

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Aktuelles: Depression und Krebs:

Achtung auf das richtige

Antidepressivum

Fisch S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2016; 17 (4), 149-150

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

ÖGSF Online-Fortbildung: **Veranstaltung der ÖGSF Schlaganfall - was sind die Aufgaben für den/die Allgemeinmediziner*in**

21. Oktober 2021 17.00 bis 18.00 Uhr



Referent:
Prim. Ass. Prof. Dr. Karl Matz
Vorstand Abteilung für Neurologie
Landeskrankenhaus Baden-Mödling

Jetzt online unter
<https://bit.ly/2XFdSHK> anmelden

Onlineanmeldung 



Die Teilnahme an dieser Fortbildungsveranstaltung ist Angehörigen der Fachkreise gemäß Pharmig VHC Artikel 2.2 vorbehalten und ist nicht übertragbar.

Wissenschaftlicher Fortbildungsanbieter:
Österreichische Schlaganfall Gesellschaft, 1070 Wien

Mit freundlicher Unterstützung von  **Boehringer
Ingelheim**

Change.Pain:

compact
PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

**Do.,
28.10.**
17:00 – 20:00
Uhr

**Fr.,
29.10.**
17:00 – 19:15
Uhr

**GRÜNENTHAL**

Aktuelles Depression und Krebs: Achtung auf das richtige Antidepressivum

S. Fisch

Tabelle 1: Prävalenz von Depression abhängig von der Tumorerkrankung

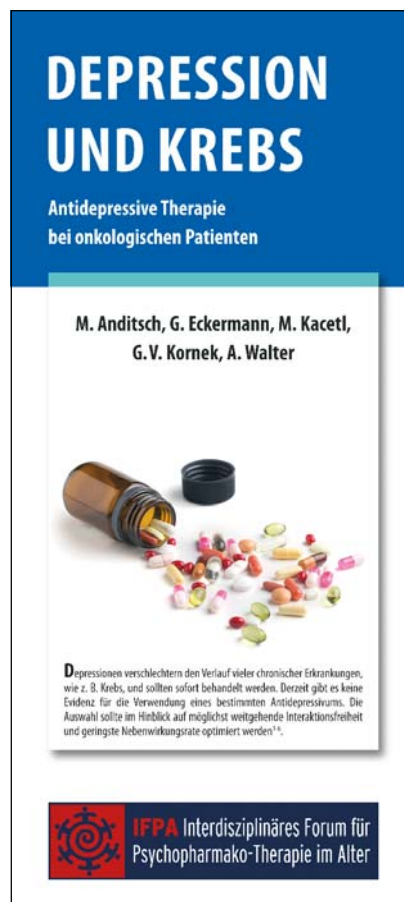
Tumor	Prozentsatz
Gehirntumor	41–93 %
Pankreaskarzinom	bis 50 %
Bronchialkarzinom	11–44 %
Mammakarzinom	4,5–37 %
Uterus-, Zervix-, Tubenkarzinome	23 %
Prostatakarzinom	15–24 %
Kolonkarzinom	13–35 %
Lymphom	8–19 %

(adaptiert nach: Massie MJ et al. The prevalence of depression in people with cancer. In: Issane D, Maj M, Sartorius N (Eds): Depression and Cancer. Wiley, Chichester 2010 [4])

Die Prävalenz psychischer Erkrankungen ist bei onkologischen Patienten gehäuft (Tabelle 1). In erster Linie stellen Depressionen und Angsterkrankungen schwerwiegende Probleme dar, die – im Vergleich zu organisch gesunden Menschen – zwei bis drei Mal häufiger bei Tumorkranken gefunden werden. Das ist zum Einen der Erkrankung an sich geschuldet, die mit belastenden Therapien, deutlichen Einschränkungen in der gewohnten Lebensführung und nicht selten Todesangst einhergeht. Aber auch bestimmte Tumoren, wie etwa ZNS-Tumoren, können selbst eine depressive Symptomatik generieren, ebenso wie einige zur Tumorthherapie verwendete Medikamente (z. B. Tamoxifen). Zudem produzieren bestimmte Tumoren proinflammatorische Zytokine, die zu Veränderungen im Hippokampus und am limbischen System führen und Depressionen auslösen oder verstärken können.

