

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg)

Abteilung für Molekulares Neuroimaging
(Leitung: Prof. Dr. Gerhard Gründer)

Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Luzie Ella Theresia Eichentopf

aus
Southend-on-Sea
2022

Dekan: Herr Prof. Dr. Sergij Goerd
Referent: Herr Prof. Dr. Gerhard Gründer

Die vorliegende Dissertation wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Gerhard Gründer und Xenia Hart von 08/2020 bis 10/2022 am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim angefertigt. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind an folgenden Stellen veröffentlicht worden oder zur Veröffentlichung angenommen:

Journalartikel

Hart, X. M., Amann, F., Brand, J., Eichentopf, L., Gründer, G. (in press). Low escitalopram concentrations in depressive patients with treatment failure under real-world conditions. *Pharmacopsychiatry*.

Eichentopf, L., C. Hiemke, A. Conca, J. Engelmann, M. Gerlach, U. Havemann-Reinecke, G. Hefner, V. Florio, M. Kuzin, K. Lieb, M. Reis, T.G. Riemer, A. Seretti, G. Schoetsanis, G. Zernig, G. Gründer, and X. M. Hart. (2022). Systematic review and meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: Blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy. *Frontiers in Psychiatry*, 13. doi:10.3389/fpsy.2022.972141

Hart, X. M., Eichentopf, L., Lense, X., Riemer, T., Wesner, K., Hiemke, C., & Gründer, G. (2021). Therapeutic Reference Ranges for Psychotropic Drugs: A Protocol for Systematic Reviews. *Frontiers in psychiatry*, 12, 787043. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.787043>

Poster

Poster auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2021 in Berlin zu dem Thema: „Escitalopram: Therapeutisches Drug Monitoring zur Dosistitration?“

Poster auf dem 34. Kongress des European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) 2021 in Lissabon/Hybrid:

Eichentopf, L., Hiemke, C., Hefner, G., Schoetsanis, G., Kuzin, M., Zernig, G., . . . Hart, X. (2021). P.0693 Escitalopram: Drug monitoring for dose titration? Systematic literature review on the therapeutic and the dose-related reference range. *European Neuropsychopharmacology*, 53, S507-S508. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.653>

Poster auf dem 14. TDM-Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) 2022 in Mannheim zu dem Thema: „Escitalopram: Therapeutisches Drug Monitoring zur Dosistitration?“

Für Gaby & Benno

Inhaltsverzeichnis

GENDER-HINWEIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	2
1 EINLEITUNG	5
1.1 THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING (TDM).....	7
1.2 ESCITALOPRAM.....	9
1.3 VERWENDUNG VON TDM BEI DER ESCITALOPRAM-THERAPIE.....	12
2 ZIELSETZUNG	13
3 MATERIALEN UND METHODEN	14
3.1 STUDIENABLAUF.....	14
3.2 (A) ERMITTLUNG EINES THERAPEUTISCHEN REFERENZBEREICHES.....	15
3.3 (B) ANALYSE VON PATIENTENDATEN AUS EINER RETROSPEKTIVEN DATENERHEBUNG.....	26
4 ERGEBNISSE	29
4.1 (A) ERMITTLUNG EINES THERAPEUTISCHEN REFERENZBEREICHES FÜR ESCITALOPRAM.....	29
4.2 (B) KOMBINATION MIT PATIENTENDATEN AUS EINER RETROSPEKTIVEN DATENERHEBUNG.....	47
5 DISKUSSION	54
5.1 ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE.....	54
5.2 NEUER THERAPEUTISCHER REFERENZBEREICH UND EINBEZIEHUNG KLINIKEIGENER DATEN.....	54
5.3 STÄRKEN UND EINSCHRÄNKUNGEN.....	58
5.4 FAZIT.....	59
6 ZUSAMMENFASSUNG	60
7 LITERATURVERZEICHNIS	62
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	68
9 TABELLENVERZEICHNIS	69
10 ANHANG	70
10.1 ZUSATZMATERIALIEN.....	70
10.2 VOTEN DER ETHIKKOMMISSION.....	80
10.3 VERÖFFENTLICHUNGEN.....	83
11 EIGENANTEIL AN DATENERHEBUNG UND -AUSWERTUNG	87
12 LEBENS LAUF	88
13 DANKSAGUNG	89
14 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	90

Gender-Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

AD	Anxiety disorders
ADS	Antidepressants discontinuation syndrome
ASEC	Antidepressant Side Effect Checklist
AUC	Area under the curve
BD	Bipolar Disorders
BDI	Beck Depression Inventory
BL	Blood level, Blutspiegel
BMI	Body-Mass-Index
BZD	Benzodiazepin Gebrauch
C/D	Concentration-to-dose
CCT	Controlled clinical trail
CD	Cervical dystonia
CF	Conversion factor
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression- Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity
CIT	Citalopram
Conc.	Konzentration
CS	Cohort study
CSS	Cross-sectional Study
CVLT	California Verbal Learning Test
CYP	Cytochrome P450
D-KEFS	Delis–Kaplan Executive Function Scale
d	Day
DD	Depressive Störung
DESS	Discontinuation-emergent signs and syndromes (DESS) checklist
DRC-Faktoren	Dose-related concentration factors; dosisbezogenen Konzentrationsfaktoren
DRN	Dorsal raphe nucleus
DRR	Dose-Related Reference Range; dosisbezogener Referenzbereich
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
Dx	Diagnose
EC ₈₀	80% effektive Konzentration
EM	Homozygous extensive metabolizers
EOCD	Early-onset obsessive-compulsive disorder
ESC	Escitalopram
GAF-S	Global Assessment of Functioning, symptom scale
HAMA/HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety

HAMD/HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HEM	Heterozygous extensive metabolizers
HPLC with UV detection	High-performance liquid chromatography method with UV-absorbance detection
HV	Healthy volunteers, gesunde Probanden
IQR	Interquartile range, Interquartilsabstand, Interquartilsbereich
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th edition
KEFS	Delis–Kaplan Executive Function Scale
LC/MS/MS	Liquid chromatography/ tandem mass spectrometry
LOD	Limit of detection
LOQ	Limit of quantification
m	Monat
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale
MD	Major depression
MDD	Major depressive disorder
mDx	Multiple Diagnosen
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MMSE	Mini-Mental State Examination
MPR	Metabolite to parent ratio
MR	Metabolische Ratio
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
n	Größe der Stichprobe
NA	Not available
OCD	Obsessive–compulsive disorder
PBO	Placebo
PD	Panic disorder
PD Comedication	Concomitant psychotropic medication with antidepressant efficacy
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PM	Poor metabolizers
QA	Result of the study-type specific quality assessment
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated version
R	Range, Spannweite
RCT	Randomized controlled trial
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SERT	Serotonintransporter
S-DCT	S-desmethylcitalopram
S-DDCT	S-didesmethylcitalopram
SAD	Social anxiety disorder

SC	Serum concentration
SCTER	Serum concentration-therapeutic effect relationship
SCZ	Schizophrenie
SD	Standard deviation; Standardabweichung
ST score	Study-specific quality assessment score
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TDM score	Quality assessment of the Therapeutic Drug Monitoring component score
TESS	Treatment Emergent Signs and Symptoms scale
TFC	Achiral turbulent flow liquid chromatography
TRR	Therapeutic reference range, therapeutischer Referenzbereich
TS	Tourette Syndrom
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UD	Unipolare Depression
UKU	UKU side effect rating scale
UPLC-MS/MS	Ultra-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry
w	Woche
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale

1 Einleitung

Depressionen bzw. depressive Episoden (ICD 11, F32.X) zählen zu den affektiven Störungen, welche unter den weltweit häufigsten psychiatrischen Erkrankungsbildern erscheinen (Vos et al., 2020). Zudem weisen depressive Störungen unter den psychiatrischen Erkrankungen die höchste Anzahl an „verlorenen gesunden Lebensjahren“ (DALYs = „disability-adjusted life years“) auf und sind mit einer entsprechend hohen individuellen sowie gesamtgesellschaftlichen Krankheitslast assoziiert (Vos et al., 2020).

Die Psychopharmakotherapie stellt neben der Psychotherapie die wichtigste Säule in der Behandlung von Depressionen dar. Dabei sind verschiedene pharmakotherapeutische Ansätze möglich. Eines davon ist das Konzept der pharmakologischen Hemmung der Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin in der Präsynapse durch sogenannte Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI). Diese Arzneistoffklasse bildet in Europa die am häufigsten verwendeten Antidepressivagruppe (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & (AWMF), 2022; Ludwig, Mühlbauer, & Seifert, 2021), deren Verordnungshäufigkeit im letzten Jahrzehnt deutlich gestiegen ist (Ludwig et al., 2021). Ein prominenter Vertreter der Gruppe der SSRI ist das Escitalopram, welches 2002 als das S-Enantiomer des bereits langjährig genutzten Citaloprams in den Markt eingeführt wurde. Escitalopram selbst weist innerhalb der Gruppe der SSRI die höchste Selektivität am Serotonintransporter auf (Owens, Knight, & Nemeroff, 2001; Sanchez et al., 2003). Seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit führte im Vergleich mit anderen Antidepressiva in den letzten Jahren zu einer besonders starken Verordnungszunahme (Ludwig et al., 2021).

