Die Urologie
vormals Der Urologe

Urologie 2024 · 63:488–491
https://doi.org/10.1007/s00120-024-02331-5
Angenommen: 12. März 2024
Online publiziert: 10. April 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024

DGU URO EVIDENCE

Check for updates

Antidepressiva zur Behandlung von Depressionen bei Krebserkrankten

Annabel Graser[1,2]

[1] Urologische Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern, München, Deutschland
[2] UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G (2003) Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub4

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Übersetzung

Hintergrund. Schwere Depressionen und andere depressive Zustände sind bei Menschen mit Krebs häufig. Diese Erkrankungen sind in der klinischen Praxis nicht leicht zu erkennen, da sich medizinische und psychiatrische Symptome überschneiden, wie sie in Diagnosehandbüchern wie dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) und der International Classification of Diseases (ICD) beschrieben werden. Außerdem ist es besonders schwierig, zwischen pathologischen und normalen Reaktionen auf eine so schwere Krankheit zu unterscheiden. Depressive Symptome, selbst in unterschwelligen Ausprägungen, wirken sich negativ auf die Lebensqualität, die Einhaltung der Krebsbehandlung, das Suizidrisiko und möglicherweise die Sterblichkeitsrate bei Krebs aus. Es gibt nur wenige randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz von Antidepressiva in dieser Patientengruppe. Zudem liefern die Studien häufig widersprüchliche Ergebnisse.

Ziele. Ziel dieses Reviews war die Bewertung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Akzeptanz von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Symptome bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit Krebs (unabhängig von Ort und Stadium).

Suchmethodik. Wir wendeten die etablierten, systematischen Cochrane-Suchmethoden an. Das letzte Suchdatum war November 2022.

Auswahlkriterien. Wir schlossen RCT ein, in denen Antidepressiva mit Placebo oder Antidepressiva mit anderen Antidepressiva bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit einer beliebigen Primärdiagnose von Krebs und Depression (einschließlich „major depression", Anpassungsstörung, dysthymische Störung oder depressive Symptome ohne formale Diagnose) verglichen wurden.

Datensammlung und Datenanalyse. Wir verwendeten die standardisierten Cochrane-Methoden. Unser primärer Endpunkt war 1. die Wirksamkeit als ein kontinuierlicher Endpunkt. Unsere sekundären Endpunkte waren 2. die Wirksamkeit als dichotomer Endpunkt, 3. soziale Anpassung, 4. gesundheitsbezogene Lebensqualität und 5. Behandlungsabbruch. Wir verwendeten die GRADE-Methode, um die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für jeden Endpunkt zu bewerten.

Hauptergebnisse. Wir identifizierten 14 Studien (1364 Teilnehmende), von denen 10 zur Metaanalyse für den primären Endpunkt beitrugen; 6 dieser Studien verglichen Antidepressiva mit Placebo, 3 verglichen 2 Antidepressiva und eine

3-armige Studie verglich 2 Antidepressiva und Placebo. In diese Aktualisierung wurden 4 weitere Studien aufgenommen, von denen 3 Daten für den primären Endpunkt beisteuerten. In der Akutphase der Behandlung (6 bis 12 Wochen) verringern Antidepressiva möglicherweise im Vergleich zu Placebo die depressiven Symptome, allerdings ist die Evidenz sehr unsicher. Dies war der Fall, wenn depressive Symptome als kontinuierlicher Endpunkt gemessen wurden (standardisierte mittlere Differenz [SMD] –0,52; 95 %-Konfidenzintervall [KI] –0,92 bis –0,12; 7 Studien, 511 Teilnehmende; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) und wenn der Anteil der Personen gemessen wurde, die am Ende der Studie eine Depression hatten (Risikoverhältnis [RR] 0,74; 95 %-KI 0,57 bis 0,96; 5 Studien, 662 Teilnehmende; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). In keiner Studie wurden Daten zur Nachbeobachtung (mehr als 12 Wochen) vorgelegt. Für direkte Vergleiche lagen Daten für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva (TCA) und für Mirtazapin im Vergleich zu TCA vor. Es gab keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Antidepressivagruppen (kontinuierlicher Endpunkt):

- *SSRI vs. TCA*: SMD –0,08; 95 %-KI –0,34 bis 0,18; 3 Studien; 237 Teilnehmende; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz;
- *Mirtazapin vs. TCA*: SMD –4,80; 95 %-KI –9,70 bis 0,10; 1 Studie; 25 Teilnehmende.

Bei den sekundären Wirksamkeitsendpunkten (kontinuierlicher Endpunkt, Ansprechen nach 1 bis 4 Wochen; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) zeigte sich eine potenziell positive Wirkung von Antidepressiva gegenüber Placebo.

