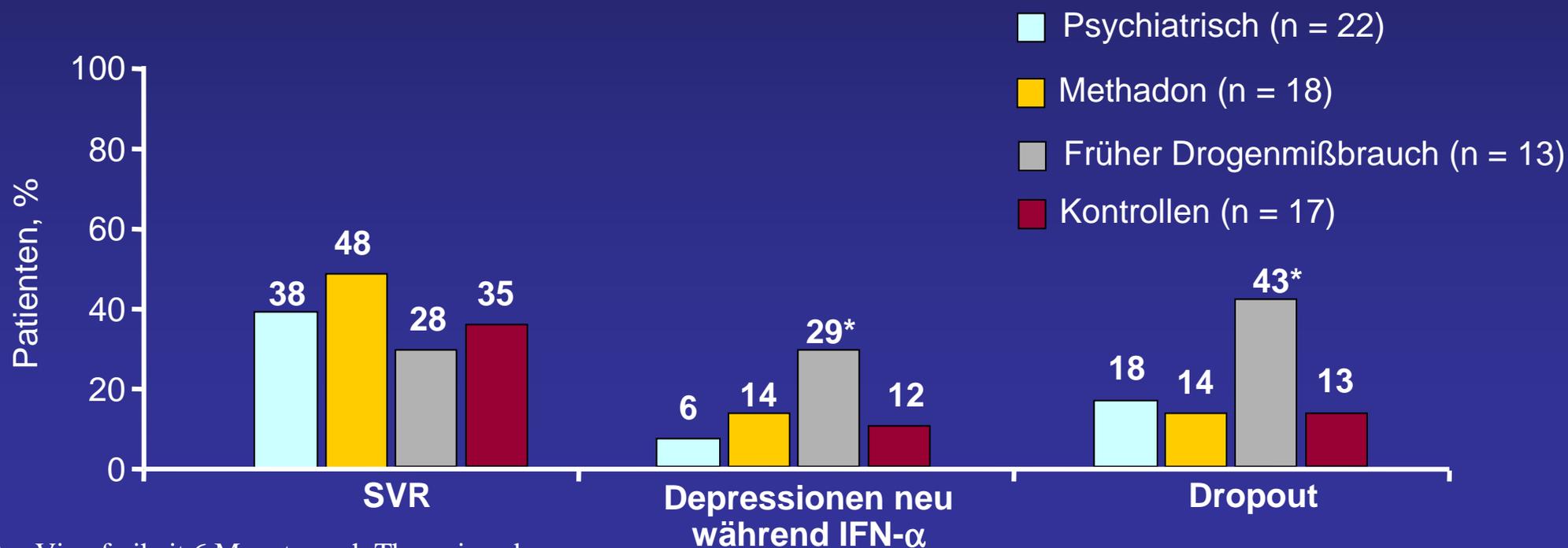
| TEST | PATIENTS WITH PREEXISTING PSYCHIATRIC DIAGNOSIS (N=25) | PATIENTS WITH NO PSYCHIATRIC DIAGNOSIS (N=35) | DIFFERENCE IN GROUP MEANS (95% CI) | t-TEST OR F VALUE | P VALUE |
|---|--|--|--|--------------------------|---------|
| | mean \pm SD | | | | |
| At base line | | | | | |
| Hamilton Depression Rating Scale | 7.1 \pm 5.1 | 3.9 \pm 3.4 | 3.2 (1.0 to 5.4) | t ₅₇ =2.9 | 0.006 |
| Beck Depression Inventory | 7.2 \pm 8.6 | 2.6 \pm 3.4 | 4.6 (1.4 to 7.8) | t ₅₇ =2.9 | 0.006 |
| Spielberger State-Trait Anxiety Inventory | | | | | |
| State anxiety | 41.7 \pm 10.2 | 35.2 \pm 8.4 | 6.5 (1.7 to 11.4) | t ₅₇ =2.7 | 0.009 |
| Trait anxiety | 38.6 \pm 10.2 | 30.2 \pm 6.8 | 8.4 (3.9 to 12.8) | t ₅₇ =3.8 | <0.001 |
| During therapy | | | | | |
| Hamilton Depression Rating Scale | 12.0 \pm 5.6 | 9.3 \pm 5.3 | 0.6 (-2.1 to 3.3)† | F _{1,56} =0.22 | 0.64 |
| Beck Depression Inventory | 10.4 \pm 9.4 | 6.0 \pm 6.5 | 0.8 (-2.8 to 4.4)† | F _{1,56} =0.20 | 0.66 |
| Spielberger State-Trait Anxiety Inventory | | | | | |
| State anxiety | 46.5 \pm 11.7 | 40.5 \pm 10.8 | 1.6 (-3.7 to 6.9)† | F _{1,56} =0.37 | 0.55 |
| Trait anxiety | 42.8 \pm 12.2 | 36.1 \pm 10.2 | -0.2 (-5.4 to 5.0)† | F _{1,56} =0.008 | 0.93 |