Nichtsdestotrotz wird die Wirksamkeit von Antidepressiva bis heute in der Fachwelt kontrovers diskutiert. Einerseits empfiehlt die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie für unipolare Depressionen eine Behandlung mit Antidepressiva ab dem mittleren Schweregrad einer Depression (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022). Auch eine umfassende Metaanalyse von Cipriani und Kollegen bestätigte die Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Behandlung von Depressionen (Cipriani et al., 2018). Andererseits sprechen im klinischen Alltag viele Betroffene nicht auf die Behandlung mit Antidepressiva an. Mehrere große Übersichtsstudien konnten die Wirksamkeit nicht ausreichend belegen (Jakobsen et al., 2017; Munkholm, Paludan-Muller, & Boesen, 2019). Trotz verschiedener Wirkmechanismen von Antidepressiva wird je nach Quelle deren Ansprechrate auf nur etwa 50% geschätzt (Cipriani et al., 2018; Khan, Fahl Mar, Faucett, Khan Schilling, & Brown, 2017). Ein Erklärungsansatz hierfür ist die hohe interindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Antidepressiva (Grundmann, Kacirova, & Urinovska, 2015). Demnach kann die gleiche Dosis eines Wirkstoffes bei verschiedenen Patienten zu sehr unterschiedlichen Konzentrationen im Blut führen

und somit ungleiche Wirkungen hervorrufen. Die personalisierte antidepressive Therapie berücksichtigt diesen Aspekt, um die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie zu verbessern (Cellini et al., 2022; Eap et al., 2021; Hiemke et al., 2018). Dabei wird das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) eingesetzt, bei dem die Arzneimittelkonzentrationen im Blut gemessen und interpretiert werden. Um Arzneistoffkonzentrationen im Blut hinreichend interpretieren zu können, ist die Definition eines therapeutischen Referenzbereiches der entsprechenden Substanz wichtig. Dieser beschreibt den Wirkstoffkonzentrationsbereich, in dem eine suffiziente Verträglichkeit und optimale therapeutische Wirksamkeit vorliegt (Hiemke et al., 2018). Ein therapeutischer Referenzbereich ist durch eine obere und eine untere Schwellenkonzentration des Wirkstoffes im Blut gekennzeichnet (Hiemke et al., 2018) und setzt einen Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration des Medikamentes und den damit erzielten therapeutischen Effekten voraus (Hiemke et al., 2018). Eine allgemein akzeptierte Methode zur Berechnung der Grenzen eines therapeutischen Referenzbereiches gibt es bislang nicht (Cooney et al., 2017; de Leon, 2018). Auch für Escitalopram gibt es bisher weder eine systematische Erfassung der Blutspiegel/Wirkungs-Beziehung noch eine Methodik zum Bestimmen des therapeutischen Referenzbereiches. Aktuelle Leitlinien sprechen den zweithöchsten Empfehlungsgrad für die Durchführung von TDM während einer Therapie mit Escitalopram aus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022; Hiemke et al., 2018) und empfehlen die breite Verwendung von TDM zur Dosistitration z.B. während der Eindosierungsphase. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich der hohe Stellenwert, welcher dem TDM von Escitalopram in der klinischen Praxis in Leitlinien zugesprochen wird, nicht in der aktuellen Studienlage widerspiegelt. Dies zu ändern, ist Ziel der vorliegenden Arbeit.

Die Arbeit gliedert sich in zwei Teile. Zunächst wird eine systematische Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Escitalopram-Blutspiegeln, der applizierten Dosis, seiner klinischen Wirksamkeit und der notwendigen Serotonintransporter-Besetzung durchgeführt, mit dem Ziel, einen fundierten therapeutischen Referenzbereich für Escitalopram abzuleiten. Daran schließt sich die Anwendung des Referenzbereichs mittels Patientendaten aus klinischen Studien an.

1.1 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) beschreibt das Messen und Interpretieren von Wirkstoffkonzentrationen im Blut anhand anzustrebender therapeutischer Referenzbereiche. Der Blutspiegel eines Arzneimittels hängt von dessen Absorption, Verteilung und Ausscheidung ab. Sie bildet kontinuierlich die Exposition des Arzneimittels in Geweben und Organen wie beispielsweise dem Gehirn ab. Eine Grundannahme des TDM ist, dass die Pharmakokinetik von Arzneistoffen eine hohe interindividuelle Variabilität aufweist. So resultieren bei verschiedenen Patienten und gleicher Dosis eines Pharmakons individuell abweichende Blutkonzentrationen, welche eine Dosisanpassung (Dosisindividualisierung) erforderlich machen können. TDM ist bisher das einzige Werkzeug, um eine personalisierte Dosierung in der Pharmakotherapie zu gewährleisten.

1.1.1 TDM in der Neuropsychopharmakologie

Über 200 Psychopharmaka wurden in den letzten 60 Jahren entwickelt und haben sich in placebokontrollierten klinischen Studien als wirksam erwiesen. Dennoch sprechen viele Behandelte nicht auf die Medikamente an oder vertragen diese aufgrund pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Besonderheiten nicht. Die Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) hat in ihren „Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology“ (Hiemke et al., 2018) für 154 neuropsychiatrische Arzneimittel Referenzbereiche (siehe 1.1.2) und Empfehlungsgrade für die Anwendung von TDM in der klinischen Praxis veröffentlicht. Für diese Bereiche wurden zwar Methoden für die Schätzung angegeben, aber es wurde nicht klar unterschieden, wie die zitierten Arbeiten analysiert wurden (Hiemke et al., 2018). Da nur für wenige Arzneimittel randomisierte kontrollierte Studien existieren, wurden zur Schätzung der therapeutischen Referenzbereiche meist Studien mit therapeutisch wirksamen Dosierungen herangezogen (Hiemke et al., 2018). Eine klinische Validierung fehlt, sodass die angegebenen Bereiche unter Fachleuten eher als Expertenmeinungen betrachtet werden. Daten bezüglich therapeutischer Referenzbereiche im Blut waren bis dato für die Zulassung von Psychopharmaka nicht erforderlich, folglich enthalten deren Fachinformationen häufig unzulängliche Angaben zu einem TDM (Hiemke et al., 2018). Die unsichere Gültigkeit der Referenzbereiche führt dazu, dass der klinische Wert von TDM in der Psychiatrie systematisch unterschätzt wird. TDM wird in der Neuropsychopharmakologie in erster Linie als Instrument zur Erkennung von Adhärenzproblemen oder zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit eingesetzt, nicht aber zur Dosistitration, wie sie für Escitalopram und viele andere Psychopharmaka angezeigt ist.

1.1.2 Der therapeutische Referenzbereich

Ein zentrales Prinzip des TDM ist der Vergleich der individuellen Arzneimittelkonzentrationen im Blut eines Patienten mit einem Referenzsystem, dem arzneimittel- und indikationsspezifischen therapeutischen Referenzbereich (TRR). In dieser Arbeit wird der Begriff „therapeutischer Referenzbereich“ im Sinne der AGNP als ein Wirkstoffkonzentrationsbereich „im Blut mit einer unteren Grenze, unterhalb derer eine durch das Medikament induzierte therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einer oberen Grenze, ab der die Verträglichkeit abnimmt oder oberhalb derer es relativ unwahrscheinlich ist, dass eine therapeutische Verbesserung erreicht werden kann“ (Hiemke et al., 2012) verwendet. Diese Definition basiert auf einem pharmakodynamischen Ansatz und setzt voraus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittelblutspiegel und der damit erzielten Wirkung (erwünscht oder unerwünscht) besteht (Hiemke et al., 2018). Zur Berechnung der Schwellenwerte des therapeutischen Referenzbereiches gibt es jedoch bisher keine allgemein akzeptierte Methode (Hiemke et al., 2018).

1.1.2.1 Der untere Schwellenwert

Die untere Grenze ist die minimal effektive Wirkstoffkonzentration im Blut, bei der ein bestimmter Prozentsatz (i.d.R. >50%) der Behandelten auf die Medikation anspricht. Unterhalb dieses Schwellenwerts sind keine therapeutischen Wirkungen zu erwarten, die über einen Placebo-Effekt hinausgehen.

1.1.2.2 Der obere Schwellenwert

Es gibt zwei mögliche Annahmen für die Schätzung der oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereichs, welche zunächst eine Bewertung des Schadensrisikos durch das Arzneimittel erforderlich machen. (a) Eine Möglichkeit besteht darin, als oberen Schwellenwert die Wirkstoffkonzentration, bei der ein bestimmter Prozentsatz der Patienten eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) zeigt, festzulegen (Hiemke et al., 2018). Für viele Psychopharmaka fehlen jedoch Nachweise über einen Zusammenhang von Arzneimittelblutspiegeln und der Inzidenz von UAW. (b) Alternativ kann die Arzneimittelkonzentration auf einer Arzneimittelkonzentrations-/Arzneimittelreaktionskurve, über der die Anzahl der Responder nicht weiter ansteigt (Ceiling-Effekt), als oberer Schwellenwert definiert werden (Hiemke et al., 2018). Dieser Effekt tritt beispielsweise ein, wenn ein Arzneimittel die für seine maximale Wirkung erforderliche Anzahl der Rezeptoren besetzt hat und die Steigerung der Arzneimittelkonzentration im Blut nicht mehr zu einer stärkeren Wirkung, sondern ggf. nur zu stärkeren Nebenwirkungen führt. Der letzte Ansatz wird häufig herangezogen bei Arzneimitteln mit breitem therapeutischem Index, wie den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren.

1.1.3 Arzneistoffkonzentration-Dosisverhältnis

Ein weiterer Parameter zur Ermittlung pharmakokinetischer Besonderheiten ist das Verhältnis von Blutkonzentration zu Dosis (C/D) eines Arzneistoffs (Hiemke et al., 2018). Dieses lässt sich mittels TDM berechnen, indem der Talspiegel im Steady State (C_{\min}) durch die eingenommene Dosis eines Arzneimittels dividiert wird (Hiemke et al., 2018). Das C/D-Verhältnis ist indirekt proportional zur Gesamtclearance und ermöglicht die Validierung eines gemessenen Arzneimittelblutspiegels mit der entsprechend eingenommenen Dosis. Umgekehrt ist auch das Abschätzen der Dosis, die erforderlich ist, um einen gewünschten Arzneimittelblutspiegel zu erreichen, mittels C/D-Quotienten möglich. Weicht die intraindividuelle Variabilität des C/D-Quotienten mehr als 20 % ab, kann dies ein Hinweis auf Adhärenzprobleme, somatische Erkrankungen, Arzneimittelwechselwirkungen oder Nahrungsmittelinteraktionen sein (Hiemke et al., 2018).

1.1.4 Definition: Warnschwelle

In den AGNP-Leitlinien wurden Laborwarnschwellen für Arzneimittelblutspiegel festgelegt, ab denen ein erhöhtes Toxizitätsrisiko besteht. Sie entsprechen also „Arzneistoffkonzentrationen oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs, ab denen das Labor den behandelnden Arzt unverzüglich zu verständigen hat.“ (Hiemke et al., 2012). Da prospektive Studien zur Untersuchung von Blutspiegeln, die zu toxischen Effekten führen, aus ethischen Gründen problematisch sind, ist man bei der Festlegung einer Warnschwelle auf zufällige Beobachtungen angewiesen. Dies können Fallberichte über schwere UAW oder Intoxikationen sein, bei denen der entsprechende Arzneimittelblutspiegel zusätzlich gemessen wurde. Fehlen solche Daten, wurde als Warnschwelle willkürlich ein Arzneimittelblutspiegel definiert, der 2-fach höher als die obere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs ist (Hiemke et al., 2018). Liegt eine Messung oberhalb der Warnschwelle und treten zusätzlich Nebenwirkungen oder Anzeichen von Toxizität auf, sollte eine Dosisreduktion erfolgen (Hiemke et al., 2018). Eine Verringerung der Dosis wird dagegen nicht empfohlen, wenn dies das Risiko einer Symptomverschlechterung birgt und zugleich ein hoher Arzneimittelblutspiegel vom Patienten vertragen wird (Hiemke et al., 2018). Die Warnschwelle für Escitalopram wird mit 160 ng/ml angegeben (Hiemke et al., 2018), was einer Verdopplung des oberen Schwellenwerts des aktuellen therapeutischen Referenzbereiches entspricht.

