



Psychopharmaka in der Onkologie und Palliativmedizin

An einer Krebserkrankung zu leiden bedeutet Kontrollverlust. Im Falle einer Krankheitsprogression können lebensbedrohliche Gefühle die Gesamtintegrität einer Person beeinflussen. Der psychische Zustand ist individuell und kann sich im Verlauf einer Krankheit sowie während mehrerer Krankenhausaufenthalte verändern. Aufgrund der hohen Prävalenz von Angst und Depression im Rahmen onkologischer Erkrankungen sollten Patienten vom betreuenden Personal darüber informiert werden, dass beeinträchtigende Symptome gelindert werden können. Die Therapie ist individuell und unter Berücksichtigung der Anamnese zu gestalten.

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Gesundheit als einen „Zustand vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“. Im Zuge von Krebserkrankungen wird diese Definition für das Individuum nicht selten auf mehreren Ebenen erschüttert. In der Normalbevölkerung stellen Depressionen mit einer 1-Jahres-Prävalenz von etwa 7% die häufigste psychische Erkrankung dar, während auch Angststörungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 13% ein häufiges Krankheitsbild darstellen. Bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen liegt die Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei 8–24%.¹ Bei einem Viertel aller Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen kann eine Depression diagnostiziert werden, während ein hoher Prozentsatz psychischer Erkrankungen nicht identifiziert wird und diese daher unbehandelt sind.^{2, 3} In einer eigenen Arbeit konnten wir feststellen, dass 25% der Patienten auf Wiener Palliativstationen an undetektierten psychiatrischen Komorbiditäten litten.⁴

Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit des Wissens um psychische Erkrankungen. Die falsche Annahme einer „appropriate sadness“ im Zuge von onkologischen Erkrankungen kann dazu verleiten, dass Leiden unterschätzt wird, was zu therapeutischem Nihilismus und einer Verkürzung des Überlebens von Krebspatienten führen kann.^{5, 6} Andererseits sind

Angst und Depression nicht immer als „pathologisch“ zu werten. Die Differenzierung zwischen Subthreshold-Syndromen und psychiatrischen Diagnosen ist hierbei entscheidend für das Behandlungskonzept.

Assessment

Die Frage „Sind Sie depressiv?“ stellt einen hilfreichen ersten Schritt zur Detektion einer depressiven Erkrankung dar.⁷ Weiters steht das strukturierte klinische Interview mit den beiden Fragen „Gab es während der letzten vier Wochen eine Zeitspanne, in der Sie sich fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig gefühlt haben?“ und „Haben Sie während der letzten vier Wochen das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren, die Ihnen normalerweise Freude machten?“ zur Verfügung. Werden beide dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet und liegt eine Dauer über zwei Wochen vor, liegt die Sensitivität für das Vorliegen einer depressiven Episode bei 96%.⁸ Bei Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen wird häufig angenommen, dass eine Therapie bei infauster Prognose nicht mehr indiziert sei. Das kann zu einer psychopharmakologischen Unterversorgung und hohem Leidensdruck führen. Andererseits ist auch zu erwähnen, dass nicht jeder traurige oder weinende Mensch einen Psychiater oder Psychologen benötigt und nicht jede

KEYPOINTS

- Die Prävalenz von psychischen Erkrankungen bei Krebspatienten ist hoch, die Symptome sind jedoch häufig unerkannt und unbehandelt.
- Zur Detektion einer Depression stehen die Kurzversion des strukturierten klinischen Interviews, das zwei Fragen beinhaltet, sowie die Frage „Sind Sie depressiv?“ zur Verfügung.
- Psychopharmaka wirken nachweislich und sollten je nach Wirkmechanismus und vorhandenen Komorbiditäten individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden.
- Psychotherapeutische Maßnahmen sollten begleitend zu einer psychopharmakologischen Therapie eingesetzt werden.

schwierige Situation medikamentös nach dem Motto „Wer randaliert, wird relaxiert!“ zu lösen ist.

Psychopharmakologische Therapie

Wirken Antidepressiva überhaupt? Die Antwort ist: „Ja!“ Eine Metaanalyse zeigte, dass alle Antidepressiva effektiver als Placebo waren.⁹ Das Psychopharmakon für Patienten mit onkologischen Erkrankungen existiert nicht, eine Therapieentscheidung ist stets individuell und unter Berücksichtigung vorliegender Komedikationen und Komorbiditäten zu treffen. Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind dabei zu beachten. Ziel ist eine bestmögliche Wirkung unter Vermeidung von Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit von Antidepressiva ist verzögert und tritt nach etwa ein bis drei Wochen ein, Nebenwirkungen können vor Wirkungseintritt spürbar werden.