*Student's t-test and analysis of covariance were used to obtain 95 percent confidence intervals (CIs) and to evaluate the null hypothesis. On each scale, higher scores indicate a greater severity of symptoms.

†The estimated difference in group means was adjusted for base-line values.

Therapieansprechen, Depressionen und Haltequote bei Patienten mit Sucht- oder psychischen Erkrankungen vs. Kontrollen

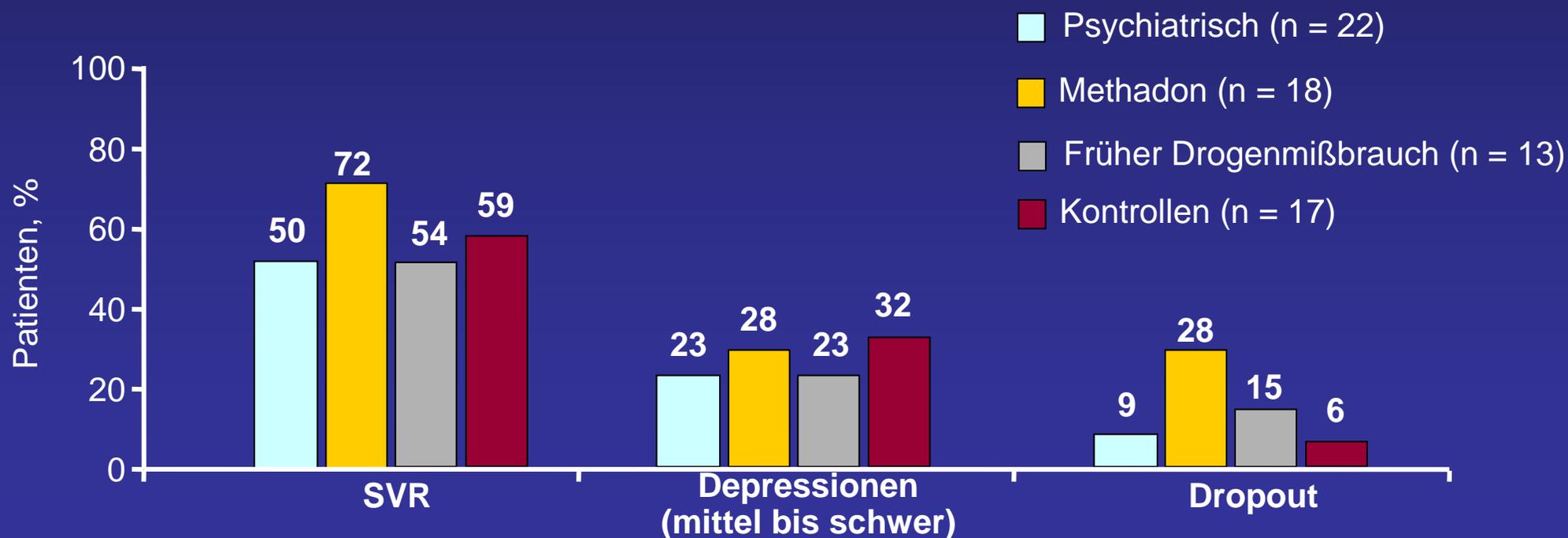
- Therapieansprechen, Drop-out und Depressionshäufigkeit wurde bei 81 HCV-infizierten Patienten prospektiv verglichen je nach Vorhandensein einer psychiatrischen Erkrankung, Methadonsubstitution oder früheren Suchterkrankung
- Standard-Interferon alfa-2a plus Ribavirin wurde über 24 (Genotypen 2/3) oder 48 Wochen (Genotypen 1/4) verabreicht



SVR = Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende

Therapieansprechen, Depressionen und Haltequote bei Patienten mit Sucht- oder psychischen Erkrankungen vs. Kontrollen