1.2 Escitalopram

Escitalopram (S-(+)-Citalopram) ist ein Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und zeichnet sich durch die höchste Selektivität für den Serotonin-Transporter (SERT) in seiner Substanzklasse aus (Owens et al., 2001). Es ist das aktive S-Enantiomer des racemischen Citalopram, welches zu gleichen Teilen aus R-(-)-Citalopram- und S-(+)-Citalopram-

Enantiomeren besteht (Sanchez, Bogeso, Ebert, Reines, & Braestrup, 2004). Die antidepressive Wirkung des 1989 entwickelten Citalopram beruht im Wesentlichen auf dem S-Enantiomer Escitalopram und wird durch das R-Citalopram, vermutlich durch allosterische Bindung an den 5-HT-Transporter, gehemmt (Mansari et al., 2007; Mork, Kreilgaard, & Sanchez, 2003; Sanchez et al., 2004). Aufgrund der Annahme, dass ein einzelnes Enantiomer klinische Vorteile gegenüber dem Racemat in Bezug auf Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit bringen kann, wurde Escitalopram als Einzelantiomer-Medikament im Jahr 2002 als eine Weiterentwicklung des Citalopram auf den Markt gebracht. Escitalopram wird derzeit unter anderem unter den Handelsnamen Cipralex, Lexapro und Seroplex vertrieben. Escitalopram besitzt eine Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (Sogaard, Mengel, Rao, & Larsen, 2005). In Deutschland ist Escitalopram seit 2003 zunächst zur Behandlung von Episoden einer Major Depression und Panikstörungen mit oder ohne Agoraphobie zugelassen worden (Lundbeck, 2021). Später wurde die Zulassung des Medikaments auf soziale und generalisierte Angststörungen sowie Zwangsstörungen erweitert (Lundbeck, 2021).

1.2.1 Einnahme und Dosierung

Escitalopram wird oral in Form von Filmtabletten oder Tropfen verabreicht. Gemäß der Fachinformationen soll die Einnahme üblicherweise einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (Lundbeck, 2021). Die Anfangsdosis soll abhängig von der Diagnose bei somatisch gesunden Patienten zunächst 10 mg täglich bei Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, sozialen und generalisierten Angststörungen bzw. 5 mg täglich in der ersten Woche mit anschließender Aufdosierung auf 10 mg täglich bei Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie betragen (Lundbeck, 2021). Empfohlen ist, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, die Dosis auf maximal 20 mg täglich zu erhöhen (Lundbeck, 2021). Eine umfassende Metaanalyse konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zwischen niedrigen und hohen Dosierungen von SSRI zeigen (Braun et al., 2020). Eine Erhöhung der Antidepressiva-Dosis als gängige Behandlungsstrategie bei therapieresistenten Patienten mit Depression ist weitgehend wirkungslos und mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden (Braun et al., 2020).

1.2.2 Klinische Wirksamkeit

Studien mit fixen Dosierungen haben eine antidepressive und anxiolytische Wirksamkeit für Standarddosierungen von 10-20 mg täglich nachgewiesen (Burke, Gergel, & Bose, 2002; Davidson, Bose, Korotzer, & Zheng, 2004; Gorman, Korotzer, & Su, 2002; Kasper, Stein, Loft, & Nil, 2005; Lepola, Loft, & Reines, 2003; Montgomery, Loft, Sanchez, Reines, & Papp, 2001; Wade, Michael Lemming, & Bang Hedegaard, 2002). Diese Wirksamkeitsanalysen basieren jedoch auf Untersuchungen mit Escitalopram-Dosierungen, wohingegen Escitalopram-Blutspiegel nicht gemessen wurden (Burke et

al., 2002; Davidson et al., 2004; Gorman et al., 2002; Kasper et al., 2005; Lepola et al., 2003; Montgomery et al., 2001; Wade et al., 2002). Der Wirkungseintritt von Antidepressiva ist in der Regel verzögert. Bei der Medikation mit 10 mg/Tag Escitalopram war ein Wirkeintritt bereits nach einer Woche zu verzeichnen (Burke et al., 2002; Davidson et al., 2004; Montgomery et al., 2001; Wade et al., 2002). Inzwischen ist allgemein anerkannt, dass eine zweiwöchige Behandlung notwendig und ausreichend ist, um nach sechs Wochen zu beurteilen, ob ein Antidepressivum potenziell wirksam ist (Szegedi et al., 2009). Man geht davon aus, dass Patienten zu je einem Drittel auf ein Antidepressivum respondieren, nicht respondieren oder auf Placebo respondieren.

1.2.3 Wirkmechanismus

Die antidepressive und anxiolytische Wirkung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer beruht auf molekularer Ebene auf der kompetitiven Hemmung des Serotonintransporters (SERT), auch 5-Hydroxytryptamintransporter (5-HTT) genannt. Der SERT ist ein Carrier-Protein der Zellmembran serotonerger Neurone, dessen Hauptaufgabe die Wiederaufnahme von freigesetztem Serotonin aus dem synaptischen Spalt ins präsynaptische Neuron und somit die Beendigung der Serotoninwirkung ist. Die selektive Hemmung von SERT führt zu einem Anstieg des Neurotransmitters Serotonin im synaptischen Spalt mit anschließender Stimulation postsynaptischer Serotoninrezeptoren. Das hochselektive SSRI Escitalopram hat dabei kaum einen Effekt auf die Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme (Owens et al., 2001).

1.2.4 Nebenwirkungen

Escitalopram gilt bei zugelassenen Dosierungen im Allgemeinen als gut verträglich (Burke et al., 2002; Davidson et al., 2004; Gorman et al., 2002; Kasper et al., 2005; Lepola et al., 2003; Montgomery et al., 2001; Wade et al., 2002). So verursacht Escitalopram nur selten Nebenwirkungen meist geringer Intensität (Garnock-Jones & McCormack, 2010). Nebenwirkungen treten am häufigsten während der ersten zwei Behandlungswochen auf und nehmen bei fortgesetzter Behandlung oft an Intensität und Frequenz ab (Lundbeck, 2021). Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung ist Übelkeit ($\geq 10\%$) (Lundbeck, 2021). Weitere häufige (1-10%) Nebenwirkungen sind verminderter oder gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, verminderte Libido, Anorgasmie (Frauen), Ejakulationsstörungen (Männer), Impotenz (Männer), Angst, Unruhe, abnorme Träume, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Sinusitis, Gähnen, Durchfall, Verstopfungen, Erbrechen, Mundtrockenheit, Hyperhidrose, Arthralgien, Myalgien, Fieber und Fatigue (Lundbeck, 2021).

1.3 Verwendung von TDM bei der Escitalopram-Therapie

Aktuelle Leitlinien schlagen für Escitalopram einen Referenzbereich zwischen 15 und 80 ng/ml vor (Hiemke et al., 2018) und empfehlen die obligatorische Blutspiegel-Überwachung in der klinischen Routine zur Dosistitration beispielsweise während der anfänglichen Eindosierungsphase oder bei Dosisänderung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022; Hiemke et al., 2018). Darüber hinaus wird eine Personalisierung der Therapie mittels TDM bei der Escitalopram-Therapie bei speziellen Indikationen oder zur Problemlösung empfohlen (Hiemke et al., 2018). Spezifische Probleme können unter anderem ein ungenügendes Ansprechen auf therapeutische Dosierungen, eine fragliche Medikamentenadhärenz, eine suboptimale Arzneimittelverträglichkeit oder pharmakokinetische Medikamenteninteraktionen sein (Hiemke et al., 2018).

Dennoch erreicht Escitalopram für die Durchführung von TDM nur einen Empfehlungsgrad von "2" mit der Begründung, dass weitere Forschung zu diesem Thema erforderlich ist (Hiemke et al., 2018). Grundlage hierfür bildet einerseits, dass der therapeutische Referenzbereich für Escitalopram lediglich aus Studien mit therapeutisch wirksamen Dosierungen abgeleitet wurde und andererseits nur vereinzelte Berichte über unerwünschte Wirkungen bei supratherapeutischen Escitalopram-Blutspiegeln vorliegen (Hiemke et al., 2018). Kontrollierte klinische Studien, die positive Auswirkungen von TDM bei der Escitalopram-Therapie zeigen, fehlen (Hiemke et al., 2018).

2 Zielsetzung

Die aktuelle Studienlage zur Wirksamkeit von Antidepressiva ist widersprüchlich. Um die Wirksamkeit des Antidepressivums Escitalopram zu verbessern, empfehlen Leitlinien ein therapeutisches Drug Monitoring. Bisläng gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für den dafür erforderlichen therapeutischen Referenzbereich von Escitalopram.

Das Ziel dieser Dissertation ist es, diese Forschungslücke zu schließen, indem die bisherige Literatur zum Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutspiegeln, der applizierten oralen Dosis, seiner klinischen Wirksamkeit und der notwendigen Serotonintransporter-Besetzung untersucht wird mit dem Endpunkt, einen fundierten therapeutischen Referenzbereich für Escitalopram abzuleiten. Hierzu sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welchen Zusammenhang gibt es zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und der eingenommenen bzw. therapeutisch wirksamen Dosis?
2. Gibt es Evidenz für eine Beziehung zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und klinischen Wirkungen und/oder Nebenwirkungen?
3. Gibt es Evidenz, die einen unteren und/oder oberen Schwellenwert eines therapeutischen Referenzbereichs für Escitalopram unterstützt? Kann ein therapeutischer Referenzbereich für Escitalopram aus der bisherigen Literatur abgeleitet werden?
4. Gibt es einen "Cut-Off-Wert", der zwischen Respondern und Non-Respondern auf eine Escitalopram Therapie unterscheidet?
5. Welchen Wert sollte der Escitalopram-Blutspiegel für eine notwendige antidepressive Serotonintransporter-Besetzung erreichen? Stimmen diese Befunde mit einer Escitalopram-Blutspiegel-Wirkungs-Beziehung überein?
6. Welche Faktoren beeinflussen Escitalopram-Konzentrationen im Blut? Haben diese eine klinische Relevanz bei der Escitalopram-Therapie?
7. Können klinikinterne Escitalopram-TDM-Daten einen aktualisierten therapeutischen Referenzbereich bekräftigen?

3 Materialien und Methoden

3.1 Studienablauf

Die vorliegende Arbeit ist in zwei Hauptteile gegliedert. (A) Zunächst erfolgte eine (I.) systematische Literaturrecherche (Page et al., 2021) inklusive einer (II.) Qualitätskontrolle der Studien und einer anschließenden Einordnung der verfügbaren Evidenz (Hasan et al., 2019). Danach wurde eine (III.) qualitative und quantitative Synthese aller relevanten Studien durchgeführt mit dem Ziel, einen unteren und oberen Schwellenwert eines therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram zu ermitteln. Dies beinhaltete unter anderem die Berechnung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereichs (arithmetischer Mittelwert \pm einer Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand), eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse und der 80% effektiven Konzentration (EC₈₀). (B) Schließlich wurde der neu ermittelte therapeutische Referenzbereich durch Vergleich mit dem alten therapeutischen Referenzbereich anhand von (IV.) klinikeigenen Escitalopram-Blutspiegelwerten von Patienten mit Therapieerfolg bzw. Therapieversagen in der Anwendung überprüft. Die in Tabelle 1 dargestellten Schritte skizzieren den Studienablauf.