■ Depression erhöht Mortalität

Keinesfalls sollte eine depressive Symptomatik, die im Gefolge einer Krebserkrankung auftritt, unbeachtet bleiben. Denn nicht nur ist die Lebensqualität der Erkrankten durch eine zusätzli-



che Depression verschlechtert, vielmehr konnten mehrere wissenschaftliche Studien inzwischen zeigen, dass eine unbehandelte Depression erhebliche Auswirkungen auf den somatischen Outcome und die Mortalität zeigt. So wurden in einer Metaanalyse der British Columbia University aus 2009 mit rund 9.500 Patienten folgende Befunde erhoben [1]: Die Mortalität bei jenen Krebspatienten, die eine depressive Symptomatik aufwiesen, war gegenüber den Kontrollpersonen um 26 Prozent erhöht. Lag eine manifeste Major Depression vor, so erhöhte sich die Mortalität auf 39 Prozent.

„Depressionen verschlechtern den Verlauf von Krebserkrankungen und sollten daher immer behandelt werden“, erläuterte **Dr. Gabriel Eckermann**, Facharzt

für Psychiatrie und Psychopharmakologie in Berlin im Rahmen des Interaktiven Herbstsymposiums für Psychopharmakologie, am 8. Oktober in Wien. „Die Auswahl sollte im Hinblick auf möglichst weitgehende Interaktionsfreiheit und geringste Nebenwirkungsrate optimiert werden.“

Allerdings kann die Auswahl des geeigneten Antidepressivums das Behandlungsteam vor erhebliche Herausforderungen stellen. Dies zeigte sich nicht zuletzt in einer großen kanadischen Studie mit 25.000 Brustkrebspatientinnen, die 2010 im British Medical Journal publiziert wurde [2]. Die Studienteilnehmerinnen erhielten eine Therapie mit Tamoxifen, um das Rezidivrisiko zu senken. Tamoxifen unterdrückt die Östrogenproduktion vollständig. Dies führt zu einem unmittelbaren Eintritt in die Menopause, was das Risiko für das Auftreten einer Depression weiter verstärkt. Studien zufolge erkrankt rund ein Viertel aller Patientinnen mit Mammakarzinom an einer klinisch manifesten Depression [3].

■ Exkurs: Cytochrom P450-System

Sämtliche fettlöslichen Medikamenten werden über das CYP450-System, das hauptsächlich in der Leber angesiedelt ist, verstoffwechselt. Tamoxifen ist zudem ein Prodrug, das erst, nachdem es über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 in die aktiven Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen sowie 4-Hydroxy-Ndesmethyltamoxifen (Endoxifen) verstoffwechselt wurde, therapeutisch ausreichend wirken kann. „Fast alle antidepressiven Substanzen, die derzeit auf dem Markt sind, insbesondere Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), sind ebenfalls fettlösliche Substanzen, von denen manche das Isoenzym CYP2D6 hemmen, z. B. Fluoxetin, aber auch Bupropion, das kein SSRI ist“, berichtete Eckermann. „Wird ein

Antidepressivum mit CYP2D6-blockierender Wirkung wie Paroxetin gleichzeitig mit einer Tamoxifen-Behandlung verabreicht, wird die Bildung des aktiven Metaboliten Endoxifen verhindert und damit dessen Wirksamkeit bis zur weitgehenden Wirkungslosigkeit herabgesetzt.“

Dies zeigte sich sehr deutlich in den Ergebnissen der bereits zitierten retrospektiven Kohortenstudie mit 25.000 Patientinnen. Alle Studienteilnehmerinnen waren zuvor noch nicht mit Tamoxifen therapiert worden. 7.489 Teilnehmerinnen erhielten während der Studie zusätzlich mindestens ein SSRI. Von der Analyse ausgeschlossen wurden jene Patientinnen, die mehrere SSRI einnahmen, deren Tamoxifen-Adhärenz gering war und jene, bei denen die Todesursache nicht zu ermitteln war. Die Primäranalyse inkludierte 2.430 Frauen. Die Studienteilnehmerinnen waren mindestens 66 Jahre alt, zwischen 1993 und 2005 mit Tamoxifen behandelt und erhielten gleichzeitig mindestens ein SSRI-Präparat.

25,9 Prozent der Frauen (n = 630), die in die Primäranalyse eingeschlossen werden konnten, erhielten den SSRI Paroxetin zur Behandlung ihrer depressiven Symptomatik. In dieser Studie war Paroxetin das am häufigsten verordnete Antidepressivum. An zweiter Stelle lag Sertralin (22,3 %), gefolgt von Citalopram (19,2 %), Fluoxetin (10,4 %) und Fluvoxamin (7,2 %).

30,2 Prozent der Patientinnen erhielten zusätzlich mindestens ein Antidepressivum einer anderen Substanzgruppe. Der primäre Endpunkt der Studie war Tod durch Brustkrebs oder Tod durch andere Ursache.