- Therapieansprechen, Drop-out und Depressionshäufigkeit wurde bei 70 HCV-infizierten Patienten prospektiv verglichen je nach Vorhandensein einer psychiatrischen Erkrankung, Methadonsubstitution oder früheren Suchterkrankung
- Peg-Interferon alfa-2a plus Ribavirin wurde über 24 (Genotypen 2/3) oder 48 Wochen (Genotypen 1/4) verabreicht



SVR = Virusfreiheit 6 Monate nach Therapieende

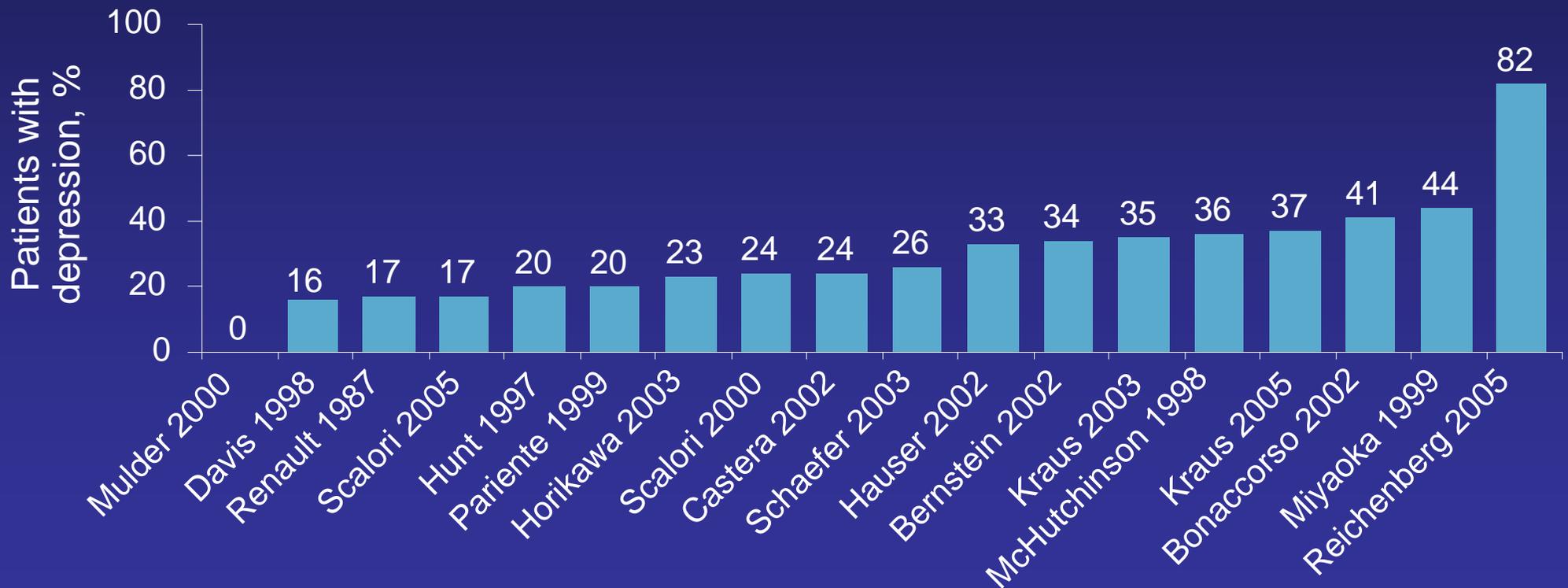
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha

- Müdigkeit
- Angst
- Schlafstörungen
- Reizbarkeit und Manien
- Depressionen
- Suizidalität
- Konzentrationsstörungen
- Gedächtnisstörungen
- Psychosen
- Delir