Beim Vergleich von zwei verschiedenen Klassen von Antidepressiva wurden keine Unterschiede in diesen Endpunkten festgestellt; allerdings ist die Evidenz sehr unsicher. Hinsichtlich der Abbruchrate fanden wir keinen Unterschied zwischen Antidepressiva im Vergleich zu Placebo (RR 0,85; 95 %-KI 0,52 bis 1,38; 9 Studien; 889 Teilnehmende; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) und zwischen SSRI und TCA (RR 0,83; 95 %-KI 0,53 bis 1,22; 3 Studien; 237 Teilnehmende). Wir haben die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund der unterschiedlichen Qualität der Studien, der Ungenauigkeit aufgrund kleiner Stichproben und breiter Konfidenzintervalle sowie der Inkonsistenz aufgrund statistischer oder klinischer Heterogenität herabgestuft.

Schlussfolgerung der Autoren. Trotz der Auswirkungen von Depressionen auf Krebspatient*innen liegen nur wenige Studien von geringer Qualität vor. Dieser Review ergab eine potenziell positive Wirkung von Antidepressiva im Vergleich zu Placebo bei depressiven Krebspatient*innen. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist jedoch sehr niedrig, so dass keine klaren Schlussfolgerungen für die Praxis gezogen werden können. Der Einsatz von Antidepressiva bei Krebspatient*innen sollte individuell abgewogen werden. Angesichts mangelnder direkter Vergleichsstudien (Head-to-head-Daten) kann die Auswahl basierend auf der generellen Wirksamkeit von Antidepressiva bei schweren Depressionen erfolgen. Studien mit Personen, die an anderen schweren Krankheiten leiden, unterstützen die Annahme eines positiven Sicherheitsprofils für SSRI. Diese Aktualisierung deutet zudem darauf hin, dass das kürzlich von der FDA zugelassene Esketamin in intravenöser Form als Anästhetikum und Antidepressivum eine mögliche Behandlung für bestimmte Personen sein könnte. Die Daten sind jedoch zu wenig aussagekräftig, so dass weitere Studien erforderlich sind. Um die klinische Praxis besser zu informieren, ist es dringend erforderlich, große, randomisierte, pragmatische Studien durchzuführen, in denen gängige Antidepressiva bei Krebspatient*innen mit depressiven Symptomen, unabhängig davon, ob eine formale Diagnose einer depressiven Störung vorliegt oder nicht, mit einem Placebo verglichen werden.

Kommentar

Die Prävalenz von schweren Depressionen bei Menschen mit einer Krebserkrankung wird in der Onkologie und Hämatologie einschließlich der Palliativmedizin auf etwa 15 % geschätzt. Nimmt man andere depressive Diagnosen wie die Dysthymie oder leichtere Formen hinzu, steigen die Zahlen deutlich. Jedoch ist eine genaue Einschätzung des Vorhandenseins von Depressionen bei Krebspatienten aufgrund vieler Einflussfaktoren und der Schwierigkeit der Abgrenzung und Überschneidung von verschiedenen Symptomen schwierig; neben den körperlichen Symptomen geht das Fortschreiten einer Tumorerkrankung mit funktionellen, sozialen und generellen Beeinträchtigungen der zwischenmenschlichen Beziehungen einher. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt bei Depressionen unter Krebspatienten – auch bei milderen Formen – eine Therapie, am ehesten eine Psychotherapie in Kombination mit einer Gabe von Psychopharmaka, wobei es v. a. für Brustkrebs Daten hierzu gibt [1]. Krebs kann das Risiko, eine Depression zu entwickeln, zum einen als Reaktion auf die schwerwiegende Diagnose und zum anderen als Nebenwirkung der Immun- oder Chemotherapie oder eines chirurgischen Eingriffs deutlich erhöhen. Depressionen und andere psychiatrische Komorbiditäten können für eine schlechtere Lebensqualität, z. T. stärkere körperliche Symptome und eine geringere Compliance gegenüber der Tumortherapie sowie Verzögerungen bei Diagnose und Behandlung, Fortschreiten der Krankheit und nicht zuletzt einer erhöhten Sterblichkeit und größerer familiärer Belastung verantwortlich sein [2, 3]. Darüber hinaus ist die Depression wahrscheinlich ein unabhängiger Risikofaktor für die Krebsmortalität mit einer dokumentiert 20–40 % höheren Mortalitätsrate [4].

