

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Retrospektive Analysen zu unipolarer Depression unter
besonderer Berücksichtigung des Alters und somatischer
Komorbiditäten**

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinwissenschaften (Dr. rer. med.),
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Hannah Mössinger, M.Sc.

aus Bonn

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am 21. Februar 2024.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Karel Kostev

Korreferent: Prof. Dr. Adam Strzelczyk

Meinen Lehrern und Betreuern für ihren Humor und ihre Leidenschaft

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund und Zielsetzung	1
1.2 Zusammenfassung des Studienziels.....	5
1.3 Versorgungsdaten und die Datenquelle Disease Analyzer™ (IQVIA).....	5
2. Beschreibung des Eigenanteils	9
3. Artikel 1	10
3.1 Einleitung	10
3.2 Methoden	11
3.3 Ergebnisse	12
Eingeschlossene Publikation - Artikel 1	14
4. Artikel 2	23
4.1 Einleitung	23
4.2 Methoden	23
4.3 Ergebnisse	25
Eingeschlossene Publikation - Artikel 2	27
5. Artikel 3	41
5.1 Einleitung	41
5.2 Methoden	42
5.3 Ergebnisse	43
Eingeschlossene Publikation - Artikel 3	44
6. Zusammenfassende Ergebnisse	54
6.1 Diskussion	54
6.2 Methodische Berücksichtigungen und Einschränkungen	62
6.3 Schlussfolgerung	64
7. Literaturverzeichnis	66
Zusammenfassung	79
Summary	82
Anhänge	85
Lebenslauf	Error! Bookmark not defined.
Verzeichnis akademischer Lehrerinnen und Lehrer	Error! Bookmark not defined.
Danksagung	Error! Bookmark not defined.
Ehrenwörtliche Erklärung	Error! Bookmark not defined.

Abkürzungsverzeichnis

5HT-RA	Serotonin-5-HT _{2C} -Rezeptor-Antagonist
ACS	American Cancer Society
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit(-Hyperaktivität) -Störung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BÄK	Bundesärztekammer
CCI	Charlson-Komorbiditäts-Index (Englisch "Charlson-Comorbidity-Index")
CI	Konfidenzintervall (englisch „Confidence interval“)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Englisch "Chronic obstructive pulmonary disease")
CL	Konfidenzlimit
DA	Disease Analyzer™
DALY	behinderungsangepasste Lebensjahre (englisch „Disability-adjusted-life-years“)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
GI	gastrointestinal
HAMD	Hamilton-Skala für Depressionen (Englisch „Hamilton Scale for Depression“)
HR	Hazard Ratio
I ²	I-Quadrat-Maß
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation von Erkrankungen und verwandter Gesundheitsprobleme, Zehnte Revidierte Version
IR	Inzidenzrate
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MAOI	Monoaminoxidase-Hemmer (Englisch „monoaminoxidase-inhibitors“)
MT ₁ /MT	Melatonin-Rezeptor-Agonisten
OR	Odds Ratio
p	p-Wert für statistische Signifikanz
PTBS	Post-traumatische Belastungsstörung
SAS	Statistical Analysis Software ©
SIR	standardisierte Inzidenzverhältnis (Englisch „standard incidence ratio“)

SSNRI	selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (Englisch „selective noradrenalin-dopamine-reuptake-inhibitors“)
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Englisch „selective serotonin-reuptake-inhibitor“)
TRA	Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva
UD	Unipolare Depression
USDHHS	US Department of Health and Human Services
VG	Vergleichsgruppe
YLD	Lebensjahren mit Erkrankung (eng. „Years lived with disability“)

1. Einleitung

1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Unipolare Depression verursacht die größte Belastung von Mentaler Gesundheit weltweit, gemessen an behinderungsangepassten Lebensjahren (englisch „Disability-adjusted-life-years“ oder „DALY“) (Rehm and Shield 2019), mit einer steigenden Prävalenz in den letzten 30 Jahren um 50% (Liu et al. 2020). Störungen der Emotionsregulation wie Depression und Angststörung sind die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen nach Lebenszeitprävalenz (15-30%, Bandelow and Michaelis 2015; Streit et al. 2022). Depression wird charakterisiert durch emotionale Belastung oder Apathie, Veränderungen im Gewicht und Aktivität, sowie kognitive Beeinträchtigungen, was zu verminderten Lebensqualität beiträgt. Frauen sind zwei-Mal häufiger betroffen (Jacobi et al. 2014), sodass Depression die dritthäufigste Erkrankung unter Frauen ist, und fünft-häufigste unter Männern, gemessen an Lebensjahren mit Erkrankung (eng. „Years lived with disability“ oder „YLD“)(James et al. 2018). Depression tritt erstmals bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf (Fava and Kendler 2000): 10% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland zeigen Anzeichen einer Depression (Sauer, Barkmann et al. 2014). Zu den Risikofaktoren gehören komorbide, chronische Erkrankungen (Steffen et al. 2020), die teilweise erklären, warum die Depressionsprävalenz mit dem Alter zunimmt (Volkert, Schulz et al. 2013). Depression wirkt sich negativ auf somatische Erkrankungen aus und trägt zu einer erhöhten Symptombelastung bei (Katon et al., 2007), einer geringeren Therapietreue oder -adhärenz (Katon, 2011) und einer erhöhten Gesamtmortalität (Cuijpers and Schoevers 2004). Assoziationen zwischen chronischen Erkrankungen und Depression wurden in kardiovaskulären (Baumeister and Härter 2011), pneumologischen (Bahreinian et al. 2011), und metabolischen Erkrankungen (Anderson et al. 2001; Quek et al. 2017) gefunden. Von besonderem Interesse sind Krebserkrankungen aufgrund ihrer steigenden Prävalenz (Ratjen et al. 2018; Leiter, Keim, and Garbe 2020), sowie hohem Leidensdruck und hoher Mortalität (WHO 2021). Durch Depression verursachte Kosten für das Gesundheitssystem in Deutschland betragen 16 Millionen Euro jährlich, wenn man sowohl direkte Kosten durch Behandlung, als auch indirekte Kosten wie Arbeitsausfall oder Frührente einbezieht (Krauth et al. 2014).

Mit Depression verbundene Risikofaktoren und Komplikationen variieren mit dem Alter (Wittchen and Uhlmann 2010). Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie eine Häufung von Komorbiditäten im Alter (Taylor, McQuoid et al. 2004) wie chronischen Erkrankungen der Gefäße, als auch Diabetes, Asthma und Krebs, weisen auch die höchsten Depressionsraten auf (Katon, 2011). Obwohl Depression in Deutschland mit einer Reihe von verfügbaren Medikamenten gut behandelbar ist (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF 2015), ist Depression in Deutschland und weltweit unterdiagnostiziert und daher unterbehandelt (Thorncroft et al. 2017; Wiegand et al. 2016). Die Diagnose von Depression

insbesondere bei älteren Patienten stellt einen Teil der Herausforderung dar, da Symptome einer Depression wie Apathie, Lethargie oder Gewichtsveränderungen symptomatisch sind für eine Vielzahl von somatischen Erkrankungen. Aufgrund des mit zunehmendem Alters immer komplexeren Patientenprofils steigen die Kosten für die Behandlung von Depressionen (Krauth et al. 2014; Katon et al. 2003), ebenso wie die Herausforderung der Behandlungsauswahl: bestimmte Patientenuntergruppen, wie z. B. ältere Patienten, können Komorbiditäten aufweisen, die die Verschreibung einer oder mehrerer Klassen von Antidepressiva verbieten, andere Gruppen wie Patienten mit Krebs nehmen Medikamente ein, die durch Wechselwirkungen mit Antidepressiva nachteilig beeinflusst werden.

Studien, die Alterseffekte bei Patienten mit Depressionen beschreiben, konzentrieren sich eher auf bestimmte Symptome (Dotson, McClintock et al. 2020), oder auf nur eine Gruppe von Medikamenten (Ambrosini 2000). Deren Studienstichproben umfassen außerdem Patienten mit einem bestimmten Subtyp der Depression, einem bestimmten Spektrum von Begleiterkrankungen, oder waren limitiert durch das schmale Altersspektrum von Patienten (Meeks, Vahia et al. 2011), (Volkert, Schulz et al. 2013, Sauer, Barkmann et al. 2014). Aufgrund von fehlender Vergleichbarkeit in Design und Fragestellung schränkt dies unser Verständnis ein, ob Patienten je nach Alter unterschiedliche Behandlungen erhalten. Wir wollen dies als erste Fragestellung in dieser Dissertation untersuchen, indem wir prüfen, inwieweit Alter der Patienten bei Erstdiagnose die Wahl der Depressionsbehandlung beeinflusst.

Depressionen und Krebs

Sowohl psychische Erkrankungen als auch Krebs sind weit verbreitet: die Lebenszeitprävalenz psychiatrischer Störungen liegt bei 12-47 % (Kessler et al. 2007), die von Depressionen allein bei älteren Erwachsenen bei 17% (Volkert, Schulz et al. 2013), während Krebs eine Lebenszeitprävalenz von 40% aufweist (ACS 2023). Psychische Störungen sind bei Krebspatienten hochprävalent und schwanken zwischen 18% und 56.3%, je nach Datenquelle, (Kuhnt et al. 2016; Virgilsen et al. 2022), Krebsart, biologischem Geschlecht der Patienten und anderen Faktoren (Hartung et al. 2017; Krebber et al. 2014; Linden et al. 2012). Der Zusammenhang besteht jedoch nicht nur durch das gemeinsame Auftreten von zwei häufigen Erkrankungen. Depressionen und Krebs werden über mehrere Faktoren miteinander in Verbindung gebracht: über Verhaltensweisen wie Substanzabusus oder Rauchen, die bei Patienten mit Depression häufig vorkommen (Kalman, Morissette, and George 2005; Markou and Kenny 2002) und als Mitursache für bestimmte Krebsarten bekannt sind (USDHHS 2004; Nelson et al. 2013; Moussas and Papadopoulou 2017), sowie über Risikofaktoren (Hughes 2008) und Genen (Tsuang et al. 2012; Afari et al. 2010), die mit Depressionen und Krebs in Verbindung stehen. Gemeinsame Krankheitsmechanismen sind mögliche Veränderungen im Immun-System oder Tag-Nacht-Rhythmus, die Neurotonerge Auswirkungen haben (siehe Currier and Nemeroff 2014; Sotelo, Musselman, and

Nemeroff 2014; Szelei and Döme 2020 für umfangreiche Zusammenfassungen). Psychiatrische Störungen wirken sich nachteilig auf das Behandlungsergebnis bei Krebspatienten aus. Depression bei Krebspatienten führt zu einer verzögerten Diagnose oder zum erhöhten Risiko eines höheren Krebsstadiums bei der Diagnose (Virgilsen et al. 2022), zur Verabreichung einer weniger wirksamen Krebsbehandlung (Goodwin, Zhang, and Ostir 2004), zu einer verminderten Therapietreue (DiMatteo, Lepper, and Croghan 2000), und damit auch zu einer verkürzten Überlebenszeit und erhöhten Gesamtmortalität (Ko et al. 2019; Satin, Linden, and Phillips 2009; Zimmaro et al. 2018).

Frühere Studien, die sich auf den Zusammenhang zwischen Krebs- und Depressionsdiagnosen konzentrierten, zeigten eine erhöhte Inzidenzen von Depression bei Krebsüberlebenden (Hudson et al. 2003) als auch einen kombinierten Einfluss von Krebs und Depression auf die Gesamtmortalität (Jacob et al. 2016; Pinguart and Duberstein 2010; Smith 2015). Angststörung und Depression sind bei Patienten mit urologischem Krebs mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Dinesh et al. 2021). Schizophrenie ist mit einer geringeren Therapietreue (Hodgson, Wildgust, and Bushe 2010) und einer höheren Sterblichkeit bei Lungen- oder Brustkrebs verbunden (Brown et al. 2010). Eine psychiatrische Erkrankung kann jedoch dem Krebsrisiko vorausgehen. Ein Großteil der aktuellen Literatur befasst sich mit komorbiden psychiatrischen Störungen nach einer Krebsdiagnose und untersucht, ob affektive Störungen mit Brustkrebs bei Frauen in Verbindung stehen (Goodwin, Zhang, and Ostir 2004; Hjerl et al. 2003; Jacob, Kalder, and Kostev 2017; Ko et al. 2019; Salm et al. 2021). Kohortenstudien, welche die Assoziation von Depression und mehreren chronischen Erkrankungen untersucht haben, lieferten keine detaillierte Analyse zu Krebserkrankungen (Patten et al. 2018; Patten et al. 2005). Wir diskutieren im Folgenden einige Studien, die den Einfluss von psychiatrischen Erkrankungen auf Krebs untersuchten. Onitilo et al. (2006) untersuchten die Auswirkungen von Depressionen auf eine Vielzahl von Krebsarten unter Verwendung angemessener Vergleichsgruppen, um die Auswirkungen von Depressionen auf die Krebs- und Gesamtmortalität bei Patienten in den USA zu differenzieren. Wang et al. (2020) führten eine Metaanalyse von Kohortenstudien durch und fanden in 21 Studien mit mehr als 1,6 Millionen Patienten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebs bei Patienten mit Depressionen, wobei jedoch eine große Heterogenität zwischen den untersuchten Studien die Interpretierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigte. Diese Studien enthielten keine Einzelheiten über die Krebsdiagnose bzw. welche Krebsarten untersucht wurden. Hu et al. (2021) zeigten anhand von Längsschnittdaten der Krankenkassen ein erhöhtes Risiko für Darmkrebs bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu Kontrollen (HR=3,46, 1,6-7,3 95%CI, p<0.001). Zwei Meta-Analysen zu den Auswirkungen von Schizophrenie auf gastro-intestinalem (GI)-Krebs zeigen gemischte Ergebnisse: Ni et al. (2019) identifizieren ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Dickdarmkrebs (RR = 1,69, 95%CI 1,60-1,80), während Xu et al. (2017) zeigten, dass Patienten mit Schizophrenie eine signifikant niedrigere Inzidenz von Leberkrebs haben (SIR: 0,76, 95% CI: 0,61-0,96, p = 0,02; I2 = 84%). Die Heterogenität in den

Inzidenzraten dieser Studien schränkt die Interpretation ein, ob Schizophrenie eine schützende Wirkung hat oder zu einem erhöhten Risiko für GI-Krebs beiträgt.

Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um zu verstehen, wie stark der Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Krebs ist und ob es je nach Art der untersuchten psychiatrischen Erkrankung unterschiedliche Auswirkungen gibt. Das Verständnis dieses Zusammenhangs ist wichtig, um Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren, und möglicherweise Präventionsmaßnahmen abzuleiten oder die Einhaltung der Krebstherapie zu verbessern, und damit womöglich die Überlebensrate zu erhöhen. Um die Wechselwirkung zwischen Depression und somatischer Erkrankungen zu untersuchen, wird in der zweiten Studie dieser Dissertation die Frage gestellt, inwieweit Depression das Risiko von schwerwiegenden somatischen Erkrankungen wie Krebs beeinflusst.

Darüber hinaus sind Psychopharmaka und Antidepressiva krebserregend, wie anhand von Tierstudien gezeigt (Amerio et al. 2015). Außerdem können sie das Brustkrebsrisiko um 35% erhöhen, indem sie den Prolaktinspiegel erhöhen (Rahman et al. 2022). Bestimmte Benzodiazepine werden mit einem höheren Risiko für Krebserkrankungen des Gehirns, des Dickdarms, der Lunge, der Leber, der Prostata, der Blase und der Bauchspeicheldrüse in Verbindung gebracht, und die Einnahme von Beruhigungsmitteln zur Behandlung von Schlaflosigkeit wird mit einem um 49% erhöhten Risiko für Krebs, insbesondere im Mund und in der Brust, in Verbindung gebracht, gezeigt durch Erstattungsdaten der Krankenkassen (Iqbal et al. 2015; Fang et al. 2019). Wie Medikamente, die üblicherweise zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt werden, den Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen und Krebs beeinflussen, ist derzeit aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, unterschiedlicher Datenquelle oder fehlenden Daten zu anderen mögliche Faktoren unklar. Wir untersuchen daher, wo möglich, wie Medikamente zur Behandlung von Depression und psychiatrischen Erkrankungen sich auf die Assoziation mit dem Krebsrisiko auswirken, um zwischen dem Effekt der Depression selbst und der Depressionsbehandlung zu unterscheiden.

Zuletzt haben nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen mehreren psychiatrischen Störungen und Krebsrisiko untersucht. Depression und andere psychiatrische Erkrankungen sind unter sich und mit chronischen somatischen Erkrankungen hoch komorbid (Salm et al. 2021; Steffen et al. 2020), dies erschwert oft die Interpretation des Effekts einzelner Erkrankungen. Salm et al. (2021) zeigten, dass 20-40% der Krebspatienten eine komorbide Depressionsdiagnose hatten (männliche bzw. weibliche Patienten), 5-15% hatten komorbide Angstzustände und 5-12% eine komorbide Post-traumatische Belastungsstörung (PTBS) oder Anpassungsstörung. Diese hohe Komorbidität psychiatrischer Störungen unter sich und mit Krebs können einen Einfluss auf Befunde zu Assoziationen zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Krebsrisikos haben, wenn nur eine psychiatrische Erkrankung untersucht wird. Daher ist es wichtig, nicht nur zu untersuchen, welche

anderen Komorbiditäten die Patienten haben, sondern auch die Auswirkungen dieser Komorbiditäten. In der dritten Studie dieser Dissertation wird die Häufigkeit von psychiatrischen Erkrankungen in Krebspatienten in einer repräsentativen Kohorte in Deutschland untersucht, und die Effekte verschiedener psychiatrischer Erkrankungen auf das relative Risiko einer Krebsdiagnose untersucht, unter Berücksichtigung von Komorbiditäten als auch psychiatrischen Behandlungen.

1.2 Zusammenfassung des Studienziels

Zusammenfassend ist das Ziel dieser Dissertation die Wechselwirkung von Depressionen mit bedeutenden körperlichen Gesundheitsrisiken zu untersuchen. Zwei ausgewählte Beispiele sind die Behandlungsauswahl bei gesundem Altern und der Zusammenhang zwischen Depression und Krebs. Das Komorbiditätsprofil insbesondere älterer Patienten kann die Behandlung von Depressionen komplizierter machen, weshalb wir untersuchen, i) ob das Alter einen Einfluss auf die Verschreibung von Antidepressiva in Patienten mit unipolarer Depression hat. Aufgrund der Prävalenz und der Auswirkungen von Krebs sowie der nachteiligen Auswirkungen komorbider Depressionen auf Krebserkrankungen werden wir untersuchen, ii) ob das Risiko und die Inzidenz von Krebs bei Patienten mit Depressionen erhöht ist, wobei wir mehrere Krebsarten in unsere Analysen einbeziehen. Weiter werden wir untersuchen, iii) ob es einen Zusammenhang zwischen früheren psychiatrischen Störungen und einer späteren Magen-Darm-Krebsdiagnose gibt, und ob frühere psychiatrische Behandlungen den Zusammenhang beeinflussen. Hierbei werden wir eine Reihe psychiatrischer Indikationen und ihre relative Stärke des Zusammenhangs mit Krebs berücksichtigen, um die Auswirkungen von Depressionen von denen anderer psychiatrischer Begleiterkrankungen zu unterscheiden. Wir haben alle retrospektiven Analysen anhand von Versorgungsdaten aus einer repräsentativen Datenbank aus Deutschland durchgeführt, die im Folgenden näher beschrieben wird.

1.3 Versorgungsdaten und die Datenquelle Disease Analyzer™ (IQVIA)

Die beschriebene Fragestellung wird anhand von Versorgungsdaten bzw. sekundären Daten untersucht, also Daten die für einen anderen Zweck, in diesem Fall der medizinischen Versorgung von Patienten, erhoben wurde. Im Gegensatz dazu stehen primär-erhobene Daten, die zur Untersuchung einer spezifischen Fragestellung in einem kontrollierten Studiendesign erhoben wurden. Diese Daten stehen unter verschiedenen Einschränkungen, zum Beispiel Aufgrund von Ressourcen-Einschränkungen als auch rechtlichen und ethischen Einschränkungen zur Studiendurchführung. Diese Datensätze

- schließen einen Bruchteil der zu untersuchenden Population ein, oder Patienten, die nicht die gesamte Population der Patienten abbildet (z.B. Patienten, die in einer bestimmten Klinik rekrutiert werden, repräsentieren nicht die Population aller Patienten einer Indikation)
- benötigen oft mehr Personal oder anderes Fachpersonal, um studien-bezogenen Maßnahmen zu erheben (z.B. Blutproben oder Fragebögen, die nicht Teil von der Routinemäßigen Behandlung sind)
- beinhalten nur Daten, die zur Beantwortung der spezifischen Fragestellung notwendig sind (z.B. um den Zusatzaufwand für Patienten oder Studienpersonal gering zu halten)

In Primärdaten können Komorbiditäten eines Patienten fehlen, oder es wurden nur bestimmte Laborwerte untersucht, und die Nachbeobachtungszeit ist meist auf einen vorbestimmten Zeitrahmen eingeschränkt. Ein Vorteil jedoch ist das diese Daten oft klar strukturiert sind, und die Variablen von Interesse vordefiniert und mehrheitlich vollständig erhoben werden.

Sekundärdaten können wichtige Wissenslücken schließen, die mit Primärdaten nicht oder nur schwer zu beantworten wären. Diese sind zum Beispiel steigende Prävalenzen einer Erkrankung über Jahrzehnte, sich verändernde Verschreibungsmuster in mehreren Ländern, oder Identifizierung von Patientensubgruppen. Anders als Zweck-gesammelte Primärdaten können sekundäre Daten mehr medizinischen Daten von Patienten beinhalten, wie alle Komorbiditäten oder Behandlungen über die gesamte Behandlungshistorie des Patienten. Sie schließen auch oft eine deutlich längere Beobachtungszeit ein. Versorgungsdaten können daher ein besseres Verständnis über die Behandlung von Patienten oder Komorbiditäten von Patienten im Behandlungsalltag liefern, und sind daher für die in dieser Dissertation vorgestellte Fragestellung in vieler Hinsicht angemessener. Um die hier beschriebene Fragestellungen mit Primärdaten zu beantworten, z.B. um Assoziationen in Diagnosen und Behandlungsschemas zu untersuchen, die teilweise mehrere Jahre spannen, wäre die Erhebung von Verschreibungsdaten und demographischen Informationen von einer Vielzahl von Patienten über lange Beobachtungszeiträume nötig. Die Nutzung von elektronischen Patientenakten bzw. Sekundärdaten als Datenquelle erlaubt

- versorgungsnahe Forschung, somit Rückschlüsse auf die tatsächliche Versorgung des Patienten unter Beachtung des normal verfügbaren und qualifizierten medizinischen Personals
- granuläre Analysen von Patienten, da fast alle Daten, die über einen Patienten verfügbar sind, in Betracht gezogen werden können
- längere Beobachtungszeit als auch eine größere Anzahl und Art der dokumentierten Variablen, die nur durch die Datenbankstruktur selbst bestimmt wird
- Erhebung mit größeren Kennzahlen an Patienten, da ein längerer Einschluss von Patienten möglich ist aufgrund der längeren Beobachtungszeit

Ein Nachteil von Sekundärdaten ist allerdings die potenziell aufwendige Aufbereitung der Daten, um eine gezielte Fragestellung zu beantworten. Da die Daten nicht zweckgemäß gesammelt wurden, sondern Routedaten aus der Alltagsversorgung beinhalten, benötigen sie oft

- 1) Formatierung, um sie im gewählten statistischen Analyseprogramm lesbar zu machen und sie bearbeiten zu können
- 2) Umstrukturierung der Daten, z.B. Freitext zu messbaren kategorischen Variablen
- 3) Programmierung bzw. Erstellung von Analysedatensätzen mit der richtigen Patientenauswahl, um die Analysen von Interesse durchführen zu können
- 4) Berechnung von Variablen anhand von existierenden Daten, z.B. Berechnung der Beobachtungszeit anhand der ersten und letzten Eintragungen pro Patienten

Alle Verarbeitungsschritte sowie statistische Analysen in dieser Dissertation wurden mit SAS-Version 9.4 durchgeführt (SAS-Institute, Cary, USA). Diese Software wird routinemäßig für Analysen genutzt (Heidemann, Kalder, and Kostev 2022; Jacob, Kalder, and Kostev 2017; Kap, Konrad, and Kostev 2019; Tanislav et al. 2022; Zingel, Bohlken, and Kostev 2021), und hat den Vorteil, dass die Funktionen, die den Verarbeitungsschritten der Analyse zugrunde liegen, vom SAS Institute validiert und kontrolliert werden (SAS 2022).

Die Daten für die hier beschriebenen retrospektiven Daten stammen aus der Disease Analyzer (DA) Datenbank (IQVIA), einem nationalen Register anonymisierter Diagnose- und Verschreibungsinformationen von deutschen Allgemein- und Fachärzten (Rathmann, Bongaerts et al. 2018). Daten werden fortlaufend von Ärzten in die Datenbank eingegeben. Die DA Datenbank enthält anonymisierte Information von Patienten (Alter, biologisches Geschlecht, Diagnoseart), Krankheitsinformation inklusive ICD-10 Diagnose, Besuchszeitpunkte, Behandlungsinformation (Behandlungsart nach Substanzname und ATC-Kodierung, verschriebene Tagesdosis, Größe und Stärke der verschriebenen Verpackung). Die Daten werden direkt aus der elektronischen Patientenakte von teilnehmenden Zentren und Ärzten erhoben, und anonymisiert bevor die Daten an IQVIA (Deutschland) weitergeleitet werden. Die DA Datenbank beinhaltet auch anonymisierte elektronische Daten zum Behandler, wie Facharztgruppe des Behandlers und demographische Information wie Alter. Das Panel von Ärzten, die Daten für die DA Datenbank teilen, beinhaltet ungefähr 3% der praktizierenden Ärzte in Deutschland. Das Panel wird ausgewählt, um die Ärztelandschaft in Deutschland zu repräsentieren, ermessen anhand der Ärztestatistik, die jährlich von der Bundesärztekammer publiziert wird. Die Ärztestatistik sowie die Auswahl des Ärztepanels für die DA Datenbank beinhaltet Fachgruppe, Bundesland, Gemeindegröße und Alter des Arztes. Die Zusammenstellung des Ärztepanels wird fortlaufend von IQVIA geprüft und wurde als repräsentativ für deutsche Erstversorgung befunden (Rathmann, Bongaerts et al. 2018). Die Daten wurden anhand von pharmazeutischen Verschreibungsberichten validiert (Becher, Kostev, and Schröder-Bernhardi

2009). Auch die Datenqualität und -validität werden kontinuierlich anhand von mehreren Kriterien überwacht, unter anderem Vollständigkeit der Dokumentation und klare Verknüpfung zwischen Diagnose und Verschreibung. Ergebnisse auf Basis dieser Datenbank wurden zu unipolarer Depression in Deutschland (Konrad et al. 2016; Konrad, Bohlken, and Kostev 2019; Kostev et al. 2019; Teichgräber et al. 2021) sowie psychiatrischen Erkrankungen und Krebs (Jacob, Kalder, and Kostev 2017; Kostev et al. 2017; Jacob et al. 2016) bereits in vorherigen Studien publiziert.

Aufgrund der Anonymisierung der Daten, in Übereinstimmung mit deutschem Recht (DSGVO), ist keine Beratung einer Ethikkommission für die Verarbeitung von Sekundärdaten in retrospektive Analysen notwendig.

Ein Verständnis vom Versorgungsalltag von Depressionspatienten in Deutschland, unter Berücksichtigung von unterschiedlichen zusätzlichen Belastungen wie z.B. Alter oder Komorbiditäten, ist ausschlaggebend für die Verbesserung in der Patientenversorgung. Sowohl der hohe Leidensdruck der Patienten kann durch adäquate Behandlung adressiert werden, als auch die Auswirkung dieser zusätzlichen Belastung auf das Gesundheitssystem untersucht werden.

2. Beschreibung des Eigenanteils

Referenzen:

Mössinger, H., & Kostev, K. (2021). Age effects on treatment patterns in 138,097 patients with unipolar depression followed in general practices in Germany. Journal of Psychiatric Research, 144, 208-216. (Impact Factor: 4,8)

Mössinger, H., & Kostev, K. (2023). Depression is associated with an increased risk of subsequent cancer diagnosis: a retrospective cohort study with 235,404 patients. Brain Sciences, 13(2), 302. (Impact Factor: 3,3)

Beiträge: Hannah Mössinger führte die Literatursuche und Analyse durch, und schrieb das Manuskript. Karel Kostev und Hannah Mössinger konzipierten die Studie. Karel Kostev korrigierte das Manuskript. Alle Autoren trugen zum Manuskript bei und segneten die endgültige Version ab.

Eigenanteil: 90% in beiden Artikeln

Referenz:

Moessinger H, Jacob L, Smith L, Koyanagi A, Kostev K. Psychiatric disorder and its association with gastrointestinal cancer: a retrospective cohort study with 45,842 patients in Germany. J Cancer Res Clin Oncol. (Impact Factor: 3,6)

Beiträge: Hannah Mössinger führte die Literatursuche und Analyse durch, und schrieb das Manuskript. Karel Kostev und Hannah Mössinger konzipierten die Studie. Karel Kostev, Louis Jacob, Lee Smith and Ai Koyanagi korrigierten das Manuskript. Alle Autoren trugen zum Manuskript bei und segneten die endgültige Version ab.

Eigenanteil: 85%

3. Artikel 1

“Age Effects on Treatment Patterns in 138,097 Patients with Unipolar Depression followed in General Practices in Germany”

3.1 Einleitung

Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Depressionen. Am häufigsten werden antidepressive Medikamente eingesetzt. 48,1 % der Patienten in Deutschland, die von einem Allgemeinarzt behandelt werden, erhalten antidepressive Medikamente als Erstbehandlung (Wiegand et al. 2016). Dazu gehören Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TRAs), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (englisch „selective serotonin-reuptake-inhibitors“, SSRIs), Monoaminoxidase-Hemmer (englisch „monoaminoxidase-inhibitors“, MAOIs), selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (englisch „selective noradrenalin-dopamine-reuptake-inhibitors“ SSNRIs), Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MT1/MT) und Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten (5HT-RAs), sowie nicht klassifizierte Antidepressiva, Lithiumsalze und Phytochemikalien (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF 2015).

Die Prävalenz von Depressionen variiert mit dem Alter (Fava and Kendler 2000): 10% der Kinder und Jugendlichen in Deutschland weisen Anzeichen einer Depression auf (Sauer et al. 2014) und bis zu 17% bei älteren Erwachsenen. Somit ist Depressionen die zweithäufigste psychiatrische Störung in älteren Erwachsenen in westlichen Ländern (Volkert et al. 2013). Die mit Depressionen verbundenen Komplikationen variieren auch mit dem Alter (Wittchen and Umann 2010), wobei Risikofaktoren wie somatischen Erkrankungen oder einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustands eher mit Depressionen bei älteren Menschen in Verbindung gebracht wird (Taylor, McQuoid, and Krishnan 2004). Die angemessene Behandlung zu wählen kann daher bei älteren Patienten mit Depression für den behandelnden Arzt schwierig sein, da mögliche Wechselwirkungen mit anderen Behandlungen oder Verschlimmerungen von vorhandenen Komorbiditäten mit in Betracht gezogen werden müssen. Bisher ist uns keine Studie bekannt, die diese Problematik näher untersucht. Bisherige Studien sind bei der Beantwortung dieser Frage aufgrund kleiner Stichprobengrößen, unvollständiger Erfassung des Altersspektrums oder Schwerpunkt auf Symptome statt Behandlungen eingeschränkt. Dotson et al. (2020) konzentrierten sich in ihrer Meta-Analyse, trotz eines breiten Altersspektrums von 7 bis 97 Jahre, auf Altersunterschiede in kognitiven Symptomen, Meeks et al. (2011) konzentrierten sich auf einen Subtyp der Depression, „subsyndromal“ in ihrer Literaturzusammenfassung, Volkert et al. (2013) untersuchten die Prävalenz von Depression im Alter von 50 Jahren oder älter, während Sauer et al. (2014) die Symptome von Depression in Kindern und Jugendlichen in Deutschland klassifizierte. Ambrosini (2000) untersuchte anhand einer Literaturrecherche die Effektivität von Tri- und Tetrazyklischen Antidepressiva in Kindern und

Jugendlichen. Die mangelnde Vergleichbarkeit des Studiendesigns und der Studienziele erlaubt anhand der bisherigen Ergebnisse keine Interpretation zu Alterseffekten in der Wahl der Depressionsbehandlung.

Das Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob das Alter des Patienten bei Erstdiagnose die Verschreibung von Antidepressiver Medizin im Versorgungsalltag in Deutschland beeinflusst.

3.2 Methoden

Die Daten für diese retrospektive Kohorten- und Querschnittsstudie (Gemischtes Design) basieren auf Daten aus der Disease Analyzer (DA)-Datenbank (IQVIA), einer nationalen Datenbank mit anonymisierten Diagnose- und Verordnungsinformationen von Allgemein- und Fachärzten in Deutschland (Rathmann et al. 2018). Die Daten stammen direkt aus den elektronischen Patientenakten, die vor der Übermittlung an IQVIA (Deutschland) anonymisiert werden. Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS-Institute) durchgeführt. In dieser Studie wurde auf eine *a-priori* Poweranalyse verzichtet, da wir nicht explizit einen Unterschied beweisen wollen, sondern explorativ untersuchen, ob es einen gibt.

Die Kohorte von Patienten mit einer Erstdiagnose von unipolarer Depression zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 schloss Patienten mit einer Vorgeschichte von Bipolarer Störung, Manie oder Schizophrenie aus, sowie Patienten mit weniger als 12 Monaten Nach- bzw. Vor-Beobachtungszeit. Diese Kohorte wurde aufgeteilt in Gruppen nach Alter (>65 Jahre, 31-65 Jahre, 18-30 Jahre), in denen untersucht wurde, ob und welche Anti-Depressiva verschrieben wurden (nach Gruppen und Substanz), die Zeit bis zur Behandlung ab dem Indexdatum (Erstdiagnosedatum). Behandlungssubstanzen wurden einmal gewertet, und jeder Patient mit mehr als einer Behandlungssubstanz hatte einen „Behandlungswechsel“. In Fällen, in denen ein Patient mehrere Substanzen innerhalb einer Behandlungsgruppe erhielt, wurde nur eine Behandlungsgruppe für diesen Patient gezählt. Erhielt ein Patient mehrere Substanzen aus unterschiedlichen Behandlungsgruppen wurde dies als mehrere Behandlungsgruppen gewertet, i.e. der Patient mehrmals für die Gesamtzahl and Behandlungsgruppen gezählt. Die Verteilung der Behandlungen wurde erst anhand von deskriptiven Methoden beschrieben, dann wurde ein „Odds Ratio“ (OR) pro Behandlungsgruppe sowie pro häufigste Substanzen innerhalb einer Gruppe berechnet; der Vergleich wurde immer zu Patienten im Alter von 31-65 Jahren (Referenzgruppe) gezogen. Dies erlaubt die Berechnung des relativen Risikos für eine Verschreibung einer bestimmten Behandlungsgruppe oder Substanz. Um den erwarteten Unterschieden im Erkrankungsschweregrad oder Komorbiditätsprofil Rechnung zu tragen wird das Modell um die Kovariaten Geschlecht, Versicherungsart, Behandlungszentrum und Charlson-Comorbidity-Index (Charlson et al. 2008) adjustiert. Darüber hinaus untersuchten wir den Einfluss des Alters auf die Frage, ob eine Behandlung durchgeführt wurde (ja/nein), sowie auf die Frage, ob die

Behandlungssubstanz gewechselt wurde (ja/nein), anhand von deskriptiven Maßen und Odds Ratios. Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS-Institute) durchgeführt.