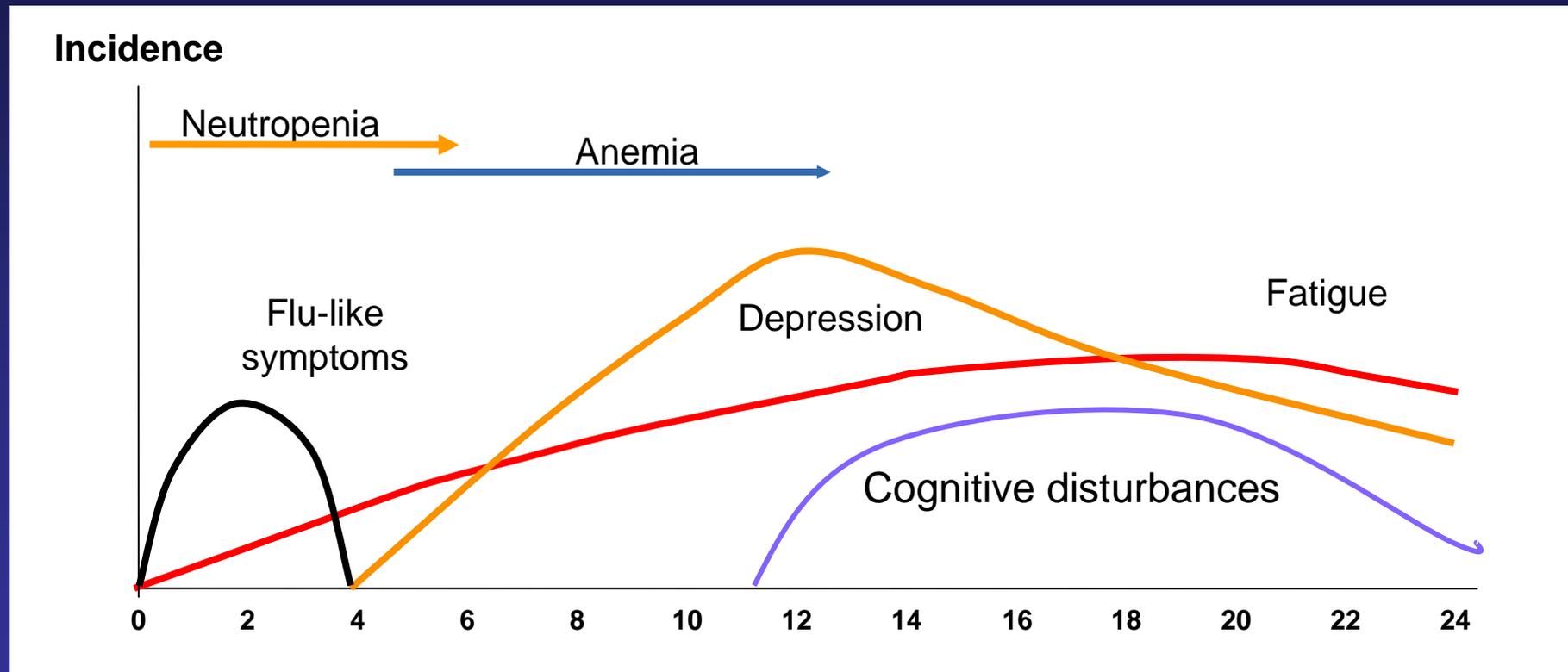
- Epileptische Anfälle
- Polyneuropathien
- Extrapyramidale Syndrome
- Kleinhirnsyndrome
- Psychomotorische Verlangsamung
- Kortikale Syndrome
- Hirnstammsyndrome
- Bewußtseinsstörungen
- Wesensänderungen

Häufigkeit IFN-assoziiierter Depressionen

- Systematisches Review über 21 klinische Studien über IFN-assoziierte Depressionen bei HCV-infizierten Patienten
 - Definition der Depression, Behandlung und Dauer unterschieden sich zwischen den Studien