Als Kardinalregel gilt, dass Antidepressiva bei Wirkungslosigkeit bis zur Höchst-

dosis gesteigert werden sollten, erst danach sollte ein Präparatewechsel oder eine Kombinationstherapie erfolgen. Wie andere Medikamente benötigen auch Antidepressiva ein „Verkaufsgespräch“, in dem Mythen angesprochen und geklärt werden. Der Furcht, durch eine psychopharmakologische Therapie abhängig oder wesensverändert zu werden, kann entgegengehalten werden, dass eine solche Therapie neben psychotherapeutischen Maßnahmen dazu verhelfen kann, dass der Mensch wieder „hinter der Mauer der Erkrankung“ (Viktor Frankl) hervortritt. Ein hoher Prozentsatz an onkologischen Patienten (zwischen 15 und 75%) leidet an Schmerzen.^{10, 11} Hier können dual wirksame Antidepressiva in Form von Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) eingesetzt werden. Durch Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen im Rückenmark haben sie einen schmerzstillenden Effekt und dienen als Koanalgetika. Zu den SNRI zählen Duloxetin, Milnacipran und Venlafaxin. Der schmerzlindernde Effekt tritt hier auch auf, wenn keine Depression vorliegt. Da Duloxetin eine gute Wirkung bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie und neuropathischer Schmerzkomponente zeigte, kann es bei



© Shutterstock/Literna

entsprechender Symptomatik gegebenenfalls auch als Koanalgetikum angewendet werden.¹² Milnacipran wird nicht über Cytochrom P450 metabolisiert, somit sind keine Interaktionen zu befürchten. Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin hat einen schlaffördernden Effekt und mit einer „number needed to treat“ von 2–3 gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen (cave: anticholinerge Wirkungen wie Blutdruckanstieg, Harnverhalt, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie). Das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum Mirtazapin hat eine antiemetische, appetitanregende und sedierende Wirkung und dient somit als geeignetes Präparat bei Vorliegen von Clustersymptomen. Die Kombination aus der morgendlichen Gabe des dualen Antidepressivums Venlafaxin und der abendlichen Gabe von Mirtazapin wird als „California rocket fuel“ bezeichnet und stellt

eine sehr potente antidepressive Kombination dar. Insbesondere bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen sollten Medikamente mit geringem Interaktionspotenzial ausgewählt werden. Einerseits, um die Wirksamkeit antineoplastischer Therapien nicht zu beeinträchtigen, andererseits, um die Rate an Neben- oder Wechselwirkungen möglichst gering zu halten. Bei komplexer oder persistierender Symptomatik sollte ein Facharzt für Psychiatrie hinzugezogen werden. Als Hilfestellung bei der Frage, welches Antidepressivum bei Patienten mit Krebserkrankungen angewendet werden sollte, stehen die Websites www.depression-krebs.at sowie www.psychopharmaka-austria.at zur Verfügung. Für mögliche Arzneimittelinteraktionen stehen Online-Tools wie www.drugs.com sowie www.psiac.de zur Verfügung. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin haben einen antidepressiven Effekt und sind auch bei Panikstörung gut wirksam.

Ein Rote-Hand-Brief warnte vor einer Interaktion zwischen Fentanyl und serotonergen Wirkstoffen, was zu einem Serotonin-Syndrom (Diarrhö, Pulsanstieg, Schwitzen, Tremor, Tachypnoe, Übelkeit, Unruhe) führen kann. Auch das schwache Opioid Tramadol und SSRI sollten aus diesem Grund nicht kombiniert werden. Eine abendliche Therapieoption stellt der Serotonin-Antagonist-und-Wiederaufnahmehemmer (SARI) Trazodon dar. Trazodon wirkt jedoch nur in hohen Dosierungen antidepressiv und sollte in erster Linie bei Insomnie zur Anwendung kommen. Geläufige Neuroleptika in der Onkologie und Palliative Care sind Haloperidol (zusätzlich antiemetisch), Olanzapin (antiemetisch und appetitanregend) und Risperidon. Eine rezente Studie wies nach, dass der Einsatz von Neuroleptika wie Haloperidol und Risperidon beim Vorliegen eines Delirs keinen Vorteil gegenüber Placebo hatte und die optimale Behandlungsstrategie nicht aus einer psychopharmakologischen Therapie, sondern aus einem individuellen Management bestehen sollte.¹³ Weiters ist intravenöses Haloperidol aufgrund einer potenziell letalen Herzrhythmusstörung durch QTc-Zeit-Verlängerung in Österreich nicht mehr zugelassen. Zahlreiche Psychopharmaka können die QTc-Zeit verlängern. Ein EKG ist vor Beginn der Therapie mit QTc-Zeit verlän-