■ Das richtige Antidepressivum wählen

Insgesamt verstarben 1.074 Frauen bis zum Ende des Follow-ups (mittleres Follow-up 2,38 Jahre). Je nachdem, wie lange Tamoxifen und Paroxetin gleichzeitig eingenommen worden waren, erhöhte sich das Mortalitätsrisiko aufgrund von Mammakarzinom unter dieser Kombination je nach Dauer der Einnahme um 24, 54 und 91 Prozent. Die Studienautoren berechneten, dass es – bei gleichzeitiger Einnahme von Tamo-

xifen und Paroxetin während mehr als 41 Prozent der Zeit der Behandlungsdauer mit Tamoxifen – innerhalb von fünf Jahren zu einem zusätzlichen Todesfall unter 19,7 Frauen kommt. Die „Number needed to harm“ beträgt 6,9. Für die anderen in dieser Studie verabreichten Antidepressiva konnte dieses Ergebnis nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der absoluten CYP2D6-Hemmung, die von Paroxetin bei der Verstoffwechslung verursacht wurde, wurde offenbar die therapeutische Wirkung von Tamoxifen praktisch außer Kraft gesetzt. Wichtig ist hier noch anzumerken, dass die Zahl der Fluoxetin-Patientinnen (und das gilt auch für Fluvoxamin) in dieser Studie zu klein war, um statistisch ein Signal zu generieren. Denn es gilt unbestritten, dass auch Fluoxetin als starker CYP2D6-Inhibitor nicht bei Tamoxifentherapie eingesetzt werden darf.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wird von Experten wie Gabriel Eckermann, aber auch vom österreichischen Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen explizit von der gleichzeitigen Verordnung von Tamoxifen plus Paroxetin sowie anderer, stark CYP2D6-hemmender SSRI, wie etwa Fluoxetin, Chinidin, Cinacalcet oder Bupropion, abgeraten. Die Fach- und Gebrauchsinformation für Tamoxifen wurde ebenfalls um diesen Passus ergänzt.

Eckermann fügt noch hinzu, dass auch der SNRI Duloxetine, der ein CYP2D6-Inhibitor ist, nicht bei Tamoxifen eingesetzt werden sollte.

Wie soll nun aber eine depressive Symptomatik, die im Rahmen einer Krebstherapie auftritt, richtig therapiert werden? Den Empfehlungen zufolge sollen Substanzen zum Einsatz kommen, die wenig oder gar nicht über das CYP450-System verstoffwechselt werden. „Es existieren inzwischen mehrere Datenbanken im Internet, die frei zugänglich sind und rasch zur richtigen Substanz leiten“, sagt Eckermann. Dazu gehört etwa die Plattform <http://depression-krebs.at>, die Ärzte, eine Pharmazeutin und Arzneimittelsicherheitsexperten aus Wien erarbeitet haben und an der Eckermann ebenfalls mitwirkte. Die Datenbank ist auf dieser Website auch als Booklet mit dem Titel „Antidepressivatherapie bei onkologischen Patienten“ be-

stellbar. Auch unter <http://www.psiac.de> und <http://mediQ.ch> finden Interessierte eine umfangreiche Datenbank, die Interaktionen unterschiedlichster Medikamente auflistet und optimale Substanzkombinationen vorschlägt.

■ Das CYP450-System umgehen

Allgemein empfiehlt Eckermann bei Patienten mit Polymedikation, so auch bei Krebspatienten, Milnacipran als First-line-Therapie: „Dieser Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ist nicht primär fett-, sondern wasserlöslich“, erklärt Eckermann. „Daher tangiert Milnacipran das CYP450-System nicht, die Ausscheidung erfolgt weitgehend renal.“ Die Substanz weist keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen auf, sie hat keine inhibitorischen Eigenschaften bzgl. einer Komedikation und auch keine Induktionseffekte sowie keine QTc-verlängernde Wirkung, die von vielen Onkologika ausgeht.

Dies ist auch insofern von Bedeutung, als ältere Patientinnen und Patienten mit Krebs sich meist nicht nur einer onkologischen Therapie unterziehen, sondern auch Medikamente gegen eine Reihe anderer Erkrankungen des höheren Lebensalters einnehmen müssen. „Je mehr Medikamente eine Patientin oder ein Patient einnimmt, desto höher ist selbstverständlich das Interaktionsrisiko“, so Eckermann abschließend. „Deshalb sollte bei jeder geplanten Neumedikation das Risiko für Interaktionen und unerwünschte Nebenwirkungen genau unter die Lupe genommen, und es sollten ganz primär, wann immer möglich, interaktionsarme Medikamente gewählt und eingesetzt werden.“

Literatur:

1. Satin JR et al. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009; 115: 5349–61.
2. Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
3. Fann JR et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30:112-26.
4. Diplomfortbildung Psychoonkologie 1/2014, Seite 4.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)