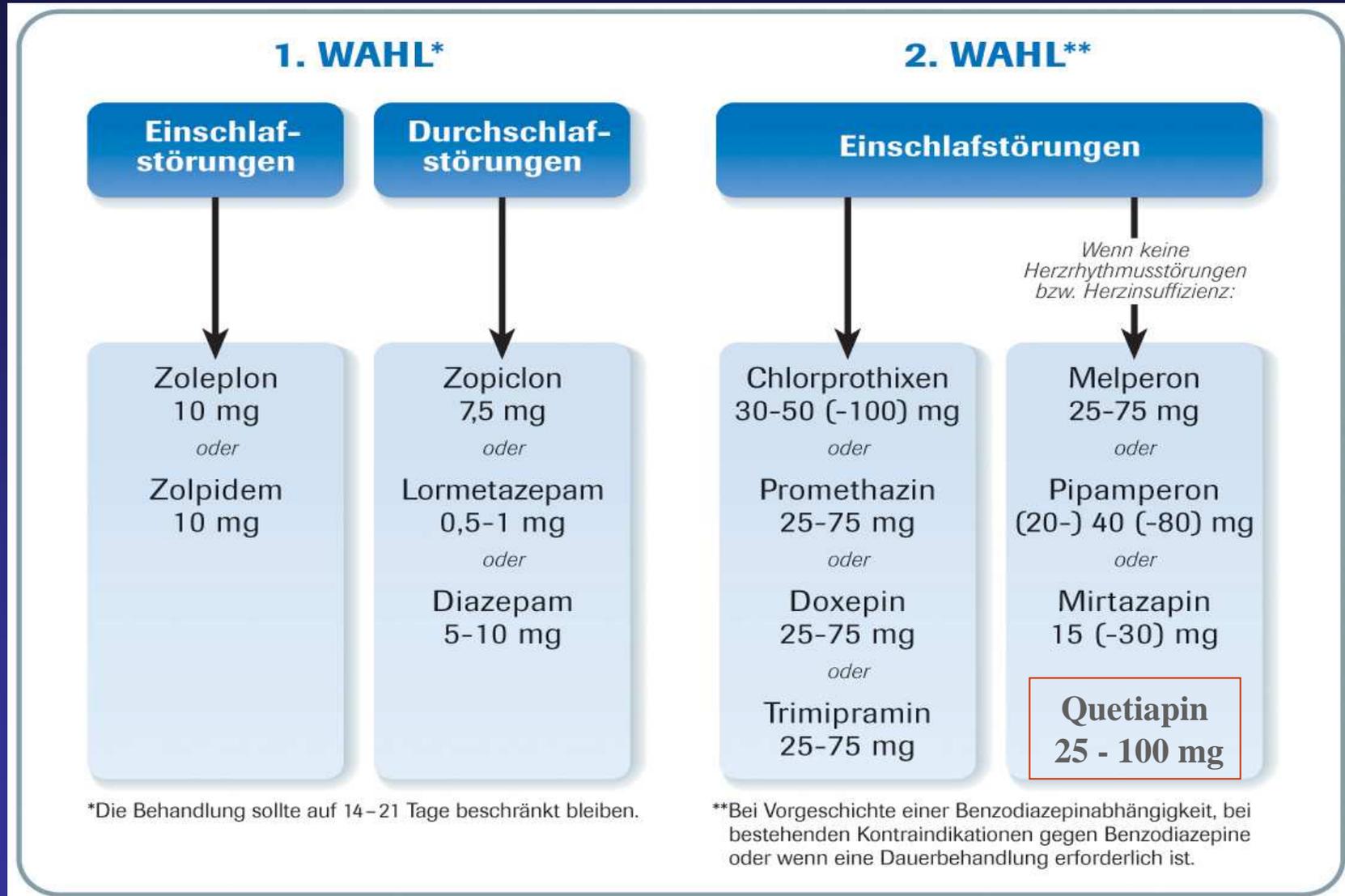


Zeitlicher Verlauf der Psych. NW von IFN-alpha



Die ersten 3 Monate sind besonders wichtig!

Therapie IFN-alpha assoziierter Schlafstörungen



Akute antidepressive Therapie bei IFN-alpha assoziierten Depressionen während einer antiviralen HCV-Therapie: Studienlage

➤ Offene Studien/”Case series”/”Case reports”

- Fluoxetine^[1]
- Nortriptyline^[2]
- Trimipramine/Nefazodone^[3]
- Sertraline^[4]
- Paroxetine^[5-7]
- Citalopram^[8,9]