3.3 Ergebnisse

Diese Kohortenstudie umfasste Informationen von 1.188 Allgemeinärzten über 138.097 erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland. Patienten hatten zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 eine Erstdiagnose von unipolarer Depression (ICD-10 code: F32-F33, F41.2), dies wurde als Indexdatum für die Analyse gewertet. Alternativ wurde ein zufälliger Besuch in diesem Zeitraum für die Vergleichsgruppe als Indexdatum definiert. Patienten beider Gruppen wurde nur mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten vor und nach dem Indexdatum eingeschlossen. Patienten, bei denen vor dem Indexdatum eine bipolare Störung (ICD-10: F31), Manie (ICD-10: F30) oder Schizophrenie (ICD-10: F20-29) diagnostiziert wurde, wurden aus beiden Gruppen ausgeschlossen. Die Patienten wurden nach Alter gruppiert: ältere Menschen (>65 Jahre), Menschen mittleren Alters (31-65) und jüngere Menschen ($18 \leq 30$). Die Verteilung von Geschlecht und Versicherungsart war in diesen Altersgruppen ähnlich. Die Studienpopulation wurde anhand von Alter, Geschlecht, Versicherungsart, CCI, Häufigkeit von chronischen Komorbiditäten und Beobachtungszeit beschrieben.

Insgesamt erhielten 43% der Patienten eine Behandlung gegen ihre Depression, wobei der Anteil der behandelten Patienten an Praxen, denen ein Antidepressivum verschrieben wurde, zwischen 3% und 90% schwankte (basierend auf Praxen mit 10 oder mehr Patienten, $n=137.830$). Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter erhielten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Behandlung (OR: 1,21 [1,18-1,24 95% CI], $p<0,0001$) im Vergleich zu den 31-65-Jährigen (Referenz). Bei Patienten in der jüngeren Altersgruppe war die Wahrscheinlichkeit einer Behandlung geringer (OR: 0,73 [0,71-0,77 95 % KI], $p<0,0001$). Der Anteil der Patienten, denen innerhalb eines Monats nach der Erstdiagnose eine Behandlung verschrieben wurde, variierte nicht nach Alter (62,5% bis 64,4%). Die Anzahl der Behandlungswechsel ($1,4 \pm 0,7$) und das Risiko eines Behandlungswechsels unterschieden sich nicht zwischen den Altersgruppen. Mehr als 70% der Patienten, die eine Behandlung erhielten, bekamen nur eine Behandlungssubstanz, oder wechselten ihre Behandlung nicht. Die insgesamt am häufigsten verschriebene Behandlungsgruppe waren Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva (TRAs), gefolgt von SSRI und SNRI, Naturstoffen und anderen. TRAs waren die am häufigsten verordnete antidepressive Behandlung bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter. Nach Anpassung für Geschlecht (männlich, weiblich), Versicherungsart (privat, staatlich), Praxis (ordinal) und CCI (Skala) in jedem Odds-Ratio-Modell war das Risiko, diese Behandlungen zu erhalten, bei älteren Patienten höher (OR: 1,3 [1,26-1,34 95% CI], $p<0,0001$) und bei jüngeren Patienten geringer (OR: 0,75 [0,71-0,79 95% CI], $p<0,0001$) als bei der Referenzgruppe (Patienten 31-65 Jahre alt). Die am zweithäufigsten verschriebene

Behandlungsgruppe insgesamt, SSRIs oder SNRIs, waren die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei Patienten im Alter von 18-31 Jahren. Die bereinigten Odds Ratios zeigten, dass das Risiko, diese Behandlungsgruppe zu erhalten, bei Patienten im Alter von 18-30 Jahren höher war (OR: 1,23 [1,16-1,30 95% CI], $p < 0,0001$) als bei der Referenzgruppe, und bei älteren Patienten geringer war als bei der Referenzgruppe (OR: 0,89 [0,86-0,92 95% CI], $p < 0,0001$).



Age effects on treatment patterns in 138,097 patients with unipolar depression followed in general practices in Germany

Hannah Mössinger^{*}, Karel Kostev^{*}

Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Depression
Outpatients
Age
General physicians
Treatment patterns

ABSTRACT

Background: Risk factors and comorbidities associated with depression vary with age and must be considered when selecting appropriate anti-depressant medication for patients. Studies are lacking which focus both on treatments prescribed and include a broad age spectrum. The goal of this study was to investigate whether age of patients at diagnosis impact the type of antidepressant drug class prescribed.

Methods: This retrospective cohort study based on the Disease Analyzer database (IQVIA) included 138,097 patients with depression followed in 1188 general practices from date of first depression diagnosis given between 2015 and 2018 (index date). Patients aged 18–30, 31–65 and > 65 were compared in homogeneous groups based on gender and insurance type. Odds ratios adjusted by gender, insurance type, treatment site and Charlson-Comorbidity-Index were used to assess the difference in probability of receiving prescription for antidepressant drug classes as well as individual treatment drugs by age group.

Results: The cohort included 13,553 (9.8%), 82,524 (59.8%) and 42,020 (30.4%) patients aged 18–30 years (young), 31–65 years (middle-aged) and >65 years (older). Less than half of patients received anti-depressant medication, with 4717 (34.8%) aged 18–30, 35,014 (42.4%) aged 31–65, and 20,294 (48.3%) aged 65 or older receiving at least one anti-depressant medication. Tri- and tetra-cyclic medications were prescribed to 65.8% of patients aged >65, and 59.0% of patients aged 31–65. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) were prescribed to 55.5% of patients. Older patients showed an increased probability (OR: 1.3 [1.26–1.34 95% CI], $p < 0.0001$) for tri- and tetra-cyclic medication, while younger patients showed an increased probability for SSRIs and SNRIs (OR: 1.23 [1.16–1.30 95% CI], $p < 0.0001$).

Conclusion: Age-related differences in anti-depressant medication prescription were shown, with older patients above 65 years predominantly receiving tri- and tetra-cyclic medication, while younger patients aged 18–30 received SSRIs more frequently. Further studies with homogeneous groups relating to comorbidity profile and disease severity are needed to fully understand age effects on treatment patterns.

1. Introduction

Unipolar depression causes the greatest burden on mental health globally as measured in disability-adjusted life years (Rehm and Shield, 2019), and is the second-most leading mental health disorder with a 12-month prevalence of 7–8%, with women showing approximately double the risk compared to men (Jacobi et al., 2014). In Germany, unipolar depression contributes overall to a cost 16 billion Euros a year to the health system including indirect costs such as sick leave or early retirement (Krauth et al., 2014).

Most patients experiencing a depressive episode are women aged

18–34 (Jacobi et al., 2014), with children and adolescents being at greater risk of experiencing a first depressive episode (Fava and Kendler, 2000) and 10% of children and adolescents in Germany showing signs of depression (Sauer et al., 2014). In elderly adults this figure increased to 17%, with depression remaining the second most common psychiatric disorder (Volkert et al., 2013) and contributing to the highest suicide rate seen in elderly compared to younger patients (DGPPN et al., 2015). The associated risk factors and complications of depression vary with age (Wittchen and Uhmann, 2010), with risk factors associated with depression in the elderly tending towards somatic conditions and general reduction in health (Taylor et al., 2004), while in children and

^{*} Corresponding authors.

E-mail addresses: hannah.moessinger@iqvia.com (H. Mössinger), karel.kostev@iqvia.com (K. Kostev).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.033>

Received 3 September 2021; Received in revised form 11 October 2021; Accepted 19 October 2021

Available online 21 October 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

adolescents depression was associated with other psychiatric disorders such as drug abuse, eating disorders, attention disorder hyperactivity disorder (Blünder et al., 2006; Kaminer et al., 2007; Meinzer et al., 2013) as well as somatic conditions such as obesity, asthma and diabetes (Bahreinian et al., 2011; Lawrence et al., 2006; Quek et al., 2017). Krauth and colleagues showed that the cost of treating depression changes with age (Krauth et al., 2014), with an average cost of €458.9 per person per year, which is increased in elderly patients with depression (Katon et al., 2003).

There are several treatments available for patients with depression. The most used are anti-depressant medication, with 48.1% of patients in Germany treated by a GP receiving anti-depressant medication as first-line treatment (Wiegand et al., 2016). These include tri- and tetra-cyclic antidepressants (TRAs), selective serotonin-reuptake-inhibitors (SSRIs), monoaminooxidase-inhibitors (MAOIs), selective noradrenalin-dopamine-reuptake-inhibitors (SNRIs), melatonin-receptor-agonists (MT1/MT) and serotonin 5-HT_{2C}-receptor-antagonist, as well as not classified antidepressants, lithium salts and phytochemicals (DGPPN et al., 2015).

Recent studies describing age effects in patients with depression have focused on differences in symptoms, particularly symptom severity in cognitive control (Dotson et al., 2020) rather than types of treatment prescribed. Study samples also often include patients with a specific subtype of major depression or specific range of comorbidities (Meeks et al., 2011), or only include patients at one end of the age spectrum (Sauer et al., 2014; Volkert et al., 2013) rather than patients across all ages, as well focus on only one group of medications (Ambrosini, 2000).

The goal of the present study is to analyze the difference in anti-depressant medication prescribed to patients with major depression depending on age.

2. Method

2.1. Database

The data used for this retrospective cohort study was taken from the Disease Analyzer (DA) database (IQVIA), a national database of anonymized diagnosis and prescription information obtained from general and specialist practitioners in Germany (Rathmann et al., 2018). The sample of physicians represents around 3% of practices in Germany. The sampling method for the Disease Analyzer database is based on summary statistics from all doctors in Germany published yearly by the German Medical Association. IQVIA uses these statistics to determine the panel design according to the following strata: specialist group, German federal state, community size category, and age of physician.

Data quality and accuracy is monitored continuously based on numerous criteria (documentation completeness, linkage between diagnosis and prescription). The representativeness of the sample population in this database is assessed annually by IQVIA, and is found to be representative of primary care in Germany (Rathmann et al., 2018). Data was found to be similar to pharmaceutical prescription reports (Becher et al., 2009).

The DA database contains anonymized information on the treating physician (physician type), patient demographics, disease information as well as treatment information (treatment type by drug name and ATC code; daily dose prescribed; size, number and strength per pack prescribed). The data is obtained directly from the electronic records of participating sites and physicians, which is then encrypted to protect data privacy before monthly transmission to IQVIA (Germany).

Due to the anonymized nature of the data included in DA, in compliance with German laws on data protection, no ethics approval is needed for analyses based on secondary data. This database has been used in previous studies on unipolar depression in Germany (Konrad et al., 2019; Teichgräber et al., 2021).

2.2. Study population

Adult patients (≥ 18 years) who attended at least one visit to one of 1188 general practitioner (GP) practices in Germany between January 2015 and December 2018 and had an initial diagnosis of depression (ICD-10: F32-F33, F41.2) were considered. Furthermore, to allow for a sufficient observation time we only included patients with at least 12 months observation time before and after index date. Patients with a diagnosis prior to the index date of bipolar disorder (ICD-10: F31), mania (ICD-10: F30) or schizophrenia (ICD-10: F20-29) were excluded.

To examine age differences in treatment patterns we divided the study cohort into the following age groups: elderly (>65 years), middle-aged (31–65) and younger (18–30). The distribution of physician type, gender and insurance type was similar amongst these age groups. This resulted in a study cohort of 138,097 patients (see Fig. 1).

2.3. Study outcomes and covariables

The main outcomes of this study were: treatment information (treatment drug and ATC group, number of treatments received) as well as patient demographics (age, gender, insurance type), clinical variables (index diagnosis as well as comorbid diagnoses by ICD-10 code, level of diagnosis confirmation, number of comorbidities, observation time pre- and post-index date).

To describe the study population, the Charlson-Comorbidity-Index (Charlson et al., 2008) and frequency of most common chronic comorbidities were used, including (by ICD-10 code): diabetes (E10-E14), dementia (F01, F03, G30), lipidaemia (E78), hypertension (I10), ischemic heart disease (I20-I25), atrial fibrillation (I48), heart failure (I50), cerebrovascular disease (I60-I63, G45), osteoarthritis (M15-M19), osteoporosis (M80, M81). Only chronic comorbidities were considered which were most common. Other chronic disorders were grouped as 'other', acute disorders were not assessed. Observation time was calculated from first recorded visit date to index date for baseline, and from index date until last recorded visit date for follow-up observation time. Time to treatment was calculated as the time from index date until first treatment prescription recorded in the database in months.

The primary outcome, treatment group and drug, was assessed using aggregate groups of treatment based on ATC codes (see Table S1), as well as treatment drug name. Treatment number was counted based on each unique treatment drug recorded per patient, and any patient with more than one unique treatment drug had a "treatment switch". In cases where patients received multiple treatment drugs within a group, this patient was only counted once for this treatment group. If treatment drugs were given from more than one treatment group, this patient was counted multiple times per treatment group.

2.4. Statistical methods

The primary outcome for this analysis was the proportion of patients received prescriptions of defined antidepressant classes (tri- or tetra-cyclic medication, SSRI or SNRIs, natural substances or other antidepressant treatment) and drugs in each age group. Descriptive analyses of patients' demographic and clinical characteristics were carried out. The distribution of treatments was analysed using descriptive measures and by assessing the odds ratio of receiving treatment groups of interest and most common treatment drug compared to patients aged 31–65 (reference group). To estimate the association between the age group and study outcomes, multivariable logistic regression models were used, adjusted for comorbidities (CCI), gender, insurance type and treatment site. We further examined the effect of age on whether treatment was given (yes/no), as well as whether treatment drug was switched (yes/no) using descriptive measures and odds ratios. All analyses were carried out using SAS 9.4 (SAS Institute).

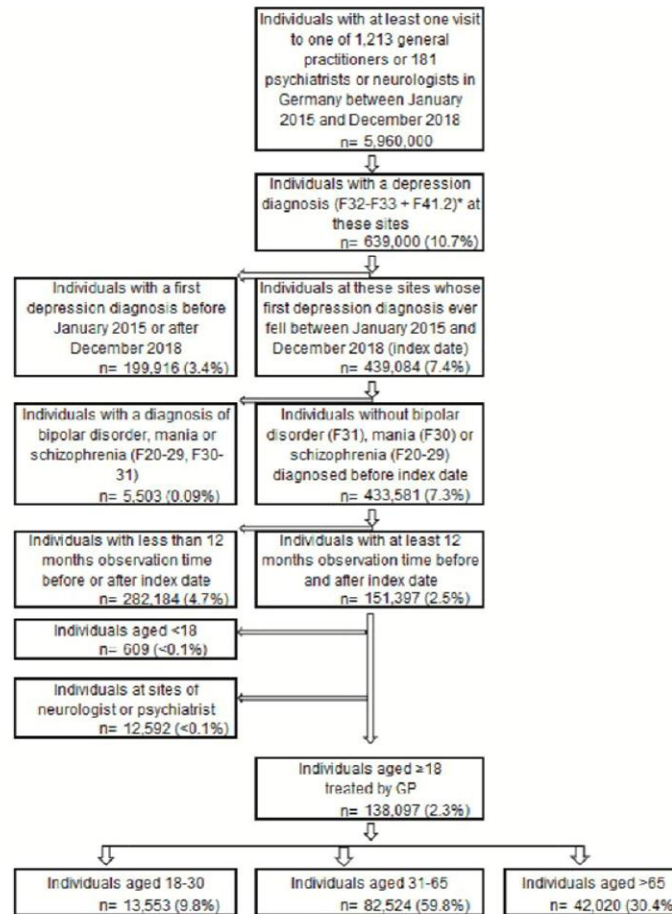


Fig. 1. Attrition diagram of study cohort. Diagnoses * include anxiety disorder with depressive disorder and did not exclude 'assumed' or 'excluded' diagnoses.

3. Results

3.1. Baseline characteristics

Patient demographic and clinical information can be found in Table 1. Within the study cohort of 138,097 patients overall, 13,553 (9.8%) of patients were aged 18–30 years, 82,524 (59.8%) were aged between 31 and 65 years, and 42,020 (30.4%) of patients were aged over 65 years.

More patients were female (59–65% across age groups). Few patients were privately insured, with 6.4% in older patients, 4.4% among the middle age group and 2.2% for the younger age group. For most patients, the severity of their depression diagnosis was 'undefined' (56.8–60.1%), with patients with a severity assessment mostly being classified as 'moderately depressed' (20.2–22.0%). Baseline observation time for all patients was at least 12 months, with a mean (SD) of 69.6 (55.8), 83.8 (56.4) and 101.3 (72.9) months in younger, middle, and older age group, respectively. Follow-up time was also limited to a minimum of 12 months, with a mean (SD) of 31.6 (13.9), 35.2 (13.8)

and 36.5 (14.1) months in younger, middle, and older age group, respectively. In the older patient group, having any chronic comorbid disorder was more frequent (86.7%), but was similar to the younger two age groups (~83%). However, the CCI was higher, with patients aged 65 or over scoring a mean (SD) CCI of 1.5 (2.2) versus the middle (0.5 ± 1.2) and younger age group (0.2 ± 0.5).

3.2. Anti-depressant treatment

The number of patients who received medication following a diagnosis of depression were 4717 (34.8%) in the age group 18–30, 35,014 (42.4%) in the age group 31–65, and 20,294 (48.3%) for patients aged 65 or older (Table 2). Patients in the younger age group were less likely to receive treatment (OR: 0.73 [0.71–0.77 95% CI], $p < 0.0001$), and older patients were more likely to receive treatment (OR: 1.21 [1.18–1.24 95% CI], $p < 0.0001$) compared to reference (Fig. 2).

The proportion of patients prescribed treatment within 1 month of diagnosis from initial diagnosis did not vary by age, with 62.5–64.4% of patients who received any treatment prescription within one month of

Table 1
Patient characteristics by age group. The table shows counts and % by group for overall and by age group of interest.

	Overall		Age groups					
			18–<30		31–65		>65	
N physicians	1188		1111		1184		1181	
N (%) patients	138,097	(100%)	13,553	(100%)	82,524	(100%)	42,020	(100%)
Age								
mean (SD)	55.5	(18.6)	24.6	(3.1)	49.3	(9.8)	77.7	(8.5)
Gender								
Female	84,263	(61.1%)	8002	(59.0%)	49,097	(59.5%)	27,264	(64.9%)
Male	53,467	(38.7%)	5528	(40.8%)	33,276	(40.3%)	14,663	(34.9%)
unknown	267	(0.2%)	23	(0.2%)	151	(0.2%)	93	(0.2%)
Insurance type								
statutory	131,532	(95.2%)	13,251	(97.8%)	78,933	(95.6%)	39,348	(93.6%)
private	6565	(4.8%)	302	(2.2%)	3591	(4.4%)	2672	(6.4%)
Index diagnosis								
light	13,659	(9.9%)	1478	(10.9%)	7962	(9.6%)	4219	(10.0%)
moderate	30,041	(21.8%)	2976	(22.0%)	18,585	(22.5%)	8480	(20.2%)
severe	13,766	(10.0%)	1407	(10.4%)	8294	(10.1%)	4065	(9.7%)
undefined	80,631	(58.4%)	7692	(56.8%)	47,683	(57.8%)	25,256	(60.1%)
Baseline observation time ^a								
mean (SD)	87.7	(67.6)	69.9	(55.8)	83.8	(65.4)	101.3	(72.9)
Follow-up time from index date ^b								
mean (SD)	35.2	(13.9)	31.6	(13.1)	35.2	(13.8)	36.5	(14.1)
Comorbidities ^c								
no comorbidities	21,963	(15.9%)	2275	(16.8%)	14,114	(17.1%)	5574	(13.3%)
at least one	116,134	(84.1%)	11,278	(83.2%)	68,410	(82.9%)	36,446	(86.7%)
CCI ^d								
mean (SD)	0.8	(1.6)	0.2	(0.5)	0.5	(1.2)	1.5	(2.2)
Most common chronic comorbidities								
Total recorded	201,550	(100%)	10,781	(100%)	97,881	(100%)	91,795	(100%)
hypertension (I10)	29,486	(14.6%)	280	(2.6%)	12,260	(12.5%)	16,872	(18.4%)
diabetes (E10–E14)	12,530	(6.2%)	193	(1.8%)	4723	(4.8%)	7588	(8.3%)
lipidemias (E78)	13,991	(6.9%)	169	(1.6%)	6173	(6.3%)	7626	(8.3%)
osteoarthritis (M15–M19)	9819	(4.9%)	69	(0.6%)	3872	(4.0%)	5846	(6.4%)
ischemic heart diseases (I20–I25)	8542	(4.2%)	57	(0.5%)	2709	(2.8%)	5737	(6.2%)
atrial fibrillation (I48)	3645	(1.8%)	9	(0.1%)	543	(0.6%)	3077	(3.4%)
heart failure (I50)	3547	(1.8%)	5	(0.0%)	582	(0.6%)	2927	(3.2%)
dementia (F01, F03, G30)	2817	(1.4%)	2	(0.0%)	114	(0.1%)	2671	(2.9%)
osteoporosis (M80, M81)	2725	(1.4%)	4	(0.0%)	516	(0.5%)	2183	(2.4%)
cerebrovascular diseases (I60–I63, G45)	2081	(1.0%)	13	(0.1%)	639	(0.7%)	1419	(1.5%)
other ^e	112,367	(55.8%)	9980	(92.6%)	65,750	(67.2%)	35,849	(39.1%)

^a Calculated from first recorded visit date in database until index date in months; only patients with at least 12 months were included.

^b Calculated from index date until last recorded visit date in months; only patients with at least 12 months were included.

^c Only chronic comorbidities were considered recorded within any visit 12 months prior to index date.

^d CCI was calculated according to (Charlson et al., 2008).

^e Includes chronic back pain (4.5%), gastritis (1.2%), hyperthyroidism (1.2%), bronchitis (1.2%), % given for overall group.

diagnosis. Mean (SD) time to treatment prescription slightly decreased with age from 5.4 (± 10.5) months to 5.1 (± 10.4) months and finally to 4.9 (± 10.0) months (Table 3).

The proportion of patients receiving treatment per site varied. 1156 sites which recorded at least 10 patients were examined, including 137,830 (99.8%) patients (55% of sites recorded 50–150 patients per site). Only patients with gender documented were considered. Overall, 43% of patients received any treatment, with the proportion of patients prescribed anti-depressant medication varying from 3% to 90% per site (Fig. 3).

3.3. Type of treatment received

The most common treatment group prescribed overall for those who received treatment were tri- and tetra-cyclic (TTC) antidepressants, followed by SSRIs and SNRIs, natural substances and others. The distribution within age group varied (Table 2).

TTC medication was the most commonly prescribed antidepressant treatment in patients aged 65 or over (65.8%) and in patients aged 31–65 (59.0%). When adjusting for gender (male, female), insurance type (private, national), site (ordinal) and Charlson-Comorbidity-Index (scale) in each odds-ratio model, the probability of receiving these treatments was higher in older patients (OR: 1.3 [1.26–1.34 95% CI], p

< 0.0001) and reduced in younger patients (OR: 0.75 [0.71–0.79 95% CI], p < 0.0001) compared to reference (patients 31–65) (Fig. 2).

The second most prescribed treatment group overall, SSRIs or SNRIs, were the most commonly prescribed medication in patients aged 18–31 (55.5%). The adjusted odds ratio showed probability was higher for patients aged 18–30 (OR: 1.23 [1.16–1.30 95% CI], p < 0.0001) compared to reference for receiving this treatment group, which was reduced compared to reference in older patients (OR: 0.89 [0.86–0.92 95% CI], p < 0.0001).

The other treatment groups examined indicated little difference across age groups, with 6–12% receiving natural substances and $\leq 4.0\%$ receiving other antidepressants. An increased probability for patients aged 18–31 in receiving either natural substances (OR: 1.22 [1.11–1.34 95% CI], p < 0.0001) or other antidepressants (OR: 1.20 [1.0–1.40 95% CI], p = 0.024) was shown in the adjusted odds ratio model compared to reference, with older patients at decreased probability (OR: 0.64 [0.60–0.69 95% CI], p < 0.0001, OR: 0.66 [0.59–0.73 95% CI], p < 0.0001, respectively).

Among the five most frequently prescribed treatment drugs overall, the TTC mirtazapine was more frequently prescribed to older patients (37.0%) compared to the other age groups (22.1–25.5%), with no difference in mean (SD) prescription strength across age groups (19.0 ± 7.2 mg - 19.8 ± 7.8 mg). Other frequently prescribed TTCs showed little

Table 2
Treatment groups and drugs received overall and by age group. The table shows counts and % by group as well as mean (SD) prescription strength in mg for overall and by age group of interest. The most commonly prescribed treatment drugs based on the overall cohort were examined.

	Overall	Age groups			
		18-<30	31-65	>65	
N (%) patients	138,097 (100.0%)	13,553 (100.0%)	82,524 (100.0%)	42,020 (100.0%)	
N (%) patients receiving treatment	60,025 (43.5%)	4717 (34.8%)	35,014 (42.4%)	20,294 (48.3%)	
N (%) patients receiving treatment by treatment group	60,025 (100.0%)	4717 (100.0%)	35,014 (100.0%)	20,294 (100.0%)	
tricyclic and tetracyclic antidepressants (monotherapy)	36,388 (60.6%)	2371 (50.3%)	20,671 (59.0%)	13,346 (65.8%)	
SSRIs and SNRIs (monotherapy)	29,363 (48.9%)	2618 (55.5%)	17,424 (49.8%)	9321 (45.9%)	
natural substances (no ATC class)	5301 (8.8%)	567 (12.0%)	3479 (9.9%)	1255 (6.2%)	
other ^a	1894 (3.2%)	191 (4.0%)	1227 (3.5%)	476 (2.3%)	
by treatment drug					
Mirtazapine	17,478 (29.1%)	1042 (22.1%)	8935 (25.5%)	7501 (37.0%)	
mean (SD) prescription strength in mg	19.7 (7.8)	19.0 (7.2)	19.7 (7.9)	19.8 (7.8)	
Citalopram	15,109 (25.2%)	1195 (25.3%)	8721 (24.9%)	5193 (25.6%)	
mean (SD) prescription strength in mg	18.3 (7.5)	18.3 (7.6)	18.9 (7.7)	17.4 (7.1)	
Opipramol	11,362 (18.9%)	771 (16.3%)	7135 (20.4%)	3456 (17.0%)	
mean (SD) prescription strength in mg	63.5 (22.5)	61.8 (21.4)	63.8 (22.7)	63.3 (22.4)	
Escitalopram	7918 (13.2%)	833 (17.7%)	4983 (14.2%)	2102 (10.4%)	
mean (SD) prescription strength in mg	12.7 (5.2)	12.5 (5.3)	13.0 (5.2)	12.1 (5.1)	
Amitriptyline	7359 (12.3%)	385 (8.2%)	4131 (11.8%)	2843 (14.0%)	
mean (SD) prescription strength in mg	31.3 (22.4)	28.1 (21.1)	31.3 (22.6)	31.6 (22.3)	

Prescription strength is based on the prescribed strength of pill per pack in mg.

^a Includes other antidepressants, MAOs, combination any antidepressant with benzodiazepines.

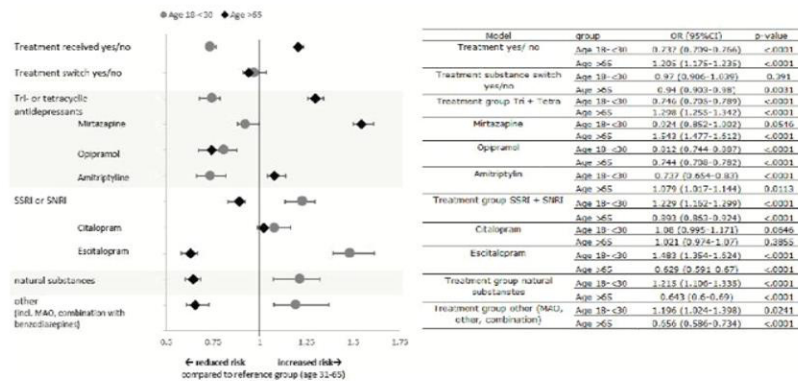


Fig. 2. Association between age groups and treatments received (Multivariable logistic regression model). Plot shows odds ratio for each model (risk of receiving each treatment group and treatment drug) for age groups 18–30 years and >65 years compared to the age group 31–65 years (reference), with the accompanying table showing OR (95% CI) and p-value. OR of 1 indicates no difference in risk for gender (male, female), insurance type (private, national), site (ordinal) and Charlson Comorbidity Index (scale). Sample size n = 137,830 patients (99.8% of cohort), excluding patients with gender unknown/not documented for the model for “Treatment received yes/no”, whereas sample size for all other models was n = 59,918 patients (43.3% of cohort), excluding patients with gender unknown/not documented and who received no treatment.

Table 3
Time to treatment overall and by age group. The table shows counts and % as well as time in months (SD) by group for overall and by age group of interest.

	Overall		Age groups					
			18-<30	31-65	>65			
patients receiving treatment	60,025	(100%)	4717	(100%)	35,014	(100%)	20,294	(100%)
mean (SD) time to treatment prescription	5.1	(10.3)	5.4	(10.5)	5.1	(10.4)	4.9	(10.0)
treatment within 1 month of diagnosis	38,214	(63.7%)	2950	(62.5%)	22,556	(64.4%)	12,708	(62.6%)
treatment between 1 and 6 months after diagnosis	8370	(13.9%)	601	(12.7%)	4562	(13.0%)	3207	(15.8%)
treatment after 6 months of diagnosis	13,441	(22.4%)	1166	(24.7%)	7896	(22.6%)	4379	(21.6%)

Time to treatment was calculated as the time from index date until first treatment prescription in months.

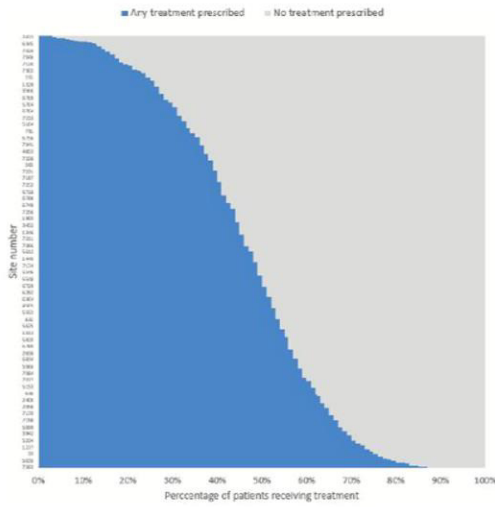


Fig. 3. Proportion of patients treated by site. The figure shows proportion (%) of patients receiving treatment by site. Only sites with $n \geq 10$ patients were included ($n = 1156$). Proportions were calculated based on patients per site with gender documented. Sample size $n = 137,830$ (99.8% of total cohort).

difference between age groups, as seen for opi Pramol 30 (16.3–20.4% of patients) and amitriptyline (8.2–14.0%). When adjusting for covariates gender, insurance type, site and CCI, the OR for older patients indicated an increased probability for receiving mirtazapine (OR: 1.543 [1.477–1.612 95% CI], $p < 0.0001$) or amitriptyline (OR: 1.1 [1.0–1.14 95% CI], $p < 0.01$), while opi Pramol showed a reduced probability (OR: 0.74 [0.71–0.78 95% CI], $p < 0.0001$), compared to reference.

The second most commonly prescribed medication, the SSRI citalopram, showed no difference between age groups (24.9–25.6%), while escitalopram was more commonly prescribed in patients below the age of 65 (14.2–17.7%) compared to patients above the age of 65 (10.4%). The OR confirmed no difference in adjusted probability of prescription for citalopram in younger or older patients compared to reference (OR: 1.08 [1.0–1.2 95% CI], $p = 0.06$, OR: 1.0 [0.98–1.1 95% CI], $p = 0.34$, respectively), while escitalopram was more likely to be prescribed in younger patients (OR: 1.5 [1.4–1.6 95% CI], $p < 0.0001$) than in older patients (OR: 0.63 [0.6–0.7 95% CI], $p < 0.0001$), compared to reference.

3.4. Treatment drug switch

The mean number of treatment drugs switched did not vary across age groups (1.4 ± 0.7) (Table 4). More than 70% of patients who received any treatment received only one treatment drug in all age

groups. Three or more treatment drug were received by 6.5–7.5% of patients who received treatment across age groups. The risk of switching treatment as modelled by adjusted odds-ratios was not different for patients aged 18–30 (OR: 0.97 [0.91–1.04 95% CI], $p = 0.391$) nor for patients aged >65 years (OR: 0.94 [0.90–0.98 95% CI], $p < 0.05$) compared to reference (Fig. 2).

4. Discussion

4.1. Sample characteristics

To examine the effect of age on the treatment of depression in primary care in Germany, we utilized the Disease Analyzer database (IQVIA) to compare three homogenous groups of patients aged 18–30, 31–65 and >65 . At what age the risk of depression is estimated to be highest shows no consensus, as both younger and older patients (Busch et al., 2013; Jacobi et al., 2014) are indicated to have the highest risk. However, most of the patients in this sample were aged between 31 and 65 years. This may be explained by a higher prevalence in the under 30s, but an increasing life-time prevalence with age as adverse life events accumulate, resulting in a higher proportion of patients in this sample diagnosed with depression aged 31–65. The patient groups were equal in gender distribution, type of insurance, depression severity and post-diagnosis observation time. Women were more common in our sample than men, consistent with previous findings that the risk of depression is higher for women (Albert, 2015) albeit with differences in risk by age (Faravelli et al., 2013). Baseline observation time as well comorbid disorders varied between groups, as patients aged 65 or older had a longer pre-diagnosis observation time and a higher proportion and severity of comorbid somatic disorders. To account for these differences any assessment of probability for each treatment received was adjusted for gender, insurance type, site and CCI. Consistent with the literature, most patients had at least one co-morbid disorder (Melchior et al., 2014).

4.2. Age effects on treatment patterns

Less than 50% of patients in each treatment group received any anti-depressant medication. The chance of receiving any anti-depressive medication in this sample increased with age. There was no meaningful difference in time until first treatment prescription by age group. Other studies have indicated an increased number of treatment drug changes with increasing age (Blažeković-Milaković et al. 2011), however our results here do not replicate this pattern.

More than half of patients had ‘unspecified’ depression, which is a diagnosis most often given by GPs and consistent with analyses based on German health insurance data (Melchior et al., 2014). This sample therefore allows no assessment of whether the higher proportion of older patients received treatment due a difference in disease severity. For light depression, medication treatment is not recommended as a first intervention as no significant difference between placebo and anti-depressive treatment were found (Fournier et al., 2010), and alternative measures such as psychotherapy or stimulation-based treatment are

Table 4

Treatment drug switch overall and by age group. The table shows counts and % as well as mean number of treatment drugs received by group for overall and by age group of interest.