Tabelle 1. Studienablauf
(Eigene Darstellung)

A) Ermittlung eines TRRs für ESC		
I. Systematische Literaturrecherche nach allen bisherigen ESC-BL Studien in Bezug auf:		
a. klinische Wirkungen	b. moderierende Faktoren auf den Metabolismus von ESC	c. Belegung des SERT
II. Qualitätsbewertung und Bestimmung des Evidenzgrades aller relevanten Studien		
III. Qualitative und quantitative Synthese aller relevanten Studien		
Untere Schwelle TRR <ol style="list-style-type: none"> 1. Min. effektive Dosis (Zulassungsstudien) x C/D 2. ESC-Blutspiegel-Response-Beziehung 3. Populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich: <ul style="list-style-type: none"> • Arithmetischer Mittelwert – SD • 25%-Perzentil 4. ROC-Analyse (Responder/Non-Responder) 5. EC₈₀ Wert (SERT-Besetzung) 		Obere Schwelle TRR <ol style="list-style-type: none"> 1. Max. effektive Dosis (Zulassungsstudien) x C/D 2. ESC-Blutspiegel-UAW-Beziehung 3. Populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich: <ul style="list-style-type: none"> • Arithmetischer Mittelwert + SD • 75%-Perzentil
IV. Einflussfaktoren auf ESC-Blutspiegel		
6. Klinische Relevanz für ESC-Behandlung		
B) Kombination mit TDM-Daten aus einer retrospektiven Datenerhebung		
V. 7. Vergleich neuer & alter TRR mittels ESC-BL von Patienten mit Therapieerfolg/Therapieversagen (Kriterium: Entlassmedikation)		

Anmerkungen. TRR = therapeutischer Referenzbereich, ESC = Escitalopram, BL = Blutspiegel, SERT = Serotonintransporter, C/D = Concentration-to-dose, SD = Standardabweichung, ROC = Receiver-Operating-Characteristic, EC₈₀ = 80% effektive Konzentration, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, TDM = Therapeutisches Drug Monitoring.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Protokoll zur systematischen Ermittlung von therapeutischen Referenzbereichen für Psychopharmaka (Hart et al., 2021) sowie ein systematischer Review und eine Metaanalyse zum therapeutischen Referenzbereich von Escitalopram veröffentlicht (Eichentopf et al., 2022). Eine weitere Arbeit über Behandlungseffekte von Escitalopram, bewertet anhand der Entlassmedikation, wurde zur Veröffentlichung angenommen (Hart, Amann, Brand, Eichentopf, & Gründer, in press).

3.2 (A) Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereichs

3.2.1 Literatursuchstrategie

Die Struktur der systematischen Literaturrecherche orientiert sich an unserem veröffentlichten Protokoll (Hart et al., 2021) und dem Statement Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (Page et al., 2021). Das Studienprotokoll wurde in PROSPERO, dem internationalen Register für prospektive systematische Überprüfungen, unter der ID CRD42020215873 registriert. Für die Recherche relevanter Studien wurden die englischsprachigen Fachdatenbanken MEDLINE über die PubMed-Schnittstelle, der Web of Science Core Collection, PsycINFO und die Datenbanken der Cochrane Library genutzt. Für die Datenbankrecherche wurde unter Verwendung Boolescher Operatoren (OR/AND) eine Suchsyntax definiert, die die Kernbegriffe für Escitalopram-Dosierung, Blutkonzentration (Serum oder Plasma), therapeutisches Drug Monitoring (TDM), Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und klinisches Ansprechen (sowohl therapeutische Wirkung als auch Nebenwirkungen) kombiniert. Die Suchbegriffe und die Suchstrategie wurden an die entsprechenden Datenbanken und deren Suchmöglichkeiten angepasst (vollständige Suchstrings ergänzend in Tabelle 2). Es wurden keine voreingestellten Datenbanksuchfilter verwendet. Ergänzend erfolgte eine unsystematische Handrecherche mittels Zitatsuche. Die Suche wurden im Oktober 2020 durchgeführt und im März 2022 aktualisiert.

Tabelle 2. Vollständige Datenbank-Suchstrings

(In Anlehnung an Hart et al., 2021, Supplementary Material) und (in Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S1)

<p>PubMed</p> <p>("Escitalopram"[tw] OR "S Citalopram"[tw] OR "Cipralext"[tw] OR "Lexapro"[tw] OR "Seroplext"[tw]) AND ("serum level*"[tw] OR "plasma level*"[tw] OR "blood level*"[tw] OR "drug level*"[tw] OR "serum concentration*"[tw] OR "plasma concentration*"[tw] OR "blood concentration*"[tw] OR "drug concentration*"[tw] OR "Drug Monitoring"[Mesh] OR "drug monitor*"[tw] OR "positron emission tomography"[MeSH Terms] OR "Positron Emission Tomogra*"[tw] OR "PET scan*"[tw] OR "Tomography, Emission Computed, Single Photon"[Mesh] OR "Single Photon Emission*"[tw] OR "SPECT"[tw] OR "CAT Scan"[tw] OR "single photon emission computed tomography computed tomography"[MeSH Terms]) NOT ("Animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])</p>
<p>Web of Science Core Collection</p> <p>(TS=Escitalopram OR TS="S Citalopram" OR TS=Cipralext OR TS=Lexapro OR TS=Seroplext) AND (TS=(serum NEAR/1 level*) OR TS=(plasma NEAR/1 level*) OR TS=(blood NEAR/1 level*) OR TS=(drug NEAR/1 level*) OR TS=(serum NEAR/1 concentration*) OR TS=(plasma NEAR/1 concentration*) OR TS=(blood NEAR/1 concentration*) OR TS=(drug NEAR/1 concentration*) OR TS=(drug NEAR/1 monitor*) OR TS=(positron NEAR/1 emission NEAR/1 tomogra*) OR TS=(PET NEAR/1 scan*) OR TS=(single NEAR/1 photon NEAR/1 emission*) OR TS=SPECT OR TS=(CAT NEAR/1 Scan))</p>
<p>Cochrane Library</p> <p>("Escitalopram" OR "S Citalopram" OR "Cipralext" OR "Lexapro" OR "Seroplext") AND ([mh "positron emission tomography"] OR [mh "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon"] OR [mh "single photon emission computed tomography computed tomography"] OR (positron NEAR/1 emission NEAR/1 tomogra*) OR (PET NEAR/1 scan*) OR (tomography, emission NEAR/1 computed, single NEAR/1 photon) OR (single NEAR/1 photon NEAR/1 emission*) OR SPECT OR (CAT NEAR/1 Scan) OR (single NEAR/1 photon NEAR/1 emission) OR (single NEAR/1 photon NEAR/1 emission NEAR/1 computed NEAR/1 tomography NEAR/1 computed NEAR/1 tomograph*):ti,ab,kw OR (drug NEAR/1 monitor*):ti,ab,kw OR (serum NEAR/1 level*) OR (plasma NEAR/1 level*) OR (blood NEAR/1 level*) OR (drug NEAR/1 level*) OR (serum NEAR/1 concentration*) OR (plasma NEAR/1 concentration*) OR (blood NEAR/1 concentration*) OR (drug NEAR/1 concentration*):ti,ab,kw</p>
<p>PsycINFO</p> <p>("Escitalopram" OR "S Citalopram" OR "Cipralext" OR "Lexapro" OR "Seroplext") AND (MA "positron emission tomography" OR "positron emission t16omogram*" OR "pet scan*" OR MA "tomography, emission computed, single photon" OR "single photon emission*" OR "SPECT" OR "CAT Scan" OR MA "single photon emission computed tomography computed tomography" OR MA "Drug Monitoring" OR "Drug Monitoring" OR "serum level*" OR "plasma level*" OR "blood level*" OR "drug level*" OR "serum concentration*" OR "plasma concentration*" OR "blood concentration*" OR "drug concentration*") NOT (MA "Animals" NOT MA "humans")</p>

3.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl relevanter Studien erfolgte auf Basis vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3). Leitkriterien waren, dass es sich um Untersuchungen handelt, in der Escitalopram-Blutspiegel in Bezug auf (a) klinische Wirkungen, (b) deren beeinflussende Faktoren oder (c) in Bezug auf die SERT-Belegung analysiert wurden. Studien, die eine orale Escitalopram-Behandlung beim Menschen untersuchten, wurden unabhängig von Alter, psychiatrischen Diagnosen und Behandlungssetting ausgewählt. Voraussetzung bildete zudem, dass Escitalopram-Blutspiegel unter Steady State Bedingungen gemessen wurden (dies gilt nicht für PET-Neuroimaging-Studien). Studien zu Escitalopram-Blutspiegeln bei gesunden Probanden (dies gilt nicht für PET-Neuroimaging-Studien) und in Tierversuchen wurden ausgeschlossen. Zudem wurden Studien nicht berücksichtigt, die Escitalopram-behandelte Patienten mit Komedikation auf potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen untersuchten. Restriktionen des Publikationszeitraums in die Vergangenheit wurden nicht vorgenommen.

Tabelle 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche
(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S2)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	<ul style="list-style-type: none"> - Mit ESC behandelte psychiatrische Patienten** - Die Indikation für ESC ist DD oder Angststörungen** - Nur für Neuroimaging-Studien gültig: gesunde Probanden 	<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-menschliche Proben - Gesunde Probanden** - nicht-psychiatrische Patienten** - Post-mortem-Studien - ESC-Einnahme durch Mütter während der Schwangerschaft oder Stillzeit
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Oraler ESC-Psychopharmaka-Monotherapie-Arm oder Beobachtungszeitraum (mindestens eine ESC-Blutspiegelmessung vor einer Add-on-Therapie) - ESC-Blutspiegel im Verhältnis zur Dosis im Steady State (6 Tage)** - Nur anwendbar für Neuroimaging-Studien: Einzeldosisstudien 	<ul style="list-style-type: none"> - Der ESC-Blutspiegel wird nicht im Steady State gemessen** - Studien, die in erster Linie Blutanalysetechniken vergleichen
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> - Im Blut (Serum oder Plasma) gemessene ESC-Konzentrationen - Nur anwendbar für Konzentrations-/Wirkungsstudien: Direkte klinische Ergebnismessungen werden berichtet, d. h. Sicherheit oder Wirksamkeit anhand einer standardisierten Bewertungsskala (z. B. HAMD, MADRS, CGI)* - Nur anwendbar für Neuroimaging-Studien: ESC-Blutkonzentrationen im Verhältnis zur SERT-Besetzung wird untersucht 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein mittlerer oder medianer ESC-Blutspiegel angegeben
Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> - Beobachtungs- und Interventionsstudien - Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zur Untersuchung einer Konzentration/Wirkungsbeziehung für ESC 	<ul style="list-style-type: none"> - Reviews und Expertenmeinungen - Graue Literatur - Fallberichte und Fallserien
Andere	<ul style="list-style-type: none"> - Auf Deutsch oder Englisch verfasst 	<ul style="list-style-type: none"> - Papiere, die dieselben Daten enthalten - Kein Abstract verfügbar - Daten aus Simulationsstudien

Anmerkungen. DD = depressive Störung, ESC = Escitalopram, SERT = Serotonintransporter, HAMD = Hamilton Rating Scale for Depression, MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, CGI = Clinical Global Impression.