Indikationen anhand ausgewählter Substanzen	
Amitriptylin	gute Wirksamkeit bei neuropathischer Schmerzkomponente; cave: anticholinerge Wirkungen wie Blutdruckanstieg, Harnverhalt, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie
Duloxetin	Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen im Rückenmark, koanalgetisch, gute Wirksamkeit bei chemotherapieinduzierter Polyneuropathie; cave: Raucher
Milnacipran	Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen im Rückenmark, koanalgetisch, keine Cytochrom-P450-Interaktionen
Mirtazapin	antiemetische, appetitanregende und sedierende Wirkung, gut bei Clustersymptomen
SSRI	gut bei Depression und Panikstörung; cave: abdominelle Beschwerden, Erbrechen, Übelkeit, Libidoverminderung, sexuelle Funktionsstörungen
Trazodon	schlafanstoßend, nur in hoher Dosierung antidepressiv
Venlafaxin	Aktivierung der schmerzhemmenden Bahnen im Rückenmark, koanalgetisch

Tab. 1: Psychopharmaka in der Onkologie und Palliativmedizin: Indikationen anhand ausgewählter Substanzen

Strukturiertes klinisches Interview: Kurzversion

Gab es während der letzten vier Wochen eine Zeitspanne, in der Sie sich fast jeden Tag nahezu durchgängig niedergeschlagen oder traurig gefühlt haben?

Dauer >2 Wochen?

Haben Sie während der letzten vier Wochen das Interesse oder die Freude an fast allen Aktivitäten verloren, die Ihnen normalerweise Freude machten?

Dauer >2 Wochen?

Werden **BEIDE** Fragen mit **JA** beantwortet: hochgradiger Verdacht auf das Vorliegen einer depressiven Episode.

Tab. 2: Strukturiertes klinisches Interview: Kurzversion

gernden Substanzen zu schreiben und bei zwei oder mehreren Risikofaktoren (Alter >65 Jahre, weiblichem Geschlecht, QTc-Zeit verlängerender Komedikation, kardialer Erkrankung, hoher Dosierung, Elektrolytstörung) zu wiederholen.¹⁴ Benzodiazepine werden häufig zur Anxiolyse angewendet, in Bezug auf ihre Wirksamkeit in der Palliativ Care fehlen jedoch randomisiert-kontrollierte Studien.¹⁵ Bei therapierefraktärer Symptomatik kann am Lebensende eine palliative Sedierung, die in Österreich vorwiegend mit dem Benzodiazepin Midazolam durchgeführt wird, erfolgen. Hierbei sei auf die rezent publizierte österreichische Guideline zur palliativen Sedierung verwiesen.^{16, 17} Die Verwendung von Opioiden zur Sedierung in der terminalen Phase ist kontraproduktiv. Sie sind in dieser Indikation nicht nur ineffektiv, sondern können neurologische Exzitationssyndrome wie Agitiertheit, Delir und Myoklonien verursachen.

CYP-Interaktionen

Die Kenntnis um Enzyme der Cytochrom-P450-Familie ist sehr hilfreich in der Auswahl der psychopharmakologischen Therapie. Über die Induktion von CYP1A2 durch Benzpyrene des Tabakrauches wird beispielsweise der Plasmaspiegel von Duloxetine bei Rauchern auf etwa 50% herabgesetzt, die Dosis muss gegebenenfalls verdoppelt oder es sollte bei Rauchern tendenziell auf ein anderes Präparat ausgewichen werden.