	Overall	Age groups		
		18–<30	31–65	>65
patients receiving treatment	60,025 (100.0%)	4717 (100.0%)	35,014 (100.0%)	20,294 (100.0%)
patients received one treatment drug	43,525 (72.5%)	3444 (73.0%)	25,275 (72.2%)	14,806 (73.0%)
patients received more than one treatment drug (any switch)	16,500 (27.5%)	1273 (27.0%)	9739 (27.8%)	5488 (27.0%)
patients with ≥ 3 treatment drugs (treatment resistant)	4153 (6.9%)	353 (7.5%)	2485 (7.1%)	1315 (6.5%)
mean (SD) number of treatment drugs	1.4 (0.7)	1.4 (0.7)	1.4 (0.7)	1.4 (0.7)

Each unique treatment drug was counted per patient.

recommended (DGPPN et al., 2015). The DA database does not include information on non-medication treatments such as psychotherapy or behavior therapy. Therefore, the sample of 'untreated' patients will be overestimated, as these patients may have received types of treatment not captured in the database. If there was an age-related difference in disease severity, this may contribute to explaining the difference in probability of receiving treatment in the GP practices examined between the age groups. However, whether patients with severe depression may have been treated more often by specialists such as psychiatrists, or this was due to a high rate of under-treatment by GPs (Melchior et al., 2014; Wiegand et al., 2016) cannot be determined based on this data.

We found no difference across age groups in mean time to treatment prescription, however, this was approx. 5 months across all age groups. This may be explained by our study design, as only data from GPs were included to ensure more homogeneous groups for comparison, but which may have increased the time until treatment prescription by not considering data from psychiatrists. It is possible that patients in this cohort received earlier prescription from psychiatrists, which was not considered here, and we captured following prescriptions given by GPs.

The proportion of patient switching treatments remained similar across age groups. The proportion of patients with three or more treatment drug switches in this sample was lower than expected based on findings in other European (Thomas et al., 2013) or developed countries (Rizvi et al., 2014) for patients with treatment resistant depression. However, the previous studies based their findings on patients with long-term depression treatment rather than larger populations of patients with recently diagnosed depression. Furthermore, no time component was included to determine whether patients were treatment 'resistant' or initiated new anti-depressant medication due to recurrent depressive episodes between 2015 and 2019, which would be counted as switches either way due to multiple treatment drugs recorded in the database. The database also includes no data on effectiveness of treatment, so that we cannot assess whether the switches were due to ineffectiveness, which is noted, or due to intolerable side-effects of treatments, which are common (DGPPN et al., 2015; Ruberto et al., 2020). No age effects were shown on the proportion of 'treatment-resistant' patients despite a known association with comorbidity (Anderson et al., 2001; Baumeister and Harter, 2011), which was higher in this sample of patients aged 65 or over.

4.3. Age effects on anti-depressant drug class

The type of treatment prescribed to patients varied by age group, with the proportion of tri- and tetracyclic (TTC) medication highest in patients aged >65 years, while younger patients aged 18–30 predominantly received SSRIs and SNRIs. The proportion of SSRI treatment was similar to work by Blažeković-Milaković and colleagues (also approx. 50% overall), however no full comparison with our cohort is possible as only patients aged 45 or older were included and we considered SNRIs and SSRIs as one treatment group (Blažeković-Milaković et al. 2011). Other anti-depressant treatments were less common (<4%) across all age groups, many of which have numerous known drug-drug and drug-food interactions which require regular monitoring of cardio-vascular health and special diets (DGPPN et al., 2015). This reduces patient acceptance to atypical antidepressants like MAOs (Fava and Kendler, 2000).

Disease severity has a large effect on treatment choice, as discussed above, however the cohort described here cannot be used to assess whether age-related differences in treatment prescription seen here were impacted by differences in disease severity. The effectiveness of anti-depressant treatments such as TTCs or SSRIs are comparable across the age groups examined (Lindblad et al., 2019; Mallery et al., 2019), however the side-effects profile of treatments vary significantly (Müller, 2005). This needs to be considered when selecting appropriate anti-depressant medication for a patient.

TTCs such as mirtazapine and amitriptyline were given more

often in older patients. Meta-analyses have shown that older patients have an increased risk of side-effects for antidepressants overall (Mallery et al., 2019), and increased monitoring of patients during initial prescription is required due to the increased risk of fractures (Ginzburg and Rosero, 2009), or potentially lethal side-effects in patients over 65 or with pre-existing cardiovascular disease (Hartmann, 1999). These TTCs are not recommended as first-line treatment (Fava and Kendler, 2000). Mirtazapine, the most commonly prescribed medication in our cohort to older patients, is recommended for severe forms of depression or in patients with comorbid sleep disorders due to its combined sedative effect (DGPPN et al., 2015) and faster time until symptom relief (Watanabe et al., 2011).

SSRIs such as escitalopram were more often given to patients below 65 years of age, while citalopram showed no difference across age groups. The efficacy, as discussed above, of second-generation antidepressants are comparable to TTCs (Seitz et al., 2010), with reports of better tolerance (Sanchez et al., 2014), particularly due to less severe cardio-vascular complications than under TTCs, making SSRIs a preferred first choice of treatment. SSRIs show more long-term side-effects such as sexual dysfunction, weight gain, insomnia (Fava and Kendler, 2000), and are contra-indicated in older patients receiving anti-rheumatic treatment due to gastro-intestinal complications (DGPPN et al., 2015). Older patients continue to show an increased risk of fractures on anti-depressant medication when treated with SSRIs (Ginzburg and Rosero, 2009). SSRIs and SNRIs are also contra-indicated in patients with abnormal blood coagulation, include restlessness as possible side-effects, and require changes in medication or insulin in diabetic patients (DGPPN et al., 2015). Their expected onset of symptom relief after 2 weeks is slightly longer than in TTCs, which are recommended to be altered if no symptom relief has been shown within two weeks (DGPPN et al., 2015). The recommended daily dose of 10–20 mg/day, or 5–10 mg/day in case of liver insufficiency or patients aged 65 or older, indicates that across all age groups the assumed daily dose was high in older patients, again indicating increased severity of depression to warrant the same dosage as younger patients.

4.4. Physician effect on treatment prescription

We examined patients diagnosed with depression and treated by GPs in Germany, to allow for a sufficiently sized and homogeneous sample. The proportion of patients receiving treatment at each site varied hugely, indicating site-dependent anti-depressant treatment rather than consistent treatment approach across GPs in Germany. This is consistent with previous findings (Wiegand et al., 2016) and indicates site-dependent adherence of treatment guidelines (DGPPN et al., 2015), which has been shown to vary regionally in Germany (Melchior et al., 2014). Furthermore, less than one third of patients with mental health disorders receive adequate diagnosis or treatment (Wittchen et al., 2011), therefore rates of depression as well as frequency of treatment will be underestimated in our study sample. As stated previously, this database does not include non-medication treatments for depression, and the cohort lacked both information on in-patient treatment as well as specialized physicians such as psychiatrists, and finally, assessment of disease severity was missing in more than half of patients. Therefore, the proportion of patients with light depression or whether patients received other treatments such as psychotherapy, stimulation therapy etc. could not be assessed. Physician experience with the individual antidepressants, such as side-effects profile and management of toxicities, may also influence treatment choice (Bauer et al., 2002).

5. Conclusion

Our data shows that patterns of treatment were consistent across age, such as chance of anti-depressant medication or treatment switches, despite differences in comorbidities across age groups. Age-related differences in prescription may be explained by differences in relative risk

of side-effects, differences in tolerability and therefore dosage, leading to preferred prescription of first-generation anti-depressants such as tricyclic and tetra-cyclic medication in patients aged >65 and preferred prescription of second-generation anti-depressants such as SSRIs in patients aged 18–30. Further studies on treatment prescription are needed across the full age spectrum, with homogeneous age groups in comorbidity profile and disease severity, to fully understand the age-effects on treatment prescription.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contributions

Hannah Moessinger conducted the literature research, analysis and manuscript writing, Karel Kostev and Hannah Moessinger designed the study. Karel Kostev corrected the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgements

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.033>.

References

- Albert, P.R., 2015. Why is depression more prevalent in women? *J. Psychiatry Neurosci.* 40 (4), 219–221.
- Ambrósini, P.J., 2000. A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents. *Psychiatr. Serv.* 51 (5), 627–633.
- Anderson, R.J., Freedland, K.E., Cohn, R.E., Lustman, P.J., 2001. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 24 (6), 1069–1078.
- Bahreinián, S., Ball, G.D.C., Colman, I., Becker, A.B., Kozyskyj, A.L., 2011. Depression is more common in girls with nonatopic asthma. *Chest* 140 (5), 1138–1145.
- Baner, M., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Möller, H.J., 2002. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J. Biol. Psychiatr.* 3 (2), 69–96.
- Bannmeister, H., Hater, M., 2011. [Psychological comorbidity in patients with musculoskeletal diseases]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 54 (1), 52–58.
- Becher, H., Kostev, K., Schröder-Bernhardi, D., 2009. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 47 (10), 617–626.
- Blinder, B.J., Camella, E.J., Sanathara, V.A., 2006. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. *Psychosom. Med.* 68 (3), 454–462.
- Busch, M.A., Maske, U.E., Ryl, L., Schlack, R., Hapke, U., 2013. [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* 56 (5–6), 733–739.
- Charlson, M.E., Charlson, R.E., Peterson, J.C., Marinopoulos, S.S., Briggs, W.M., Hollenberg, J.P., 2008. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J. Clin. Epidemiol.* 61 (12), 1234–1240.
- DGPPN, BAK, KBV, AWMF, 2015. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, vol. 2. Auflage. Version 5.
- Dotson, V.M., McClintock, S.M., Verhaeghen, P., Kim, J.U., Drahheim, A.A., Szymkowitz, S.M., Gradone, A.M., Rogoian, H.R., Wit, L., 2020. Depression and cognitive control across the lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol. Rev.* 30 (4), 461–476.
- Faravelli, C., Scarfato, M.A., Castellini, G., Lo Suro, C., 2013. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatr. Res.* 210 (3), 1301–1303.
- Fava, M., Kendler, K.S., 2000. Major depressive disorder. *Neuron* 28 (2), 335–341.
- Fournier, J.C., DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Dimidjian, S., Amsterdam, J.D., Shelton, R.C., Fawcett, J., 2010. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama* 303 (1), 47–53.
- Ginzburg, R., Rosero, E., 2009. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 43 (1), 98–103.
- Hartmann, P.M., 1999. Mirtazapine: a newer antidepressant. *Am. Fam. Physician* 59 (1), 159–161.
- Jacobi, F., Hoffer, M., Siebert, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M.A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H.U., 2014. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the mental health module of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1-MH). *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 23 (3), 304–319.
- Kaminer, Y., Connor, D.F., Curry, J.F., 2007. Comorbid adolescent substance use and major depressive disorders: a review. *Psychiatr. Res.*
- Katon, W.J., Lin, E., Russo, J., Unutzer, J., 2003. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch. Gen. Psychiatr.* 60 (9), 897–903.
- Konrad, M., Bohlen, J., Kostev, K., 2019. Duration of sick leave in patients with depression treated by general practitioners and psychiatrists. *Psychiatr. Res.* 279, 382–383.
- Krauth, C., Stahmeyer, J.T., Petersen, J.J., Freytag, A., Gerlach, F.M., Gensichen, J., 2014. Resource utilisation and costs of depressive patients in Germany: results from the primary care monitoring for depressive patients trial. *Depress Res Treat* 2014, 730891.
- Lawrence, J.M., Standiford, D.A., Loois, B., Klingensmith, G.J., Williams, D.E., Ruggiero, A., Liese, A.D., Bell, R.A., Waitzfelder, B.E., McKeown, R.E., Study, S.F.D.I. Y., 2006. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 117 (4), 1348–1358.
- Lindblad, A.J., Clarke, J.A., Lu, S., 2019. Antidepressants in the elderly. *Can. Fam. Physician* 65 (5), 340.
- Mallery, L., MacLeod, T., Allen, M., McLean-Veysey, P., Rodney-Cail, N., Bezanson, E., Steeves, B., LeBlanc, C., Moorhouse, P., 2019. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatr.* 19 (1), 306.
- Meeks, T.W., Vahia, I.V., Lavretsky, H., Kulkarni, G., Jeste, D.V., 2011. A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J. Affect. Disord.* 129 (1–3), 126–142.
- Meinzer, M.C., Lewinsohn, P.M., Pettit, J.W., Seeley, J.R., Gau, J.M., Chronis-Tuscano, A., Waxmonsky, J.G., 2013. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence predicts onset of major depressive disorder through early adulthood. *Depress. Anxiety* 30 (6), 546–553.
- Melchior, H., Schulz, H., Härter, M., 2014. Faktencheck Gesundheit: Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen.
- Müller, W.E., 2005. Auswahl des Antidepressivums anhand pharmakologischer Wirkprofile. In: Baner, M., Berghöfer, A., Adli, M. (Eds.), *Akute und therapieresistente Depressionen: Pharmakotherapie — Psychotherapie — Innovationen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 151–163.
- Quek, Y.H., Tam, W.W.S., Zhang, M.W.B., Ho, R.C.M., 2017. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes. Rev.* 18 (7), 742–754.
- Rathmann, W., Bongaerts, B., Carus, H.J., Kruppert, S., Kostev, K., 2018. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. J. Clin. Pharm. Therapeut.* 56 (10), 459–466.
- Rehm, J., Shield, K.D., 2019. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders, Current Psychiatry Reports, vol. 1. Current Medicine Group LLC.
- Rizvi, S.J., Grima, E., Tan, M., Rotzinger, S., Lin, P., McIntyre, R.S., Kennedy, S.H., 2014. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. *Can. J. Psychiatr.* 59 (7), 349–357.
- Ruberto, V.L., Jha, M.K., Murrugh, J.W., 2020. Pharmacological treatments for patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals* 13 (6).
- Sanchez, C., Reines, E.H., Montgomery, S.A., 2014. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 29 (4), 185–196.
- Sauer, K., Baukmann, C., Klauen, F., Bullinger, M., Glaeske, G., Ravens-Sieberer, U., 2014. How often do German children and adolescents show signs of common mental health problems? Results from different methodological approaches—a cross-sectional study. *BMC Publ. Health* 14, 229.
- Seitz, D.P., Gill, S.S., Conn, D.K., 2010. Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 25 (12), 1296–1305.
- Taylor, W.D., McQuoid, D.R., Krishnan, K.R., 2004. Medical comorbidity in late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 19 (10), 935–943.
- Teichgraber, F., Jacob, L., Koyanagi, A., Shin, J.I., Seiringer, P., Kostev, K., 2021. Association between skin disorders and depression in children and adolescents: a retrospective case-control study. *J. Affect. Disord.* 282, 939–944.
- Thomas, L., Kessler, D., Campbell, J., Morrison, J., Peters, T.J., Williams, C., Lewis, G., Wiles, N., 2013. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br. J. Gen. Pract.* 63 (617), e852–e858.

- Volkert, J., Schulz, H., Harter, M., Włodarczyk, O., Andreas, S., 2013. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 12 (1), 339–353.
- Watanabe, N., Ono, I.M., Nakagawa, A., Cipriani, A., Barbui, C., Churchill, R., Furukawa, T.A., 2011. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12.
- Wiegand, H.F., Sievers, C., Schillinger, M., Godemann, F., 2016. Major depression treatment in Germany-descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *J. Affect. Disord.* 189, 246–253.
- Wittchen, H., Uhlmann, S., 2010. The timing of depression: an epidemiological perspective. *Medicographia* 32 (2), 115–124.
- Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jensen, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H.C., 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol* 21 (9), 655–679.

4. Artikel 2

“Depression is associated with an increased risk of subsequent cancer diagnosis: a retrospective cohort study with 235,404 Patients”

4.1 Einleitung

Depression ist mit einer Vielzahl von chronischen somatischen Erkrankungen assoziiert, darunter auch Krebs (Steffen et al. 2020). Depressionen treten bei 3-31 % der Krebspatienten auf, wobei die Prävalenz je nach Krebsart, Geschlecht des Patienten und anderen Faktoren variiert (Hartung et al. 2017; Krebber et al. 2014; Linden et al. 2012). Depression wirkt sich negativ auf den Behandlungserfolg von Krebs aus: Krebspatienten mit komorbider Depression zeigen eine geringere Therapieadhärenz, eine höhere Gesamtmortalität und eine kürzere Überlebenszeit (DiMatteo, Lepper, and Croghan 2000; DiMatteo and Haskard-Zolnieriek 2010; Ko et al. 2019). Depression und Krebs werden über mehrere Wege miteinander in Verbindung gebracht: über Verhaltensweisen, die mit Depressionen und Krebs in Verbindung stehen, sowie über gemeinsame Risikofaktoren und Krankheitsmechanismen, wie bereits in der Einleitung beschrieben.

Frühere Studien konzentrierten sich auf die gemeinsamen Auswirkungen von Krebs und Depression auf die Gesamtmortalität (Pinquart and Duberstein 2010; Smith 2015; Hjerl et al. 2003) oder die Prävalenz von Depression bei Krebspatienten, insbesondere bei weiblichen Patienten mit Brustkrebs (Jacob et al. 2016; Ko et al. 2019; Goodwin, Zhang, and Ostir 2004; Hjerl et al. 2003). Die Auswirkungen einer Depressionsdiagnose auf das Risiko einer Krebsdiagnose sind jedoch weniger gut untersucht. Onitilo et al. (2006) untersuchten die Auswirkungen von Depressionen auf eine Vielzahl von Krebsarten mit geeigneten Kontrollkohorten in den USA, um die Auswirkungen von Depressionen auf die Krebs- und Gesamtmortalität zu verstehen (Onitilo, Nietert, and Egede 2006). Wang et al. (2020) führten eine Meta-Analyse von Kohortenstudien durch und fanden in 21 Studien mit mehr als 1,6 Millionen Patienten mit Depression ein erhöhtes Risiko für Krebs (Wang et al. 2020), wobei die große Heterogenität zwischen den untersuchten Studien die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigt. Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Zusammenhang zwischen unipolarer Depression und einer späteren Krebsdiagnose zu untersuchen, in einer angemessen großen Kohorte in Deutschland auf der Grundlage einer 10-jährigen Nachbeobachtungszeit.

4.2 Methoden

Die verwendeten Daten für diese retrospektive Kohortenstudie mit einer Vergleichsgruppe stammen aus der Disease Analyzer (DA)-Datenbank (IQVIA), einer nationalen Datenbank mit anonymisierten Diagnose- und Verordnungsinformationen von Allgemein- und Fachärzten in Deutschland (Rathmann et al. 2018). Die Daten stammen direkt aus den elektronischen

Patientenakten, die vor der Übermittlung an IQVIA (Deutschland) anonymisiert werden. Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS-Institute) durchgeführt.

Patienten wurden aus der DA-Datenbank in die Kohorte eingeschlossen, wenn sie innerhalb des Einschlussfensters von Januar 2015 bis Dezember 2018 einen Arztbesuch hatten, um eine Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren zum Zeitpunkt der Datenextraktion zu ermöglichen. Patienten mit Depressionen wurden eingeschlossen, wenn ihre erste Depressionsdiagnose (ICD-10-Codes F32, F33) in dieses Einschlussfenster fiel (Indexdatum), während für Patienten in der Vergleichsgruppe (VG) innerhalb dieses Zeitraums ein Arztbesuch zufällig als Indexdatum ausgewählt wurde, solange diese zu keinem Zeitpunkt davor oder danach eine Depressionsdiagnose hatten. In beiden Gruppen wurden alle Patienten mit einer Diagnose einer bipolaren Störung (F31) oder einer Schizophrenie (F20-F29) vor dem Indexdatum ausgeschlossen. Nur Patienten mit einer Vor- und Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr, einem Mindestalter von 18 Jahren und mit dokumentiertem biologischem Geschlecht wurden weiter ausgewählt. Individuen aus VG wurden durch Propensity-Scores den Fällen zugeordnet, berechnet auf der Grundlage von Indexdatum, Alter, Geschlecht, Häufigkeit der Arztbesuche und Behandlungspraxis. Zu jedem Patienten mit Depression wurde der nächstgelegene Nachbar aufgrund von Propensity-Scores zugeordnet (englisch „Propensity-Score-Matching“), mit einer maximalen Differenz von 0,2-mal der Standardabweichung (Caliper von 0,2).

Das Risiko einer Krebsdiagnose wurde anhand der Berechnung der Hazard Ratio (HR) zwischen Patienten mit und ohne Depression untersucht. Dies ermöglicht einen Vergleich des relativen Risikos einer Krebsdiagnose zwischen den Gruppen und nach Untergruppen. Die Analysen wurden nach Alter (18 bis 30 Jahre, 30-90 Jahre in 10-Jahres-Schritten), biologischem Geschlecht (männlich und weiblich) und Art der Krebsdiagnose (Haut, Brust, Magen-Darm, Prostata, Lymphe oder Blut, Lunge, Harnwege) stratifiziert. Da die mediane Zeit des Auftretens einer Krebsdiagnose nicht erreicht wurde, werden Kaplan-Meier-Kurven und mediane Überlebenszeit nicht berichtet. Um festzustellen, ob mögliche unentdeckte Krebserkrankungen in beiden Kohorten die untersuchte Assoziation beeinflusst, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Krebsdiagnosen innerhalb der ersten zwölf Monate nach dem Indexdatum unberücksichtigt blieben. Zusätzlich berechneten wir die Inzidenzrate (IR) von Krebs anhand der Gesamtzahl der Ereignisse (insgesamt und pro Krebsdiagnoseart) im Verhältnis zu den Personenjahren der Expositionszeit. Die Expositionszeit wurde als die Zeit (in Jahren) vom Indexdatum bis zum Datum des letzten dokumentierten Besuchs berechnet. Das 95%ige CI wurde durch Anpassung eines Poisson-Modells in SAS unter Verwendung der allgemeinen linearen Modellierung der kleinsten Quadrate berechnet. Der Unterschied in der Inzidenzrate zwischen den Gruppen wurde anhand des Ratenverhältnisses der kleinsten quadratischen Mittelwerte mit allgemeinen linearen Modellen berechnet. Die Analysen wurden nach Altersgruppen und Geschlecht

stratifiziert. Sofern Kennzahlen dies zuließen, wurde die Inzidenzrate nach Art der Krebsdiagnose berechnet.

4.3 Ergebnisse

Die Studienstichprobe bestand aus 117.702 Patienten mit unipolarer Depression (UD), denen im Verhältnis von 1:1 aus der Vergleichsgruppe (VG) geeignete Patienten zugeordnet wurden, was insgesamt 235.404 Personen in die Stichprobe einschloss. Die Stichprobe wurde anhand demografischer und klinischer Ausgangsmerkmale beschrieben: 60% der Stichprobe waren weiblich, das Durchschnittsalter betrug 55 Jahre, die Beobachtungszeit insgesamt 10 Jahre, mit mindestens einem Arztbesuch in 2,5 Quartalen pro Jahr. Der Schweregrad der Depression war in 10,4% der Fälle leicht, in 23,1% der Fälle mittelschwer und in 5,6% schwer. Die Mehrheit von 60,9 % fiel in die Kategorie "anderer oder unbestimmter" Schweregrad. Patienten mit UD wiesen häufiger psychiatrische Komorbiditäten auf (10,4 % UD vs. 2,6 % VG). 5.781 Patienten mit Depressionen erhielten mindestens eine Krebsdiagnose (4,9%), verglichen mit 4.822 Patienten in der VG (4,1%).


Patienten mit Depressionen wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Depressionen ein erhöhtes Risiko für eine Krebsdiagnose auf (HR: 1,18 [1,14-1,23], $p < 0,0001$), das über alle Altersgruppen hinweg konsistent war, aber erst ab den Altersgruppen >40-50 Jahre Signifikanz erreichte (HR: 1,49 [1,26-1,76], $p < 0,0001$) bis >80-90 Jahre (HR: 1,18 [1,10-1,28], $p < 0,0001$). Frauen und Männer wiesen die gleiche Anzahl von Ereignissen bei UD auf (4,9%), während es bei VG einen Unterschied zwischen den Geschlechtern gab (Frauen 3,8% und Männer 4,5%). Bei Männern mit Depression war das Risiko einer Krebsdiagnose geringer im Vergleich zu Männern ohne Depression (HR: 1,08 [1,02-1,15], $p = 0,0112$) als bei Frauen mit und ohne Depression (HR: 1,27 [1,21-1,33], $p < 0,0001$). Die Krebsarten mit dem höchsten Risiko waren Lungenkrebs (HR: 1,39 [1,21-1,60], $p < 0,0001$), Krebs des Magen-Darm-Trakts oder gastrointestinalem (GI) Krebs (HR: 1,30 [1,15-1,46], $p < 0,0001$), Brustkrebs (HR: 1,23 [1,12-1,35], $p < 0,0001$) und Krebs des Harnsystems (HR: 1,23 [1,06-1,43], $p < 0,01$). Krebserkrankungen der Haut (HR: 1,10 [1,02-1,20], $p < 0,05$) und der Lymphe oder des Blutes (HR: 1,17 [1,02-1,34], $p < 0,05$) zeigten ein mäßig erhöhtes Risiko für Patienten mit Depressionen. Bei Prostatakrebs (HR: 0,96 [0,85-1,09], $p = 0,057$) gab es keinen Unterschied im Risiko zwischen UD und VG. Die Daten aus der Sensitivitätsanalyse, bei der alle Ereignisse einer Krebsdiagnose innerhalb von 12 Monaten nach dem Indexdatum ausgeschlossen wurden, zeigten ein geringeres Risiko für eine Krebsdiagnose insgesamt, jedoch mit ähnlichen Trends wie oben beschrieben.

Um potenziell mehrfache Krebsdiagnosen in dieser Stichprobe zu berücksichtigen, wurde der Vergleich von Ereignissen und Risiko auch anhand von Inzidenzraten durchgeführt. Die IR über 1.000 Personenjahre pro Gruppe für eine Krebsdiagnose betrug 15,23 bei Patienten mit Depression im Vergleich zu 12,62 bei Patienten ohne Depression. Das Ratenverhältnis zeigte einen signifikanten

Unterschied (1,22 [1,18-1,27], $p < 0,0001$). Ähnlich wie bei den oben beschriebenen HRs stiegen die Inzidenzraten mit dem Alter an, wobei signifikante Ratenverhältnisse nur in den Altersgruppen >40-50 Jahre bis >80-90 Jahre beobachtet wurden. Die Inzidenz der Krebsdiagnose nach Krebsart unterschied sich signifikant zwischen UD und VG für Hautkrebs (2,62 vs. 2,37, $p < 0,05$), Brustkrebs (2,07 vs. 1,68, $p < 0,0001$), GI-Krebs (1,44 vs. 1,11, $p < 0,0001$), Lungenkrebs (1,03 vs. 0,74, $p < 0,0001$), Lymphknoten- und Blutkrebs (0,99 vs. 0,94, $p < 0,05$), sowie Krebs der Harnwege (0,86 vs. 0,7, $p < 0,0001$), aber die IRs zeigten kaum Unterschiede bei Prostatakrebs ($p > 0,05$).

Article

Depression Is Associated with an Increased Risk of Subsequent Cancer Diagnosis: A Retrospective Cohort Study with 235,404 Patients

Hannah Mössinger¹ and Karel Kostev^{1,2,*} ¹ Epidemiology, IQVIA, 60549 Frankfurt, Germany² Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps-University, 35037 Marburg, Germany

* Correspondence: karel.kostev@iqvia.com

Highlights:**What are the main findings?**

- Our findings indicate patients with depression have an increased risk of cancer, ranging from 10% to 39% increased risk depending on the type of cancer.
- Cancer risk was highest in patients with depression for lung, GI, breast, and urinary cancer.

What are the implications of the main findings?

- Our findings elucidate the rarely investigated direct impact of depression on cancer risk.

Abstract: Background: Depression and cancer share common risk factors and mechanisms of disease. The current literature has not explored the effect of depression on cancer risk. We assessed the difference in cancer risk in patients with and without depression in a large cohort in Germany. **Methods:** We compared cancer risk and incidence in patients with and without depression aged 18 or above diagnosed between 2015 and 2018 documented in the Disease Analyzer Database. Patients from a comparator group were matched 1:1 to patients with depression based on propensity scores. Patients with previous bipolar disorder (F31), mania (F30) or schizophrenia (F20–29) and cancer diagnosis 3 years prior to index date were excluded. Analyses were stratified by cancer type, age group, and gender. **Results:** A total of 117,702 patients with depression were included and matched 1:1, resulting in a cohort overall of 235,404. 4.9% of patients with depression compared to 4.1% without depression received at least one cancer diagnosis over 3.9 years median follow-up. The depression group showed an 18% increase in risk for a cancer diagnosis overall, with largest increased risk in lung cancer (HR: 1.39 [1.21–1.60], $p < 0.0001$), cancers of the gastro-intestinal-tract (HR: 1.30 [1.15–1.46], $p < 0.0001$), breast (HR: 1.23 [1.12–1.35], $p < 0.0001$) and urinary (HR: 1.23 [1.06–1.43], $p < 0.01$). Similarly, the incidence of cancer diagnosis overall increased by 22% for depressed patients. IRs showed no difference across cancer types. **Conclusions:** Depression increased the risk for cancer diagnosis consistently independent of the comparison method used. The potential mediating factors or shared mechanisms of the disease require further investigation.

Keywords: cancer; depression; outpatients; general physicians

Citation: Mössinger, H.; Kostev, K. Depression Is Associated with an Increased Risk of Subsequent Cancer Diagnosis: A Retrospective Cohort Study with 235,404 Patients. *Brain Sci.* **2023**, *13*, 302. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020302>

Academic Editor: Jianyou Guo

Received: 10 January 2023

Revised: 31 January 2023

Accepted: 9 February 2023

Published: 10 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Unipolar depression causes the greatest burden on mental health globally as measured in disability-adjusted life years [1], and is the second most leading mental health disorder globally with a 12-month prevalence of 7–8%, with women showing approximately double the risk compared to men [2]. Depression is highly undertreated worldwide [3] and linked to numerous chronic somatic comorbidities [4] including cancer. Depression is present in 3–31% of patients with cancer, with prevalence varying by type of cancer, sex of the patient, and other factors [5–7]. Furthermore, depression has a negative impact on

most somatic conditions [8,9], with cancer patients with comorbid depression showing reduced treatment compliance, increased overall mortality, and shorter survival due to reduced adherence [10,11]. Depression has been linked to cancer via multiple pathways of association: via behavior associated with depression and cancer, as well as shared risk factors and disease mechanisms.

Habits such as smoking and substance abuse, as well as conditions such as obesity, are known to be harmful to general health and are frequent in patients with psychiatric illness [12,13]. Substance abuse with alcohol, tobacco, or illicit substances can cause physical illnesses such as cancer [14], linked via mutagenic effects or dysregulation of the immune system [15,16].

Previous studies have focused on the association between cancer and depression diagnosis and their joint impact on all-cause mortality [17–19]. However, the impact of depression on cancer diagnosis is less investigated. Most studies examined whether a previous depression diagnosis was linked to cancer in women with breast cancer [11,20,21], rather than the incidence of cancer of any type in patients with depression. Onitilo et al. (2006) examined the impact of depression across a variety of cancer sites with adequate control cohorts to differentiate the effect of depression on cancer and all-cause mortality in patients in the USA [22]. Wang et al. (2020) conducted a meta-analysis of cohort studies and found within 21 studies with more than 1,6 million patients an increased risk for cancer incidence in patients with depression [23], however with large heterogeneity among the studies examined impacting the interpretability of the results.

The goal of the present study is to evaluate the association between depression and the subsequent cancer diagnosis in a large cohort in Germany based on a 10-year follow-up period.

2. Method

2.1. Database

The data used for this retrospective cohort study was taken from the Disease Analyzer (DA) database (IQVIA), a national database of anonymized diagnosis and prescription information obtained from general and specialist practitioners in Germany [24]. The sample of physicians represents around 3% of practices in Germany. The sampling method for the Disease Analyzer database is based on summary statistics from all doctors in Germany published yearly by the German Medical Association. IQVIA uses these statistics to determine the panel design according to the following strata: specialist group, German federal state, community size category, and age of physician. Data quality and accuracy is monitored continuously based on numerous criteria (documentation completeness, linkage between diagnosis and prescription). The DA database contains anonymized information on patient demographics (age, gender, diagnosis type) as well as disease information including ICD-10 diagnosis code, diagnosis, and visit dates. The data are obtained directly from the electronic records of participating sites and physicians, which are then encrypted to protect data privacy before monthly transmission to IQVIA (Frankfurt, Germany). The representativeness of the sample population in this database is assessed annually by IQVIA and is found to be representative of primary care in Germany [24].

Due to the anonymized nature of the data included in DA, in compliance with German laws on data protection, no ethics approval is needed for analyses based on secondary data. This database has been used in previous studies on depression and cancer [17,25].

2.2. Study Outcomes and Variables

The index date was determined per person as the date of first depression diagnosis or physician visit date as applicable (see Section 2.3. Study Population). Baseline observation time and follow-up time were calculated as the difference (in years) from index date until first or last visit date, respectively, documented for each patient in the DA database. Visit frequency was calculated by determining the number of quarters in which each patient had

a documented visit to their physician on average per year of observation time, resulting in values from 0–4.

2.3. Study Population

Patients were included in the cohort from the DA database if they had a physician visit within the inclusion window of January 2015 to December 2018, allowing for a follow-up period of at least 3 years per patient at time of data extraction in November 2021. Patients with depression were determined as patients with a first depression diagnosis (ICD-10 codes F32, F33) in this inclusion window, while the patients in the comparator group (CG) were chosen based on at least one visit within this time and no depression diagnosis at any point, respectively. The index date was determined as the first depression diagnosis in the 303,337 patients in the depression group (4.6% of patients included in the database), while the index date of the 3,980,182 patients (60.6% of patients included in the database) in the comparator group was a randomly selected visit which fell within the inclusion window. In both groups, any patients with a diagnosis of bipolar disorder (F31) or schizophrenia (F20–F29) before index date were excluded. Only patients with a minimum 1-year baseline and follow-up observation period, aged ≥ 18 years, and with gender documented were further selected. The resulting 117,702 patients with depression (1.8% included from the database) were matched 1:1 to patients from the comparator group using propensity score matching of nearest neighbors with a caliper of 0.2. The propensity score was based on index date (same year as patient in depression group), age, gender, visit frequency, and site. Visit frequency was included in the matching to remove any bias of chronically ill patients having more frequent physician visits and to equalize the detection rate of cancer between groups. This resulted in 117,702 patients with depression (1.8% included from the database) matched with 117,702 patients in the comparator group (see Figure 1). Matching was based on propensity scores calculated from diagnosis year, age, gender, visit frequency (quarters per year with one visit), and site, with matched patients determined using 1:1 matching of nearest neighbors with a caliper of 0.2.

2.4. Statistical Methods

All analyses were conducted using SAS (SAS Institute) Version 9.4. Descriptive analyses were conducted by reporting the proportion of patients for categorical variables, mean, and SD for continuous variables. Time until cancer diagnosis and risk of cancer diagnosis was assessed using Kaplan–Meier curves and median time to event, as well as by calculating the hazard ratio (HR) between patients with and without depression. Analyses were stratified by age (18 to 30, 30–90 years in 10-year increments), sex (male and female), type of cancer diagnosis (skin, breast, gastro-intestinal, prostate, lymphatic or blood, lung, urinary, see Table S1 for ICD-10 codes used per cancer diagnosis group). To assess whether potential undetected cancers in both cohorts may have influenced the diagnosis of depression, we conducted a sensitivity analysis where any cancer diagnosis within the first twelve months of the index date was disregarded.