*Biomarker (z.B. QTc-Zeit) werden nicht als direkte klinische Ergebnismessung angesehen. ** Nicht anwendbar für Neuroimaging-Studien.

3.2.3 Datenextraktion

Das Screening der Literatur wurde von zwei unabhängigen Gutachterinnen durchgeführt (L. Eichentopf, X. Hart). Zunächst prüfte eine Gutachterin (L. Eichentopf) die Titel und Abstracts der Referenzen nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien. Im nächsten Schritt wurden relevante Artikel in eine gemeinsame Endnote-Bibliothek überführt und Duplikate entfernt. Alle relevanten Artikel wurden dann im Volltext auf ihre Eignung für die systematische Übersichtsarbeit geprüft und auf relevante Details gesichtet. Eine zweite Gutachterin (X. Hart) hat Titel und Abstracts der Referenzen separat gesichtet und mit den Auswahlkriterien verglichen. In Fällen, in denen eine endgültige Entscheidung auf Grundlage des Abstracts allein nicht getroffen werden konnte, wurde der Artikel im Volltext gesichtet. Diskrepanzen in der Literatursuche wurden durch Diskussion zwischen den beiden Gutachterinnen gelöst. Es wurden alle Studien identifiziert, die Escitalopram in Bezug auf eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, den Metabolismus oder der Serotonintransporter-Belegung untersuchten. Beide Gutachterinnen extrahierten unabhängig voneinander unter Verwendung eines vordefinierten Excel-basierten Datenextraktionsformulars die folgenden Informationen aus jeder Studie: Hauptautor, Jahr, Titel, Land, Studiendesign, Details der Blutprobe (Serum oder Plasma), Messmethode der Blutprobe, Anzahl und Details der Probanden, Diagnose, mittlere Escitalopram-Dosis \pm SD, Dosierungsbereich, mittlere Escitalopram-Blutkonzentration \pm SD, mediane Escitalopram-Blutkonzentrationen und Interquartilsabstände, Konzentrationsbereich, klinische Messungen und Hauptergebnisse.

3.2.4 Qualitätsbewertung relevanter Studien

Das Verzerrungsrisiko aller eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich Studientyp-spezifischer Kriterien bewertet (siehe Abschnitt 3.2.4.1 und 3.2.4.2). Zusätzlich wurden zur Bewertung der internen methodischen Qualität alle Studien nach von uns spezifisch definierten Qualitätskriterien für TDM-Studien bewertet (Hart et al., 2021) (siehe Abschnitt 3.2.4.3 und Tabelle 4). Sechs Personen (LE, XMH, GH, MK, GG, MG) führten eine unabhängige Qualitätsbewertung gemäß den unten beschriebenen Kriterien für einzelne Studien durch. Die Gutachter überprüften anschließend fragwürdige Qualitätskriterien, und Meinungsverschiedenheiten wurden durch Diskussionen gelöst.

3.2.4.1 Qualitätsbewertung für Nicht-RCTs

Für die Qualitätsbewertung nicht randomisierter Studien wurde die Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) verwendet (Wells et al.). Für Kohortenstudien wurde die für diesen Studientyp spezifische NOS verwendet, bei der maximal 10 Qualitätspunkte erreicht werden konnten. Da die ursprüngliche NOS nur für Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien konzipiert ist, wurde für Querschnittsstudien eine angepasste NOS verwendet, bei der maximal 8 Qualitätspunkte möglich waren (Wells et al.). Die

Qualitätsbewertung umfasste Kriterien hinsichtlich der Stichproben-Auswahl, der Vergleichbarkeit und des Outcomes. Siehe Anhang (10.1.1) für vollständige NOS.

3.2.4.2 Qualitätsbewertung für RCTs

Randomisierte kontrollierte Studien wurden nach Qualitätskriterien hinsichtlich potenzieller und häufiger Verzerrungsrisiken in klinischen Studien und Metaanalysen mittels Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) Tool (Sterne et al., 2019) von zwei Personen (TGR and XMH) bewertet. Die Bewertung berücksichtigte den Randomisierungsprozess, Abweichung von beabsichtigten Interventionen, fehlende Ergebnisdaten, Ergebnis-Messungen, selektive Berichtsverzerrung und die Gesamtverzerrung.

3.2.4.3 Qualitätsbewertung aller eingeschlossenen Studien nach TDM-Komponenten

Für Studien, die sich primär mit TDM befassen, gab es bisher keine standardisierten Qualitätsinstrumente. Um die Qualität TDM-spezifischer Komponenten dennoch bewerten zu können, wurden die Qualitätskriterien in unserem Protokoll (Hart et al., 2021) an einen systematischen Review von Kloosterboer et al. (Kloosterboer et al., 2020) zur Wirkungs-/Konzentrationsbeziehung von Psychopharmaka bei Minderjährigen angepasst. Dieser wiederum wurde aus einer zuvor veröffentlichten Metaanalyse von Ulrich et al. zur Blutspiegel/Wirkungs-Beziehung von Haloperidol bei Patienten mit Schizophrenie abgeleitet (Ulrich, Wurthmann, Brosz, & Meyer, 1998). Es wurden sieben Items verwendet, die in Tabelle 4 mit den entsprechenden Bewertungen erläutert und weiter unten ausführlich beschrieben werden. Für die Qualitätsbewertung der TDM-Komponenten konnten insgesamt maximal 10 Punkte vergeben werden, bestehend aus 3 Punkten für die Auswahl der Stichprobe, 2 Punkten für die Vergleichbarkeit und 5 Punkten für das Drug Monitoring.

Tabelle 4. Qualitätskriterien für die Bewertung der TDM-Komponenten

(In Anlehnung an Hart et al., 2021, Tabelle S1), (in Anlehnung an Ulrich et al., 1998, Tabelle 1) und (in Anlehnung an Kloosterboer et al., 2020, Tabelle 2)

Qualitätskriterien für die TDM-Komponenten (Max. 10 Punkte)		Bewertung
Auswahl der Stichprobe Max. 3 Punkte	Q1 Repräsentativität der Stichprobe	Max. 1 Punkt
	a. Repräsentativ für die durchschnittliche kaukasische Patientenpopulation	✓
	b. Einigermaßen repräsentativ für die durchschnittliche kaukasische Patientenpopulation - Studienpopulation besteht nur aus Personen, für die ein TDM angefordert wurde. - Studienpopulation stammt aus einer ethnischen Gruppe mit einem für den ESC-Metabolismus relevanten CYP-Expressionsmuster, das sich von dem der kaukasischen Bevölkerung unterscheidet + Hauptmetabolit trägt <u>nicht</u> zur pharmakologischen Wirkung bei.	✓
	c. Ausgewählte Stichprobe für das Studien-Outcome nicht repräsentativ - Studienpopulation stammt aus einer ethnischen Gruppe mit einem für den ESC-Metabolismus relevanten CYP-Expressionsmuster, das sich von dem der kaukasischen Patientenpopulation unterscheidet + Hauptmetabolit trägt zur pharmakologischen Wirkung bei. - Studienpopulation umfasst nur behandlungsresistente Personen oder Personen mit UAW einer anderen Behandlung. - Stichprobe umfasst nur Personen, für die eine Genotypisierung angefordert wurde. - Eine Studienpopulation umfasst nur Personen, die > 65 Jahre oder < 18 Jahre sind.	✗
	d. Auswahl der Kohorte nicht beschrieben	✗
	Q2 Diagnose	Max. 2 Punkte
	a. Patienten wurden nach psychiatrischen Klassifikationen und dem zugehörigen Klassifikationssystem (ICD, DSM) ausgewählt.	✓
	b. Homogene Stichprobe (bzgl. Hauptdiagnose), gesunde Kontrollen oder Teilanalyse pro relevanter Kategorie bei heterogener Stichprobe	✓
	c. Keine Beschreibung oder heterogene Stichprobe bzgl. der Diagnose	✗
	Vergleichbarkeit Max. 2 Punkte	Q3 Komedikation
a. Wenn klinische Wirkungen untersucht werden: - Parallel eingenommene Komedikation beeinflusst <u>nicht</u> die untersuchte klinische Wirkung von ESC (z. B. antidepressive oder anxiolytische Wirkung). - oder: Eine Teilanalyse/Korrektur wird vorgenommen. - Bedarfsmedikation (z. B. Benzodiazepine oder Schlafmittel) ist erlaubt.		✓
b. Wenn <u>keine</u> klinischen Wirkungen untersucht werden: Informationen zur verabreichten Komedikation sind angegeben.		✓
c. Es liegen keine oder unzureichende Informationen zur Beurteilung eines möglichen Einflusses einer verabreichten Komedikation vor.		✗
Q4 Dosisdesign		Max. 1 Punkt
a. Fixe Dosierungen wurden verabreicht.		✓
b. Flexible Dosierungen wurden verabreicht.		✗
c. Einzeldosen wurden verabreicht oder Angaben zur Dosierungsstrategie fehlen.	✗	
Drug Monitoring Max. 5 Punkte	Q5 Analyseverfahren zur Bestimmung des ESC-Blutspiegels (Serum oder Plasma)	Max. 1 Punkt
	a. Validiertes Analyseverfahren mit angemessener Bestimmungsgrenze	✓
	b. Keine validierte Analyseverfahren verwendet.	✗
	c. Unzureichende Beschreibung des Analyseverfahrens	✗
	Q6 Blutentnahme	Max. 2 Punkte
	a. Plasma- oder Serumspiegel befinden sich im Steady State (ESC-Einnahme > 6 d).	✓
	b. Probenentnahmezeit und ESC-Einnahme beschrieben oder Probenentnahme im Talspiegel (i.d.R. morgens vor Medikamenteneinnahme)	✓
	c. Unzureichende Beschreibung	✗
	d. ESC-Blutkonzentration nicht im Steady State	✗
	Q7 Konzentrationsdesign	Max. 2 Punkte
	a. Studienablauf mit Messungen (mind. 2) mehrerer Blutproben pro Proband	✓
b. Ausreichend breiter Konzentrationsbereich einschließlich sub- und/oder supratherapeutischer Wirkstoffkonzentrationen (im Steady State) gemäß des früher empfohlenen Referenzbereichs (15-80 ng/ml)	✓	
c. Einzelkonzentrationsmessungen	✗	
d. Kein ausreichend breiter Konzentrationsbereich	✗	

Anmerkung. ✓ = ausreichend, ✗ = unzureichend, TDM, = therapeutisches Drug Monitoring, ESC = Escitalopram, CYP = Cytochrome, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, d = Tage.