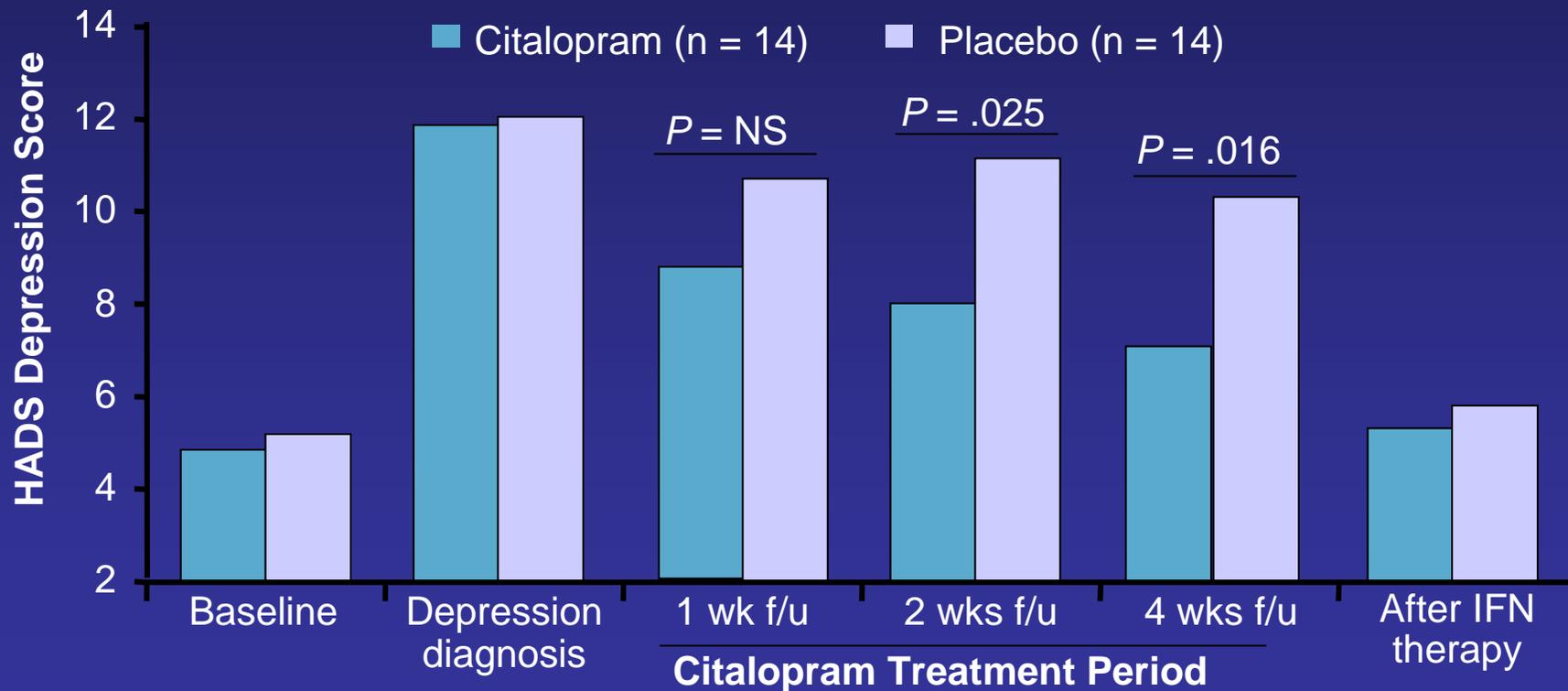
➤ Prospektiv-kontrollierte Studien

- Citalopram^[10]