The incidence rate (IR) of cancer was calculated using the total number of events per cancer diagnosis (overall and by type) in proportion to person-years of exposure time. Person time was calculated as the time (in years) from index date until date of last visit documented. The 95% CI was calculated by fitting a Poisson model in SAS using general linear modeling of least square means. The difference in incidence rate between groups was calculated using the rate ratio of the least square means with general linear models. Analyses were stratified by age group and sex. Where numbers allowed, the incidence rate per type of cancer diagnosis was calculated.

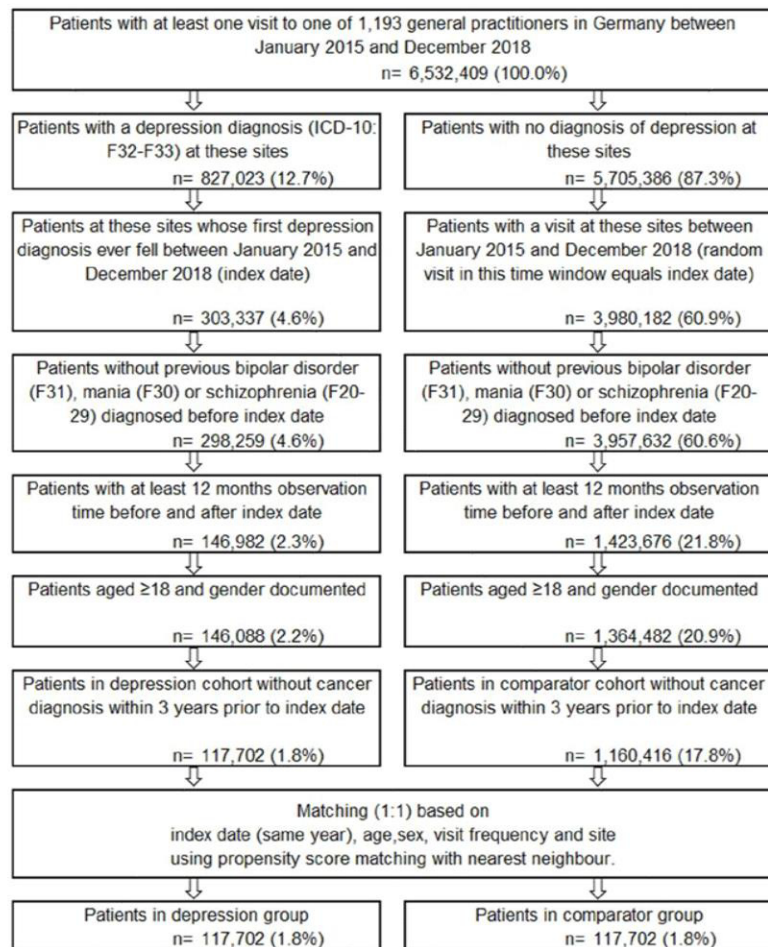


Figure 1. Attrition diagram of study cohort.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

The demographic and clinical characteristics of matched groups of patients with and without depression are shown in Table 1. Patients with major depression matched with patients without depression showed no significant difference in sex, age distribution, physician visit frequency, most common somatic comorbidities. Groups showed differences in pre-index and follow-up observation time as well as distribution of insurance type and diagnosis year and comorbidities. Patients with depression had a moderate diagnosis in 23.1% of cases, 10.4% were mild and 5.6% were severe. The majority of 60.9% fell into “other or undefined” severity. Patients with MD showed more frequent psychiatric comorbidities (10.4% MD, 2.6% CG) including anxiety disorder (F40–43, 2.2% MD, 0.8% CG) and neuroses and somatoform disorders (F45–48, 1.7% MD, 0.7% CG).

Table 1. Patient demographic and clinical characteristics by matched groups.

		Matched Groups				Group Difference (p-Values) ⁺
		Patients with Depression		Patients without Depression		
N Patients		117,702		117,702		-
Diagnosis year						
	2015	26,740	22.7%	29,496	25.1%	-
	2016	31,544	26.8%	27,825	23.6%	-
	2017	29,848	25.4%	28,922	24.6%	-
	2018	29,570	25.1%	31,459	26.7%	-
Sex						
	Female	71,073	60.4%	71,138	60.4%	0.78 ^a
	Male	46,629	39.6%	46,564	39.6%	
Age						
	Mean (SD)	55.0	18.4	55.0	19.9	0.8 ^b
	18–30	12,945	11.0%	17,096	14.5%	-
	>30–40	16,133	13.7%	15,710	13.3%	-
	>40–50	17,956	15.3%	15,186	12.9%	-
	>50–60	26,018	22.1%	21,109	17.9%	-
	>60–70	20,523	17.4%	19,188	16.3%	-
	>70–80	10,826	9.2%	15,050	12.8%	-
	>80–90	10,589	9.0%	11,603	9.9%	-
	>90	2712	2.3%	2760	2.3%	-
Insurance type						
	Statutory	112,369	95.5%	107,273	91.1%	<0.0001 ^a
	Private	5333	4.5%	10,429	8.9%	
Index diagnosis severity						
	Mild	12,183	10.4%	0	0.0%	-
	Moderate	27,165	23.1%	0	0.0%	-
	Severe	6615	5.6%	0	0.0%	-
	Other and undefined	71,739	60.9%	0	0.0%	-
	None, missing	0	0.0%	117,702	100.0%	-
Visit frequency ¹						
	Mean (SD)	2.5	1.1	2.5	1.1	0.8 ^c
Comorbidities ²						
	Hypertension (I10)	1,440,870	15.4%	1,689,483	21.0%	-
	Diabetes (E10–14)	462,626	4.9%	514,175	6.4%	-
	Lipid metabolism disorder (E78)	304,267	3.2%	342,310	4.3%	-
	Ischemic heart diseases (I20–I25)	236,564	2.5%	243,337	3.0%	-
	Osteoarthritis (M15–M19)	164,548	1.8%	138,282	1.7%	-
	Atrial fibrillation (I48)	96,077	1.0%	102,862	1.3%	-
	Obesity (E65–E68)	51,108	0.5%	38,802	0.5%	-
	Heart failure (I50)	79,010	0.8%	75,803	0.9%	-
	Osteoporosis (M80–M81)	58,795	0.6%	56,608	0.7%	-
	Dementia (F01, F03, G30)	34,190	0.4%	19,896	0.2%	-
	Cerebrovascular disease (I60–63, G45)	29,052	0.3%	23,300	0.3%	-
	COPD (J44)	123,727	1.3%	102,722	1.3%	-
	Other, non-chronic	5,226,238	55.8%	4,411,909	54.9%	-
	Other psychiatric disorders (F)	970,870	10.4%	207,620	2.6%	-
	Neuroses, somatoform disorders (F45–48)	161,893	1.7%	57,996	0.7%	-
	Anxiety disorders (F40–43)	206,737	2.2%	62,595	0.8%	-
	Substance use (F10–F19)	76,484	0.8%	42,907	0.5%	-
	Behavioral disorder with physical disfunction (F50–F59)	29,756	0.3%	17,419	0.2%	-
	Other not specified (F99)	7981	0.1%	3126	0.0%	-

Table 1. Cont.

	Matched Groups				Group Difference (p-Values) ⁺
	Patients with Depression		Patients without Depression		
N Patients	117,702		117,702		-
Baseline observation time (years) ³					
Mean (SD)	7.6	5.8	7.3	5.5	<0.0001 ^a
Follow-up time (years) ³					
Mean (SD)	3.9	1.4	3.8	1.4	<0.0001 ^a
Matching					
Mean caliper		0.8			-

¹ Visit frequency given as quarters per year with at least one physician visit. ² Comorbidities recorded any time before index date, multiple counts per patient possible. ³ Observation time calculated between first/last visit date documented and index date. ⁺ p-values were calculated for group differences based on chi-squared test (^a), Kruskal–Wallis test (^b) or t-test (^c) for variables included in the matching algorithm (propensity score matching). COPD: Chronic obstructive pulmonary disorder.

3.2. Cancer Diagnosis Risk

The proportion of patients with a cancer diagnosis recorded in both groups is shown in Table 2. A total of 5781 patients with depression received at least one cancer diagnosis (4.9%) compared to 4822 patients in CG (4.1%). The number of events of cancer diagnoses increased from 0.5% in MD and 0.4% in CG in the age group 18–30 years to 12.6% in MD and 10.7% in CG in patients aged >80–90 years. Fewer events were observed in patients >90 years, with 11.6% in MD and 9.3% in CG. Women and men showed the same number of events in MD (4.9%), while there was a difference in sexes in CG (women 3.8% and men 4.5%). Skin cancer was the most common type of cancer diagnosis, with 1203 events (1% of patients) in MD and 1072 events (0.9%) in CG, followed by breast cancer (0.8% MD, 0.6% CG), gastro-intestinal (GI) cancers (0.6% MD, 0.4% CG), prostate cancer (0.4% in MD and CG), cancers of the blood and lymph (0.4% MD, 0.3% CG), lung cancer (0.4% MD, 0.3% CG) and urinary cancers (0.3% MD and CG). Not enough events were recorded to reach the median in any group, therefore median and 95% CI are not reported here.

To compare the risk between groups, hazard ratios were calculated overall and per subgroup. Patients with depression showed an increased risk for any cancer diagnosis compared to patients without depression (HR: 1.18 [1.14–1.23], $p < 0.0001$), which was consistent across age groups, but only reached significance from age groups >40–50 years (HR: 1.49 [1.26–1.76], $p < 0.0001$) until >80–90 years (HR: 1.18 [1.10–1.28], $p < 0.0001$). Men showed less of a difference in risk of cancer diagnosis due to depression (HR: 1.08 [1.02–1.15], $p = 0.0112$) than women (HR: 1.27 [1.21–1.33], $p < 0.0001$). The types of cancers showing the greatest difference in risk were cancers of the lung (HR: 1.39 [1.21–1.60], $p < 0.0001$), GI (HR: 1.30 [1.15–1.46], $p < 0.0001$), breast (HR: 1.23 [1.12–1.35], $p < 0.0001$), and urinary (HR: 1.23 [1.06–1.43], $p < 0.01$). Cancers of the skin (HR: 1.10 [1.02–1.20], $p < 0.05$) and lymph or blood (HR: 1.17 [1.02–1.34], $p < 0.05$) indicated some increased risk for patients with depression. Cancers of the prostate (HR: 0.96 [0.85–1.09], $p = 0.057$) showed no difference in risk between MD and CG (see Table 2, Figure 2).

Data from the sensitivity analysis excluding all events of cancer diagnosis within 12 months after the index date showed a lower risk for cancer diagnosis overall, by age group, gender, and type of cancer, but with similar trends as described above (Table S2, Figure S1).

Table 2. Hazard ratio of cancer diagnosis by group, subgroup, and type of cancer.

Group	Number of Events		Comparative Risk			
	Patients with Depression	Patients without Depression	HR	Patients with Depression vs. Patients without Depression (Ref)		
	N Events (% ¹)	N Events (% ¹)		96% CI (Lower–Upper)	p-Value	
Any cancer diagnosis ²	4.9%	4.1%	1.18	1.14	1.23	<0.0001
By age group (in years)						
18–30	0.5%	0.4%	1.36	0.97	1.90	0.0725
>30–40	1.0%	0.7%	1.40	1.10	1.78	0.0062
>40–50	2.2%	1.4%	1.49	1.26	1.76	<0.0001
>50–60	3.8%	2.9%	1.30	1.17	1.43	<0.0001
>60–70	6.8%	5.3%	1.26	1.16	1.36	<0.0001
>70–80	10.4%	8.6%	1.22	1.13	1.32	<0.0001
>80–90	12.6%	10.7%	1.18	1.10	1.28	<0.0001
>90	11.6%	9.3%	1.26	1.07	1.48	0.0068
By sex						
Female	4.9%	3.8%	1.27	1.21	1.33	<0.0001
Male	4.9%	4.5%	1.08	1.02	1.15	0.0112

¹: Percentage of events calculated as number of patients with at least one event divided by all patients within subgroup (by age, sex, type of cancer). ²: Any cancer diagnosis includes cancers of the breast, lung, prostate, skin, digestive system including stomach and colon, bladder and kidneys, female reproductive organs including uterus, cervix, ovaries, lymph and blood, and primary cancers of known location as well as malignant secondary of unknown primary origin.

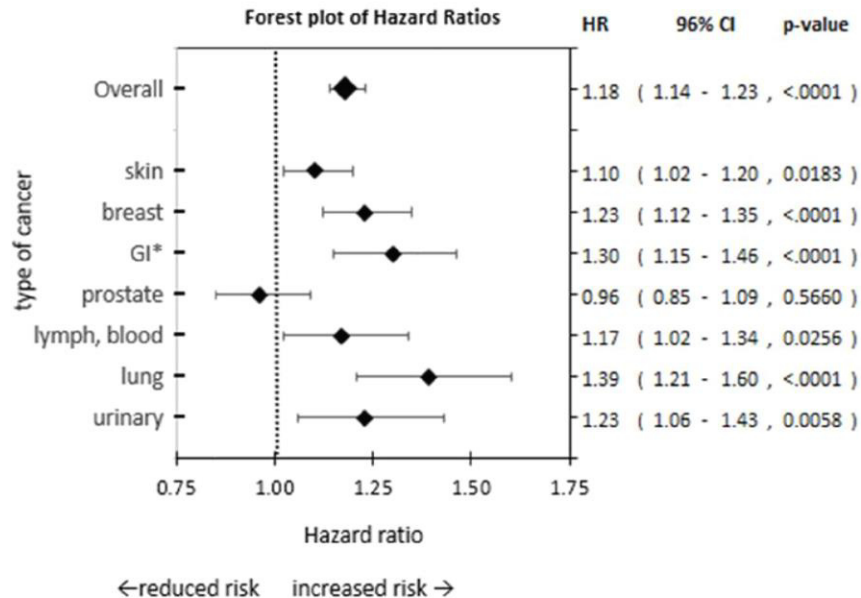


Figure 2. Forest plot of hazard ratios. Risk of cancer diagnosis was compared between patients with depression and patients without depression (ref) across subgroups by cancer type. GI*: gastro-intestinal.

3.3. Incidence of Cancer Diagnosis

To account for potentially multiple events of cancer diagnosis in this sample, the comparison of events and risk was also conducted using incidence rates. Table 3 shows the incidence rate within each subgroup of interest. The IR over 1000 person-years per group for any cancer diagnosis was 15.23 in patients with depression compared to 12.62 events per 1000 person-years in patients without depression. The rate ratio indicated a significant difference (1.22 [1.18–1.27], $p < 0.0001$). The incidence rate ranged from 1.58 in MD and 1.17 in CG in ages 18–30 years to 41.23 in MD and 32.53 in CG in patients >90 years, albeit with significant rate ratios only seen in age groups of over 40 to 50 years, over 50 to 60 years, over 60 to 70 years and over 80 to 90 years. Similar to the HRs described above, the magnitude of the significant rate ratios decreased from 1.52 in the over 40- to 50-year-olds to 1.18 in the over 80- to 90-year-olds ($p < 0.0001$ for all). The incidence of cancer risk did not differ between men and women in the MD group (15.45, 15.10, respectively), while in the CG men showed a higher incidence of cancer (14.30) compared to women (11.50). The rate ratio indicated a larger effect of depression on cancer risk in women (1.32 [1.26–1.39]) compared to men (1.09 [1.03–1.16]). Within the group of patients with depression, the incidence of cancer diagnosis risk lay between 14.24 and 16.77 per 1000 person-years depending on the severity of the depression diagnosis. The incidence of cancer diagnosis by cancer type differed significantly between MD and CG for skin cancer (2.62 vs. 2.37, $p < 0.05$), but IRs showed little difference despite a significant test statistic for breast, GI, lymph and blood, lung, and urinary cancer (see Table 3).

Table 3. Incidence rate of cancer diagnosis by group, subgroup, and type of cancer.

	Incidence Rate Cancer Diagnosis ¹		Rate Ratio ²			
	Patients with Depression	Patients without Depression	Est.	Patients with Depression vs. Patients without Depression (Ref)		
				95% CL (Lower-Upper)	p-Value	
Any cancer diagnosis ³	15.23	12.62	1.22	1.18	1.27	<0.0001
By age group						
18–30	1.58	1.17	1.38	0.98	1.95	0.0639
>30–40	2.92	2.04	1.41	1.11	1.8	0.0057
>40–50	6.34	4.29	1.52	1.29	1.79	<0.0001
>50–60	11.03	8.43	1.35	1.22	1.49	<0.0001
>60–70	20.40	15.42	1.32	1.22	1.43	<0.0001
>70–80	31.65	25.39	1.24	1.15	1.33	<0.0001
>80–90	39.42	33.31	1.18	1.09	1.27	<0.0001
>90	41.23	32.53	1.27	1.08	1.49	0.0037
By sex						
Female	15.10	11.50	1.32	1.26	1.39	<0.0001
Male	15.45	14.30	1.09	1.03	1.16	0.0027
By depression severity						
Mild	14.99	-	-	-	-	-
Moderate	14.24	-	-	-	-	-
Severe	16.77	-	-	-	-	-
Other, undefined	15.51	-	-	-	-	-

Table 3. Cont.

	Incidence Rate Cancer Diagnosis ¹		Rate Ratio ²			
	Patients with Depression	Patients without Depression	Est.	Patients with Depression vs. Patients without Depression (Ref)		
	IR/1000 Person-Years			95% CL (Lower-Upper)	p-Value	
By type of cancer						
Skin	2.62	2.37	1.12	1.03	1.22	0.0074
Breast	2.07	1.68	1.25	1.13	1.37	<0.0001
Gastro-intestinal	1.44	1.11	1.31	1.17	1.47	<0.0001
Prostate	1.05	1.09	0.98	0.86	1.11	0.7397
Lymph, blood	0.99	0.84	1.19	1.03	1.36	0.0144
Lung ⁴	1.03	0.74	1.23	1.21	1.24	<0.0001
Urinary	0.86	0.70	1.25	1.08	1.45	0.0031

Multiple events per patient possible. ¹: Total number of events (cancer diagnosis) in proportion to person-years of exposure time in each group standardized to 1000 person-years. Person time was calculated as the time (in years) from index date until last visit date. The 95% CI was calculated by fitting a Poisson model in SAS using general linear modeling of least square means. ²: Difference in incidence rate between groups calculated using the estimated difference in log rates, i.e., the difference in least square means. ³: Any cancer diagnosis includes cancers of the breast, lung, prostate, skin, digestive system including stomach and colon, bladder and kidneys, female reproductive organs including uterus, cervix, ovaries, lymph, and blood, and primary cancers of known location as well as malignant secondary of unknown primary origin. ⁴: Rate ratio model was adjusted for comorbid COPD in 12 months pre-index date.

4. Discussion

In this retrospective study based on data from 235,404 patients treated in general practices in Germany between 2015 and 2018, matched 1:1 between patients with depression and patients without depression, a subsequent cancer diagnosis occurred in 4.9% of patients with depression compared to 4.1% without, indicating an 18% increase in the risk of a subsequent cancer diagnosis in depressed patients overall. The increase in risk was consistent across age groups examined, ranging from an 18–49% increase in risk depending on the age group for patients with depression. Depression was also associated with a higher rate of cancer risk in specific cancer types examined, specifically in the skin, lymph, blood, urinary, breast, and lung. Based on the latest reports on cancer incidence in Germany, 2–8% of patients were expected to receive a cancer diagnosis, with at least 4% of cases expected in the over 50-year-olds [26], which corresponds to our results shown here.

Lung cancer, and cancers of the GI, breast, and urinary system showed the greatest difference in risk by HRs between groups with and without depression. Incidence rates and rate ratios did not reflect the trends in relative risk assessed by HR. However, rate ratios of lung, breast, and GI cancers remained statistically significant, indicating a difference in incidence rates between groups with and without depression and indicating a need to further investigate mediating factors. However, the DA database cannot shed light on the impact of potential mediating factors between depression and cancer.

Results from the increased risk measured by HRs are in line with a meta-analysis which indicated an increased risk of cancer diagnosis in depression and anxiety overall, and specifically for cancers of the lung and skin [23]. Wang et al. (2020) assessed the association between depression and anxiety across 21 cohort studies with more than 1,6 million patients. They found an increased risk for cancer incidence in patients with depression (RR 1.13, 1.06–1.19 95% CI), which was increased if only clinically diagnosed patients were assessed, or if a period of more than 10 years was available for follow-up assessment [23]. Interestingly, the effect on cancer mortality was higher (RR 1.21, 1.16–1.36 95% CI), indicating depression's effect on mortality is mediated also by behavioral effects, while the incidence

of cancer may be explained more directly by depression and anxiety itself. However, Wang et al. did not report the effect of depression on cancer risk alone, and the studies examined showed a high degree of heterogeneity, probably due to the inclusion of both clinically diagnosed and symptom-scale-based assessments of depression, which limits the comparability of their results to ours.

Other previous studies investigating the impact of depression on cancer evaluated the combined effect of depression in cancer patients on mortality and focused primarily on the relationship between depression and breast cancer. Goodwin et al. (2004) investigated in over 24,000 patients across the USA how a depression diagnosis within 2 years before a breast cancer diagnosis impacted cancer-specific and all-cause mortality. The 7.5% of patients in their cohort with previous depression showed a 42% higher risk for cancer-specific and a 39% increased risk for all-cause mortality. They also identified that depression itself had an impact on 3-year mortality independent of whether patients received recommended or non-guideline treatment, indicating that depression had an impact beyond behaviorally mediated effects such as treatment compliance [20]. How depression severity mediates this effect could not be assessed as disease severity in this cohort was not reported. Hjerl et al. (2003) showed a similar increased risk of 21–42% of all-cause mortality in the 0.5–0.7% of breast cancer patients with a pre-operative depression diagnosis out of over 20,000 Danish patients [21], as did Gathinji et al. (2009) with 41% increased risk in mortality in 1052 patients with malignant brain astrocytoma who had pre-operative depression (4.6% percent of the study cohort) [27]. The increased risk of cancer mortality was highest at 50% in 343 of 11,065 patients with 5-year cancer survival within Korean national claims data and was further increased in subgroups of cancers related to obesity and cancers of the GI tract (59% and 58% increased risk, respectively) [11].

Investigating the impact of depression on the increased risk of certain types of cancers indicates potential key mediating factors, such as risk-increasing behaviors, or shared mechanisms of disease. The types of cancer showing the greatest increased risk due to depression (lung cancer, cancers of the GI, breast, and urinary system) are known to be strongly associated with risky behavior such as smoking [28–32], or conditions such as obesity [33], which are known to be strongly associated with depression [4,13,34,35]. Conversely, we saw no difference in risk between groups on prostate cancer, which is also associated with smoking [36].

Potential shared mechanisms of disease to explain the linkage between depression and cancer may involve an inflammation-induced activation of the chronic stress response and associated dysregulation in downstream effectors associated with depression and carcinogenesis, as well as shared maladaptive behaviors which further aggravate this potential shared mechanism of disease.

Depression and cancer are both associated with increased inflammation, which activates the hypothalamic—pituitary—adrenal (HPA) axis, which mediates among other things the body's metabolic and stress response pathways. Chronic illnesses associated with pain and inflammation are more common in patients with depression than in patients without depression [37], and chronic inflammation has been shown to predispose to certain types of cancer [38]. Downstream effectors of this pathway include pro-inflammatory entities such as cytokines which are upregulated and downregulated anti-cancer immune cells which thereby benefit the development of cancer [19,35,38]. Further downstream effects impact cortisol-binding receptors, leading to increased cortisol; hypercortisolism is implicated in appetite and fat deposition and is elevated in both depression and obesity [35]. Cytokines can further increase 5-HT and noradrenaline (NA) reuptake, reducing synaptic serotonin and NA which is linked directly to depressive behavior [19].

This immune stress pathway explains somewhat how maladaptive behaviors and risks such as obesity and drinking are shared across patients with depression and cancer, as these risks and behaviors tie into the immune stress pathway at various points. Understanding the impact inflammation, chronic stress, and their downstream regulators have on depression is yielding the first results for clinically relevant interventions. Within a phase 3 trial

treating patients with depression with an anti-inflammatory agent, improved outcomes for depression patients on the Hamilton Scale for Depression (HAM-D) were not seen in the overall trial results comparing patients treated with anti-inflammatory agent infliximab compared to patients treated with placebo, but only in patients with high levels at baseline in inflammatory biomarker, i.e., baseline higher levels of chronic inflammation [39].

Other evidence linking depression and cancer does not directly implicate this pathway, or the mechanisms are not known, but still confirms the association between depression and cancer. Smoking is well-known to increase the risk of certain cancers, and studies show current smokers had an increased risk to have depression and developing depression compared to people who quit smoking or never smoked [13]. Sleep disorders are common in patients with depression [4] and show a bi-directional association with depression [34] as well as cancer [40], however, the mediating mechanisms in both diseases are currently not well understood. A contribution via the above-described stress–inflammation mechanisms is probable since sleep deprivation or tobacco can be seen as different forms of stress to the body, and both directly impact information and reward processing in the brain, which is altered in patients with depression.

It is known that chronic medical conditions lead to an increased risk of depression, but we have shown here that depression itself is associated with a higher risk of somatic diseases such as cancer. Depression has been shown to increase disease impacts of cancer due to reduced treatment adherence and worsening of disease symptoms, as well as increasing all-cause mortality and shortening cancer survival [10,11,41–43]. Survival and symptoms improved with reduced depression [44]. Understanding the key mediating risk factors allows for the identification of particularly high-risk depression patient groups or to identify target areas to support patient health and offset the risk of developing further comorbidities such as cancer.

Limitations

The rates of observed cancer events over 4 years in this sample did not reflect expected rates reported by the German Centre for Cancer Registry Data, with 1% of patients in our sample affected by skin cancer compared to an annual expected incidence of 4.7 [26]. This difference may be accounted for by our sample selection. To allow for equal detection rates of both depression and comorbidities such as cancer, we used only data from GPs in the database. This discounts other specialties such as dermatologists, gynecologists, etc., which are expected to have a higher detection rate of cancers within their specialty. It also limits our observations in this dataset to cancers that have a longer survival time, as acute or severe cancer cases will most likely be attended by specialists or in a hospital setting.

Our data does not allow a valid assessment of potentially mediating effects, including smoking or other substance abuse, on the observed difference in risk shown here by depression on different cancer types. However, the consistent results in the sensitivity analysis and across relative risk and rate ratio assessment indicate a robust trend towards an increased risk for specific cancer types. We did not adjust our HR model for whether patients received anti-depressive treatment. This, therefore, does not allow us to assess whether anti-depressive treatment and type of treatment had a mediating effect on the link between depression and cancer risk.

As most depression diagnoses had severity “other or undefined” (60.9%), this severely impacts the interpretability of these results and allows no valid interpretation of whether the incidence rate of cancer differed or remained the same depending on the severity of the depression. Similarly, no analysis of cancer severity and the difference in risk due to depression was possible, as most ICD-10 codes do not reflect cancer severity and this information was not collected in the database.

Due to the smaller number of events in patients under 40 years, potential age effects are masked by the high variability in the data, shown by the wide CI bands for HRs in Figure 2. The difference in risk decreased with age as the number of events increases, indicating less of an effect of depression on the risk of cancer. This may be due to the

increase in comorbidities and decrease in general health with age, correlating with the risk of cancer [45], or due to an increase in depressive mood with age [46], reducing the difference between groups with and without depression.

5. Conclusions

We have shown a link between depression and subsequent cancer diagnosis using matched cohorts from a retrospective database, the Disease Analyzer database, across a broad range of cancer indications. The increased risk of depression in various types of cancer showed both age and sex effects. The types of cancers most increased in risk as documented by GPs indicate a mediating effect of smoking, which cannot be further investigated in the database used here. The shared mechanisms of disease or shared risk factors in depression and cancer merit further investigation.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/brainsci13020302/s1>, Table S1. Grouping of cancer diagnosis by ICD-10 codes. Table S2. Sensitivity analysis of Hazard Ratio of cancer diagnosis by group, subgroup, and type of cancer; Figure S1. Forest plot of Hazard Ratios based on sensitivity analysis.

Author Contributions: H.M. conducted the literature research, analysis, and manuscript writing, K.K. and H.M. designed the study. K.K. corrected the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study did not require ethical approval.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Restrictions apply to the availability of this data. Data are available upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

CG	Comparator group
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DA	Disease Analyzer
GI	Gastro-intestinal
HPA	Hypothalamic–pituitary–adrenal
HR	Hazard ratio
IR	Incidence rate

References

1. Rehm, J.; Shield, K.D. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* **2019**, *21*, 10. [CrossRef] [PubMed]
2. Jacobi, F.; Höfler, M.; Siegert, J.; Mack, S.; Gerschler, A.; Scholl, L.; Busch, M.A.; Hapke, U.; Maske, U.; Seiffert, I.; et al. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: The Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **2014**, *23*, 304–319. [CrossRef] [PubMed]
3. Thornicroft, G.; Chatterji, S.; Evans-Lacko, S.; Gruber, M.; Sampson, N.; Aguilar-Gaxiola, S.; Al-Hamzawi, A.; Alonso, J.; Andrade, L.; Borges, G.; et al. Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br. J. Psychiatry* **2017**, *210*, 119–124. [CrossRef] [PubMed]
4. Steffen, A.; Nübel, J.; Jacobi, F.; Bätzing, J.; Holstiege, J. Mental and somatic comorbidity of depression: A comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* **2020**, *20*, 142. [CrossRef]
5. Hartung, T.J.; Brähler, E.; Faller, H.; Härter, M.; Hinz, A.; Johansen, C.; Keller, M.; Koch, U.; Schulz, H.; Weis, J.; et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur. J. Cancer* **2017**, *72*, 46–53. [CrossRef]

6. Krebber, A.M.H.; Buffart, L.M.; Kleijn, G.; Riepma, I.C.; De Bree, R.; Leemans, C.R.; Becker, A.; Brug, J.; Van Straten, A.; Cuijpers, P.; et al. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* **2014**, *23*, 121–130. [[CrossRef](#)]
7. Linden, W.; Vodermaier, A.; MacKenzie, R.; Greig, D. Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J. Affect. Disord.* **2012**, *141*, 343–351. [[CrossRef](#)]
8. Cuijpers, W.J.M.J.; Schoevers, R.A. Increased mortality in depressive disorders: A review. *Curr. Psychiatry Rep.* **2004**, *6*, 430–437. [[CrossRef](#)]
9. Katon, W.; Lin, E.H.B.; Kroenke, K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2007**, *29*, 147–155. [[CrossRef](#)]
10. DiMatteo, M.R.; Lepper, H.S.; Croghan, T.W. Depression Is a Risk Factor for Noncompliance with Medical Treatment: Meta-analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence. *Arch. Intern. Med.* **2000**, *160*, 2101–2107. [[CrossRef](#)]
11. Ko, A.; Kim, K.; Sik Son, J.; Park, H.Y.; Park, S.M. Association of pre-existing depression with all-cause, cancer-related, and noncancer-related mortality among 5-year cancer survivors: A population-based cohort study. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 18334. [[CrossRef](#)]
12. Avila, C.; Holloway, A.C.; Hahn, M.K.; Morrison, K.M.; Restivo, M.; Anglin, R.; Taylor, V.H. An Overview of Links between Obesity and Mental Health. *Curr. Obes. Rep.* **2015**, *4*, 303–310. [[CrossRef](#)]
13. Luger, T.M.; Suls, J.; Vander Weg, M.W. How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addict. Behav.* **2014**, *39*, 1418–1429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Moussas, G.I.; Papadopoulou, A.G. Substance abuse and cancer. *Psychiatriki* **2017**, *28*, 234–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Sethi, G.; Shanmugam, M.K.; Ramachandran, L.; Kumar, A.P.; Tergaonkar, V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci. Rep.* **2012**, *32*, 1–15. [[CrossRef](#)]
16. Varela-Rey, M.; Woodhoo, A.; Martinez-Chantar, M.-L.; Mato, J.M.; Lu, S.C. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res. Curr. Rev.* **2013**, *35*, 25–35.
17. Jacob, L.; Bleicher, L.; Kostev, K.; Kalder, M. Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2016**, *142*, 447–452. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Pinquart, M.; Duberstein, P.R. Depression and cancer mortality: A meta-analysis. *Psychol. Med.* **2010**, *40*, 1797–1810. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Smith, H.R. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (review). *Oncol. Lett.* **2015**, *9*, 1509–1514. [[CrossRef](#)]
20. Goodwin, J.S.; Zhang, D.D.; Ostir, G.V. Effect of Depression on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Women with Breast Cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2004**, *52*, 106–111. [[CrossRef](#)]
21. Hjerl, K.; Andersen, E.W.; Keiding, N.; Mouridsen, H.T.; Mortensen, P.B.; Jørgensen, T. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics* **2003**, *44*, 24–30. [[CrossRef](#)]
22. Onitilo, A.A.; Nietert, P.J.; Egede, L.E. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2006**, *28*, 396–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Wang, Y.H.; Li, J.Q.; Shi, J.F.; Que, J.Y.; Liu, J.J.; Lappin, J.M.; Leung, J.; Ravindran, A.V.; Chen, W.Q.; Qiao, Y.L.; et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol. Psychiatry* **2020**, *25*, 1487–1499. [[CrossRef](#)]
24. Rathmann, W.; Bongaerts, B.; Carius, H.J.; Kruppert, S.; Kostev, K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2018**, *56*, 459–466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Jacob, L.; Kalder, M.; Kostev, K. Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany. *Psychooncology* **2017**, *26*, 1535–1540. [[CrossRef](#)]
26. Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*; Robert Koch-Institut: Berlin, Germany, 2021.
27. Gathinji, M.; McGirt, M.J.; Attenello, F.J.; Chaichana, K.L.; Than, K.; Olivi, A.; Weingart, J.D.; Brem, H.; Quinones-Hinojosa, A. Association of preoperative depression and survival after resection of malignant brain astrocytoma. *Surg. Neurol.* **2009**, *71*, 299–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Freedman, N.D.; Silverman, D.T.; Hollenbeck, A.R.; Schatzkin, A.; Abnet, C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2011**, *306*, 737–745. [[CrossRef](#)]
29. Gram, I.T.; Park, S.Y.; Wilkens, L.R.; Haiman, C.A.; Le Marchand, L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *Am. J. Epidemiol.* **2020**, *189*, 543–553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Kispert, S.; McHowat, J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer Targets Ther.* **2017**, *9*, 127–132. [[CrossRef](#)]
31. Nomura, A.M.Y.; Wilkens, L.R.; Henderson, B.E.; Epplein, M.; Kolonel, L.N. The association of cigarette smoking with gastric cancer: The multiethnic cohort study. *Cancer Causes Control CCC* **2012**, *23*, 51–58. [[CrossRef](#)]
32. Yu, Y.; Liu, H.; Zheng, S.; Ding, Z.; Chen, Z.; Jin, W.; Wang, L.; Wang, Z.; Fei, Y.; Zhang, S.; et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* **2014**, *85*, 351–360. [[CrossRef](#)]
33. Avgerinos, K.I.; Spyrou, N.; Mantzoros, C.S.; Dalamaga, M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* **2019**, *92*, 121–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Franzen, P.L.; Buysse, D.J. Sleep disturbances and depression: Risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2022**, *10*, 473–481. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Milaneschi, Y.; Simmons, W.K.; van Rossum, E.F.C.; Penninx, B.W. Depression and obesity: Evidence of shared biological mechanisms. *Mol. Psychiatry* **2018**, *24*, 18–33. [CrossRef]
36. De Nunzio, C.; Andriole, G.L.; Thompson, I.M.; Freedland, S.J. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur. Urol. Focus* **2015**, *1*, 28–38. [CrossRef] [PubMed]
37. Patten, S.B.; Williams, J.V.A.; Lavorato, D.H.; Wang, J.L.; Jetté, N.; Sajobi, T.T.; Fiest, K.M.; Bulloch, A.G.M. Patterns of association of chronic medical conditions and major depression. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* **2018**, *27*, 42–50. [CrossRef]
38. Sotelo, J.L.; Musselman, D.; Nemeroff, C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int. Rev. Psychiatry* **2014**, *26*, 16–30. [CrossRef]
39. Raison, C.L.; Rutherford, R.E.; Woolwine, B.J.; Shuo, C.; Schettler, P.; Drake, D.F.; Haroon, E.; Miller, A.H. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* **2013**, *70*, 31–41. [CrossRef]
40. Mogavero, M.P.; DelRosso, L.M.; Fanfulla, F.; Bruni, O.; Ferri, R. Sleep disorders and cancer: State of the art and future perspectives. *Sleep Med. Rev.* **2021**, *56*, 101409. [CrossRef]
41. DiMatteo, M.R.; Haskard-Zolnieriek, K.B. Impact of Depression on Treatment Adherence and Survival from Cancer. In *Depression and Cancer*; John Wiley & Sons, Ltd.: Hoboken, NJ, USA, 2010; pp. 101–124. [CrossRef]
42. Gleason, O.C.; Pierce, A.M.; Walker, A.E.; Warnock, J.K. The two-way relationship between medical illness and late-life depression. *Psychiatr. Clin. N. Am.* **2013**, *36*, 533–544. [CrossRef]
43. Zimmaro, L.A.; Sephton, S.E.; Siwik, C.J.; Phillips, K.M.; Rebholz, W.N.; Kraemer, H.C.; Giese-Davis, J.; Wilson, L.; Bumpous, J.M.; Cash, E.D. Depressive symptoms predict head and neck cancer survival: Examining plausible behavioral and biological pathways. *Cancer* **2018**, *124*, 1053–1060. [CrossRef] [PubMed]
44. Giese-Davis, J.; Collie, K.; Rancourt, K.M.; Neri, E.; Kraemer, H.C.; Spiegel, D. Decrease in Depression Symptoms Is Associated with Longer Survival in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *29*, 413–420. [CrossRef] [PubMed]
45. National Cancer Institute. Risk Factors: Age—NCI. Available online: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age> (accessed on 16 July 2022).
46. Fiske, A.; Gatz, M.; Pedersen, N.L. Depressive Symptoms and Aging: The Effects of Illness and Non-Health-Related Events. *J. Gerontol. Ser. B* **2003**, *58*, P320–P328. [CrossRef] [PubMed]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. Artikel 3

“Psychiatric disorder and its association with gastrointestinal cancer: a retrospective cohort study with 45,842 patients in Germany”

5.1 Einleitung

Psychiatrische Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für Magen-Darm-Krebs oder gastrointestinalem (GI)-Krebs verbunden. Magen-Darm-Krebs ist weltweit eine der häufigsten Krebstodesursachen (Siegel, Miller, and Jemal 2020; Balakrishnan et al. 2017), mit hoher Inzidenz in Deutschland (Brenner et al. 2016). Es wurden Assoziationen zwischen depressiven Störungen und Nierenversagen (HR=1,41, 95% CI: 1,31-1,51) (Dragioti et al. 2023), Sterblichkeit aufgrund von Darmkrebs bei Patienten mit Schizophrenie (RR = 1,69, 95%CI 1,60-1,80) (Ni et al. 2019) und erhöhtem Darmkrebsrisiko bei Patienten mit ADHS (HR=3,46, 1,6-7,395%CI, p<0,001) (Hu et al. 2021) gefunden. Widersprüchliche Belege, die auf ein verringertes Krebsrisiko bei einigen psychiatrischen Erkrankungen hindeuten (Xu et al. 2017), sowie die Heterogenität der untersuchten Indikationen und Studiendesigns schränken die Interpretation ein, ob psychiatrische Erkrankungen insgesamt zu einem erhöhten Risiko für Magen-Darm-Krebs beitragen und wie die Auswirkungen sich zwischen psychiatrischer Erkrankungen unterscheiden. Psychiatrische Störungen und Krebs sind weit verbreitet und stark miteinander verbunden. Psychiatrische Störungen haben eine Lebenszeitprävalenz von 12-47 % (Kessler et al. 2007), in Europa etwa 14% (Alonso et al. 2004). Emotionsregulationsstörungen wie Angst und Depression sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 15-30 % die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (Streit et al. 2022; Bandelow and Michaelis 2015), gefolgt von Störungen des Substanzmissbrauchs, posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) mit einer Lebenszeitprävalenz von unter 5% (Wittchen et al. 2011).