3.2.4.3.1 Q1 & Q2 Auswahl der Stichprobe

Damit die Studienergebnisse auf eine durchschnittliche kaukasische Patientenpopulation verallgemeinert werden können, ist eine repräsentative Stichprobe (Q1, Tabelle 4) wichtig. In heterogenen Proben sollten Teilanalysen für relevante Kategorien durchgeführt werden. Darüber hinaus sollten psychiatrische Diagnosen (Q2, Tabelle 4) und die zugehörigen Klassifikationssysteme (ICD, DSM) in der Studie angegeben werden, da therapeutische Referenzbereiche diagnosespezifisch sind. Trifft dies nicht zu oder bei fehlender Beschreibung, wird dieses Item als unzureichend bewertet.

3.2.4.3.2 Q3 Komedikation

Um Arzneimittelwechselwirkungen und damit verbundene Verzerrungen der klinischen Wirkung zu vermeiden, sollte während der Studie keine Komedikation (Q3, Tabelle 4) eingenommen worden sein, die die Pharmakodynamik oder klinische Wirkung von Escitalopram beeinflussen. Fehlten detaillierte Angaben zur Komedikation, wurde dieses Item als unzureichend bewertet. Der Einsatz von Bedarfsmedikamenten (z.B. Benzodiazepine) wurde als ausreichend beurteilt. Eine Prämedikation wurde als Studienmerkmal vermerkt und nicht bewertet. Sobald keine oder unzureichende Informationen bezüglich der Komedikation vorlag, wurde dieses Item als unzureichend bewertet.

3.2.4.3.3 Q4 Dosisdesign

Studien mit Dosierungen, die zu einem definierten Wirkstoff-Blutspiegel führen, sind für die Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches ideal, aber sehr aufwendig in der Durchführung (Hiemke et al., 2018). Fixed-Dose-Studien stellen eine gute Alternative dar (Hiemke et al., 2018) und sollten einem Studiendesign mit flexiblen Dosierungen vorgezogen werden (Ulrich & Lauter, 2002). Die Begründung dafür ist, dass beispielsweise das Auftreten von Nebenwirkungen eine Dosisanpassung (flexible Dosierung) durch das behandelnde Fachpersonal erforderlich machen kann. Folglich kann das klinische Bild eines Patienten den Escitalopram-Blutspiegel bestimmen. Dieser Effekt kann möglicherweise zu einer künstlichen Umkehrung einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung führen, die dann einer negativen Korrelation entspricht (Hiemke, 2019). Daher wurden Studien mit flexiblen Dosierungen oder fehlenden Angaben bezüglich der Dosierung als unzureichend bewertet (Q4, Tabelle 4).

3.2.4.3.4 Q5 Analyseverfahren zur Bestimmung des Escitalopram-Blutspiegels

Eine Analyseverfahren gilt als valide, wenn sie den Escitalopram-Blutspiegel genau, präzise, selektiv, empfindlich, reproduzierbar und stabil misst (Hiemke et al., 2018). Im Allgemeinen sind chromatographische Verfahren wie die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie (LC-MS) bzw. -Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS-MS) selektive und empfindliche Messmethoden. Da die AGNP die untere Grenze des

therapeutischen Referenzbereichs für Escitalopram mit 15 ng/ml angibt, wurden Analysemethoden, die eine untere Nachweisgrenze von ≤ 10 ng/ml spezifizierten, als ausreichend bewertet. Außerdem werden Doppelmessungen von Proben bevorzugt, jedoch werden diese im klinischen Alltag und in klinischen Studien in der Regel nicht durchgeführt. Sobald kein validiertes Analyseverfahren verwendet wurde oder eine Beschreibung des Verfahrens fehlte, wurde dieses Item als unzureichend bewertet (Q5, Tabelle 4).

3.2.4.3.5 Q6 Blutentnahme

Da der Zeitpunkt der Probenentnahme die Escitalopram-Blutkonzentration beeinflusst, sollte die Probe entnommen werden, wenn sich der Arzneistoff und seine Metaboliten im pharmakokinetischen Gleichgewicht befinden. Dieser als Steady State bezeichnete Zustand ist erreicht, wenn die Arzneistoffaufnahme gleich der Arzneistoffausscheidung ist (Hiemke et al., 2018). Als Grundsatz gilt, dass sich der Steady State nach vier bis fünf Eliminationshalbwertszeiten unter Einnahme einer konstanten Dosis eines Arzneimittels eingestellt hat. Escitalopram besitzt eine Halbwertszeit von etwa 30 Stunden (Sogaard et al., 2005), so dass davon ausgegangen wurde, dass bei konstanter Einnahme ein Steady State nach 6 Tagen erreicht wird. Je nach Fragestellung wird ein Talspiegel (Blutentnahme i.d.R. morgens unmittelbar vor der nächsten Dosisgabe) oder der Maximalspiegel (abhängig von Arzneistoffeigenschaften und Applikationsart) bestimmt. In der Regel beziehen sich die Ober- und Untergrenzen eines therapeutischen Bereiches auf den täglichen minimalen Talspiegel (C_{\min}) eines Medikaments (Hiemke et al., 2018). Daher sollte die Probenentnahme in klinischen Studien vorzugsweise im Talspiegel erfolgen. Außerdem sollten wiederholte Probenentnahmen bei einem Patienten durchgeführt werden. Fehlten die Angaben zum Probenentnahmezeitpunkt oder wurde die Messung nicht im Steady State durchgeführt, wurde dies als unzureichend bewertet.

3.2.4.3.6 Q7 Konzentrationsdesign

Da bekanntlich eine Zeitverzögerung zwischen Escitalopram-Einnahme und dessen vollständigem Wirkeintritt besteht (Lundbeck, 2021), ist die ausschließliche Analyse des aktuellen Escitalopram-Blutspiegels für den Nachweis einer kausalen Konzentrations/Effekt-Beziehung problematisch. Intraindividuelle Messungen bei unterschiedlichen Escitalopram-Dosen wären am geeignetsten, jedoch werden diese im Allgemeinen nicht durchgeführt. In der Regel erstreckt sich der Studienzeitraum über mehrere Wochen, sodass ein Zeitplan mit mindestens zwei Messungen von Blutproben als ausreichend angesehen wurde. Der Mittelwert dieser Messungen sollte für die Datenanalyse verwendet werden. Eine zweite Voraussetzung für das Konzentrationsdesign ist ein ausreichend breiter Konzentrationsbereich mit genügend Daten zu sub- und/oder supratherapeutischen Wirkstoffkonzentrationen.

3.2.5 Grad der Evidenz

Die Einstufung in Evidenzgrade für eine Blutspiegel/Effekt-Beziehung von Escitalopram wurde anhand unseres Protokolls vorgenommen (Hart et al., 2021), das den Empfehlungen der WFSBP-Leitlinien zur klinischen Leitlinienentwicklung folgt (Hasan et al., 2019), siehe (Tabelle 5).

Tabelle 5. Einstufungssystem für eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung
(In Anlehnung an Hasan et al., 2019, Tabelle 1) und (in Anlehnung an Hart et al., 2021, Tabelle 2)

Evidenzgrade für eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung		
Evidenz für eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung	Grad	Erläuterung
Hoch	A	Mindestens 2 unabhängige RCTs mit geringem Bias-Risiko zeigen eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung UND es gibt keine negativen RCTs mit einem geringen Bias-Risiko. Wenn es widersprüchliche Ergebnisse aus RCTs gibt, zeigt die Mehrheit der RCTs UND/ODER eine Metaanalyse mit geringem Bias-Risiko eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung.
Mittel	B	1 RCT mit einem moderaten Bias-Risiko zeigt eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung UND es gibt keine negativen Studien ODER es existieren Metaanalysen mit mittlerem Bias-Risiko, die eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung zeigen.
Niedrig	C	>1 prospektive offene Studien mit einer Kontrollgruppe (mind. n=10 pro Gruppe), aber ohne Randomisierung oder ohne Kontrollgruppe zeigen eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung ODER >1 Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien (mind. n=10 + auswertbar) mit einer mäßigen Wahrscheinlichkeit, dass eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung kausal ist ODER RCTs UND/ODER Metaanalysen mit hohem Bias-Risiko zeigen eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung.
Keine Evidenz	D	Unzureichende Daten lassen keine Bewertung zu, ob eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung besteht ODER es wird nachgewiesen, dass keine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung besteht.

Anmerkungen. RCT = randomized controlled trial, ESC =Escitalopram.

3.2.6 Qualitative und quantitative Synthese

Besonderes Augenmerk wurde auf Studien gelegt, die Escitalopram-Blutspiegel und klinische Effekte, entweder therapeutisches Ansprechen oder Nebenwirkungen, untersuchten (Hart et al., 2021; Hiemke et al., 2018). Diese konnten qualitativ oder quantitativ, kontinuierlich oder kategorisch sein. Die Wirkung von Escitalopram sollte jedoch durch einen direkten Marker bestimmt oder retrospektiv aus Krankenakten ermittelt werden. Geeignete Messinstrumente, die angemessen quantifiziert werden

können, sind strukturierte Bewertungsskalen wie die Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) oder die Hamilton Depression Rating Scale (HAMD).

Faktoren, die Escitalopram-Blutspiegel bei Patienten beeinflussten, wurden extrahiert. Mittelwerte und Standardabweichungen der C/D-Quotienten wurden ermittelt und anschließend mit den effektiven Dosierungen aus Zulassungsstudien kombiniert. Die Daten wurden entweder aus dem Manuskript extrahiert oder manuell berechnet, wenn genügend Daten vorhanden waren.

3.2.6.1 Bestimmung eines vorläufigen therapeutischen Referenzbereichs

Um einen vorläufigen Referenzbereich zu ermitteln, schlägt die AGNP die Berechnung des arithmetischen Mittelwerts \pm einer Standardabweichung der Arzneimittelblutspiegel von Respondern vor (Hiemke et al., 2018). Dieses Vorgehen setzt jedoch eine Gaußsche Verteilung der Escitalopram-Blutspiegel-Daten voraus. Interquartilsabstände (IQR; 25%- bis 75%Perzentil) können möglicherweise besser einen vorläufigen therapeutischen Referenzbereich abbilden (Hart et al., 2021; Hiemke, 2019). Da diese Bereiche jedoch regelhaft auch Daten von Placebo-Respondern enthalten, sollten sie als vorläufig betrachtet und durch weitere Studien bestätigt oder korrigiert werden.