Die Klasse der Antidepressiva, zu denen TCA, Monoaminoxidasehemmer (MAOI), selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und andere neuere Wirkstoffe, wie Agomelatin, Mirtazapin, Reboxetin und Bupropion gehören, ist heterogen und ein gemeinsamer Wirkmechanismus bisher nicht sicher nachweisbar. Ihre therapeutische Wirkung hängt womöglich damit zusammen, dass die Wirkstoffe die Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminneurotransmission beeinflussen, entsprechend der weit verbreiteten Annahme, dass die Dysregulation der Monoamine das neurophysiologische Schlüsselereignis ist,

das Stimmungsschwankungen erzeugt; ebenso werden womöglich das endokrine System, Glutamat, Melatonin und andere Signalwege beeinflusst. Das Ausmaß, in dem jede dieser Komponenten zu einer Dysregulation des homöostatischen Systems des Gehirns beitragen kann, variiert bei wahrscheinlich jedem Menschen und ist abhängig von verschiedenen biologischen, umweltbedingten und psychologischen Faktoren. Aufgrund der multifaktoriellen Genese lassen sich die Erkenntnisse zur Depressionstherapie der Allgemeinbevölkerung nicht unbedingt eins zu eins auf die Krebspatienten übertragen. Ebenso fraglich ist, ob sich die Wirkung der verschiedenen Antidepressiva je nach Krebsart oder -lokalisation unterscheidet.

Die hier vorliegende Übersichtsarbeit möchte einen Überblick über die aktuelle Evidenz geben zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei Patienten mit einer Krebserkrankung und ist ein Update eines Cochrane-Reviews aus dem Jahre 2015, bei dem damals kein Unterschied zwischen der Therapie mit Antidepressiva (sowie zwischen SSRI und TCA) und Placebo gefunden werden konnte in der Behandlung von depressiven Symptomen – allerdings mit einer sehr niedrigen Evidenz. Die Autoren aktualisierten das Review Ende 2022 in der Hoffnung auf eine bessere Evidenz durch weitere Studien.

Von den 14 eingeschlossenen Studien konnten die Ergebnisse von 10 Studien zur Auswertung des im Protokoll festgelegten primären Endpunktes verwendet werden; lediglich eine Studie konnte keine Ergebnisse für irgendeinen zuvor definierten Endpunkt zeigen. Die meisten Studien lieferten Ergebnisse zu Studienabbrüchen oder anderen sekundären Endpunkten. Für den primären Endpunkt der Wirksamkeit 6–12 Wochen nach Einnahmebeginn konnte ein Vorteil von Mianserin, Sertralin und Esketamin im Vergleich zu einem Placebo gezeigt werden, ebenso wie ein Vorteil in der frühen Phase von 1–4 Wochen nach Beginn der Antidepressivagabe. Im direkten Vergleich der SSRI mit den TCA zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit.

Studienqualität und Evidenz. Die meisten Studien schlossen Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose ein – insgesamt gab es eine große Heterogenität in Bezug auf Krebsstadium, Therapie und der exakten psychiatrischen Diagnose selbst in dieser einen Tumorentität. Es ist unwahrscheinlich, dass die kleine Anzahl an meist eher jungen Patienten der eingeschlossenen Studien die Komplexität einer alternden Bevölkerung mit Krebs in einem realen Umfeld widerspiegelt. Durch den Mangel an Daten, weil keine der inkludierten Studien Ergebnisse zu allen Endpunkten lieferte, sind die meisten Analysen nicht besonders aussagekräftig, womit die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz eingeschränkt ist. Ebenso ist die gesamte methodische Qualität der eingeschlossenen Studien schlecht. Lediglich 2 Studien wurden mit einer geringen Verzerrungswahrscheinlichkeit bezüglich des primären Endpunktes bewertet, die Hälfte von ihnen hatten ein relevantes Biasrisiko aufgrund einer hohen Abbruchrate und fehlenden Ergebnissen. Alle Ergebnisse in dieser Übersichtsarbeit sollten als sehr unsicher angesehen werden aufgrund der schlechten methodischen Qualität (weil z. T. die Ergebnisse aus Selbsteinschätzung der Patienten ermitteln wurden, bei anderen mithilfe von standardisierten Fragebögen), der hohen Abbruchquoten, der Inkonsistenz der Daten aufgrund der großen Heterogenität zwischen den einzelnen Studien auch im Hinblick auf die beobachteten Zeitintervalle und der Ungenauigkeit aufgrund der geringen Teilnehmerzahl in jeder einzelnen Studie und damit verbundener breiter Konfidenzintervalle.

Der Reviewprozess selbst wurde nach den strengen Kriterien der Cochrane-Gesellschaft durchgeführt. Jedoch kann durch das Einschlusskriterium, nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) als die Studienart mit der stärksten Evidenz zuzulassen, ein gewisses Risiko dahingehend entstehen, dass negative Ergebnisse entweder gar nicht oder nicht als RCT publiziert werden. Erwähnenswert ist auch, dass einige der Studien von der Pharmaindustrie gesponsert wurden, was womöglich zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen könnte. Des Weiteren lassen sich kaum Informationen zur Lebensqualität und dem sozialen Gefüge des Einzelnen finden, ebenso wenig wie zum Grund des Studienabbruchs, welcher für die Bewertung der Akzeptanz und Verträglichkeit aufschlussreich gewesen wäre. Untergruppenanalysen, die verschiedene Arten und Stadien von Krebs hätten vergleichen können, waren aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht durchführbar.