Psychiatrischen Störungen sind häufig komorbid (Salm et al. 2021; Steffen et al. 2020). Salm et al. (2021) fanden heraus, dass 20-40 % der Krebspatienten eine komorbide Depressionsdiagnose hatten (männliche bzw. weibliche Patienten), 5-15% hatten komorbide Angstzustände und 5-12% eine komorbide PTBS oder Anpassungsstörung. Daher ist es wichtig, nicht nur zu untersuchen, welche anderen Komorbiditäten die Patienten haben, sondern auch die Auswirkungen dieser Komorbiditäten einzeln zu untersuchen, um ein klares Verständnis der unterschiedlichen Risiken zu erlangen, die jede Art von psychiatrischer Erkrankung für GI-Krebs mit sich bringt. Der Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Magen-Darm-Krebs wird möglicherweise auch durch gängige psychiatrische Behandlungen beeinflusst. Medikamente, die zur Behandlung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt werden, wie Psychopharmaka, Antidepressiva, Benzodiazepine und Sedativa, erhöhen das Risiko für bestimmte Krebsarten (Rahman et al. 2022;

Amerio et al. 2015; Iqbal et al. 2015; Fang et al. 2019). Ziel dieser Studie ist es, in einer repräsentativen Kohorte in Deutschland zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen früheren psychiatrischen Störungen und einer späteren Magen-Darm-Krebsdiagnose gibt, wobei eine Reihe psychiatrischer Indikationen und ihre relative Stärke des Zusammenhangs mit Krebs berücksichtigt werden. Wir untersuchen auch, ob frühere psychiatrische Behandlungen mögliche Assoziationen zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Magen-Darm-Krebs verändern können.

5.2 Methoden

Die verwendeten Daten in dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie stammen aus der Disease Analyzer (DA)-Datenbank (IQVIA), einer nationalen Datenbank mit anonymisierten Diagnose- und Verordnungsinformationen von Allgemein- und Fachärzten in Deutschland (Rathmann, Bongaerts et al. 2018). Die Daten stammen direkt aus den elektronischen Patientenakten, die vor der Übermittlung an IQVIA (Deutschland) anonymisiert werden. Wir konzentrieren uns auf Patienten mit Krebs der Verdauungsorgane, da diese im Vergleich zu anderen Krebsarten die höchste Wahrscheinlichkeit aufweisen, von Allgemeinärzten in Deutschland dokumentiert zu werden (Kostev et al. 2017). Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 (SAS-Institute) durchgeführt.

Die Fälle, die in die Studienkohorte aufgenommen wurden, waren Patienten, die zwischen 2015 und 2020 eine erste Krebsdiagnose (ICD-10 C-Codes) bei einem Hausarzt in Deutschland dokumentiert hatten. Das Indexdatum für Patienten mit Krebs war das Datum der ersten Krebsdiagnose. Patienten, bei denen zu keinem Zeitpunkt eine Krebsdiagnose gestellt wurde und die zwischen 2015 und 2020 mindestens einen dokumentierten Besuch bei einem Allgemeinarzt in Deutschland hatten, bildeten die Vergleichsgruppe (VG). Ein zufällig ausgewählter Besuch zwischen 2015 und 2020 wurde als ihr Indexdatum festgelegt. Individuen aus VG wurden 1:1 den Fällen durch Propensity-Scores zugeordnet, berechnet auf der Grundlage von Alter, Geschlecht, Häufigkeit der Arztbesuche und Gesamtbeobachtungszeit. Zu jedem Patienten mit Depression wurde der nächstgelegenen Nachbarn aufgrund von Propensity-Scores zugeordnet (englisch „Propensity-Score-Matching“), mit einer maximalen Differenz von 0,2-mal der Standardabweichung (Caliper von 0,2). Die endgültige Analysestichprobe bestand aus Fällen und Vergleichsgruppe mit mindestens einem Jahr Beobachtungszeit vor dem Indexdatum, einem Alter von 18 Jahren oder älter und einem dokumentierten biologischem Geschlecht.

Die Häufigkeit einer psychiatrischen Störung vor einer Krebsdiagnose wurde mit deskriptiven Methoden untersucht. Die Assoziation zwischen psychiatrischer Störung und Krebsdiagnose wurde anhand von Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzgrenzen (CL) bewertet, die mit einem logistischen Regressionsmodell berechnet wurden (keine Krebsdiagnose als Referenz). Das logistische Regressionsmodell wurde adjustiert nach Geschlecht, Alter und dem Auftreten relevanter

Komorbiditäten, die in jedem Modell als binäre Variable (vorhanden oder nicht) berücksichtigt wurden. Wir untersuchten die Assoziation für spezifische Untergruppen psychiatrischer Diagnosen sowie für die Anzahl der psychiatrischen Diagnosen pro Patienten (einmal gezählt, wenn mindestens einmal dokumentiert). Außerdem wurde das Modell um frühere Behandlungen bereinigt, wobei jede Behandlung als binäre Variable (vorhanden oder nicht) einbezogen wurde. Die gesamte Kohorte wurde in die Analysen einbezogen. Wir passten das Signifikanzniveau von 0,05 aufgrund wiederholter Tests nach Art der psychiatrischen Diagnose auf 0,0012 an.

5.3 Ergebnisse

Die Studienstichprobe von 22.291 Patienten (Fälle) mit einer Diagnose von Krebs des Verdauungssystems (C15-C26) wurde mit der gleichen Anzahl von 1:1 angepassten Patienten in der Vergleichsgruppe (Kontrollen) verglichen. Die Hälfte der Kohorte von n=45,842 war weiblich mit einem Durchschnittsalter von 70-71 Jahren. Die Patienten suchten in 2,7 Quartalen pro Jahr einen Arzt auf, und die Beobachtungszeit umfasste mehr als 8 Jahre vor der Indexdiagnose und insgesamt 10 Jahre. Der CCI war in beiden Patientengruppen >3. Von den 22.291 Patienten mit Magen-Darm-Krebs hatten 10.728 (46,8%) eine psychiatrische Diagnose vor dem Indexdatum, wobei bei 10,2% die erste Diagnose 12 Monate vor dem Indexdatum gestellt wurde. Im Vergleich hatten 10.457 (45,6%) der Patienten ohne GI-Krebs eine psychiatrische Diagnose vor dem Indexdatum (4,5% innerhalb von 12 Monaten davor). Depression war die häufigste psychiatrische Diagnose (21%), gefolgt von psychosomatischer Störung (13,7-16%) und PTBS (9%). Die meisten Patienten in beiden Gruppen hatten keine psychiatrischen Komorbiditäten (64,6% in den Fällen bzw. 65,3% in den Kontrollen). Die Patienten beider Gruppen waren zuvor in psychiatrischer Behandlung (22,2-23,0%).

Es gab keinen Zusammenhang zwischen früheren psychiatrischen Diagnosen insgesamt sowie für frühere Depressions-, PTBS-, Angst-, Schizophrenie- oder ADHS-Diagnosen, da die ORs der Assoziationen nahe bei 1,0 lagen. Nur die Assoziation zwischen psychosomatischen Störungen und dem Risiko für Magen-Darm-Krebs war auf der bereinigten α -Ebene signifikant (OR: 0,85, 0,81-0,90 95%CL, $p < 0,0001$). Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob das Modell nur für relevante somatische Komorbiditäten oder auch für frühere psychiatrische Behandlungen angepasst wurde. Weitere Analysen, die die Anzahl der Diagnosen früherer psychiatrischer Erkrankungen (von "0" bis "4 oder mehr") untersuchten, zeigten keinen Einfluss der Anzahl der Komorbiditäten auf das Risiko von Magen-Darm-Krebs (nicht gezeigt).



Psychiatric disorder and its association with gastrointestinal cancer: a retrospective cohort study with 45,842 patients in Germany

Hannah Moessinger¹ · Louis Jacob^{2,3,4} · Lee Smith⁵ · Ai Koyanagi^{4,6} · Karel Kostev^{1,7}

Received: 13 July 2023 / Accepted: 29 July 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Purpose Psychiatric disorders and cancer are both common, and comorbidity has detrimental impacts on cancer outcomes. Previous studies focus on affective disorders which arise after cancer diagnosis, not on the impact of psychiatric disorders on cancer risk. We investigate the association between psychiatric disorders and subsequent gastrointestinal cancer in a large cohort in Germany.

Methods This case–control study used secondary data (electronic medical records) from the national IQVIA Disease Analyzer database. We evaluated the association between previous psychiatric diagnosis in 44,582 matched patients with and without gastrointestinal (GI) cancer. Regression analyses were stratified by psychiatric diagnosis and adjusted by chronic comorbidities and previous psychiatric treatments.

Results No association between any previous psychiatric disease and GI cancers was found (OR = 0.98 (0.95–1.02 95%CL, $p = 0.39$). Previous psychosomatic disorder and GI cancer showed a significant negative association (OR: 0.86, 0.81–0.90 95%CL, $p < 0.0001$). No association was found between previous diagnosis with depression or PTSD and GI cancer. These results remained consistent when including previous psychiatric treatments in the regression analyses.

Conclusion Psychiatric disease was not associated with GI cancer risk. Further investigation into the pathways linking psychiatric disease and cancer needs to be conducted, taking into consideration psychiatric treatments administered, to enhance our understanding of the relationship between these two common and devastating diseases.

Keywords Cancer · Psychiatric disease · Outpatients · General physicians · Germany

Introduction

Psychiatric disorders and cancer are common and strongly associated. Psychiatric disorders have a lifetime prevalence of 12–47% (Kessler et al. 2007), approximately 14% in Europe (Alonso et al. 2004). Mood disorders such as anxiety and depression are most common with a lifetime prevalence

of 15–30% (Streit et al. 2022; Bandelow and Michaelis 2015), followed by substance abuse disorders, post-traumatic stress disorder (PTSD) and attention–deficit (hyperactivity) disorder (ADHD) with a lifetime prevalence below 5% (Wittchen et al. 2011). Cancer has a lifetime prevalence of 40% (American Cancer Society 2023) and risk increases with age. Gastrointestinal cancers (GI) are one of the leading

✉ Hannah Moessinger
hannah.moessinger@iqvia.com

✉ Karel Kostev
karel.kostev@iqvia.com

¹ Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

² Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Université Paris Cité, AP–HP, Lariboisière–Fernand Widal Hospital, Paris, France

³ Inserm U1153, Epidemiology of Ageing and Neurodegenerative Diseases (EpiAgeing), Université Paris Cité, Paris, France

⁴ Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, ISCIII, Dr. Antoni Pujadas, Barcelona, Spain

⁵ Centre for Health, Performance, and Wellbeing, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK

⁶ Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Pg. Lluís Companys 23, Barcelona, Spain

⁷ Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Marburg, Philipps–University Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, Germany

causes of cancer death (Siegel et al. 2020; Balakrishnan et al. 2017), with high incidence in Germany (Brenner et al. 2016), and projected to be the most common type of cancer in Germany by 2030 (Quante et al. 2016). Lifetime prevalence of mental disorders among patients with cancer ranges between 18 and 56.3% depending on the source of data and type of cancer examined (Kuhnt et al. 2016; Virgilsen et al. 2022).

Psychiatric diseases are linked to an increased risk of GI cancer. A meta-analysis examining psychiatric disease impacts on a variety of somatic diseases finds suggestive evidence of an association between depressive disorder and kidney failure (HR = 1.41, 95% CI 1.31–1.51) (Dragioti et al. 2023). Hu et al. (2021) showed an increased risk of colorectal cancer in patients with ADHD using longitudinal health insurance data (HR = 3.46, 1.6–7.395%CI, $p < 0.001$) compared to controls (Hu et al. 2021). Two meta-analyses on the effect of schizophrenia on GI cancer show mixed results: Ni et al. (2019) identify an increased risk in mortality of colon cancer (RR = 1.69, 95%CI 1.60–1.80) (Ni et al. 2019), while Xu et al. (2017) show patients with schizophrenia are associated with a significantly lower incidence of liver cancer (SIR 0.76, 95% CI 0.61–0.96, $p = 0.02$; $I^2 = 84\%$) (Xu et al. 2017). Heterogeneity (assessed by Cochrane Q test) in the incidence rates limit interpretation whether schizophrenia conveys a protective effect or contributes to increased risk of GI cancer. The association between psychiatric disease and GI cancer may be mediated by common psychiatric treatments. Psychotropic and antidepressant drugs are carcinogenic as shown through animal studies (Amerio et al. 2015) and increase the risk of breast cancer by 35% by elevating prolactin levels (Rahman et al. 2022). Certain benzodiazepines are associated with a higher risk for cancers of the brain, colon, lung, liver, prostate, bladder and pancreas, and the use of sedatives to treat insomnia is associated with a 49% increase in risk for cancer, specifically of the mouth and breast, using population-based reimbursement data (Iqbal et al. 2015; Fang et al. 2019). Further research is needed to understand the strength of association between psychiatric disease and GI cancer, and whether there are different effects depending on the type of psychiatric disease examined. How medications commonly used to treat psychiatric disease influence this association is currently not clear due to differences in study design, source of data or lack of data on potential other mediating factors.

Psychiatric disorders have a detrimental effect on treatment outcome in patients with cancer, which justifies trying to understand their impact on cancer outcomes as well as cancer etiology. Depression in cancer leads to delayed diagnosis or more severe stages at diagnosis (Virgilsen et al. 2022), administration of less effective cancer treatment (Goodwin et al. 2004), reduced treatment compliance (DiMatteo et al. 2000), leading to shortened survival

and increased overall mortality (Ko et al. 2019; Satin et al. 2009). Anxiety and depression in patients with urological cancer are associated with increased mortality (Dinesh et al. 2021). Schizophrenia is associated with lower treatment compliance (Hodgson et al. 2010) and higher mortality for lung or breast cancers (Brown et al. 2010). Understanding the association between psychiatric disorder and cancer may indicate patient groups with higher risk and opportunities for disease prevention or cancer outcome improvement.

Much of the current literature examines comorbid psychiatric disorder following cancer diagnosis. These further focus on affective disorders and breast cancer (Goodwin et al. 2004; Hjerl et al. 2003; Jacob et al. 2017; Salm et al. 2021). However, the link between mental health and cancer goes beyond co-occurrence of common diseases or cancer-induced psychiatric disease mediated by high psychological stress or cancer treatment-related impacts on cytotoxicity and cell proliferation. Mental health disorders, such as depression, share common risk factors and disease pathways with cancer within the immune-stress response system (Smith 2015; Currier and Nemeroff 2014). Chronic illnesses associated with pain and inflammation are more common in patients with depression (Patten et al. 2018), and chronic inflammation predisposes to certain types of cancer (Sotelo et al. 2014). Increased inflammation activating the body's metabolic and stress response pathways strongly linked to GI cancers (Brennan and Garrett 2016) upregulate downstream effectors such as pro-inflammatory cytokines, downregulate anticancer immune cells (Smith 2015; Currier and Nemeroff 2014) and reduce synaptic serotonin and noradrenaline which are linked directly to depressive behavior (Smith 2015). Health risks such as smoking (Caliri et al. 2021), disturbed sleep (Mogavero et al. 2021) or obesity (Kolb et al. 2016) are associated with an increased risk in cancer in general, as well as GI cancers specifically (Scherübl 2022), and mental disorders such as depression (Luger et al. 2014; Franzen and Buysse 2022; Varela-Rey et al. 2013; Avila et al. 2015). Mutagenic effects, dysregulation of the immune system or disturbance of circadian rhythms (Varela-Rey et al. 2013; Sethi et al. 2012; Su et al. 2022) are further implicated as possible linking mechanisms. The importance of understanding these mechanisms of disease are underscored by first clinical results, where patients with treatment-resistant depression and high baseline levels of inflammation were successfully treated on depression symptoms with an anti-inflammatory agent (Raison et al. 2013).

The evidence linking certain psychiatric diseases and cancer is growing. However, few studies examined the association of multiple psychiatric disorders on cancer risk. Comorbidity among psychiatric disorders and with chronic somatic conditions is common (Salm et al. 2021; Steffen et al. 2020), which may influence the association found when examining

only one psychiatric disease and cancer risk. Salm et al. (Salm et al. 2021) found 20–40% of cancer patients had a comorbid diagnosis of depression (male and female patients, respectively), 5–15% had comorbid anxiety, and 5–12% had comorbid PTSD or adjustment disorder (Salm et al. 2021). It is therefore important to investigate not only what other comorbidities patients have, but to examine the effects of these individually to gain a clear understanding of the different risks conferred by each type of psychiatric disease.

The goal of this study is to examine whether there is an association between previous psychiatric disorders and an subsequent gastrointestinal (GI) cancer diagnosis in a representative cohort in Germany, taking into account a number of psychiatric indications and their relative strength of association with cancer. We also examine whether previous psychiatric treatments used to treat psychiatric disorders modifies the association between psychiatric disease and risk of GI cancer.

Methods

Database

The data used for this retrospective cohort study were taken from the Disease Analyzer (DA) database (IQVIA), a national database of anonymized diagnosis and prescription information obtained from general and specialist practitioners in Germany (Rathmann et al. 2018). The sample of physicians represents approximately 3% of practices in Germany. The database is representative of the German physician population based on assessments of specialist group, German federal state, community size category and age of physician distribution (Rathmann et al. 2018). The DA database contains anonymized information on patient demographics (age, gender, diagnosis type) as well as prescriptions, and disease information in the form of International Classification of Disease, Tenth Revision (ICD–10) diagnosis codes, as well as visit dates. The data are obtained directly from the electronic records of participating sites and physicians, which is then encrypted to protect data privacy before monthly transmission to IQVIA (Germany).

Due to the anonymized nature of the data included in DA, in compliance with German laws on data protection, no ethics approval is needed for analyses based on secondary data. This database has been used in previous studies of psychiatric disease and cancer (Jacob et al. 2016; Kostev et al. 2017).

Study population

The sample of cases included in the study cohort was based on patients who had a first cancer diagnosis (ICD–10 C–codes) documented with a GP in Germany between 2015

and 2020. Due to the impact of the COVID–19 pandemic on cancer diagnosis (Rucinska and Nawrocki 2022), we chose to exclude more recent data of cancer diagnosis in 2021 and 2022 at the time of data retrieval from the database (Nov 2022). Patients with at least one year of observation time before index date, sex documented and aged 18 years or older were selected. Patients without a cancer diagnosis at any time, at least one visit to a GP in Germany documented between 2015 and 2020, 1 year pre–index observation time and aged 18 or older, with sex documented, were matched to these cancer patients based on propensity scores using 1:1 matching by nearest neighbor (see “Study outcomes and variables”). This resulted in 145,272 patients with cancer diagnosis. Of these, 22,291 patients (cases) had a diagnosis of cancer of the digestive system (C15–C26), with the same number of 1:1 matched patients in the control group (controls) (see Fig. 1). We focus here further on patients with cancer of the digestive organs, as these types of cancers are well documented among GPs and show the highest likelihood to be documented by GPs in Germany compared to other types of cancer (Kostev et al. 2017).

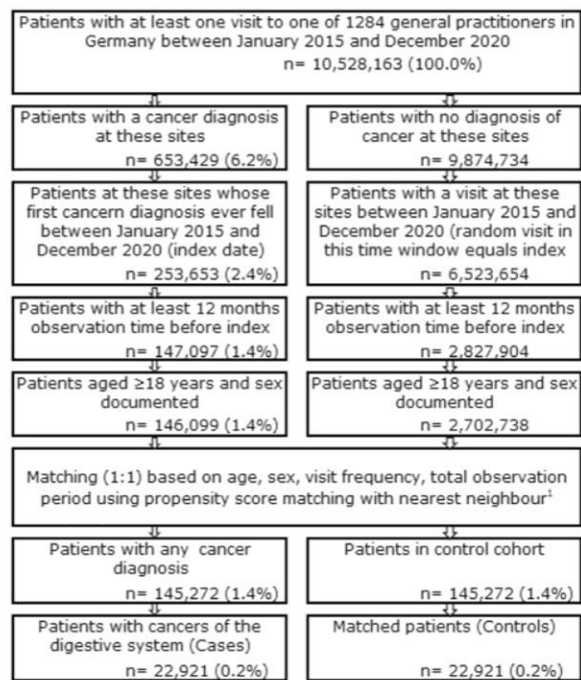
Study outcomes and variables

The index date for patients with cancer was the date of first cancer diagnosis. Controls were selected based on a visit date between 2015 and 2020, with one randomly selected visit determined as their index date. Patients and controls were matched using propensity scores, determined using logistic regression based on age, sex, visit frequency and total observation time. Total and baseline observation time was calculated from first documented visit in the DA database until index date or last documented visit, respectively (in years). Visit frequency was calculated by determining the number of quarters in which each patient had a documented visit to their physician on average per year of observation time, resulting in values from 0 to 4. Visit frequency was included in the matching to remove any bias of chronically ill patients having more frequent physician visits and to equalize the detection rate of cancer between groups. Psychiatric diagnoses, relevant comorbid diagnoses and psychiatric treatments were grouped based on ICD–10 and ATC codes, respectively (see Table 1). Relevant comorbid diagnoses were assessed based on any comorbidity ever documented per patient before the index date. Treatments documented before the index date were considered to adjust the regression analysis. Time from first diagnosis was calculated from the first psychiatric diagnosis ever until index date (in years).

Statistical methods

All analyses were conducted using SAS (SAS Institute) version 9.4. Descriptive analyses were conducted by reporting

Fig. 1 Flow chart showing study cohort selection. (Kessler et al. 2007) Patients from the control group were matched to the patients with cancer of the gastrointestinal system and digestive organs (cases) using 1:1 matching of nearest neighbors (no replacement) with a maximum caliper of 0.2



the number and proportion of patients for categorical variables, mean and SD for continuous variables.

The association between psychiatric disorder and cancer diagnosis was assessed via odds ratios (OR) and 95% confidence limits (CL), calculated using a logistic regression model for GI cancer risk (no cancer diagnosis as reference). We assessed the association for specific diagnosis subgroups as well as number of psychiatric diagnoses of interest per patient (counted once if documented at least once); Table 1 lists the ICD-10 codes used to group psychiatric diagnoses of interest. The complete cohort was included in analyses. Patients were matched 1:1 by propensity score as described in “Study population”. We adjusted the alpha-level from 0.05 due to repeated testing by psychiatric diagnosis type to 0.0012.

The logistic regression model was adjusted for relevant chronic somatic conditions (diabetes, adiposity, hyperlipidemia, liver disease, etc., see Table 1). All comorbidities were considered in every model as a binary variable (presence or absence of each comorbidity). We further adjusted the model by previous treatments, with every treatment included as a binary variable (presence or absence). Table 1 lists the treatments by ATC code included in each treatment group of interest.

Results

Baseline characteristics

The demographic and clinical characteristics of matched patients with GI cancer and controls are shown in Table 2. In total, 45,842 patients were included who had a visit or first cancer diagnosis between 2015 and 2020 from 1,284 GPs within the German national DA database. Half of the cohort was female, with mean age for cancer patients 71.4 ± 13.7 years and 70.3 ± 16.5 years in controls. Patients visited a physician in 2.7 quarters per year, and observation time covered more than 8 years pre-index diagnosis and 10 years in total. The Charlson Comorbidity Index (Charlson et al. 2008) was > 3 in both patient groups. Cases and controls showed significant differences in gender distribution, mean age, visit frequency or total observation time; however, the differences were not clinically meaningful.

Association between previous psychiatric diagnosis and cancer diagnosis

Among 22,291 patients with GI cancer, 10,728 (46.8%) patients had a psychiatric diagnosis before the index date,

Table 1 Grouping of psychiatric diagnosis, comorbidities and treatments by ICD-10 and ATC codes, respectively

Analysis group	Codes
Psychiatric diagnosis	ICD-10 code(s)
Schizophrenia	F20–F29
Depression	F32–F33
Anxiety	F41
Post-traumatic stress disorder	F43
Psychosomatic disorder	F45
Attention-deficit (hyperactivity) disorder	F90
Somatic comorbidity	ICD-10 code(s)
Hypertension	I10, I15
Obesity or lipidemia	E66, E78
Chronic pulmonary disease	J40–J47, J60–J70
Diabetes	E10–E14
Myocardial infarction	I21, I22, I25.2
Liver disease	K70.0–K70.3, K70.4, K70.9, K71–K74, K76, I85.0, I85.9, I86.4, I98.2
Cerebrovascular disease	G45–G46, H34, I60–I69
Congestive heart failure	I09.9, I11, I13.0, I13.2, I25.5, I27.8, I27.9, I42.0, I42.5–I42.9, I43, I50, P29
Renal disease	I12.0, I13.1, N03–N05, N17–N19, N25.0, Z49, Z94.0, Z99.2
Diseases of the digestive system, ulcers and colitis	K20–K31, K50–K52
Treatment medication	ATC code(s)
Antipsychotics	N05A1; N05A9
Anxiolytics	N05B1; N05B2; N05B5
Sedatives	N05C0
Antidepressants	N06A2; N06A3; N06A4; N06A5; N06A9
Other	N06B0

with 10.2% first diagnosed 12 months before index date (see Table 3). Depression was the most common psychiatric diagnosis (21.2%), followed by psychosomatic disorder (16.0%), post-traumatic stress disorder (PTSD, 9.7%), anxiety disorder (7.4%), schizophrenia (1.3%) and ADHD (0.6%). Mean number of comorbid diagnoses of depression, psychosomatic disorder, PTSD, anxiety, schizophrenia and ADHD was 0.56 ± 0.89 and 0.54 ± 0.88 for patients with cancer and controls, respectively. Most patients in both groups had no psychiatric comorbidities (64.6% in cases vs. 65.3% in controls), with 3,421 (14.9%) patients with GI cancer having 2 or more diagnoses of interest, compared to 3,161 (13.8%) cases. Patients in both groups received previous psychiatric treatment (22.2–23.0%).

The OR for GI cancer, taking into account relevant comorbid somatic comorbidities and the presence or absence of any previous psychiatric diagnosis, was 0.98 (0.95–1.02 95%CL, $p=0.39$) (Fig. 2A). The ORs or 95% CL reflecting the association between previous diagnoses of depression, PTSD, anxiety, schizophrenia or ADHD on GI cancer approached or straddled 1.0, indicating no association. The association between previous psychosomatic disorder and GI cancer diagnosis was significant at the adjusted threshold (OR: 0.86, 0.81–0.90 95%CL, $p < 0.0001$). The risk of

cancer diagnosis following previous psychiatric disease was adjusted for by previous psychiatric treatment (presence vs. absence, see Fig. 2B). The results were consistent with the associations described above. Further analyses examining the number of diagnoses of previous psychiatric disease (from “0” to “4 or more”) did not show an impact of number of comorbidities on the risk of GI cancer (not shown).

Discussion

We showed within a matched sample of 45,842 patients that previous psychiatric disease and GI cancer were not significantly associated. When examining specific types of previous psychiatric disease, patients with psychosomatic disorder showed a significant association with reduced risk for GI cancer. No significant association was found for PTSD, despite the model being sufficiently powered according to post hoc testing. These results were consistent when taking previous psychiatric treatment into account.

Psychosomatic disorder is characterized by experiencing physical bodily symptoms such as pain, neurological problems or others, regardless of whether a physiological cause can be found or whether the symptom impact is in

Table 2 Demographic and clinical characteristics of study cohort

	Patients with GI cancer		Patients without cancer		<i>p</i> values ¹
<i>N</i> patients	22,921	100.0%	22,921	100%	
Sex					
Female	10,808	47.20%	11,542	50.40%	
Male	12,113	52.80%	11,379	49.60%	<0.0001 ^a
Age					
Mean (SD)	71.4	(13.7)	70.3	(16.5)	<0.0001 ^b
18–29	138	0.60%	419	1.80%	–
30–39	327	1.40%	811	3.50%	
40–49	770	3.40%	1254	5.50%	
50–59	3313	14.50%	3187	13.90%	
60–69	5378	23.50%	4574	20.00%	
70–79	5372	23.40%	4696	20.50%	
80–89	5872	25.60%	5479	23.90%	
> =90	1751	7.60%	2501	10.90%	
Visit frequency (quarters per year with at least one visit)					
Mean (SD)	2.7	(1.3)	2.7	(1.3)	0.0043 ^c
Baseline observation time (from first visit until index date (years))					
Mean (SD)	8.2	(5.1)	8.4	(5.3)	0.0731 ^c
Total observation time (from first until last visit (years))					
Mean (SD)	9.9	(5.3)	10.2	(5.6)	<.0001 ^c
CCI ²					
Mean (SD)	4.0	(2.8)	3.9	(2.8)	<.0001 ^c
Chronic somatic comorbidities*					
Hypertension	7026	30.7%	6828	29.8%	–
Obesity or lipidemia	5699	24.9%	5474	23.9%	
Chronic pulmonary disease	4364	19.0%	4244	18.5%	
Diabetes	4129	18.0%	3563	15.5%	
Myocardial infarction	3027	13.2%	2735	11.9%	
Liver disease	2736	11.9%	2119	9.2%	
Cerebrovascular disease	2036	8.9%	2198	9.6%	
Congestive heart failure	2102	9.2%	2103	9.2%	
Renal disease	1663	7.3%	1780	7.8%	
Diseases of the digestive system	619	2.7%	496	2.2%	

*Multiple counts per patient possible

¹Significant difference between groups determined using Chi-squared (a), ANOVA (b) or Kruskal–Wallis (c)²Charlson comorbidity Index calculated according to (Charlson et al. 2008)

relation to the impact normally experienced by a somatic disease. Patients frequently mis-attribute symptoms of psychiatric distress to a somatic disease, frequently seek medical help and thereby contribute disproportionately to health-care use/costs (Kurlansik and Maffei 2016; Leutgeb et al. 2018). Patients also often suffer from heightened levels of stress and frustration, up to and including comorbid anxiety or depression, due to a high degree of under-recognition and under-treatment of this disease (Murray et al. 2016), as well as unnecessary diagnostic procedures, and subsequent patient dissatisfaction with the health care provided

(Nunn 2017). The literature shows GPs underutilize coding for psychosomatic disorder in patients' medical records due to lack of knowledge or for fear of patient stigmatization (Pohontsch et al. 2018). In addition, the diagnosis of psychosomatic disorder is often mis-attributed to patients who frequently attend medical visits and have a different psychiatric disease co-occurring with symptoms of a somatic disease (Nunn 2017).