Die genetischen Polymorphismen der CYP-Enzyme können Klarheit bei jenen Patienten bringen, die an starken Nebenwirkungen leiden oder welchen „gar nichts“ hilft. Je nach Enzymaktivität unterscheidet man Ultrarapid-, Extensive-, Intermediate- und Poor-Metabolizer. Der

Extensive-Metabolizer mit normaler Menge an funktionsfähigem Enzym repräsentiert hierbei den häufigsten Typ. Neben Plasmaspiegelkontrollen kann eine genetische CYP-Analyse bei Patienten, die an starken Nebenwirkungen oder an therapieresistenter Symptomatik leiden, aufschlussreich sein.

Psychotherapie

Psychotherapeutische Maßnahmen sollen dazu beitragen, Patienten zu stützen, zu entlasten und zu stabilisieren. Bei Angsterkrankungen liegen für die Verhaltenstherapie die besten Daten für einen Erfolg vor, während in der Behandlung von depressiven Erkrankungen eine Wirksamkeit für die Verhaltenstherapie, die analytische, die interpersonelle, die psychodynamische Therapie sowie die Gesprächstherapie durch Studien belegt werden konnte. Letzten Endes ist auch die Beziehung zwischen Patient und Therapeut maßgeblich für einen Therapieerfolg. Neben Gesprächen mit Psychologen stellen auch Gespräche mit ehrenamtlichen Mitarbeitern sowie auf Wunsch eine „spiritual care“ weitere Elemente einer umfassenden Betreuung dar.¹⁸

Onkologische als auch Palliative-Care-Teams sollten in der Lage sein, eine Atmosphäre zu schaffen, in der sich Patienten öffnen können und ihre Sorgen nicht verbergen müssen. Da eine Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit nicht immer offensichtlich ist, sollte die Beurteilung sorgfältig durchgeführt werden und neben der Anamnese sowie der körperlichen Untersuchung auch die Frage nach früheren psychischen Erkrankungen sowie eine Familienanamnese in Bezug auf die psychische Gesundheit umfassen. Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen wie

auch für Patienten in palliativen Situationen kann viel erreicht werden. Um in Gegenwart einer Erkrankung eine gute Lebensqualität zu ermöglichen, muss auch die psychische Gesundheit berücksichtigt werden. Es gibt keinen Ersatz dafür, sich Zeit für die Patienten zu nehmen. ■

Autorin:

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.

Eva Katharina Masel, MSc

Klinische Abteilung für Palliativmedizin

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,

AKH, Medizinische Universität Wien

E-Mail: eva.masel@meduniwien.ac.at

■1503

Literatur:

- 1 Krebber AMH et al.: Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 2014; 23: 121-30
- 2 Lo C et al.: Longitudinal study of depressive symptoms in patients with metastatic gastrointestinal and lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010; 28: 3084-9
- 3 Carlson LE et al.: High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2297-304
- 4 Masel EK et al.: Psyche at the end of life: Psychiatric symptoms are prevalent in patients admitted to a palliative care unit. *Palliat Support Care* 2016; 14: 250-8
- 5 Lloyd-Williams M: Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 2000; 76: 555-8
- 6 Pinquart M, Duberstein PR: Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40: 1797-810
- 7 Chochinov HM et al.: "Are you depressed?" Screening for depression in the terminally ill. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 674-6
- 8 Whooley MA et al.: Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439-45
- 9 Cipriani A et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2018; 391: 1357-66
- 10 Goudas LC et al.: The epidemiology of cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 182-90
- 11 Portenoy RK: Treatment of cancer pain. *Lancet Lond Engl* 2011; 377: 2236-47
- 12 Majithia N et al.: New practical approaches to chemotherapy-induced neuropathic pain: prevention, assessment, and treatment. *Oncol Williston Park N* 2016; 30: 1020-9
- 13 Agar MR et al.: Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 34-42
- 14 Simoons M et al.: Limited evidence for risk factors for proarrhythmia and sudden cardiac death in patients using antidepressants: Dutch consensus on ECG monitoring. *Drug Saf* 2018. [Epub ahead of print]
- 15 Henderson M et al.: The use of benzodiazepines in palliative care. *Palliat Med* 2006; 20: 407-12
- 16 Weixler D et al.: [Austrian guideline for palliative sedation therapy (long version): results of a Delphi process of the Austrian Palliative Society (OPG)]. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167: 31-48
- 17 Schur S et al.: Sedation at the end of life - a nation-wide study in palliative care units in Austria. *BMC Palliat Care* 2016; 15: 50
- 18 Roth AJ, Massie MJ: Anxiety and its management in advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1: 50-6