In der Literatur gibt es sehr wenige systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema, meist mit unterschiedlichen Einschlusskriterien oder Endpunkten. Insgesamt jedoch kommen alle zu dem Schluss, dass es zu wenig Evidenz gibt, um eine fundierte Aussage zu machen, ob Antidepressiva sinnvoll in der Therapie krebsassoziierter Depressionen eingesetzt werden können. Oft wurden Studien so konzipiert, dass sie zwar den Einsatz von Antidepressiva bei Krebspatienten untersuchten, jedoch nicht zur Behandlung depressiver Symptome oder Störungen, sondern zur Behandlung krebsbedingter Symptome wie z. B. Hitzewallungen, Müdigkeit oder Schlaflosigkeit. Diese Studien wurden in der vorliegenden Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt.

Die Autoren haben bei ihrer Suche Ende November 2022 4 laufende Studien gefunden, zu denen Stand Februar 2024 noch keine Ergebnisse publiziert wurden. Es wurden seither keine weiteren RCT veröffentlicht, die die Ergebnisse dieses Reviews beeinflussen könnten. Bei einer Arbeit zur Einnahme von Antidepressiva bei Krebspatienten in den USA zeigte sich, dass v. a. in Partnerschaft lebende Frauen selektive SSRI bei einer diagnostizierten Depression nehmen und solche Patienten, die gut medizinisch angebunden und betreut sind [5]. Trotz des wachsenden Patientengutes in der Uroonkologie konnte keine Publikation hierzu gefunden werden, was womöglich auf ein bisher nicht angemessen beachtetes Problem oder sogar eine Versorgungslücke hinweisen könnte. Es gibt einen beträchtlichen Bedarf an großen, methodisch sauberen und pragmatischen Studien, in denen gängige Antidepressiva (SSRI, SNRI, Mirtazapin) mit Placebo bei Menschen mit Krebs und depressiven Symptomen, mit oder ohne formale Diagnose einer depressiven Störung, verglichen werden. Das wird aufgrund der Vielschichtigkeit der Erkrankung und auch deren im Alltag häufig verdrängten Dia-

gnose nicht einfach sein. Ob eine suffiziente Therapie der Depression egal welchen Grades, sich auch auf das Gesamtüberleben der Krebserkrankten auswirkt, ist ein spannender Aspekt, der sich hiermit leider nicht beantworten lässt.

Als Fazit zeigt sich insgesamt ein geringer Vorteil zugunsten der Therapie mit Antidepressiva, v. a. für die Klasse der SSRI und diese sollten bevorzugt als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Korrespondenzadresse

© Privat

Priv.-Doz. Dr. med. Annabel Graser
Urologische Klinik, Klinikum der Universität München, Großhadern
Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland
uroevidence@dgu.de
annabel.graser@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Graser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Grassi L, Caruso R, Riba MB, Lloyd-Williams M, Kissane D, Rodin G et al (2023) Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline⟨sup⟩†⟨/sup. Esmo Open 8:2
2. McFarland DC, Saracino RM, Miller AH, Breitbart W, Rosenfeld B, Nelson C (2021) Prognostic implications of depression and inflammation in patients with metastatic lung cancer. Future Oncol 17(2):183–196
3. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C et al (2011) Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. Lancet Oncol 12(2):160–174
4. Pinquart M, Duberstein PR (2010) Depression and cancer mortality: a meta-analysis. Psychol Med 40(11):1797–1810
5. Zou J, Zhu Y (2022) Antidepressant use pattern and disparities among cancer patients in the United States. Front Public Health 10:1000000

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Weitere Leseempfehlungen*:

Mai 2024

1. Wagenlehner FM, Gasink LB, McGovern PC, et al. Cefepime-Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection. N Engl J Med. 2024 Feb 15;390(7):611-622.

Fazit: Cefepime-taniborbactam was superior to meropenem for the treatment of complicated urinary tract infections that included acute pyelonephritis, with a safety profile similar to that of meropenem.

- Schwerpunkt: Infectious Disease
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■■□

2. Uleri A, Farre A, Izquierdo P, et al. Thulium Fiber Laser Versus Holmium:Yttrium Aluminum Garnet for Lithotripsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol. 2024 Jan 29:S0302-2838(24)00012-5.

Fazit: Thulium Fiber Laser is a promising laser for the treatment of urinary stones with some advantages over holmium:yttrium aluminum garnet. Further high-quality studies are needed to confirm these findings and optimize the surgical settings.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■■□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)