Folglich wurden für die quantitative Synthese Mediane, Interquartilsabstände (25. Bis 75. Perzentil), arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen relevanter Escitalopram-Blutspiegel in Metaanalysen als populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich zusammengefasst.

3.2.6.2 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse

Zur Schätzung des unteren Schwellenwertes verwendeten wir die Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Analyse. Diese gilt als zuverlässige Methode zur Evaluierung eines unteren Schwellenwertes in Abhängigkeit von klinischen Daten (Hanley & McNeil, 1982; Hiemke et al., 2018; Perry, Zeilmann, & Arndt, 1994; Waldschmitt, Vogel, Pfuhlmann, & Hiemke, 2009). Auf diese Weise kann ein Schwellenwert ermittelt werden, der Responder von Non-Respondern unterscheidet und gleichzeitig die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität schätzt (Hiemke et al., 2018; Perry et al., 1994; Waldschmitt et al., 2009).

3.2.6.3 PET-Neuroimaging-Untersuchungen

Da im Bereich der psychiatrischen Patientenversorgung keine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration am Hauptwirkort, dem Gehirn, erfolgen kann, stellt die Bestimmung des Blutspiegels eine gute Alternative dar. Im Steady State korrelieren Blutspiegel der Psychopharmaka gut mit den Konzentrationen im Gehirn (Glitzbach & Preskorn, 1982) und der Besetzung ihrer Zielstrukturen (Rezeptoren, Transportern) (Gründer, Hiemke, Paulzen, Veselinovic, & Vernaleken, 2011; Meyer et al., 2004). Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Einzelphotonenemissionstomographie

(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) bieten eine Möglichkeit, die Besetzung dieser „Drug Targets“ in vivo nichtinvasiv zu quantifizieren, indem ein Pharmakon (Radiopharmakon, Tracer, Radiotracer, Radioligand) mit einem radioaktiven Isotop markiert wird. Die Ergebnisse von PET-Neuroimagingstudien hängen stark von den Eigenschaften des verwendeten Radiotracers ab. So gibt es eine Reihe von PET-Radioliganden zur Abbildung des Serotonintransporters, welche sich in ihrer Selektivität für SERT unterscheiden. Die Liganden [¹¹C]-DASB, [¹²³I]-ADAM und [¹¹C]-MADAM sind hochselektiv für SERT (1000:1-Affinität für SERT gegenüber dem Dopamin- und Norepinephrin Transporter) (Hazari, Pandey, Chaturvedi, & Mishra, 2017; Meyer, 2007), während die Liganden [¹²³I]-β-CIT und [¹¹C](+)McN5652 nichtselektiv bzw. „wahrscheinlich selektiv“ für SERT gegenüber anderen Transportern sind (Meyer, 2007).

PET-Untersuchungen waren bereits für die Ermittlung therapeutisch wirksamer Blutspiegel bei zahlreichen Psychopharmaka hilfreich (Gründer et al., 2011). Auch die Serotonintransporter (SERT)-Besetzung mit SSRI kann mittels PET analysiert werden (Meyer et al., 2004). Mit Hilfe eines SERT-Radioliganden wurde bereits gezeigt, dass die Blutspiegel von Citalopram, Paroxetin, Fluoxetin und Sertralin gut mit der SERT-Besetzung korrelieren (Meyer et al., 2004). Es wird angenommen, dass für eine optimale antidepressive Wirkung eine SERT-Besetzung von mindestens 80 % erreicht werden sollte (Meyer et al., 2004). Die geschätzte „effektive Blutkonzentration“ (EC), bei der die Hälfte des Zielmoleküls SERT besetzt ist (EC₅₀-Wert), hängt mit der maximal erreichbaren SERT-Besetzung (E_{max}) und der Blutkonzentration des Wirkstoffs Escitalopram (C) zusammen, die mit einer gemessenen SERT-Besetzung nach dem Massenwirkungsgesetz (Michaelis-Menten-Kinetik) einhergeht:

$$\text{SERT-Besetzung [\%]} = (E_{\max} [\%] \times [C]) / (EC_{50} + [C]) \quad (1)$$

Aus experimentell ermittelten EC₅₀-Werten lässt sich unter der Annahme, dass E_{max} 100 % beträgt (d. h. alle verfügbaren SERT können durch Escitalopram besetzt werden), nach der folgenden Gleichung die Konzentration (EC₈₀) ableiten, die zu 80 % der maximalen SERT-Besetzung führt:

$$80 = (100 \times EC_{80}) / (EC_{50} + EC_{80}) \quad (2)$$

$$EC_{80} = (80 \times EC_{50}) / 20 \quad (3)$$

Demgemäß wurden zur Festlegung des unteren Schwellenwerts unterstützend PET-Untersuchungen herangezogen. Studien, die eine SERT-Belegung in Bezug auf Escitalopram-Blutspiegel berichteten, wurden extrahiert, und EC₈₀-Werte wurden aus den berichteten EC₅₀-Werten berechnet.

3.2.6.4 Statistische Analyse

Aus mittleren Escitalopram-Blutspiegeln und C/D-Quotienten wurden 95 % Konfidenzintervalle (Kis) berechnet. Das Ausmaß der Heterogenität wurde anhand der I^2 -Statistik quantitativ bewertet, wobei I^2 -Werte $> 50\%$, auf Heterogenität hinweisen. Subgruppenanalysen bezüglich potenziell moderierender Faktoren auf mittlere Escitalopram-Blutspiegel wurden a priori geplant. Qualitätsbewertungskriterien, die einen Einfluss auf die klinische Validität eines Referenzbereichs haben könnten, waren Q2b „Diagnose Depression“, Q3a „psychiatrische Komedikation“, Q3b „CYP-interferierende Komedikation“ und Q4 „Dosisdesign“. Sofern mindestens drei Studien pro Kriterium verfügbar waren, wurde dies für die Analyse als ausreichend bewertet. Eine lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen Escitalopram-Dosis und Escitalopram-Blutspiegeln darzustellen. Alle Analysen wurden mit den Paketen „metafor“ und „meta“ im Statistikprogramm R (Version 4.0.3) durchgeführt.

3.3 (B) Analyse von Patientendaten aus einer retrospektiven Datenerhebung

3.3.1 Studienablauf

Zur Anwendung des in Schritt A) ermittelten therapeutischen Referenzbereiches wurden in der vorliegenden Studie retrospektiv Patientendaten aus dem routinemäßigen stationären, tagesklinischen und ambulanten therapeutischen Drug Monitoring des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheim verwendet. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes durchgeführt und von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Mannheim genehmigt (Aktenzeichen 2018-890R-MA). Für die Verwendung der anonymisierten Patientendaten war keine schriftliche Einverständniserklärung erforderlich. Alle zwischen Januar 2014 und Dezember 2018 erhobenen Patientendaten, die die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 3.3.2) erfüllten, wurden berücksichtigt.

3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten jeden Alters und Geschlechts, die mit einer oralen Dosis von Escitalopram aufgrund einer psychiatrischen Indikation behandelt wurden und mindestens einen dokumentierten Escitalopram-Blutspiegel im Steady State aufwiesen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn die Behandlungscompliance nicht gegeben war, eine zusätzliche interventionelle Therapie (z.B. Elektrokrampftherapie) durchgeführt wurde oder sie während der laufenden Behandlung verstarben.

3.3.3 Datenerhebung

Aus dem Krankenhaus-Informationssystem wurden Daten aus Behandlungsakten extrahiert (L. Eichentopf), für die ein TDM angefordert wurde. Diese Daten umfassten Details zur Blutprobe (Abnahmezeit, Probenmaterial, minimale Escitalopram-Blutkonzentration im Steady State), Demographie des Patienten (Alter, Geschlecht), aktuellen Escitalopram-Dosierung, Indikation der Escitalopram-Therapie (Hauptdiagnose, andere Diagnosen), Behandlung (stationär, tagesklinisch oder ambulant), Entlassmedikation und Vitalwerte (Blutdruck, Puls). Sofern verfügbar, wurden die QTc-Zeiten vor und während der Behandlung aus den Krankenakten entnommen. Ebenso wurden potenziell pharmakokinetisch beeinflussende Faktoren wie die Körpermaße des Patienten (Gewicht, Größe, BMI), Komedikation, Bedarfsmedikation, Leber- und Nierenfunktion (bestimmt durch die Laborwerte ALAT, ASAT, Kreatinin und ggf. durch den De-Ritis-Quotienten und die Kreatinin-Clearance) sowie die zusätzliche Substanzeinnahme (Rauchen, Alkohol, andere Substanzen) dokumentiert. Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP 2D6, CYP 2C19 und CYP 3A4 (gemäß dem Medikamenten-Interaktions-Tool PSIAC© (Springer-Verlag GmbH)), wurden aus der Medikamentenliste identifiziert. Falls angegeben, wurden die Werte der Depressionsskalen (BDI, MADRS, HAMD) und die Angabe von Nebenwirkungen erfasst. Pro Patient wurde nur ein Blutspiegelwert, der neueste verfügbare Wert, ausgewählt.

3.3.4 Definition des Therapieversagens

Das Scheitern der Therapie wird definiert als unbefriedigendes oder fehlendes Ansprechen eines Patienten auf die orale Behandlung mit Escitalopram. Dies kann sich in einer Verschlechterung, Verstärkung oder Ausweitung der Symptomatik oder dem Auftreten unerwünschter Effekte äußern. Es wurde von der Hypothese ausgegangen, dass ein Wechsel zu einem anderen Antidepressivum innerhalb eines Behandlungszeitraums ein Therapieversagen innerhalb der aktuellen depressiven Episode darstellt. In Anlehnung an Jukić et al. wurde als Indikator für einen Therapieerfolg gewertet, sobald Patienten mit Escitalopram entlassen wurden (Jukić, Haslemo, Molden, & Ingelman-Sundberg, 2018). Fehlte Escitalopram in der Entlassmedikation, wurde dies als Therapieversagen definiert (Jukić et al., 2018). Außerdem wurden Informationen über unerwünschte Wirkungen aus den Krankenakten entnommen. Die Auswirkungen der Escitalopram-Medikation wurden in einer Stichprobe von Patienten mit depressiven Störungen und in der Gesamtstichprobe untersucht.

3.3.5 Escitalopram-Konzentrationstests

Die Escitalopram-Serumspiegel stammten aus dem routinemäßigen TDM. Die Konzentrationen wurden mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) durch das MVZ Labor Dr. Limbach bestimmt. Die Assays wurden durch das Labor validiert und zertifiziert. Dabei

waren die Kalibrierungskurven in den validierten Bereichen linear ($r^2 > 0,99$): 0-800 ng/ml. Die untere Nachweisgrenze lag bei 10 ng/ml und die Parameter für Unpräzision und Ungenauigkeit der Assays lagen unter 5 %. Messdaten, die mit < 10 ng/ml ($n = 27$) angegeben waren, wurden für die Berechnungen auf 5 ng/ml gesetzt.