Depression and anxiety are increased in patients with gastrointestinal disease or gastrointestinal cancer (Feng et al. 2021; Krebber et al. 2014; Shah et al. 2014), and chronic

Table 3 Prevalence of psychiatric disorders among patients with GI cancer and without cancer

	Patients with GI cancer		Patients without cancer	
N patients	22,921	100.0%	22,921	100%
Previous psychiatric disorder diagnosis time point				
< 12 months before index date	1105	10.2%	1036	4.5%
Before index date	10,728	46.8%	10,457	45.6%
Type of previous psychiatric disorder ^{1*}				
Depression (F32–F33)	4866	21.2%	4,878	21.3%
Psychosomatic disorder (F45)	3657	16.0%	3,135	13.7%
PTSD (F43)	2213	9.7%	2,250	9.8%
Anxiety (F41)	1694	7.4%	1,651	7.2%
Schizophrenia (F20–F29)	309	1.3%	311	1.4%
ADHD (F90)	129	0.6%	145	0.6%
Number of psychiatric comorbidities ¹				
Mean (SD)	0.56	(0.89)	0.54	(0.88)
0	14,797	64.6%	14,975	65.3%
1	4703	20.5%	4785	20.9%
2	2367	10.3%	2127	9.3%
3	799	3.5%	821	3.6%
4–6	255	1.1%	213	0.9%
Any previous psychiatric treatment				
Yes	5268	23.0%	5097	22.2%

*Multiple counts per patient possible

¹Multiple diagnoses with same code not counted, only one count per diagnosis code

stress and depression have been associated with increased GI cancer risk (Lee et al. 2015). Cancers of the gastrointestinal tract tend to be detected once symptoms or disease stage are more severe (Cardoso et al. 2021). Our data show a decreased association between psychosomatic disorder and gastrointestinal cancer risk. Taking into account the patient profile and potential documentation bias by GPs described above, we hypothesize the following explanations for this result: (1) physical symptoms associated with gastrointestinal cancer, such as pain, nausea, weight loss (Rupawala 2021), may be mis-attributed by GPs to the patients known psychosomatic disorder, delaying adequate screening for the GI cancer and thereby reducing the number of cases detected in the DA database; (2) a different or multiple other psychiatric diseases were presenting at the same time as symptoms of GI cancer, resulting in a mis-diagnosis of psychosomatic disorder and thereby confounding our results. It could also be hypothesized patients with more severe forms of GI cancer would present to a specialist, and require acute treatment; these cases would not be well documented in this database, with the patients being documented having a lower risk of GI cancer due to less severe forms of the psychiatric disease. Since disease severity is not well documented in the DA database, we cannot assess whether this

impacts the association found in our data. Assessing whether the diagnosis of psychiatric disorder is accurate would require validation by a specialist, which is not possible for this prescription-based database with anonymized patient data. Therefore, the association examined here may have included patients with other psychiatric disorders. Further research is needed to clarify our results, including verifying the psychosomatic diagnosis by a specialist and taking co-occurrence of psychiatric disease into account, by either assessing comorbidity types (ex. psychosomatic disease with depression), or number of psychiatric comorbidities, or both.

To our knowledge, no previous published study exists which examined the association between multiple psychiatric disorders or psychosomatic disease with GI cancer. Previous studies investigating the impact of psychiatric disease on GI cancers did not find an association with psychosomatic disorder. Dragioti et al. (Dragioti et al. 2023) reference reduced treatment compliance due to depression as a possible causal factor for increased kidney failure and increased all-cause mortality in patients with kidney failure, but found no link between stress-related or somatoform disorders and physical disease outcomes (Dragioti et al. 2023). ADHD and substance abuse were linked to increased risk for GI cancers (Hu et al. 2021; Ni et al. 2019; Xu et al. 2017); however, limitations in the data sources or heterogeneity of studies examined in the meta-analyses warrant further research until a clear conclusion can be reached. Furthermore, previous studies did not consistently examine psychiatric comorbidities. Only Hu et al. included depression or autism as covariates, because these are known to be highly comorbid with ADHD.

Secondary data used here allow the investigation of multiple, co-occurring comorbidities, both somatic and psychiatric. Given the high level of comorbidity among psychiatric diseases (Salm et al. 2021; Steffen et al. 2020), future research should always consider examining the relative effect and joint effect of these diagnoses, as well as include potential mediating factors. A further benefit of using retrospective secondary data is the long period of observation time per patient, which allows us to investigate long-term effects of psychiatric disease on subsequent cancer diagnosis. Patients were diagnosed mainly 12 months or longer before cancer diagnosis, with less than 10% of patients with GI cancer diagnosed within one year of cancer diagnosis. If psychiatric disease does affect cancer risk, the observation time used here would be sufficiently long to detect this effect. This length of observation time is in line with previous studies, which showed a significant increased risk of GI cancer in patients with ADHD after 10 years of observation (Hu et al. 2021). The use of secondary data, collecting a breath of information over long time periods, allows for discovery of previously unknown interactions between specific psychiatric disease and GI cancer.

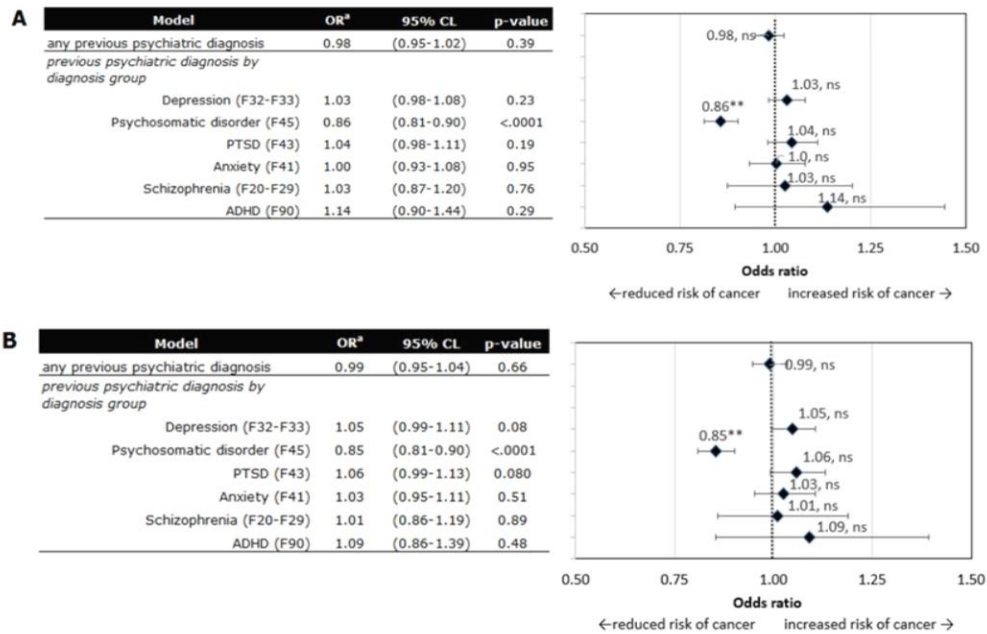


Fig. 2 Association between previous psychiatric disease and GI cancer risk. Risk for cancers of the gastrointestinal tract was determined by odds ratio (OR) and confidence limits (CL), comparing patients with a cancer diagnosis to matched patients without a cancer diagnosis (reference). **A** ORs were adjusted for by previous chronic comor-

bidities. **B** ORs were adjusted for by previous chronic comorbidities and previous psychiatric treatment. PTSD: post-traumatic stress disorder; ADHD: attention-deficit (hyperactivity) disorder; * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$. Total counts were $N = 45,842$, with 50% of cases with gastrointestinal cancer

Limitations

We focused on association models on the types of cancers that are most robustly documented by GPs and which have a large future impact on cancer disease burden in Germany: cancers of the gastrointestinal tract. We did not consider data from specialists, since psychiatrists do not document oncological disease and gastroenterologists under-document psychiatric disease. Further limiting is the lack of disease severity information in the DA database. The severity of psychiatric disease may be an important modifying factor in the association examined, warranting further investigation. We examined number of psychiatric comorbidities as a possible proxy for psychiatric disease severity, with no association with GI cancer found; future studies may need to examine the association of specific comorbidity profiles with cancer risk. Our study showed 46.8% of patients with GI cancer had a previous psychiatric diagnosis. Other studies estimate from 16 to 56.3% (Kuhnt et al. 2016; Virgilsen et al. 2022); due to the differences in sources and methods, it is difficult to compare results across studies.

We included previous psychiatric treatments in the adjusted models, as antidepressant and antipsychotic medication has known effects on cytotoxicity or cell proliferation; the strength and direction of the relationship vary with types of cancer or treatment group examined (Gao et al. 2022; Indrakusuma et al. 2022; Wang et al. 2002). By taking all treatment groups into consideration at once, our current model may not reflect the different effects individual groups of treatment have on the association between psychiatric disease and cancer. Furthermore, not all patients with psychiatric disease are treated adequate to their diagnosis (Thornicroft et al. 2017), which may reduce the impact psychiatric treatment has on the association investigated in this study.

Conclusion

We conclude there is no association between previous psychiatric disorders overall and a subsequent GI cancer diagnosis. This association was not modified by previous psychiatric treatment.

Further investigations into the links between psychiatric disease and cancer are needed, including psychiatric treatments administered, as well as the severity and comorbidity profile of psychiatric patients. Researchers have started to focus on the potential underlying predisposing factors of both cancer and psychiatric disease, and should focus also on identify potential linking mechanisms of disease or modifying risk factors. This will enhance our understanding of the relationship between these two common and devastating diseases. This may help patients and healthcare providers identify who is at greatest risk for cancer and which factors may modulate this risk.

Author contributions HM: conducted the literature research, analysis and manuscript writing, KK and HM: designed the study, KK, LJ, LS and AK: corrected the manuscript. All authors have approved the final manuscript.

Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Data availability Restrictions apply to the availability of this data. Data is available upon reasonable request.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Conflict of interest The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Ethical approval All research was conducted in compliance with relevant ethical guidelines. Due to the anonymized nature of the data included in DA, in compliance with German laws on data protection, no ethics approval is needed for analyses based on secondary data.

References

- Alonso J et al (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED) project. *Acta Psychiatr Scand*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- American Cancer Society (2023) Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/understanding-cancer-risk/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. Accessed 27 May 2023
- Amerio A, Gálvez JF, Odone A, Dalley SA, Ghaemi SN (2015) Carcinogenicity of psychotropic drugs: a systematic review of US food and drug administration–required preclinical in vivo studies. *Aust N Z J Psychiatry* 49:686–696
- Avila C et al (2015) An overview of links between obesity and mental health. *Curr. Obes. Rep.* 43(4):303–310
- Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY (2017) Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep* 19:36
- Bandelow B, Michaelis S (2015) Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 17:327–335
- Brennan CA, Garrett WS (2016) Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annu Rev Microbiol* 70:395–411
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleccek B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016) Declining bowel cancer incidence and mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113:101–106
- Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H (2010) Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 196:116–121
- Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A (2021) Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res* 787:108365
- Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hoffmeister M, Brenner H (2021) Incidence and mortality of proximal and distal colorectal cancer in Germany. *Dtsch Arztebl* 118:281–287
- Charlson ME et al (2008) The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 61:1234–1240
- Currier MB, Nemeroff CB (2014) Depression as a risk factor for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications. *Annu Rev Med* 65:203–221
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 160:2101–2107
- Dinesh AA, Helena Pagani Soares Pinto S, Brunckhorst O, Dasgupta P, Ahmed K (2021) Anxiety, depression and urological cancer outcomes: A systematic review. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* 39:816–828
- Dragioti E et al (2023) Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry*. 22:86–104
- Fang H-F et al (2019) Association between sedative–hypnotics and subsequent cancer in patients with and without insomnia: a 14-year follow-up study in Taiwan. *J Cancer* 10:2288–2298
- Feng L, Li Z, Gu X, Jiang J, Liu X (2021) Psychosomatic disorders in patients with gastrointestinal diseases: single-center cross-sectional study of 1186 inpatients. *Gastroenterol Res Pract* 2021:e6637084
- Franzen PL, Buysse DJ (2022) Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialog Clin Neurosci* 10:473–481. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/plfranz>
- Gao Z et al (2022) Antipsychotic exposure is an independent risk factor for breast cancer: a systematic review of epidemiological evidence. *Front Oncol* 12:993367
- Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV (2004) Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 52:106–111
- Hjerl K et al (2003) Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics* 44:24–30
- Hodgson R, Wildgust HJ, Bushe CJ (2010) Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *J Psychopharmacol Oxf Engl* 24:51–60
- Hu J-M et al (2021) Risk of colorectal cancer in patients with attention-deficit hyperactivity disorder: a nationwide population-based cohort study. *Front Psychiatry* 12:537137
- Indrakusuma AABP, Sadeva IGKA, Kusuma IGNAW, Lesmana CBJ, Wihandani DM (2022) The risk of antipsychotic drugs on breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oman Med J* 37:e453
- Iqbal U et al (2015) Is long-term use of benzodiazepine a risk for cancer? *Medicine (Baltimore)*. 94:e483
- Jacob L, Bleicher L, Kostev K, Kalder M (2016) Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women

- with breast cancer in general and gynecological practices. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:447–452
- Jacob L, Kalder M, Kostev K (2017) Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany. *Psychooncology* 26:1535–1540
- Kessler RC et al (2007) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 6:168–176
- Ko A, Kim K, Sik Son J, Park HY, Park SM (2019) Association of pre-existing depression with all-cause, cancer-related, and non-cancer-related mortality among 5-year cancer survivors: a population-based cohort study. *Sci. Rep.* 9(19):1–9
- Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W (2016) Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol* 29:77–89
- Kostev K, Meister U, Kalder M, Jacob L (2017) Suspected cancer diagnoses made by general practitioners in a population with subsequently confirmed cancer diagnoses in Germany: a retrospective study of 31,628 patients. *Oncotarget* 8:84540–84545
- Krebber AMH et al (2014) Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 23:121–130
- Kuht S et al (2016) Twelve-month and lifetime prevalence of mental disorders in cancer patients. *Psychother Psychosom* 85:289–296
- Kurlansik SL, Maffei MS (2016) Somatic symptom disorder. *Am Fam Physician* 93:49–54A
- Lee SP et al (2015) The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil* 21:273–282
- Leutgeb R, Berger S, Szecsenyi J, Laux G (2018) Patients with somatoform disorders: more frequent attendance and higher utilization in primary Out-of-Hours care? *PLoS ONE* 13:e0202546
- Luger TM, Suls J, Vander Weg MW (2014) How robust is the association between smoking and depression in adults? A meta-analysis using linear mixed-effects models. *Addict. Behav.* 39:1418–1429
- Mogavero MP, DelRosso LM, Fanfulla F, Bruni O, Ferri R (2021) Sleep disorders and cancer: state of the art and future perspectives. *Sleep Med Rev* 56:101409
- Murray AM, Toussaint A, Althaus A, Löwe B (2016) The challenge of diagnosing non-specific, functional, and somatoform disorders: a systematic review of barriers to diagnosis in primary care. *J Psychosom Res* 80:1–10
- Ni L et al (2019) Mortality of site-specific cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 19:323
- Nunn R (2017) "It's not all in my head!"—the complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet J Rare Dis* 12:29
- Patten SB et al (2018) Patterns of association of chronic medical conditions and major depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 27:42
- Pohotsch NJ et al (2018) Coding of medically unexplained symptoms and somatoform disorders by general practitioners—an exploratory focus group study. *BMC Fam Pract* 19:129
- Quante AS et al (2016) Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. *Cancer Med* 5:2649–2656
- Rahman T et al (2022) Risk of breast cancer with prolactin elevating antipsychotic drugs: an observational study of US women (Ages 18–64 Years). *J Clin Psychopharmacol* 42:7
- Raison CL et al (2013) A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiat* 70:31–41
- Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K (2018) Basic characteristics and representativeness of the German disease analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 56:459–466
- Rucinska M, Nawrocki S (2022) COVID-19 pandemic: impact on cancer patients. *Int J Environ Res Public Health* 19:12470
- Rupawala A (2021) Gastrointestinal cancers. American College of Gastroenterology. <https://gi.org/topics/gastrointestinal-cancers/>. Accessed 7 Jul 2023
- Salm S et al (2021) Mental disorders and utilization of mental health services in newly diagnosed cancer patients: an analysis of German health insurance claims data. *Psychooncology* 30:312–320
- Satin JR, Linden W, Phillips MJ (2009) Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients. *Cancer* 115:5349–5361
- Scherübl H (2022) Tobacco smoking and gastrointestinal cancer risk. *Visc Med* 38:217–222
- Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V (2012) Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep* 32:1–15
- Shah E, Rezaie A, Riddle M, Pimentel M (2014) Psychological disorders in gastrointestinal disease: epiphenomenon, cause or consequence? *Ann Gastroenterol q Publ Hell Soc Gastroenterol* 27:224–230
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2020) Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 70:7–30
- Smith HR (2015) Depression in cancer patients: pathogenesis, implications and treatment (review). *Oncol Lett* 9:1509–1514
- Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C (2014) The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry* 26:16–30
- Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J (2020) Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* 20:1–15
- Streit F et al (2022) Lifetime and current depression in the German National Cohort (NAKO). *World J Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2014152>
- Su K et al (2022) A broken circadian clock: the emerging neuro-immune link connecting depression to cancer. *Brain Behav. Immun. Health.* 26:100533
- Thornicroft G et al (2017) Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry* 210:119–124
- Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar M-L, Mato JM, Lu SC (2013) Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res Curr Rev* 35:25–35
- Virgilsen LF et al (2022) Routes to cancer diagnosis for patients with pre-existing psychiatric disorders: a nationwide register-based cohort study. *BMC Cancer* 22:472
- Wang PS et al (2002) Dopamine antagonists and the development of breast cancer. *Arch Gen Psychiatry* 59:1147–1154
- Wittchen HU et al (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21:655–679
- Xu D et al (2017) Lower risk of liver cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 8:102328–102335

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

6. Zusammenfassende Ergebnisse

6.1 Diskussion

Wir konnten zeigen, dass unipolare Depressionen mit allgemeinen Gesundheitsrisiken wie Alterung oder Krebs interagiert. Depression ist hochgradig multimorbid mit anderen psychiatrischen oder somatischen Erkrankungen (Steffen et al. 2020) und beeinflusst diese negativ, von der Diagnose über die Behandlung bis hin zur Mortalität, insbesondere bei Krebspatienten (DiMatteo & Haskard-Zolnierek, 2010; Goodwin et al., 2004; Katon, 2011; Satin et al., 2009; Virgilsen et al., 2022). Andererseits kann Depression eine potenzielle "Indikatordiagnose" für multimorbide Personen fungieren, die eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem darstellen (Bock et al. 2014). Angesichts der Zunahme von Depression und einer alternden Bevölkerung ist es wichtig, sich mit diesen Wechselwirkungen zu befassen, um nicht nur die Behandlungsergebnisse der einzelnen Patienten zu verbessern, sondern auch die Kosten für das Gesundheitssystem zu senken, indem Untergruppen mit hohem Risiko identifiziert werden.

Wir haben bereits die Wechselwirkung zwischen Alter und Depression erörtert, die je nach Alter der Patienten bei der Diagnose zu unterschiedlichen Prävalenzraten und Komplikationen führt (Fava & Kendler, 2000; Steffen et al., 2020; Wittchen & Uhlmann, 2010). Die unzureichende Behandlung von Patienten mit Depression ist weltweit und in Deutschland ein bekanntes Problem (Thornicroft et al. 2017; Wiegand et al. 2016), jedoch wurde bisher in keiner Studie untersucht, ob das Alter über die gesamte Lebensspanne einen Einfluss darauf hat, wie Patienten mit Depressionen behandelt werden, unter Berücksichtigung aller in Deutschland verfügbaren, wirksamen Behandlungsmöglichkeiten (DGPPN, BÄK, KBV, AWMF 2015). Wir untersuchten die Frage, ob Alter die Verschreibung von Antidepressiva beeinflusst im ersten Artikel mit Sekundärdaten aus einer deutschen nationalen Verordnungsdatenbank, um eine angemessene Stichprobengröße für diese explorative Studie zu gewährleisten. Unsere Stichprobe bestand aus 138.097 Patienten mit unipolarer Depression, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 im Alter von 18 Jahren oder älter erstmals diagnostiziert wurden. Um den Effekt des Alters zu untersuchen, wurde diese Kohorte in drei homogene Gruppen von Patienten im Alter von 18-30, 31-65 und >65 Jahren aufgeteilt. Wir hatten nicht vorher festgelegt, ob ältere oder jüngere Patienten eher eine Behandlung erhalten, und auch nicht die Größe der verschiedenen Altersgruppen. Wir konnten bestätigen, dass Patienten mit Depressionen unzureichend behandelt wurden: nur 43 % der Patienten in unserer Stichprobe erhielten eine Behandlung. Wir untersuchten auch die verschriebenen Behandlungskategorien pro Altersgruppe und bereinigten die OR für den Schweregrad der Komorbidität (CCI), das Geschlecht, die Versicherungsart

und den behandelnden Arzt. Wir fanden eine längere Beobachtungszeit für Patienten im Alter von >65 Jahren, die nicht als Kovariate in unser Modell aufgenommen wurde. Ältere Patienten (>65 Jahre) erhielten im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren häufiger eine Behandlung insgesamt und speziell TRAs. Jüngere Patienten im Alter von 18-30 Jahren erhielten eher SSRIs oder SNRIs als Patienten im Alter von 31 Jahren oder älter. Andere Antidepressiva wurden in allen Altersgruppen selten verschrieben (<4 %), was mit der geringen Akzeptanz durch die Patienten erklärt werden kann (Fava and Kendler 2000), da diese Substanzen zahlreiche bekannte Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Nahrungsmitteln aufweisen, die eine regelmäßige Überwachung der kardiovaskulären Gesundheit und spezielle Diäten erfordern (DGPPN, BÄK et al. 2015). Es zeigte sich, dass die meisten Patienten (70%) nur eine Behandlungssubstanz erhielten, d. h. sie wechselten während des Beobachtungszeitraums nicht die Behandlung. Es gab keine bedeutsamen Unterschiede in der Zeit bis zur ersten Behandlungsverschreibung nach Altersgruppen und auch nicht im Behandlungsmuster, wie z. B. der Anzahl der Behandlungswechsel.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen im Verschreibungsmuster können nicht durch altersbedingte Unterschiede in der Wirksamkeit von Antidepressiva erklärt werden, da diese bei TRAs oder SSRIs in allen untersuchten Altersgruppen vergleichbar ist (Lindblad, Clarke et al. 2019, Mallery, MacLeod et al. 2019). TRAs wie Mirtazapin werden nicht als Erstlinienbehandlung empfohlen ((Fava and Kendler 2000). Mirtazapin, das in unserer Kohorte am häufigsten an ältere Patienten verschriebene Medikament, wird aufgrund seiner kombinierten sedierenden Wirkung (DGPPN, BÄK et al. 2015) und der schnelleren Zeit bis zur Symptomlinderung (Watanabe, Omori et al. 2011) für schwere Formen der Depression oder bei Patienten mit komorbiden Schlafstörungen empfohlen. Unsere Ergebnisse sind daher überraschend, da TRAs wie Mirtazapin und Amitriptylin bei älteren Patienten häufiger als Erstbehandlung nach der ersten Depressionsdiagnose gegeben wurden. Metaanalysen haben gezeigt, dass ältere Patienten ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen von Antidepressiva insgesamt haben (Mallery, MacLeod et al. 2019), ein erhöhtes Risiko für Frakturen aufweisen (Ginzburg and Rosero 2009), sowie potenziell tödlichen Nebenwirkungen bei Patienten über 65 mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen vorkommen können (Hartmann 1999), womit eine verstärkte Überwachung dieser Patienten bei der Erstverschreibung notwendig wäre. In unserer Stichprobe war der Anteil der Patienten mit mindestens einer Komorbidität über alle Altersgruppen hinweg gleich (>80%), allerdings stieg der CCI mit zunehmendem Alter von 0,2 auf 1,5 an, was darauf hindeutet, dass ältere Patienten multimorbid oder schwerer krank waren. Außerdem war der Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten bei Patienten über 65 Jahren am höchsten. Dies würde den Einsatz von TRAs als Erstlinienbehandlung unwahrscheinlicher machen, im Gegensatz zu dem, was wir in unseren Daten gefunden haben.

Betrachtet man unsere Ergebnisse aus der Sicht jüngerer Patienten, so waren die am häufigsten verschriebenen Behandlungen Antidepressiva der zweiten Generation, die in ihrer Wirksamkeit mit TRAs vergleichbar sind (Seitz, Gill et al. 2010), aber Berichten zufolge besser vertragen werden (Sanchez, Reines et al. 2014), insbesondere aufgrund weniger schwerer kardiovaskulärer Komplikationen. Dies scheint SSRIs zur bevorzugten ersten Behandlung zu machen. SSRI haben jedoch mehr Langzeitnebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktion, Gewichtszunahme und Schlaflosigkeit (Fava and Kendler 2000) und sind kontraindiziert bei älteren Patienten, die eine antirheumatische Behandlung erhalten, bei denen die Blutgerinnung gestört ist und die eine Änderung der Medikation oder des Insulins bei Diabetikern benötigen, um nur einige zu nennen (DGPPN, BÄK et al. 2015). Ältere Patienten weisen unter antidepressiver Medikation weiterhin ein erhöhtes Frakturrisiko auf, wenn sie mit SSRIs behandelt werden (Ginzburg and Rosero 2009). Der erwartete Beginn der Symptomlinderung nach 2 Wochen ist etwas länger als bei TRAs (DGPPN, BÄK et al. 2015). Wir sehen in unserer Stichprobe einen höheren Anteil an Diabetes, Arthritis und Osteoporose in der mittleren und älteren Altersgruppe der Patienten. Daher könnte das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil der Behandlungen (Müller 2005) die Unterschiede im Verschreibungsrisiko erklären, die wir bei der Verschreibung von TRAs oder SSRIs zwischen den Altersgruppen festgestellt haben. Dies hatte höchstwahrscheinlich Auswirkungen auf die Behandlungswahl des Arztes, der für einen Patienten ein geeignetes Antidepressivum verordnet. Die Erfahrung des Arztes mit den einzelnen Antidepressiva, wie z. B. das Nebenwirkungsprofil und der Umgang mit Toxizitäten, kann ebenfalls die Behandlungswahl beeinflussen (Bauer, Whybrow et al. 2002).

Das letzte Hautergebnis des ersten Artikels war der unterschiedliche Anteil der behandelten Patienten in den verschiedenen Praxen bzw. zwischen den verschiedenen Ärzten. Dies deutet eher auf eine standortabhängige Behandlung mit Antidepressiva als auf ein einheitliches Behandlungskonzept bei Allgemeinärzten in Deutschland hin. Dies steht im Einklang mit früheren Ergebnissen (Wiegand, Sievers et al. 2016) und deutet auf eine standortabhängige Einhaltung von Behandlungsrichtlinien hin, die in Deutschland nachweislich regional unterschiedlich sind (Melchior, Schulz et al. 2014).

Als Nächstes konzentrierten wir uns auf die Interaktion von Depression und somatischen Komorbiditäten, wobei wir uns auf Krebs als Beispiel konzentrierten, da die Prävalenz von Krebs allein sehr hoch ist (ACS 2023; Leiter, Keim, and Garbe 2020; Siegel, Miller, and Jemal 2020), Krebs eine hohe Sterblichkeitsrate aufweist, sowie eine hohe Prävalenz von psychischen Störungen bei Patienten mit Krebs (Hartung et al. 2017; Krebber et al. 2014; Kuhnt et al. 2016). Nachteilige Auswirkungen von Depression auf Krebspatienten ist eine erhöhte Gesamtmortalität (Ko et al. 2019; Satin, Linden, and Phillips 2009), die sich möglicherweise aus einer verzögerten Diagnose und einer unzureichenden

Behandlung von Krebs ergibt (DiMatteo, Lepper, and Croghan 2000; DiMatteo and Haskard-Zolnieriek 2010; Goodwin, Zhang, and Ostir 2004; Virgilsen et al. 2022).

Krebs und Depressionen sind über mehrere Assoziationswege miteinander verbunden: über gesundheitsgefährdende Verhaltensweisen wie Rauchen, Alkohol oder anderen Substanzmissbrauch (Franzen and Buysse 2022; Luger, Suls, and Vander Weg 2014; Moussas and Papadopoulou 2017), die bekanntermaßen krebserregend sind (Caliri, Tommasi, and Besaratinia 2021; Kolb, Sutterwala, and Zhang 2016; Scherübl 2022), Risikofaktoren wie Adipositas, die mit erhöhter Immunaktivität und Krebs in Verbindung gebracht werden (Afari et al. 2010; Avgerinos et al. 2019; Avila et al. 2015; Kolb, Sutterwala, and Zhang 2016), sowie über potenzielle Krankheitsmechanismen wie das Immun-Stress-Reaktionssystem, das bei Patienten mit Depressionen nachweislich hyperaktiv ist (Patten et al. 2018; Smith 2015) und in hohem Maße in die Krebsentstehung involviert ist (Brennan and Garrett 2016; Sethi et al. 2012; Smith 2015; Sotelo, Musselman, and Nemeroff 2014). Alternative Krankheitsmechanismen beinhalten Veränderungen der Proteinexpression (Varela-Rey et al. 2013) oder Veränderungen des Tag-Nacht-Rhythmus (Boyce and Barriball 2010; Mogavero et al. 2021; Su et al. 2022). Weitere Ausführungen sind in den Übersichten von Currier and Nemeroff (2014), Sotelo et al. (2014) or Szelei and Döme (2020) zu finden. Es gibt also bereits hinreichende Belege dafür, dass Depression nicht nur deshalb mit Krebs komorbid ist, weil beide hochprävalent sind, oder dass Depression auf eine hohe psychische Belastung durch die Krebsdiagnose zurückzuführen ist, noch das krebbehandlungsbedingte Auswirkungen auf Zytotoxizität und Zellproliferation ausreichend diese Assoziation erklären. Allerdings gibt es nur sehr wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen Krebs und Depression direkt innerhalb einer Kohorte untersuchen (Hjerl et al. 2003; Jacob et al. 2016; Pinquart and Duberstein 2010). Darüber hinaus konzentriert sich die bisherige Literatur auf komorbide psychiatrische Störungen nach einer Krebsdiagnose auf Frauen mit Brustkrebs ((Goodwin, Zhang, and Ostir 2004; Hjerl et al. 2003; Jacob et al. 2016; Jacob, Kalder, and Kostev 2017; Ko et al. 2019; Salm et al. 2021). Die Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Depressionen und anderen Krebsarten oder mehreren Krebsarten befassen, haben wir bereits weiter oben besprochen (Onitilo et al., 2006; Wang et al., 2020), allerdings lag ihr Schwerpunkt eher auf Veränderungen in der Krebsmortalität und nicht auf der Krebsinzidenz, die im Mittelpunkt des zweiten Artikels dieser Dissertation steht.

Wir haben in Artikel 2 weiterhin Sekundärdaten aus einer deutschen nationalen Verschreibungsdatenbank verwendet, um eine angemessene Stichprobengröße zur Prüfung unserer Hypothese sicherzustellen. Diese Stichprobe bestand aus 117.702 Patienten mit Depressionen, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 erstmals diagnostiziert wurden, im Alter von 18 Jahren oder älter, sowie aus Patienten mit mindestens einem Arztbesuch in diesem Zeitfenster, die im Verhältnis 1:1 zugeordnet wurden, um eine homogene Kohorte von 235.404 Fällen und Kontrollen zu bilden. Wir

fanden mindestens eine Krebsdiagnose innerhalb des 4-Jahres-Follow-up-Zeitraums bei 4,9% der Patienten mit Depression im Vergleich zu 4,1% ohne Depression. Auf der Grundlage aktueller Berichte über die Krebsinzidenz in Deutschland wurde erwartet, dass 2-8% der Patienten eine Krebsdiagnose erhalten, wobei bei den über 50-Jährigen mindestens 4% erwartet wurden (RKI 2021), was mit unseren hier dargestellten Ergebnissen übereinstimmt. Die HR deutet auf ein um 18% erhöhtes Risiko für eine spätere Krebsdiagnose bei depressiven Patienten insgesamt hin, im Vergleich zu Patienten ohne Depression. Die Risikoerhöhung war altersübergreifend konsistent und reichte von einer 18-49%igen Erhöhung des Risikos für Patienten mit Depression, wobei Patienten im Alter von 18-50 Jahren die höchste Risikoerhöhung (>30%) aufwiesen. Depression wurden auch mit einem höheren Krebsrisiko bei bestimmten untersuchten Krebsarten in Verbindung gebracht, insbesondere bei Lungenkrebs (39%), Magen-Darm-Krebs (30%), Brustkrebs (23%), Harn- (23%), Lymph- und Blutkrebs (17%) und Hautkrebs (10%). Die Inzidenzraten und Ratenverhältnisse spiegelten nicht die Trends des relativen Risikos wider, das durch die HR bewertet wurde. Die Raten der beobachteten Krebsereignisse spiegelten nicht die vom Deutschen Zentrum für Krebsregisterdaten gemeldeten erwarteten Raten wider: zum Beispiel waren 1% der Patienten in unserer Stichprobe an Hautkrebs erkrankt, niedriger als erwartet verglichen mit der jährlichen Inzidenz von 4,7 (RKI 2021).

Die Ergebnisse des durch HRs gemessenen erhöhten Risikos stehen im Einklang mit einer Meta-Analyse, die auf ein erhöhtes Risiko für Krebsdiagnosen bei Depressionen und Angstzuständen insgesamt und speziell für Lungen- und Hautkrebs hinweist (Wang et al., 2020). Wang et al. (2020) bewerteten den Zusammenhang zwischen Depressionen und Angstzuständen in 21 Kohortenstudien mit mehr als 1,6 Millionen Patienten. Sie fanden ein erhöhtes Risiko für die Krebsinzidenz bei Patienten mit Depressionen (RR: 1,13, 1,06-1,19 95% CI), aber nur in klinisch diagnostizierte Patienten oder wenn ein Zeitraum von mehr als 10 Jahren für die Nachuntersuchung zur Verfügung stand. Wang et al. berichteten jedoch nicht über die Auswirkungen von Depressionen auf das Krebsrisiko allein, und die untersuchten Studien wiesen ein hohes Maß an Heterogenität auf, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sowohl klinisch diagnostizierte Depression als auch Depression auf der Grundlage von Symptomskalen bewertet wurden, was die Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse mit unseren einschränkt. Andere Studien konzentrierten sich, wie oben erwähnt, auf die Auswirkungen von Depression auf die Krebssterblichkeit und sind daher nicht mit unserem Studiendesign vergleichbar (Gathinji et al. 2009; Goodwin, Zhang, and Ostir 2004; Hjerl et al. 2003; Ko et al. 2019).