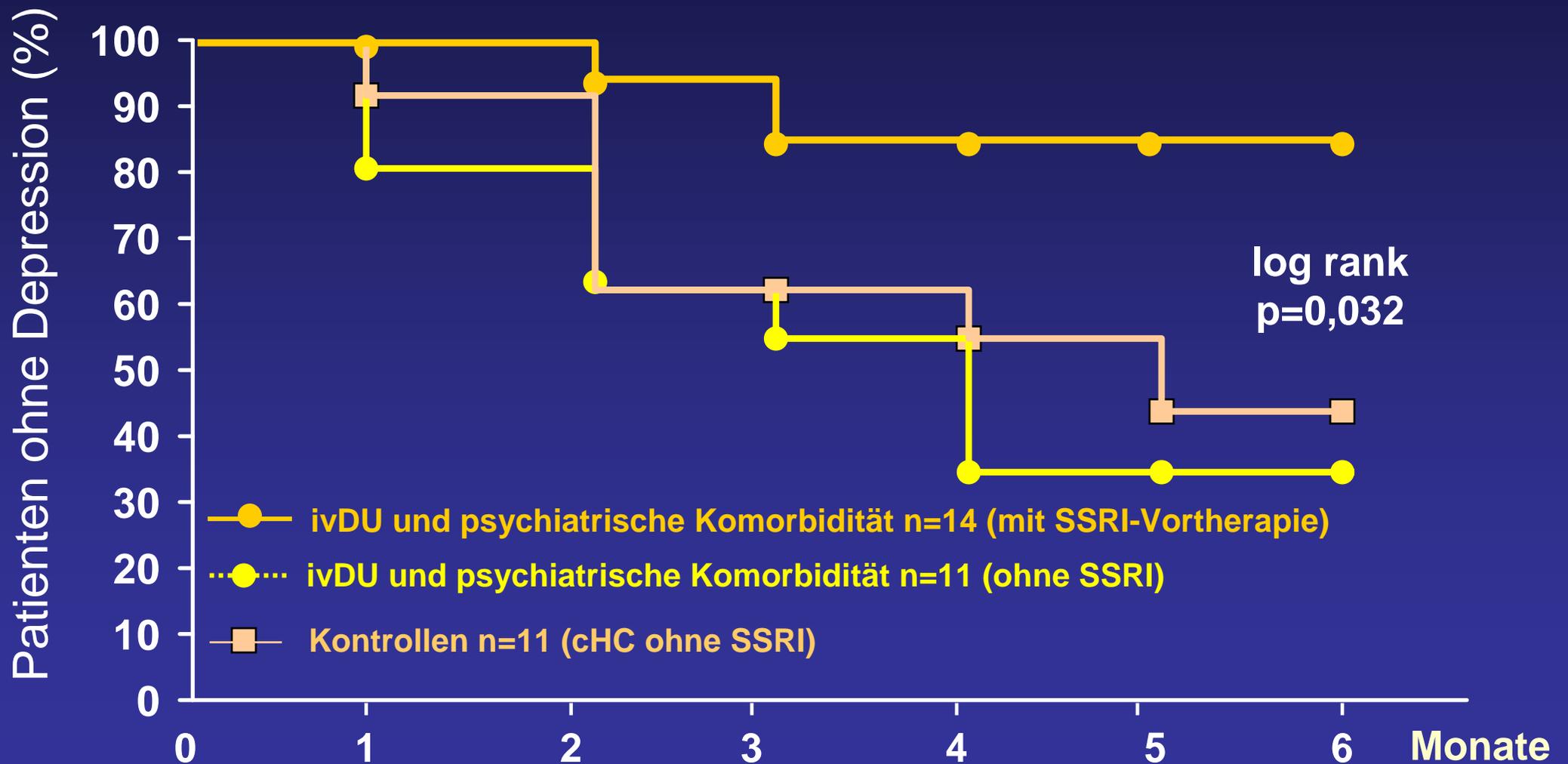
1. Levenson JL, et al. Am J Gastroenterol. 1993;88:760-761. 2. Valentine AD, et al. Psychosomatics. 1995;36:418-419. 3. Schaefer M, et al. Neuropsychobiology. 2000;42(Suppl 1):43-45. 4. Schramm TM, et al. Med J Aust. 2000;173:359-361. 5. Kraus MR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:1091-1099. 6. Kraus MR, et al. N Engl J Med. 2001;345:375-376. 7. Capuron L, et al. Neuropsychopharmacology. 2002;26:643-652. 8. Gleason OC, et al. J Clin Psychiatry. 2002;63:194-198. 9. Schaefer M, et al. J Hepatol. 2005;42:793-798. 10. Kraus MR, et al. AASLD 2006. Abstract 334.

Verminderung depressiver Symptome durch Citalopram während der HCV Therapie

- Erste prospektive, kontrollierte Studien mit Citalopram 20 mg/Tag vs Placebo zur Behandlung von depressiven Episoden während der HCV Therapie mit pegIFN + RBV



Citalopram (SSRI) zur Prävention von Depressionen während einer antiviralen Hepatitis C Therapie mit peg IFN- α -2a und Ribavirin bei drogenabhängigen Patienten mit/ohne psychiatrischer Komorbidität



- ✓ **Patienten mit psychischen Störungen und Suchterkrankungen können erfolgreich antiviral behandelt werden**
- ✓ **Ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko kann nicht generell bestätigt werden (Cave: früher Drogenabhängige!)**
- ✓ **Eine interdisziplinäre Betreuung und spezifische Kenntnisse sind notwendig**

Pariante et al. Lancet, 1999; Pariante et al. NEJM, 2002; Schaefer et al. Hepatology, 2003; Schaefer et al. Addiction, 2004; Mauss et al. Hepatology 2004; Schaefer et al. Hepatology 2007

Leitlinien: DGVS Update 2009

- 1) Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die als stabil oder nicht als akut krank eingestuft werden, können mit einer Interferon-basierter antiviraler Therapie behandelt werden (A). Insbesondere stellen frühere Depressionen keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit Interferon dar (B).
- 2) Eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase vor Beginn der antiviralen Therapie zur Optimierung psychiatrischer Medikationen, Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance wird empfohlen (B).
- 3) Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten sollte sicher gestellt werden (B).