Der Zusammenhang zwischen Depression und einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebsarten deutet auf mögliche wichtige Vermittlungsfaktoren hin. Es ist bekannt, dass die Krebsarten mit dem größten depressionsbedingten Risiko (Lungenkrebs, Krebs des Magen-Darm-Trakts, der Brust und der Harnwege) stark mit Rauchen assoziiert sind (Freedman et al. 2011; Gram et al. 2020; Kispert and McHowat 2017; Nomura et al. 2012; Yu et al. 2014). Umgekehrt konnten wir keinen Unterschied im

Risiko zwischen den Gruppen für Prostatakrebs feststellen, der nicht mit dem Rauchen in Verbindung gebracht wird (De Nunzio et al. 2015). Es ist bekannt, dass Rauchen das Risiko für bestimmte Krebsarten erhöht, und Studien zeigen, dass derzeitige Raucher ein erhöhtes Risiko für Depressionen haben, verglichen mit Personen, die mit dem Rauchen aufgehört oder nie geraucht haben (Luger, Suls, and Vander Weg 2014). Darüber hinaus gibt es potenzielle gemeinsame Krankheitsmechanismen, die den Zusammenhang zwischen Depression und Krebs erklären: eine entzündungsinduzierte Aktivierung der chronischen Stressreaktion durch Rauchen und eine damit verbundene Dysregulation der nachgeschalteten Effektoren, die jeweils mit Depression und Krebsentstehung in Verbindung stehen. Dies wird durch die Tatsache verstärkt, dass Erkrankungen, die mit Entzündungen einhergehen, bei Patienten mit Depression häufiger auftreten als bei Patienten ohne Depression (Patten et al. 2018). Nachgelagerte Effekte einer verstärkten Entzündung wirken sich auf Cortisol-bindende Rezeptoren aus, was zu einer Zunahme von Entzündungseinheiten wie Zytokinen führt sowie der Unterregulierung von Anti-Krebs-Immunzellen (Sotelo, Musselman, and Nemeroff 2014). Hypercortisol wird mit Appetit und Fettablagerung in Verbindung gebracht und ist sowohl bei Depressionen als auch bei Adipositas erhöht (Milaneschi et al. 2018). Darüber hinaus können Zytokine die Wiederaufnahme von 5-HT und Noradrenalin (NA) erhöhen, was zu einer Verringerung von synaptischem Serotonin und NA führt, was wiederum direkt mit depressivem Verhalten verbunden ist (Smith 2015). Zu verstehen, wie Entzündungen, chronischer Stress und deren nachgeschalteten Regulatoren sich auf Depressionen auswirken können liefert bereits erste Ergebnisse für klinisch relevante Interventionen. In einer Phase-3-Studie, die die Effektivität eines entzündungshemmenden Wirkstoff auf Depression untersuchte, verbesserten sich die Werte der Hamilton-Skala für Depression (HAMD) bei Patienten mit Depressionen nur in der Untergruppe der Patienten, die bei Studienbeginn hohe Werte eines entzündlichen Biomarker aufwiesen (Raison et al. 2013), also hohe Immunaktivierung aufwiesen.

In unserer dritten und letzten Studie befassen wir uns nicht nur damit, dass Depression komorbid ist mit anderen psychiatrischen Störungen (Steffen et al. 2020), sondern auch damit, dass Krebspatienten Multimorbidität mit psychiatrischen Störungen aufweisen (Salm et al. 2021). Darüber hinaus wollten wir widersprüchlichen Erkenntnisse zum Krebsrisiko aufgrund von anderen psychiatrische Erkrankungen untersuchen, wie z.B. Schizophrenie (Ni et al. 2019; Xu et al. 2017) oder ADHS (Hu et al. 2021), indem wir die Auswirkungen auf die Krebsdiagnose nach Art der psychiatrischen Erkrankung stratifizieren. Wir konzentrierten uns auf gastrointestinale (GI) Krebserkrankungen, da diese in Deutschland besonders häufig vorkommen (Brenner et al. 2016) und von deutschen Allgemeinärzten gut dokumentiert werden (Kostev et al. 2017). Darüber hinaus gingen wir der Frage nach, ob der Zusammenhang zwischen psychiatrischer Diagnose und Krebs durch psychiatrische

Behandlungen verändert wird, da gängige Antidepressiva bekannterweise karzinogen sind (Amerio et al. 2015; Fang et al. 2019; Iqbal et al. 2015; Rahman et al. 2022). Weitere Untersuchungen darüber, ob dies für andere Krebserkrankung gilt sind notwendig, da wir in dieser Studie nicht mehrere Krebsarten untersuchten.

Wir haben in einer Stichprobe von 45.842 Patienten mit und ohne Krebs (Fälle vs. Kontrollen) gezeigt, dass 46,8% der Patienten mit Magen-Darm-Krebs eine frühere psychiatrische Diagnose hatten. Andere Studien gehen von 16-56,3% (Kuhnt et al. 2016; Virgilsen et al. 2022); aufgrund der unterschiedlichen Quellen und Methoden ist es schwierig, die Ergebnisse dieser verschiedener Studien zu vergleichen. Wir konnten außerdem zeigen, dass eine frühere psychiatrische Erkrankung insgesamt nicht mit einem erhöhten GI-Krebs assoziiert war. Bei der Untersuchung spezifischer Arten psychiatrischer Vorerkrankungen zeigte sich bei Patienten mit psychosomatischen Störungen ein signifikanter Zusammenhang mit einem geringeren Risiko für Magen-Darm-Krebs. Für andere psychiatrische Erkrankungen ergaben unsere Daten keinen weiteren signifikanten Zusammenhang. Diese Ergebnisse waren unverändert, wenn frühere psychiatrische Behandlungen im Modell mitberücksichtigt wurden. Unseres Wissens nach gibt es keine zuvor veröffentlichte Studie, in der der Zusammenhang zwischen mehreren psychiatrischen Störungen oder psychosomatischen Erkrankungen und Magen-Darm-Krebs innerhalb einer Kohorte untersucht wurde. Daher können unsere Ergebnisse nicht mit der bisherigen Literatur verglichen werden. Hu et al. (2021) nahmen Depressionen oder Autismus als Kovariaten in ihre Untersuchung zu ADHS und Krebsrisiko mit auf, da diese in hohem Maße mit ADHS komorbid sind, was den einzigen vergleichbaren Fall darstellt, in dem psychiatrische Multimorbidität bei der Untersuchung des Krebsrisikos berücksichtigt wurde. Dragioti et al. (2023) untersuchten den Zusammenhang zwischen einer Reihe psychiatrischer Störungen und somatischen Erkrankungen und fanden keinen Zusammenhang zwischen stressbedingten oder somatoformen Störungen und körperlichen Krankheitsfolgen; sie fanden jedoch einen Zusammenhang zwischen Schizophrenie und erhöhter Krebssterblichkeit. Aufgrund von Unterschieden im Design, da auch hier die Krebsmortalität und nicht das Krebsrisiko selbst im Mittelpunkt stand, ist es jedoch schwierig, unsere Ergebnisse mit dieser Übersichtsarbeit zu vergleichen.

Wir stellen vier Hypothesen auf, um den gefundenen Zusammenhang zwischen psychosomatischen Störungen und GI-Krebs zu erklären. Psychosomatische Störungen sind dadurch gekennzeichnet, dass körperliche Symptome wie Schmerzen, neurologische Probleme oder andere auftreten, unabhängig davon, ob eine physiologische Ursache gefunden werden kann oder ob die Auswirkungen der Symptome auf den Patienten im Verhältnis zu den Auswirkungen stehen, die normalerweise durch eine somatische Krankheit verursacht werden. Die Patienten leiden außerdem häufig unter einem erhöhten Maß an Stress und Frustration, bis hin zu komorbiden Angstzuständen oder Depressionen, was zurückzuführen ist auf ein hohes Maß an Falschdiagnosen und unzureichender

Behandlung dieser Krankheit (Murray et al. 2016), sowie aufgrund von unnötigen diagnostischen Verfahren und der anschließenden Unzufriedenheit der Patienten mit der erbrachten Gesundheitsversorgung (Nunn 2017). Es zeigte sich, dass chronischer Stress das Risiko für Magen-Darm-Erkrankungen erhöht (Feng et al. 2021; Shah et al. 2014). Wir stellen daher als erste Hypothese auf, dass dies den in unseren Daten gefundenen Zusammenhang zwischen dieser Störung und Magen-Darm-Krebs erklärt.

Für zwei alternative Erklärungen muss untersucht werden, wie Allgemeinärzte sowohl psychosomatische Erkrankungen als auch Magen-Darm-Krebs dokumentieren. Die Literatur zeigt, dass Allgemeinärzte die Kodierung für psychosomatische Störungen in den Patientenakten aufgrund mangelnder Kenntnisse oder aus Angst vor einer Stigmatisierung der Patienten nicht ausreichend nutzen (Pohontsch et al. 2018). Darüber hinaus wird die Diagnose einer psychosomatischen Störung häufig fälschlicherweise bei Patienten gestellt, die häufig einen Arzt aufsuchen und eine andere psychiatrische Erkrankung haben, die gleichzeitig mit Symptomen einer somatischen Erkrankung auftritt (Nunn 2017). Darüber hinaus werden Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts eher entdeckt, wenn die Symptome oder das Krankheitsstadium schwerer sind (Cardoso et al., 2021). Unter Berücksichtigung beider potenzieller Dokumentationsverzerrungen durch Allgemeinärzte stellen wir folgende Hypothesen für unser Ergebnis im dritten Artikel auf: 2) körperliche Symptome, die mit Magen-Darm-Krebs in Verbindung gebracht werden, wie Schmerzen, Übelkeit, Gewichtsverlust (Rupawala, 2021), könnten von den Hausärzten fälschlicherweise der bekannten psychosomatischen Störung eines Patienten zugeordnet werden, was eine angemessene Früherkennung von Magen-Darm-Krebs verzögert und dadurch die Zahl der in der Datenbank erfassten Fälle verringert; 3) eine andere oder mehrere andere psychiatrische Erkrankungen traten gleichzeitig mit Symptomen von Magen-Darm-Krebs auf, was zu einer Fehldiagnose von psychosomatischer Störung führte und dadurch unsere Ergebnisse verfälschte.

Schließlich könnten wir auch die vierte Hypothese aufstellen, dass Patienten mit schwereren Formen von Magen-Darm-Krebs einen Spezialisten aufsuchen und eine Akutbehandlung benötigen; diese Fälle wären in dieser Datenbank nicht gut dokumentiert, was dazu führt, dass nur Patienten mit einer weniger schweren Form von Magen-Darm-Krebs oder weniger schweren Formen der psychiatrischen Erkrankung dokumentiert werden, was zu einem scheinbaren Schutzeffekt psychosomatischer Erkrankungen auf Magen-Darm-Krebs führt. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu erklären und eine oder mehrere der oben genannten Hypothesen zu unterstützen bzw. zu verwerfen. Wir schlagen vor, validierte psychiatrische Diagnosen zu verwenden, um Dokumentationsfehler zu vermeiden, und den Schweregrad sowohl der psychiatrischen Erkrankung als auch der Krebserkrankung zu bewerten, um mögliche Verzerrungen in unseren Daten zu vermeiden. Darüber hinaus sollten künftige Arbeiten das gleichzeitige Auftreten

psychiatrischer Erkrankungen berücksichtigen, indem sie entweder die Art der Komorbidität (z. B. psychosomatische Erkrankungen mit Depressionen) oder die Anzahl der psychiatrischen Komorbiditäten oder beides erfassen, um etwaige Interpretationen auf der Grundlage des Schweregrads der Erkrankung zu stärken.

6.2 Methodische Berücksichtigungen und Einschränkungen

Die hier beschriebenen Studien liefern ein besseres Verständnis über die Behandlung sowie somatische Komorbidität von Patienten mit Depression. Die dafür zu nutzenden Daten basieren auf der Disease Analyzer™ Datenbank (IQVIA), die Versorgungsdaten beinhaltet. Eine Diskussion, warum Versorgungsdaten hinsichtlich Umfangs der gesammelten Daten, Granularität der Daten pro Patient sowie Länge der Beobachtungszeit für die in dieser Dissertation Vorgestellten Fragestellung angemessener sind findet sich unter 1.3 „Versorgungsdaten und die Datenquelle Disease Analyzer™ (IQVIA)“.

Kurz zusammengefasst ermöglichen die hier verwendeten Sekundärdaten eine Untersuchung mehrerer, gleichzeitig auftretender somatischer und psychiatrischer Komorbiditäten. In Anbetracht der hohen Komorbidität psychiatrischer Erkrankungen sollten künftige Forschungsarbeiten stets die Untersuchung der relativen Wirkung und der gemeinsamen Wirkung dieser Diagnosen, sowie potenziell vermittelnder Faktoren in Betracht ziehen. Ein weiterer Vorteil von Sekundärdaten ist der lange Beobachtungszeitraum pro Patient, der es uns ermöglicht, Langzeiteffekte zu untersuchen. Im dritten Artikel beispielsweise wurden die Patienten hauptsächlich 12 Monate oder länger vor der Krebsdiagnose mit einer psychiatrischen Erkrankung diagnostiziert. Diese lange Beobachtungszeit steht im Einklang mit früheren Studien, die ein signifikant erhöhtes Risiko für Magen-Darm-Krebs bei Patienten mit ADHS erst nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren zeigten (Hu et al. 2021). Die Verwendung von Sekundärdaten, in denen ein breites Spektrum an Informationen über lange Zeiträume hinweg dokumentiert werden, ermöglicht die Aufdeckung von einer bisher nicht untersuchten Assoziation zwischen psychosomatischer Störung und Magen-Darm-Krebs. Jedoch erlauben Versorgungsdaten keinen Aufschluss auf Kausalität, sodass wir in den Ergebnissen der drei vorgestellten Studien nur von Assoziationen oder Zusammenhängen sprechen können. Hinzu kommt, dass Depression, Gesundheit im Alter sowie Krebs von mehreren Faktoren beeinflusst werden, so dass wir auch hier davon ausgehen müssen, dass nicht alle Variablen, die eine Rolle spielen, hier erfasst worden sind.

Wir werden weiter auf Einschränkungen aufgrund der Datenquelle eingehen, die sich auf alle Analysen auswirken. Einschränkungen im Studiendesign und im Analyseansatz, die sich auf die drei vorgestellten Studien einzeln auswirken, werden in den publizierten Studien selbst weiter ausgeführt.

Eine studienübergreifende Einschränkung unseres Datensatzes ist die Verfügbarkeit oder Granularität einiger der Variablen. Unsere Daten erlauben keine valide Bewertung potenziell vermittelnder Effekte oder Faktoren, einschließlich des Rauchens oder des Missbrauchs anderer Substanzen. Dies wird besonders deutlich, wenn man versucht, den in unserer zweiten Studie beobachteten Unterschied im Risiko durch Depressionen bei verschiedenen Krebsarten zu verstehen. Die unveränderten Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, die Bewertung des relativen Risikos und des Ratenverhältnisses weisen jedoch auf einen robusten Trend zu einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebsarten hin. Es fehlen aber aufgrund der Tatsache, dass diese Daten für einen anderen Zweck verwendet werden als ursprünglich erhoben, einige erforderliche Variablen wie z.B. Raucherstatus. Wo es möglich war, haben wir fehlende Variablen berechnet: z. B. die Besuchshäufigkeit aus der Anzahl und dem Datum der dokumentierten Besuche. Die Besuchshäufigkeit wurde einbezogen, um Fälle und Kontrollen in den Studien 2 und 3 abzugleichen, und damit eine Verzerrung durch häufigere Arztbesuche bei chronisch kranken Patienten auszuschließen und somit die Krebsentdeckungsrate zwischen den Gruppen anzugleichen.

Eine weitere Einschränkung der Datenquelle ist die Dokumentation des Schweregrads der Depression in der Datenbank. Mehr als die Hälfte der 138.097 Patienten in der ersten Studie hatte eine "nicht spezifizierte" Depression, 60,9% der Stichprobe in der zweiten Studie wiesen ebenfalls den Schweregrad "andere oder undefiniert" auf, und in der dritten Studie haben wir den Schweregrad psychiatrischer Erkrankungen aufgrund der mangelnden Granularität der Datenbank nicht bewertet. Die Diagnose "unspezifiziert" wird am häufigsten von Allgemeinärzten gestellt basierend auf deutschen Krankenkassendaten (Melchior, Schulz, and Härter 2014). Daher können wir nicht beurteilen, ob der höhere Anteil älterer Patienten, die im ersten Artikel eine Behandlung erhielten, auf einen Unterschied in der Krankheitsschwere zurückzuführen ist, oder ob die Krebsinzidenzrate im zweiten Artikel durch die Schwere der Depression beeinflusst wurde, oder ob die gefundene Interaktion zwischen psychosomatischen Erkrankungen und GI-Krebs im dritten Artikel durch die Schwere der psychiatrischen Erkrankung beeinflusst wurde. Ebenso war für die zweite und dritte Studie keine Analyse des Schweregrads der Krebserkrankung und des durch die Depression bedingten Risikounterschieds möglich, da die meisten ICD-10-Codes den Schweregrad der Krebserkrankung nicht widerspiegeln und diese Information in der Datenbank nicht separat erfasst wurde.

Eine dritte Einschränkung, die sich auf alle drei Studien auswirkt, ist schließlich die Fokussierung auf Allgemeinärzte. Wir haben uns dafür entschieden, uns auf Allgemeinmediziner zu konzentrieren, da sie für die meisten Patienten der primäre Leistungserbringer im Gesundheitswesen sind, und um eine angemessene Stichprobengröße in homogenen Kohorten zu gewährleisten. Jedoch erhalten weniger als ein Drittel der Patienten mit psychischen Störungen eine angemessene Diagnose oder Behandlung, besonders bei Allgemeinmediziner (Melchior et al., 2014; Wiegand et al., 2016;

Wittchen et al., 2011). Daher wird bei Verwendung von Daten von Allgemeinmedizinern sowohl die Depressionsrate als auch die Häufigkeit der Behandlung unterschätzt. Patienten mit schweren Depressionen wurden möglicherweise von Spezialisten wie Psychiatern und nicht von Allgemeinärzten behandelt. Wenn es in Artikel 1 einen altersbedingten Unterschied in der Schwere der Erkrankung gab, könnte dies den Unterschied im Risiko der Behandlung teilweise erklären. Ebenso könnten einige Krebsarten in unserer Datenbank unterrepräsentiert sein, da wir die Daten von Fachärzten wie Gynäkologen, Dermatologen, Gastroenterologen usw. nicht berücksichtigt haben, da diese Fachärzte psychiatrische Erkrankungen nicht dokumentieren, und andere Fachärzte wie Psychiater keine onkologischen Erkrankungen dokumentieren. Darüber hinaus sind Allgemeinmediziner möglicherweise nicht sachkundig genug, um psychiatrische Erkrankungen korrekt zu diagnostizieren. Bei psychiatrischen Erkrankungen, die selten sind oder aufgrund von Symptomüberschneidungen von somatischen Erkrankungen oder anderen psychiatrischen Erkrankungen schwierig zu unterscheiden sind, ist für eine genaue Diagnose ein Spezialist erforderlich. Dies gilt unter anderem für die Diagnose von psychosomatischen Störungen. Wir wissen daher nicht, ob die Diagnose bei den im dritten Artikel erfassten Patienten korrekt war. Eine Validierung durch einen Facharzt war bei dieser retrospektiven Studie mit anonymisierten Verschreibungsdaten nicht möglich. Daher kann die untersuchte Assoziation auch Patienten mit anderen psychiatrischen Störungen eingeschlossen haben.

6.3 Schlussfolgerung

Wir konnten altersbedingte Unterschiede bei der Verschreibung von Antidepressiva festgestellt, wobei ältere Patienten über 65 Jahre überwiegend Tri- und Tetrazyklische Medikamente erhielten, während jüngere Patienten im Alter von 18-30 Jahren häufiger SSRIs erhielten. Die altersbedingten Unterschiede bei der Verschreibung lassen sich möglicherweise durch erwartete Unterschiede im Nebenwirkung-Profil in der jeweiligen Altersgruppen erklären. Unsere Daten zeigten außerdem, dass die Behandlungsmuster über das Alter hinweg konsistent waren, z. B. die Häufigkeit der Einnahme von Antidepressiva oder der Wechsel der Behandlung, trotz der unterschiedlichen Komorbiditäten in den einzelnen Altersgruppen. Weitere Faktoren, die sich auf dieses Ergebnis auswirken können, sind z. B. Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung, im Komorbiditätsprofil oder dem behandelnden Arzt.

Depressionen erhöhten das Risiko einer Krebsdiagnose unabhängig von der verwendeten Vergleichsmethode. Das erhöhte Risiko durch Depressionen für verschiedene Krebsarten zeigte sowohl einen Alters- als auch einen Geschlechtseffekt. Die von Allgemeinärzten dokumentierten Krebsarten mit dem höchsten Risiko weisen auf einen vermittelnden Effekt des Rauchens hin, der in der hier verwendeten Datenbank nicht weiter untersucht werden kann. Die gemeinsamen Krankheitsmechanismen oder gemeinsamen Risikofaktoren bei Depression und Krebs erfordern weitere Untersuchungen. Vermittelnden Risikofaktoren zwischen Depression und Krebs zu verstehen

erlaubt uns womöglich besonders gefährdete Patientengruppen mit Depressionen zu identifizieren oder Gesundheitsfaktoren zu ermitteln, die die Gesundheit der Patienten verbessern und das Risiko weiterer Komorbiditäten wie Krebs zu verringern.

Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign konnten wir den Zusammenhang zwischen Depression und Magen-Darm-Krebs nicht bestätigen, wenn wir mehrerer psychiatrischer Störungen gleichzeitig untersuchten. Wir fanden ein geringeres Risiko für Magen-Darm-Krebs, wenn der Diagnose eine psychosomatische Störung vorausging. Mögliche Hypothesen wurden diskutiert. Es werden Datenquellen benötigt, die Informationen über mögliche vermittelnde Faktoren und Informationen über den Schweregrad der Erkrankung enthalten. Frühere psychiatrische Behandlungen wurden berücksichtigt, hatten aber keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass Depressionen und körperliche Erkrankungen miteinander assoziiert sind. Alter beeinflusst die Wahl der Depressionsbehandlung, und Depression beeinflusst das Risiko für bestimmte Krebsarten, je nach Studiendesign, und zwar unabhängig von psychiatrischen Behandlungen. Weitere Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen psychiatrischen Erkrankungen und somatischen Erkrankungen wie Krebs sind erforderlich, um potenzielle Hochrisikopatienten zu ermitteln.

7. Literaturverzeichnis

- ACS. 2023. 'Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer'. 2023. <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/understanding-cancer-risk/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>.
- Afari, Niloofar, Carolyn Noonan, Jack Goldberg, Peter Roy-Byrne, Ellen Schur, Golnaz Golnari, and Dedra Buchwald. 2010. 'Depression and Obesity: Do Shared Genes Explain the Relationship?' *Depression and Anxiety* 27 (9): 799–806. <https://doi.org/10.1002/da.20704>.
- Alonso, J., M. C. Angermeyer, S. Bernert, R. Bruffaerts, T. S. Brugha, H. Bryson, G. de Girolamo, et al. 2004. 'Prevalence of Mental Disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project'. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, no. 420: 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>.
- Ambrosini, Paul J. 2000. 'A Review of Pharmacotherapy of Major Depression in Children and Adolescents'. *Psychiatric Services* 51 (5). <https://doi.org/10.1176/appi.ps.51.5.627>.
- Amerio, Andrea, Juan Francisco Gálvez, Anna Odone, Shannon A Dalley, and S Nassir Ghaemi. 2015. 'Carcinogenicity of Psychotropic Drugs: A Systematic Review of US Food and Drug Administration–Required Preclinical in Vivo Studies'. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 49 (8): 686–96. <https://doi.org/10.1177/0004867415582231>.
- Anderson, Ryan J., Kenneth E. Freedland, Ray E. Clouse, and Patrick J. Lustman. 2001. 'The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes: A Meta-Analysis'. *Diabetes Care* 24 (6): 1069–78. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1069>.
- Avgerinos, Konstantinos I., Nikolaos Spyrou, Christos S. Mantzoros, and Maria Dalamaga. 2019. 'Obesity and Cancer Risk: Emerging Biological Mechanisms and Perspectives'. *Metabolism: Clinical and Experimental* 92 (March): 121–35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.
- Avila, Christian, Alison C. Holloway, Margaret K. Hahn, Katherine M. Morrison, Maria Restivo, Rebecca Anglin, and Valerie H. Taylor. 2015. 'An Overview of Links Between Obesity and Mental Health'. *Current Obesity Reports* 2015 4:3 4 (3): 303–10. <https://doi.org/10.1007/S13679-015-0164-9>.
- Bahreinian, Salma, Geoff D.C. Ball, Ian Colman, Allan B. Becker, and Anita L. Kozyrskyj. 2011. 'Depression Is More Common in Girls with Nonatopic Asthma'. *Chest* 140 (5): 1138–45. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0219>.
- Balakrishnan, Maya, Rollin George, Ashish Sharma, and David Y. Graham. 2017. 'Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World'. *Current Gastroenterology Reports* 19 (8): 36. <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0575-8>.

- Bandelow, Borwin, and Sophie Michaelis. 2015. 'Epidemiology of Anxiety Disorders in the 21st Century'. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17 (3): 327–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610617/>.
- Baumeister, H., and M. Härter. 2011. 'Psychische Komorbidität Bei Muskuloskelettalen Erkrankungen'. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54 (1): 52–58. <https://doi.org/10.1007/s00103-010-1185-x>.
- Becher, Heiko, Karel Kostev, and Detlef Schröder-Bernhardi. 2009. 'Validity and Representativeness of the "Disease Analyzer" Patient Database for Use in Pharmaco-Epidemiological and Pharmacoeconomic Studies'. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 47 (10): 617–26. <https://doi.org/10.5414/CP47617>.
- Bock, Jens-Oliver, Melanie Lupp, Christian Brettschneider, Steffi Riedel-Heller, Horst Bickel, Angela Fuchs, Jochen Gensichen, et al. 2014. 'Impact of Depression on Health Care Utilization and Costs among Multimorbid Patients – Results from the MultiCare Cohort Study'. *PLoS ONE* 9 (3): e91973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091973>.
- Boyce, Philip, and Erin Barriball. 2010. 'Circadian Rhythms and Depression.' *Australian Family Physician* 39 (5): 307–10.
- Brennan, Caitlin A., and Wendy S. Garrett. 2016. 'Gut Microbiota, Inflammation, and Colorectal Cancer'. *Annual Review of Microbiology* 70 (September): 395–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>.
- Brenner, Hermann, Petra Schrotz-King, Bernd Holleczek, Alexander Katalinic, and Michael Hoffmeister. 2016. 'Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany'. *Deutsches Ärzteblatt International* 113 (7): 101–6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0101>.
- Brown, Steve, Miranda Kim, Clemence Mitchell, and Hazel Inskip. 2010. 'Twenty-Five Year Mortality of a Community Cohort with Schizophrenia'. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 196 (2): 116–21. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067512>.
- Caliri, Andrew W., Stella Tommasi, and Ahmad Besaratinia. 2021. 'Relationships among Smoking, Oxidative Stress, Inflammation, Macromolecular Damage, and Cancer'. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 787 (January): 108365. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108365>.
- Cardoso, R, Guo, F, Heisser, T, Hoffmeister, M, and Brenner, H. 2021. 'Incidence and Mortality of Proximal and Distal Colorectal Cancer in Germany'. *Deutsches Ärzteblatt* 118: 281–87. <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=218739>.
- Charlson, Mary E., Robert E. Charlson, Janey C. Peterson, Spyridon S. Marinopoulos, William M. Briggs, and James P. Hollenberg. 2008. 'The Charlson Comorbidity Index Is Adapted to Predict Costs

- of Chronic Disease in Primary Care Patients'. *Journal of Clinical Epidemiology* 61 (12): 1234–40. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.01.006>.
- Cuijpers, W J M J, and R A Schoevers. 2004. 'Increased Mortality in Depressive Disorders: A Review'. *Current Psychiatry Reports* 6: 430–37. <https://doi.org/10.1007/s11920-004-0007-y>.
- Currier, M. Beatriz, and Charles B. Nemeroff. 2014. 'Depression as a Risk Factor for Cancer: From Pathophysiological Advances to Treatment Implications'. *Annual Review of Medicine* 65 (1): 203–21. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-061212-171507>.
- De Nunzio, Cosimo, Gerald L. Andriole, Ian M. Thompson, and Stephen J. Freedland. 2015. 'Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review'. *European Urology Focus* 1 (1): 28–38. <https://doi.org/10.1016/J.EUF.2014.10.002>.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, (Hrsg.). 2015. 'S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5'. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>.
- DiMatteo, M. Robin, and Kelly B. Haskard-Zolnieriek. 2010. 'Impact of Depression on Treatment Adherence and Survival from Cancer'. *Depression and Cancer*, December, 101–24. <https://doi.org/10.1002/9780470972533.CH5>.
- DiMatteo, M. Robin, Heidi S. Lepper, and Thomas W. Croghan. 2000. 'Depression Is a Risk Factor for Noncompliance With Medical Treatment: Meta-Analysis of the Effects of Anxiety and Depression on Patient Adherence'. *Archives of Internal Medicine* 160 (14): 2101–7. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.160.14.2101>.
- Dinesh, Ayushi Anna, Sofia Helena Pagani Soares Pinto, Oliver Brunckhorst, Prokar Dasgupta, and Kamran Ahmed. 2021. 'Anxiety, Depression and Urological Cancer Outcomes: A Systematic Review'. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 39 (12): 816–28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.08.003>.
- Dotson, Vonetta M., Shawn M. McClintock, Paul Verhaeghen, Joseph U. Kim, Amanda A. Draheim, Sarah M. Syzmkowicz, Andrew M. Gradone, Hannah R. Bogioian, and Liselotte De Wit. 2020. 'Depression and Cognitive Control across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09436-6>.
- Dragioti, Elena, Joaquim Radua, Marco Solmi, Corentin J. Gosling, Dominic Oliver, Filippo Lascialfari, Muhammad Ahmed, et al. 2023. 'Impact of Mental Disorders on Clinical Outcomes of Physical Diseases: An Umbrella Review Assessing Population Attributable Fraction and Generalized Impact Fraction'. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 22 (1): 86–104. <https://doi.org/10.1002/wps.21068>.
- Fang, Hui-Fen, Tzu-Yin Lee, King Cheung Hui, Howard Chi Ho Yim, Mei-Ju Chi, and Min-Huey Chung. 2019. 'Association between Sedative-Hypnotics and Subsequent Cancer in Patients with and

- without Insomnia: A 14-Year Follow-up Study in Taiwan'. *Journal of Cancer* 10 (10): 2288–98. <https://doi.org/10.7150/jca.30680>.
- Fava, Maurizio, and Kenneth S. Kendler. 2000. 'Major Depressive Disorder'. *Neuron* 28 (2): 335–41. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00112-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00112-4).
- Feng, Lijuan, Zichun Li, Xuerong Gu, Jiahui Jiang, and Xiaowei Liu. 2021. 'Psychosomatic Disorders in Patients with Gastrointestinal Diseases: Single-Center Cross-Sectional Study of 1186 Inpatients'. *Gastroenterology Research and Practice* 2021 (May): e6637084. <https://doi.org/10.1155/2021/6637084>.
- Franzen, Peter L., and Daniel J. Buysse. 2022. 'Sleep Disturbances and Depression: Risk Relationships for Subsequent Depression and Therapeutic Implications'. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/PfFranzen> 10 (4): 473–81. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/plfranzen>.
- Freedman, Neal D., Debra T. Silverman, Albert R. Hollenbeck, Arthur Schatzkin, and Christian C. Abnet. 2011. 'Association between Smoking and Risk of Bladder Cancer among Men and Women'. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 306 (7): 737. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2011.1142>.
- Gathinji, Muraya, Matthew J. McGirt, Frank J. Attenello, Kaisorn L. Chaichana, Khoi Than, Alessandro Olivi, Jon D. Weingart, Henry Brem, and Alfredo Quinones-Hinojosa. 2009. 'Association of Preoperative Depression and Survival after Resection of Malignant Brain Astrocytoma'. *Surgical Neurology* 71 (3): 299–303. <https://doi.org/10.1016/J.SURNEU.2008.07.016>.
- Goodwin, James S., Dong D. Zhang, and Glenn V. Ostir. 2004. 'Effect of Depression on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Women with Breast Cancer'. *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (1): 106–11. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.2004.52018.X>.
- Gram, Inger T., Song Yi Park, Lynne R. Wilkens, Christopher A. Haiman, and Loïc Le Marchand. 2020. 'Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex'. *American Journal of Epidemiology* 189 (6): 543. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWAA005>.
- Hartung, T. J., E. Brähler, H. Faller, M. Härter, A. Hinz, C. Johansen, M. Keller, et al. 2017. 'The Risk of Being Depressed Is Significantly Higher in Cancer Patients than in the General Population: Prevalence and Severity of Depressive Symptoms across Major Cancer Types'. *European Journal of Cancer* 72 (Cdc): 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.017>.
- Heidemann, Jana, Matthias Kalder, and Karel Kostev. 2022. 'Association between Contraceptive Use and Risk of Lower Urinary Tract Infection (LUTI): A Case-Control Study'. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 60 (4): 167–75. <https://doi.org/10.5414/cp204177>.

- Hjerl, Karen, Elisabeth W. Andersen, Niels Keiding, Henning T. Mouridsen, Preben B. Mortensen, and Torben Jørgensen. 2003. 'Depression as a Prognostic Factor for Breast Cancer Mortality'. *Psychosomatics* 44 (1): 24–30. <https://doi.org/10.1176/APPI.PSY.44.1.24>.
- Hodgson, Richard, Hiram J Wildgust, and Chris J Bushe. 2010. 'Cancer and Schizophrenia: Is There a Paradox?' *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 24 (4_supplement): 51–60. <https://doi.org/10.1177/1359786810385489>.
- Hu, Je-Ming, Chia-Cheng Lee, Tzu-Chiao Lin, Chi-Hsiang Chung, Chao-Yang Chen, Pi-Kai Chang, Cheng-Wen Hsiao, Chien-An Sun, Nian-Sheng Tzeng, and Wu-Chien Chien. 2021. 'Risk of Colorectal Cancer in Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Nationwide, Population-Based Cohort Study'. *Frontiers in Psychiatry* 12 (February): 537137. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.537137>.
- Hudson, Melissa M., Ann C. Mertens, Yutaka Yasui, Wendy Hobbie, Hegang Chen, James G. Gurney, Mark Yeazel, et al. 2003. 'Health Status of Adult Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study'. *JAMA* 290 (12): 1583–92. <https://doi.org/10.1001/JAMA.290.12.1583>.
- Hughes, John R. 2008. 'Smoking and Suicide: A Brief Overview'. *Drug and Alcohol Dependence* 98 (3): 169–78. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2008.06.003>.
- Iqbal, Usman, Phung-Anh Nguyen, Shabbir Syed-Abdul, Hsuan-Chia Yang, Chih-Wei Huang, Wen-Shan Jian, Min-Huei Hsu, Yun Yen, and Yu-Chuan (Jack) Li. 2015. 'Is Long-Term Use of Benzodiazepine a Risk for Cancer?' *Medicine* 94 (6): e483. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000483>.
- Jacob, Louis, Laura Bleicher, Karel Kostev, and Matthias Kalder. 2016. 'Prevalence of Depression, Anxiety and Their Risk Factors in German Women with Breast Cancer in General and Gynecological Practices'. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 142 (2): 447–52. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2048-5>.
- Jacob, Louis, Matthias Kalder, and Karel Kostev. 2017. 'Incidence of Depression and Anxiety among Women Newly Diagnosed with Breast or Genital Organ Cancer in Germany'. *Psycho-Oncology* 26 (10): 1535–40. <https://doi.org/10.1002/pon.4328>.
- Jacobi, Frank, Michael Höfler, Jens Siegert, Simon Mack, Anja Gerschler, Lucie Scholl, Markus A. Busch, et al. 2014. 'Twelve-Month Prevalence, Comorbidity and Correlates of Mental Disorders in Germany: The Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH)'. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 23 (3): 304–19. <https://doi.org/10.1002/MPR.1439>.
- James, Spencer L., Degu Abate, Kalkidan Hassen Abate, Solomon M. Abay, Cristiana Abbafati, Nooshin Abbasi, Hedayat Abbastabar, et al. 2018. 'Global, Regional, and National Incidence, Prevalence,

- and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017'. *The Lancet* 392 (10159): 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Kalman, David, Sandra Baker Morissette, and Tony P. George. 2005. 'Co-Morbidity of Smoking in Patients with Psychiatric and Substance Use Disorders'. *American Journal on Addictions* 14 (2): 106–23. <https://doi.org/10.1080/10550490590924728>.
- Kap, Elisabeth, Marcel Konrad, and Karel Kostev. 2019. 'Persistence with Selective Serotonin (Norepinephrine) Reuptake Inhibitors in Germany—A Retrospective Database Analysis'. *Journal of Affective Disorders* 247 (March): 156–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.016>.
- Katon, Wayne J. 2011. 'Epidemiology and Treatment of Depression in Patients with Chronic Medical Illness'. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13 (1): 7–23. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.1/wkaton>.
- Katon, Wayne J., Elizabeth Lin, Joan Russo, and Jürgen Unützer. 2003. 'Increased Medical Costs of a Population-Based Sample of Depressed Elderly Patients'. *Archives of General Psychiatry* 60 (9): 897–903. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.897>.
- Katon, Wayne, Elizabeth H.B. Lin, and Kurt Kroenke. 2007. 'The Association of Depression and Anxiety with Medical Symptom Burden in Patients with Chronic Medical Illness'. *General Hospital Psychiatry* 29 (2): 147–55. <https://doi.org/10.1016/J.GENHOSPPSYCH.2006.11.005>.
- Kessler, Ronald C, Matthias Angermeyer, James C Anthony, RON de Graaf, KOEN Demyttenaere, ISABELLE Gasquet, GIOVANNI DE GIROLAMO, et al. 2007. 'Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of Mental Disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative'. *World Psychiatry* 6 (3): 168–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2174588/>.
- Kispert, Shannon, and Jane McHowat. 2017. 'Recent Insights into Cigarette Smoking as a Lifestyle Risk Factor for Breast Cancer'. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 9 (March): 127. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S129746>.
- Ko, Ahryoung, Kyuwoong Kim, Joung Sik Son, Hye Yoon Park, and Sang Min Park. 2019. 'Association of Pre-Existing Depression with All-Cause, Cancer-Related, and Noncancer-Related Mortality among 5-Year Cancer Survivors: A Population-Based Cohort Study'. *Scientific Reports* 2019 9:1 9 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54677-y>.
- Kolb, Ryan, Fayyaz S. Sutterwala, and Weizhou Zhang. 2016. 'Obesity and Cancer: Inflammation Bridges the Two'. *Current Opinion in Pharmacology* 29 (August): 77–89. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.005>.

- Konrad, M, J Bohlken, and K Kostev. 2019. 'Duration of Sick Leave in Patients with Depression Treated by General Practitioners and Psychiatrists'. *Psychiatry Research* 279 (September): 382–83. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.045>.
- Konrad, Marcel, Louis Jacob, Michael A Rapp, and Karel Kostev. 2016. 'Depression Risk in Patients with Coronary Heart Disease in Germany.' *World Journal of Cardiology* 8 (9): 547–52. <https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i9.547>.
- Kostev, Karel, Uwe Meister, Matthias Kalder, and Louis Jacob. 2017. 'Suspected Cancer Diagnoses Made by General Practitioners in a Population with Subsequently Confirmed Cancer Diagnoses in Germany: A Retrospective Study of 31,628 Patients'. *Oncotarget* 8 (48): 84540–45. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20886>.
- Kostev, Karel, Franka Teichgräber, Marcel Konrad, and Louis Jacob. 2019. 'Association between Chronic Somatic Conditions and Depression in Children and Adolescents: A Retrospective Study of 13,326 Patients'. *Journal of Affective Disorders* 245 (February): 697–701. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.014>.
- Krauth, Christian, Jona T. Stahmeyer, Juliana J. Petersen, Antje Freytag, Ferdinand M. Gerlach, and Jochen Gensichen. 2014. 'Resource Utilisation and Costs of Depressive Patients in Germany: Results from the Primary Care Monitoring for Depressive Patients Trial'. *Depression Research and Treatment* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/730891>.
- Krebber, A. M.H., L. M. Buffart, G. Kleijn, I. C. Riepma, R. De Bree, C. R. Leemans, A. Becker, et al. 2014. 'Prevalence of Depression in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Diagnostic Interviews and Self-Report Instruments'. *Psycho-Oncology* 23 (2): 121–30. <https://doi.org/10.1002/PON.3409>.
- Kuhnt, Susanne, Elmar Brähler, Hermann Faller, Martin Härter, Monika Keller, Holger Schulz, Karl Wegscheider, et al. 2016. 'Twelve-Month and Lifetime Prevalence of Mental Disorders in Cancer Patients'. *Psychotherapy and Psychosomatics* 85 (5): 289–96. <https://doi.org/10.1159/000446991>.
- Leiter, Ulrike, Ulrike Keim, and Claus Garbe. 2020. 'Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019'. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1268: 123–39. https://doi.org/10.1007/978-3-030-46227-7_6.
- Linden, Wolfgang, Andrea Vodermaier, Regina MacKenzie, and Duncan Greig. 2012. 'Anxiety and Depression after Cancer Diagnosis: Prevalence Rates by Cancer Type, Gender, and Age'. *Journal of Affective Disorders* 141 (2–3): 343–51. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2012.03.025>.
- Liu, Qingqing, Hairong He, Jin Yang, Xiaojie Feng, Fanfan Zhao, and Jun Lyu. 2020. 'Changes in the Global Burden of Depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease

- Study'. *Journal of Psychiatric Research* 126 (July): 134–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>.
- Luger, Tana M., Jerry Suls, and Mark W. Vander Weg. 2014. 'How Robust Is the Association between Smoking and Depression in Adults? A Meta-Analysis Using Linear Mixed-Effects Models'. *Addictive Behaviors* 39 (10): 1418–29. <https://doi.org/10.1016/J.ADDBEH.2014.05.011>.
- Markou, Athina, and Paul J. Kenny. 2002. 'Neuroadaptations to Chronic Exposure to Drugs of Abuse: Relevance to Depressive Symptomatology Seen across Psychiatric Diagnostic Categories'. *Neurotoxicity Research* 4 (4): 297–313. <https://doi.org/10.1080/10298420290023963>.
- Meeks, Thomas W., Ipsit V. Vahia, Helen Lavretsky, Ganesh Kulkarni, and Dilip V. Jeste. 2011. 'A Tune in "a Minor" Can "b Major": A Review of Epidemiology, Illness Course, and Public Health Implications of Subthreshold Depression in Older Adults'. *Journal of Affective Disorders* 129 (1–3): 126–42. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.015>.
- Melchior, Hanne, Holger Schulz, and Martin Härter. 2014. 'Significance of Regional Variations in the Prevalence and Treatment of Depressive Disorders and Implications for Health-Care Research'. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (February): 224–33. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1890-3>.
- Milaneschi, Yuri, W. Kyle Simmons, Elisabeth F.C. van Rossum, and Brenda WjH Penninx. 2018. 'Depression and Obesity: Evidence of Shared Biological Mechanisms'. *Molecular Psychiatry* 2018 24:1 24 (1): 18–33. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0017-5>.
- Mogavero, Maria Paola, Lourdes M. DelRosso, Francesco Fanfulla, Oliviero Bruni, and Raffaele Ferri. 2021. 'Sleep Disorders and Cancer: State of the Art and Future Perspectives'. *Sleep Medicine Reviews* 56 (April): 101409. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2020.101409>.
- Moussas, G.I., and A.G. Papadopoulou. 2017. 'Substance Abuse and Cancer'. *Psychiatriki* 28 (3): 234–41. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2017.283.234>.
- Murray, Alexandra M., Anne Toussaint, Astrid Althaus, and Bernd Löwe. 2016. 'The Challenge of Diagnosing Non-Specific, Functional, and Somatoform Disorders: A Systematic Review of Barriers to Diagnosis in Primary Care'. *Journal of Psychosomatic Research* 80 (January): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.11.002>.
- Nelson, David E., Dwayne W. Jarman, Jürgen Rehm, Thomas K. Greenfield, Grégoire Rey, William C. Kerr, Paige Miller, Kevin D. Shield, Yu Ye, and Timothy S. Naimi. 2013. 'Alcohol-Attributable Cancer Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States'. *American Journal of Public Health* 103 (4): 641–48. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301199>.
- Ni, Liwei, Jian Wu, Yuming Long, Jialong Tao, Jianhao Xu, Xuya Yuan, Na Yu, Runhong Wu, and Yusong Zhang. 2019. 'Mortality of Site-Specific Cancer in Patients with Schizophrenia: A Systematic

- Review and Meta-Analysis'. *BMC Psychiatry* 19 (1): 323. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2332-z>.
- Nomura, Abraham M.Y., Lynne R. Wilkens, Brian E. Henderson, Meira Epplen, and Laurence N. Kolonel. 2012. 'The Association of Cigarette Smoking with Gastric Cancer: The Multiethnic Cohort Study'. *Cancer Causes & Control : CCC* 23 (1): 51. <https://doi.org/10.1007/S10552-011-9854-0>.
- Nunn, Rebecca. 2017. "'It's Not All in My Head!" - The Complex Relationship between Rare Diseases and Mental Health Problems'. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1): 29. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0591-7>.
- Onitilo, Adedayo A., Paul J. Nietert, and Leonard E. Egede. 2006. 'Effect of Depression on All-Cause Mortality in Adults with Cancer and Differential Effects by Cancer Site'. *General Hospital Psychiatry* 28 (5): 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.05.006>.
- Patten, S. B., J. V.A. Williams, D. H. Lavorato, J. L. Wang, N. Jetté, T. T. Sajobi, K. M. Fiest, and A. G.M. Bulloch. 2018. 'Patterns of Association of Chronic Medical Conditions and Major Depression'. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* 27 (1): 42. <https://doi.org/10.1017/S204579601600072X>.
- Patten, Scott B, Cynthia A Beck, Aliya Kassam, Jeanne Va Williams, Corrado Barbui, and Luanne M Metz. 2005. 'Long-Term Medical Conditions and Major Depression: Strength of Association for Specific Conditions in the General Population'. *Can J Psychiatry* 50 (4). <http://stcwww.statcan.ca/english/>.
- Pinquart, M, and P R Duberstein. 2010. 'Depression and Cancer Mortality: A Meta-Analysis'. *Psychological Medicine* 40 (11): 1797–1810. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992285>.
- Pohontsch, N. J., T. Zimmermann, C. Jonas, M. Lehmann, B. Löwe, and M. Scherer. 2018. 'Coding of Medically Unexplained Symptoms and Somatoform Disorders by General Practitioners – an Exploratory Focus Group Study'. *BMC Family Practice* 19 (July): 129. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0812-8>.
- Quek, Ying Hui, Wilson W.S. Tam, Melvyn W.B. Zhang, and Roger C.M. Ho. 2017. 'Exploring the Association between Childhood and Adolescent Obesity and Depression: A Meta-Analysis'. *Obesity Reviews* 18 (7): 742–54. <https://doi.org/10.1111/obr.12535>.
- Rahman, Tahir, John M. Sahrman, Margaret A. Olsen, Katelin B. Nickel, J. Phillip Miller, Cynthia Ma, and Richard A. Grucza. 2022. 'Risk of Breast Cancer With Prolactin Elevating Antipsychotic Drugs: An Observational Study of US Women (Ages 18–64 Years)'. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 42 (1): 7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001513>.
- Raison, Charles L., Robin E. Rutherford, Bobbi J. Woolwine, Chen Shuo, Pamela Schettler, Daniel F. Drake, Ebrahim Haroon, and Andrew H. Miller. 2013. 'A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of

- Baseline Inflammatory Biomarkers'. *JAMA Psychiatry* 70 (1): 31–41.
<https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>.
- Rathmann, Wolfgang, Brenda Bongaerts, Hans Joachim Carius, Silvia Kruppert, and Karel Kostev. 2018. 'Basic Characteristics and Representativeness of the German Disease Analyzer Database'. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 56 (10): 459–66.
<https://doi.org/10.5414/CP203320>.
- Ratjen, Ilka, Clemens Schafmayer, Janna Enderle, Romina Di Giuseppe, Sabina Waniek, Manja Koch, Greta Burmeister, et al. 2018. 'Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Colorectal Cancer and Its Association with All-Cause Mortality: A German Cohort Study'. *BMC Cancer* 18 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1186/S12885-018-5075-1/TABLES/5>.
- Rehm, Jürgen, and Kevin D. Shield. 2019. 'Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders'. *Current Psychiatry Reports* 21:2 21 (2): 1–7.
<https://doi.org/10.1007/S11920-019-0997-0>.
- RKI. 2021. 'Krebs in Deutschland für 2017/2018'. 2021.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
- Rupawala, A. 2021. 'Gastrointestinal Cancers'. American College of Gastroenterology. 2021.
<https://gi.org/topics/gastrointestinal-cancers/>.
- Salm, Sandra, Katja Blaschke, Peter Ihle, Ingrid Schubert, Antje Dresen, Holger Pfaff, and Nadine Scholten. 2021. 'Mental Disorders and Utilization of Mental Health Services in Newly Diagnosed Cancer Patients: An Analysis of German Health Insurance Claims Data'. *Psycho-Oncology* 30 (3): 312–20. <https://doi.org/10.1002/pon.5579>.
- SAS. 2022. 'The Quality Imperative: SAS Institute's Commitment to Quality - Appendix 2: Validating an Analytical Component'. Corporate Statement SAS. SAS Institute.
<https://www.sas.com/content/dam/SAS/documents/legal-employee-services/legal/trustcenter-17-appendix2.pdf>.
- Satin, Jillian R., Wolfgang Linden, and Melanie J. Phillips. 2009. 'Depression as a Predictor of Disease Progression and Mortality in Cancer Patients'. *Cancer* 115 (22): 5349–61.
<https://doi.org/10.1002/CNCR.24561>.
- Sauer, Kristin, Claus Barkmann, Fionna Klasen, Monika Bullinger, Gerd Glaeske, and Ulrike Ravens-Sieberer. 2014. 'How Often Do German Children and Adolescents Show Signs of Common Mental Health Problems? Results from Different Methodological Approaches-a Cross-Sectional Study'. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-229>.
- Scherübl, Hans. 2022. 'Tobacco Smoking and Gastrointestinal Cancer Risk'. *Visceral Medicine* 38 (3): 217–22. <https://doi.org/10.1159/000523668>.

- Sethi, Gautam, Muthu K. Shanmugam, Lalitha Ramachandran, Alan Prem Kumar, and Vinay Tergaonkar. 2012. 'Multifaceted Link between Cancer and Inflammation'. *Bioscience Reports* 32 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1042/BSR20100136>.
- Shah, Eric, Ali Rezaie, Mark Riddle, and Mark Pimentel. 2014. 'Psychological Disorders in Gastrointestinal Disease: Epiphenomenon, Cause or Consequence?' *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 27 (3): 224–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073018/>.
- Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. 2020. 'Cancer Statistics, 2020'. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70 (1): 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
- Smith, Hamish R. 2015. 'Depression in Cancer Patients: Pathogenesis, Implications and Treatment (Review)'. *Oncology Letters* 9 (4): 1509–14. <https://doi.org/10.3892/OL.2015.2944/HTML>.
- Sotelo, Jorge Luis, Dominique Musselman, and Charles Nemeroff. 2014. 'The Biology of Depression in Cancer and the Relationship between Depression and Cancer Progression'. *International Review of Psychiatry* 26 (1): 16–30. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.875891>.
- Steffen, Annika, Julia Nübel, Frank Jacobi, Jörg Bätzing, and Jakob Holstiege. 2020. 'Mental and Somatic Comorbidity of Depression: A Comprehensive Cross-Sectional Analysis of 202 Diagnosis Groups Using German Nationwide Ambulatory Claims Data'. *BMC Psychiatry* 20 (1): 1–15. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-02546-8/FIGURES/4>.
- Streit, Fabian, Lea Zillich, Josef Frank, Luca Kleineidam, Michael Wagner, Bernhard T. Baune, Johanna Klinger-König, et al. 2022. 'Lifetime and Current Depression in the German National Cohort (NAKO)'. *The World Journal of Biological Psychiatry*, February, 1–16. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2014152>.
- Su, Keyu, Zaheer Ud Din, Bai Cui, Fei Peng, Yuzhao Zhou, Cenxin Wang, Xiaoyu Zhang, et al. 2022. 'A Broken Circadian Clock: The Emerging Neuro-Immune Link Connecting Depression to Cancer'. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 26 (December): 100533. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100533>.
- Szelei, Antónia, and Péter Döme. 2020. 'Cancer and depression: a concise review'. *Orvosi Hetilap* 161 (22): 908–16. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31759>.
- Tanislav, C., J. Rosenbauer, R. Zingel, and K. Kostev. 2022. 'No Increased Incidence of Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism after SARS-CoV-2 Vaccination in Germany'. *Public Health* 207 (June): 14–18. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.03.004>.
- Taylor, Warren D., Douglas R. McQuoid, and K. Ranga Rama Krishnan. 2004. 'Medical Comorbidity in Late-Life Depression'. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19 (10): 935–43. <https://doi.org/10.1002/gps.1186>.

- Teichgräber, Franka, Louis Jacob, Ai Koyanagi, Jae Il Shin, Peter Seiringer, and Karel Kostev. 2021. 'Association between Skin Disorders and Depression in Children and Adolescents: A Retrospective Case-Control Study'. *Journal of Affective Disorders* 282 (March): 939–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.002>.
- Thornicroft, Graham, Somnath Chatterji, Sara Evans-Lacko, Michael Gruber, Nancy Sampson, Sergio Aguilar-Gaxiola, Ali Al-Hamzawi, et al. 2017. 'Undertreatment of People with Major Depressive Disorder in 21 Countries'. *The British Journal of Psychiatry* 210 (2): 119–24. <https://doi.org/10.1192/BJP.BP.116.188078>.
- Tsuang, Ming T., Tracee Francis, Kyle Minor, Alison Thomas, and William S. Stone. 2012. 'Genetics of Smoking and Depression'. *Human Genetics* 2012 131:6 131 (6): 905–15. <https://doi.org/10.1007/S00439-012-1170-6>.
- USDHHS. 2004. 'The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General'. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44695/>.
- Varela-Rey, Marta, Ashwin Woodhoo, Maria Luz Martinez-Chantar, José M. Mato, and Shelly C. Lu. 2013. 'Alcohol, DNA Methylation, and Cancer'. *Alcohol Research : Current Reviews* 35 (1): 25.
- Virgilsen, Line Flytkjær, Peter Vedsted, Alina Zalounina Falborg, Anette Fischer Pedersen, Anders Prior, and Henry Jensen. 2022. 'Routes to Cancer Diagnosis for Patients with Pre-Existing Psychiatric Disorders: A Nationwide Register-Based Cohort Study'. *BMC Cancer* 22 (April): 472. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09598-x>.
- Volkert, Jana, Holger Schulz, Martin Härter, Olga Wlodarczyk, and Sylke Andreas. 2013. 'The Prevalence of Mental Disorders in Older People in Western Countries - a Meta-Analysis'. *Ageing Research Reviews* 12 (1): 339–53. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.09.004>.
- Wang, Yun He, Jin Qiao Li, Ju Fang Shi, Jian Yu Que, Jia Jia Liu, Julia M. Lappin, Janni Leung, et al. 2020. 'Depression and Anxiety in Relation to Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies'. *Molecular Psychiatry* 25 (7): 1487–99. <https://doi.org/10.1038/S41380-019-0595-X>.
- WHO. 2021. 'Cancer Today: Europe'. 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>.
- Wiegand, Hauke Felix, Christoph Sievers, Matthias Schillinger, and Frank Godemann. 2016. 'Major Depression Treatment in Germany—Descriptive Analysis of Health Insurance Fund Routine Data and Assessment of Guideline-Adherence'. *Journal of Affective Disorders* 189 (January): 246–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.013>.
- Wittchen, H. U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jönsson, J. Olesen, et al. 2011. 'The Size and Burden of Mental Disorders and Other Disorders of the Brain in Europe 2010'.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>.

Wittchen, HU, and S Uhmann. 2010. 'The Timing of Depression: An Epidemiological Perspective'. *Medicographia* 32 (2): 115–24. www.medicographia.com.

Xu, Dali, Guangdong Chen, Lingguang Kong, Wei Zhang, Lirong Hu, Ce Chen, Jie Li, and Chuanjun Zhuo. 2017. 'Lower Risk of Liver Cancer in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies'. *Oncotarget* 8 (60): 102328–35. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21679>.

Yu, Yunxian, Hui Liu, Shuangshuang Zheng, Zheyuan Ding, Zexin Chen, Wen Jin, Lijuan Wang, et al. 2014. 'Gender Susceptibility for Cigarette Smoking-Attributable Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Lung Cancer* 85 (3): 351–60. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2014.07.004>.

Zimmaro, Lauren A, Sandra E Sephton, Chelsea J Siwik, Kala M Phillips, Whitney N Rebholz, Helena C Kraemer, Janine Giese-Davis, Liz Wilson, Jeffrey M Bumpous, and Elizabeth D Cash. 2018. 'Depressive Symptoms Predict Head and Neck Cancer Survival: Examining Plausible Behavioral and Biological Pathways'. *Cancer* 124: 1053–60. <https://doi.org/10.1002/cncr.31109>.

Zingel, Rebecca, Jens Bohlken, and Karel Kostev. 2021. 'Association Between Inflammatory Bowel Disease and Dementia: A Retrospective Cohort Study'. *Journal of Alzheimer's Disease* 80 (4): 1471–78. <https://doi.org/10.3233/JAD-210103>.

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Depressionen und komorbiden somatischen Gesundheitsrisiken zu untersuchen, von denen bekannt ist, dass sie negativ durch unipolare Depression beeinflusst werden. Um diesen Zusammenhang zu veranschaulichen, wurden drei Studien mit folgenden Zielen durchgeführt

- i. Untersuchung, ob das Alter bei der Depressionsdiagnose einen Einfluss auf die von den Ärzten verschriebene antidepressive Medikation hat
- ii. Beurteilung, ob das Risiko und die Häufigkeit häufiger Krebserkrankungen bei Patienten mit Depressionen erhöht ist
- iii. Unterscheidung des durch Depressionen bedingten Risikos von dem mit anderen komorbiden psychiatrischen Störungen verbundenen Risiko für Krebserkrankungen, dargestellt am Beispiel von Magen-Darm-Krebs

Die vorliegende Dissertation basiert auf diesen drei Veröffentlichungen, die im *Journal of Psychiatric Research*, *Brain Sciences* und *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* erschienen sind. Für alle drei Analysen wurden Sekundärdaten aus der Disease Analyzer™ (DA) Datenbank (IQVIA) verwendet.

In der ersten Studie, die 2021 unter dem Titel "Age effects on treatment patterns in 138.097 patients with unipolar depression followed in general practices in Germany" im *Journal of Psychiatric Research* veröffentlicht wurde, untersuchten wir im Rahmen einer retrospektiven Kohortenanalyse, ob das Alter bei der Depressionsdiagnose die verordnete Depressionsbehandlung beeinflusst. Es wurde eine Kohorte von 13.553 Patienten mit einer Depression erstellt, in der Patienten zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 in der DA-Datenbank erstmals mit Depression diagnostiziert wurden, um zum Zeitpunkt der Datenextraktion eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten zu ermöglichen. Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden nach Alter gruppiert (18-30, 31-65 und >65 Jahre) und die Odds Ratio (OR) für bestimmte Behandlungsarten zwischen den nach Geschlecht und Versicherungstyp gleichen Gruppen bewertet, wobei die OR nach Geschlecht, Versicherungstyp, Behandlungsort und Charlson-Comorbidity-Index bereinigt wurde. Weniger als die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe erhielten eine Behandlung, wobei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter am wahrscheinlichsten eine medikamentöse Behandlung erhielten (48,3%), verglichen mit den 31- bis 65-Jährigen (42,4%) oder den 18- bis 30-Jährigen (34,8%). Ältere Patienten zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR: 1,3 [1,26-1,34 95% CI], $p < 0,0001$) für Tri- und Tetrazyklische Medikamente, während jüngere Patienten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für SSRIs und SNRIs zeigten (OR: 1,23 [1,16-1,30 95% CI], $p < 0,0001$).

Die zweite Studie, die 2023 unter dem Titel "Depression is associated with an increased risk of subsequent cancer diagnosis: a retrospective cohort study with 235.404 patients" in der Zeitschrift *Brain Sciences* veröffentlicht wurde, hatte zum Ziel, zu untersuchen, ob das Krebsrisiko durch die Diagnose Depression beeinflusst wird. Wir verglichen 117.702 Patienten mit einer Depressionsdiagnose, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2018 in der DA-Datenbank dokumentiert wurde, mit einer Vergleichsgruppe von 117.702 Patienten, die 1:1 auf der Grundlage von Indexjahr, Alter, Geschlecht, Besuchshäufigkeit und Behandlungsort gematcht wurden, wobei zum Zeitpunkt der Datenextraktion eine Nachbeobachtungszeit von drei Jahren möglich war. Depressionspatienten mit vorheriger bipolarer Störung (F31), Manie (F30) oder Schizophrenie (F20-29) und Krebs vor dem Indexdatum wurden ausgeschlossen, während in der Vergleichsgruppe alle Patienten mit einer früheren psychiatrischen Störung oder Krebs ausgeschlossen wurden. 4,9% der Patienten mit Depressionen im Vergleich zu 4,1% ohne Depressionen erhielten im Verlauf von 3,9 Jahren medianer Nachbeobachtung mindestens eine Krebsdiagnose. Die Depressionsgruppe wies insgesamt ein um 18%-erhöhtes Risiko für eine Krebsdiagnose auf, wobei das größte erhöhte Risiko für Lungenkrebs bestand (HR: 1,39 [1,21-1,60], $p < 0,0001$), gefolgt von Krebserkrankungen des Magen-Darm-Trakts (HR: 1,30 [1,15-1,46], $p < 0,0001$), Brustkrebs (HR: 1,23 [1,12-1,35], $p < 0,0001$) und Harnkrebs (HR: 1,23 [1,06-1,43], $p < 0,01$). Auch die Inzidenz der Krebsdiagnose insgesamt stieg bei depressiven Patienten um 22%. Die IRs zeigten keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Krebsarten.

Die dritte Studie, die 2023 unter dem Titel "Psychiatric disorder and its association with gastrointestinal cancer: a retrospective cohort study with 45.842 patients in Germany" im *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* veröffentlicht wurde, untersuchte, ob es einen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Erkrankungen und Krebs gibt und ob sich der Zusammenhang nach Art der psychiatrischen Erkrankung unterscheidet. Aus der DA-Datenbank wurden Fälle ausgewählt, bei denen zwischen 2015 und 2020 eine erste Diagnose von Magen-Darm-Krebs gestellt wurde. Vergleichspersonen, bei denen zu keinem Zeitpunkt eine Krebsdiagnose gestellt wurde, wurden im Verhältnis 1:1 auf der Grundlage von Propensity Scores, die aus Alter, Geschlecht, Besuchshäufigkeit und Gesamtbeobachtungszeit berechnet wurden, dem nächstgelegenen Nachbarn in der Fallgruppe zugeordnet. Die endgültige Studienkohorte von 44.582 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit dokumentiertem Geschlecht wurde auf das Vorhandensein oder Fehlen einer psychiatrischen Erkrankung vor dem Indexdatum (erste Krebsdiagnose oder zufälliger Besuch zwischen 2015 und 2020) untersucht. 46,8% der Patienten mit GI-Krebs hatten vor dem Indexdatum eine psychiatrische Diagnose, ebenso wie 45,6% der Patienten ohne Krebs. Depression war die häufigste psychiatrische Diagnose (21%), gefolgt von psychosomatischen Störungen (13-16%) und PTBS (9%). In beiden Gruppen waren die Patienten zuvor in psychiatrischer Behandlung (22-23%). Es gab keinen

Zusammenhang zwischen früheren psychiatrischen Diagnosen insgesamt sowie für frühere Diagnosen von Depressionen, PTBS, Angstzuständen, Schizophrenie oder ADHS mit Krebs, da die ORs sich 1,0 näherten oder die 95%CI um 1,0 lagen. Nur die Assoziation zwischen psychosomatischen Störungen und dem Risiko für Magen-Darm-Krebs war auf der bereinigten α -Ebene signifikant (OR: 0,85, 0,81-0,90 95%CL, $p < 0,0001$). Die Ergebnisse waren konsistent, unabhängig davon, ob das Modell nur für relevante somatische Komorbiditäten oder auch für frühere psychiatrische Behandlungen angepasst wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeiten zeigten, dass das Alter der Patienten bei der Depressionsdiagnose einen Einfluss auf die Art der verordneten antidepressiven Behandlung hat. Außerdem konnten wir zeigen, dass Depressionen das Krebsrisiko über einen Beobachtungszeitraum von vier Jahren erhöhen, wobei der Zusammenhang je nach Art der untersuchten Krebserkrankung unterschiedlich stark ist. Wir waren nicht in der Lage, dieses Ergebnis in einer Kohorte von Krebspatienten mit früheren Depressionen zu wiederholen, konnten jedoch zeigen, dass psychosomatische Störungen in einem 8-jährigen Beobachtungszeitraum vor dem Index ein geringeres Risiko für GI-Krebs mit sich bringen. Diese Assoziation änderte sich nicht, wenn man frühere psychiatrische Behandlungen berücksichtigte, von denen bekannt ist, dass sie das Krebsrisiko beeinflussen. Wir zeigen, dass die Behandlung von Depressionen durch somatische Gesundheitsrisiken, wie z. B. das Alter, beeinflusst wird, und Depression wiederum das Risiko für bestimmte Krebsarten beeinflusst. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um den Zusammenhang zwischen Depressionen und Krebserkrankungen zu verstehen, unter Berücksichtigung psychiatrische und somatische Komorbiditäten sowie verschiedene Krebsarten.

Summary

The aim of this work was to investigate the relationship between depression and comorbid somatic health risks, whose impacts are known to be exacerbated by depression. To illustrate this relationship, three studies were conducted with the following aims

- i) Investigate whether age at depression diagnosis has an impact on anti-depressant medication prescribed by physicians
- ii) Assess whether the risk and incidence of common cancers is increased in patients with depression
- iii) Differentiate the risk conferred by depression from the risk associated with other comorbid psychiatric disorders on the risk of cancer, illustrated with the case of gastrointestinal (GI) cancers

This dissertation is based on these three publications published in the *Journal of Psychiatric Research*, *Brain Sciences*, and *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. All three analyses used secondary data from the Disease Analyzer™ (DA) database (IQVIA).

In the first study published in 2021 as “Age effects on treatment patterns in 138,097 patients with unipolar depression followed in general practices in Germany” in the *Journal of Psychiatric Research* we investigated within a retrospective cohort analysis whether treatment prescribed varied with age at depression diagnosis. A cohort of 13,553 patients with depression diagnosed first-time between January 2015 and December 2018 within the DA database was selected, to allow for at least 12 months follow-up after depression diagnosis at the time of data extraction. Patients aged over 18 years were grouped by age (18-30, 31-65 and >65 years) and Odds Ratio (OR) for specific treatment types assessed between the groups matched by gender and insurance type, with OR adjusted for by gender, insurance type, treatment site and Charlson-Comorbidity-Index. Less than half of patients in each group received treatment, with patients aged 65 or older most likely to receive medication (48.3%) compared to 31–65-year-olds (42.4%) or 18–30-year-olds (34.8%). Older patients showed an increased probability (OR: 1.3 [1.26–1.34 95% CI], $p < 0.0001$) for tri- and tetra-cyclic medication, while younger patients showed an increased probability for SSRIs and SNRIs (OR: 1.23 [1.16–1.30 95% CI], $p < 0.0001$).

The second study published in 2023 as “Depression is associated with an increased risk of subsequent cancer diagnosis: a retrospective cohort study with 235,404 patients” in *Brain Sciences* aimed at assessing whether cancer risk was affected by depression diagnosis. We compared 117,702 patients with a depression diagnosis documented in the DA database between January 2015 and December 2018 with a comparator group of 117,702 patients 1:1 matched based on index year, age, gender, visit frequency, and treating site, allowing for a minimum follow-up of three years at time of

data extraction. Depression patients with previous bipolar disorder (F31), mania (F30) or schizophrenia (F20–29) and cancer before index date were excluded, while from the comparator group any patients with any previous psychiatric disorder or cancer were excluded. 4.9% of patients with depression compared to 4.1% without depression received at least one cancer diagnosis over 3.9 years median follow-up. The depression group showed an 18% increase in risk for a cancer diagnosis overall, with largest increased risk in lung cancer (HR: 1.39 [1.21–1.60], $p < 0.0001$), cancers of the gastro-intestinal-tract (HR: 1.30 [1.15–1.46], $p < 0.0001$), breast (HR: 1.23 [1.12–1.35], $p < 0.0001$) and urinary (HR: 1.23 [1.06–1.43], $p < 0.01$). Similarly, the incidence of cancer diagnosis overall increased by 22% for depressed patients. IRs showed no difference across cancer types.

The third study published in 2023 as “Psychiatric disorder and its association with gastrointestinal cancer: a retrospective cohort study with 45,842 patients in Germany” in the *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* investigated whether there was an association between psychiatric illness and cancer, and whether the association differed by type of psychiatric illness. Cases were selected from the DA database if a first GI-cancer diagnosis occurred between 2015 and 2020. Comparators with no diagnosis of cancer at any time were matched 1:1 using nearest neighbour matching based on propensity scores calculated from age, sex, visit frequency and total observation time. The final study cohort of 44,582 patients aged ≥ 18 years with sex documented was assessed for presence or absence of psychiatric disease before the index date (first cancer diagnosis or random visit between 2015 and 2020). 46.8% of patients with GI-cancer had a psychiatric diagnosis before the index date, as did 45.6% of patients without cancer. Depression was the most common psychiatric diagnosis (21%), followed by psychosomatic disorder (13-16%) and PTSD (9%). Patients in both groups received previous psychiatric treatment (22-23%). There was no association between previous psychiatric diagnosis overall, as well as for previous diagnoses of depression, PTSD, anxiety, schizophrenia, or ADHD with cancer risk, as the ORs approached or straddled 1.0. Only the association between psychosomatic disorder and risk for GI-cancer was significant at the adjusted α -level (OR: 0.85, 0.81-0.90 95%CL, $p < 0.0001$). The results were consistent regardless of whether the model was adjusted only for relevant somatic comorbidities, or also by previous psychiatric treatment.

In conclusion, this body of work was able to show age of patients at depression diagnosis impacted the type of anti-depressant treatment prescribed. We further showed depression increased the risk for cancer over a 4-year observation period, with different strengths of association depending on the type of cancer examined. We were not able to replicate this finding in a cohort of cancer patients with previous depression, however we were able to show psychosomatic disorder conferred a reduced risk of GI cancer in an 8-year pre-index observation period. This association was not altered when taking previous psychiatric treatments into account, which are known to impact the risk of cancer. We demonstrate that depression treatment is impacted by somatic health risks such as age, and

depression in turn impacts the risk of certain types of cancer. Further research is required to understand the relationship between depression and cancers, considering also psychiatric and somatic comorbidities and different cancer types.

Anhänge

Lebenslauf

Verzeichnis akademischer Lehrerinnen und Lehrer

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Die folgenden Seiten (Lebenslauf, Verzeichnis der akademischen Lehrer*innen, Danksagung, Ehrenwörtliche Erklärung) enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.