3.3.6 Statistische Auswertung der Patientendaten

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics für Windows, Version 26.0 (IBM, Armonk, N.Y). Alle statistischen Tests hatten ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

Um den Zusammenhang zwischen Therapieversagen (Entlassmedikation) und Arzneimittelexposition (Escitalopram-Serumkonzentration) zu analysieren, wurden logistische Regressionsanalysen berechnet. Dabei wurden die Kovariaten Alter, Geschlecht und Komedikation (Antidepressiva oder Antipsychotika) in der Gesamtstichprobe und bei Patienten mit Depressionen berücksichtigt. Blieb die Dosierung vom Zeitpunkt der Blutentnahme bis zur Entlassung oder dem Ende des aktuellen Falls konstant (stabile Dosierung), so wurde die Analyse der Patientendaten wiederholt. Zum Vergleich der Escitalopram-Blutspiegel in den Patientengruppen „mit/ohne Therapieversagen“ und „mit/ohne Antidepressivum-Komedikation“ wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Zur Vorhersage eines Therapieversagens wurde ein Konzentrationsschwellenwert mittels Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC) festgelegt. Hier wurden nur Patienten einbezogen, deren Dosierung vom Zeitpunkt der Messung bis zur Entlassung stabil blieb.

Um moderierende Faktoren auf den Metabolismus von Escitalopram zu identifizieren, wurden die C/D-Quotienten ($(\text{ng/ml})/(\text{mg/Tag})$) berechnet. Vor der statistischen Analyse wurden die C/D-Quotienten natürlich logarithmisch transformiert, siehe Jukić et al. (Jukić et al., 2018). Die Bewertung der potenziellen Wirkung von Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Leberfunktion, Body-Mass-Index, Raucherstatus und CYP-Komedikation auf die C/D-Quotienten, erfolgte durch eine schrittweise multivariate lineare Regressionsanalyse (MLRA). Dabei wurde die Nierenfunktion anhand der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) bewertet, welche mittels CKD-EPI-Kreatiningleichung (Levey et al., 2009)) berechnet wurde. Für die Bewertung der Leberfunktion waren eine labordiagnostisch erhöhte Alanin-Aminotransaminase im Blut und ein zusätzlich erhöhtes Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransaminase-Verhältnis von Interesse. Weitere Regressionsanalysen wurden für jede Cytochrome-interferierende (inhibierend oder induzierend) Medikationsgruppe durchgeführt. Die Kontrollgruppe umfasste Patienten ohne andere potenziell Cytochrome-interferierende Komedikation. Sobald Patienten mehr als ein potenziell Cytochrome-interferierendes Medikament zusätzlich einnahmen, wurden diese von der Analyse ausgeschlossen.

4 Ergebnisse

4.1 (A) Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram

4.1.1 Systematische Literaturrecherche

Insgesamt wurden 1032 Referenzen identifiziert. Nach Entfernung von 385 Duplikaten lagen 647 Artikel vor. Nach Durchsicht der Titel und Abstracts wurden 590 Treffer als irrelevant ausgeschlossen und 56 Volltextartikel beschafft und durchgesehen. Weitere 26 Artikel wurden nach dem Volltextscreening ausgeschlossen. Bei der manuellen Überprüfung aller Referenzen aus der relevanten Literatur wurde eine weitere Studie gefunden und in die Übersicht aufgenommen. 31 Studien erfüllten die zuvor definierten Kriterien für dieses systematischen Review und wurden final eingeschlossen (Arakawa et al., 2016; Bråten et al., 2021; Florio, Porcelli, Saria, Serretti, & Conca, 2017; Hjorth et al., 2021; Hodgson et al., 2014; Hodgson et al., 2015; Ji et al., 2014; Jukić et al., 2018; Kim et al., 2017; Klein et al., 2006; Klein et al., 2007; Kuo et al., 2013; Lanzenberger et al., 2012; Leuchter et al., 2009; Lloret-Linares et al., 2018; Lundberg et al., 2007; Reis, Aamo, Spigset, & Ahlner, 2009; Reis, Chermá, Carlsson, & Bengtsson, 2007; Rominger et al., 2015; Rudberg, Hendset, Uthus, Molden, & Refsum, 2006; Rudberg, Mohebi, Hermann, Refsum, & Molden, 2008; Scherf-Clavel, Deckert, Menke, & Unterecker, 2019; Steen et al., 2015; Tadić et al., 2016; Tsuchimine et al., 2018; Unterecker, Deckert, & Pfuhlmann, 2011; Unterecker et al., 2013; Waade, Hermann, Moe, & Molden, 2014; Warrings, Samanski, Deckert, Unterecker, & Scherf-Clavel, 2020; Yasui-Furukori et al., 2016; Zoons, Tijssen, Dreissen, Smit, & Booij, 2020). Zwei Artikel berichteten über Ergebnisse derselben Studienkohorte (Hodgson et al., 2014; Hodgson et al., 2015), weshalb diese im Folgenden als eine Studie zusammengefasst wurde. Dies ergibt insgesamt 30 eingeschlossene Studien, welche zwischen 2006 und 2021 veröffentlicht wurden. Die meisten ausgeschlossenen Studien berichteten keine Escitalopram-Blutkonzentrationen, bezogen sich nicht auf die Substanz oder untersuchten nichtmenschliche Proben. Die eingeschlossenen Studien untersuchten (a.) Escitalopram-Blutkonzentrationen in Bezug auf klinische Wirkungen (9 Studien) oder (b.) moderierende Faktoren auf den Escitalopram-Metabolismus (12 Studien) oder (c.) SERT-Belegung (9 Studien). Das Flussdiagramm zur kompletten Darstellung der Literatursuche und Studienselektion ist in Abbildung 1 dargestellt.

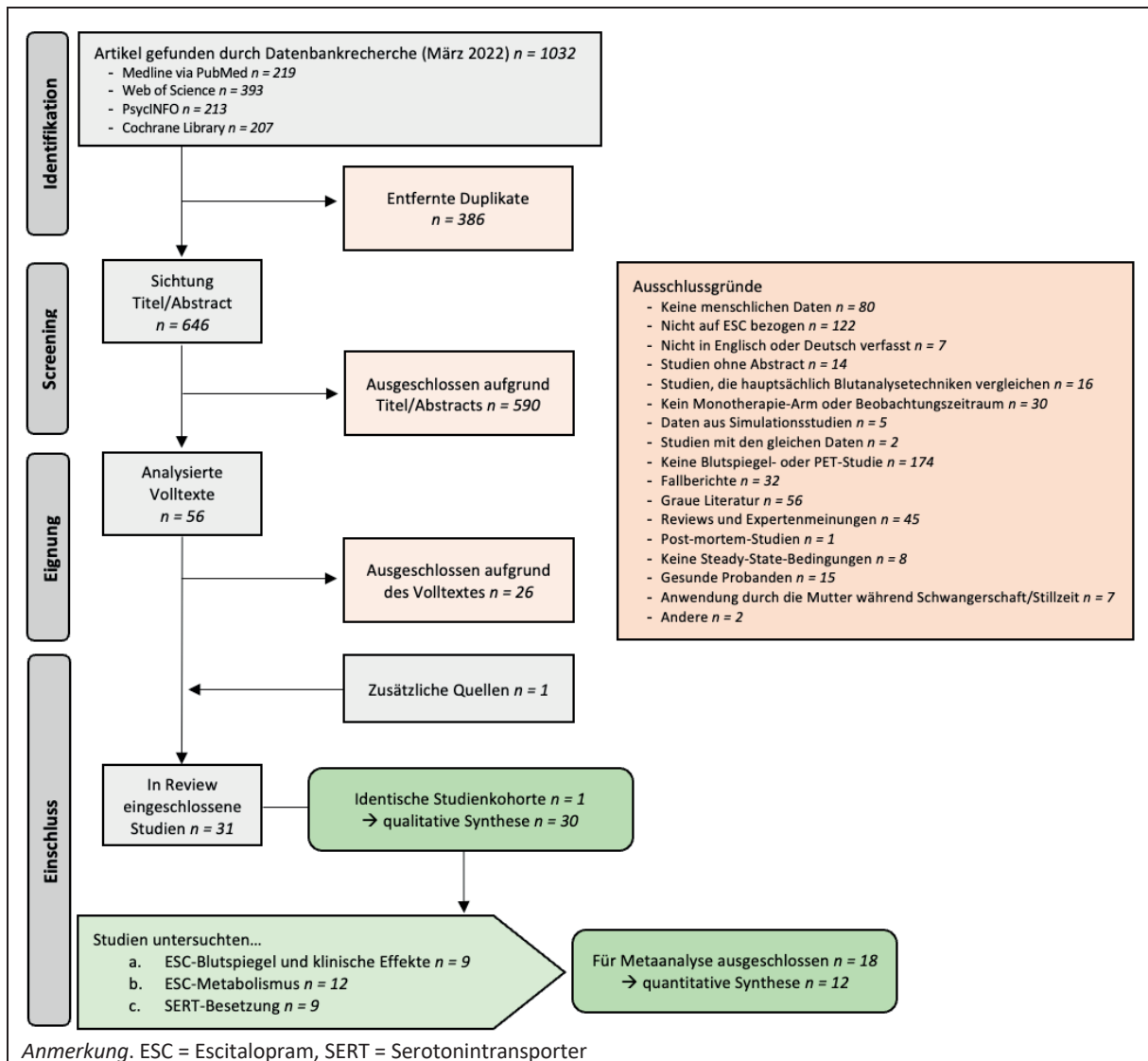


Abbildung 1. Flussdiagramm (PRISMA) zur Darstellung der Literatursuche und Studienselektion (In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Abbildung 1)

4.1.2 Qualitätsbewertung

Der Großteil der Untersuchungen sind Kohortenstudien (n = 12), gefolgt von Studien mit Querschnittsdesign (n = 11) und randomisierten kontrollierten Studien (n = 7). Es wurden keine Fall-Kontroll-Studien identifiziert. Für alle Studien wurden für den entsprechenden Studientyp spezifische Qualitätsbewertungen durchgeführt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials je Studie ist in Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8 und Abbildung 2 einzeln dargestellt. Mit einem Bereich von 3 bis 10 Punkten von insgesamt 10 möglichen Punkten waren die Kohortenstudien in ihrer methodischen Qualität sehr unterschiedlich. Der Bereich der erreichten Punktzahl bei der Bewertung der Querschnittstudien liegt bei 4 bis 7 von insgesamt 8 möglichen Punkten. Der Großteil der randomisierten kontrollierten Studien besitzt ein hohes Verzerrungspotential, eine Studie besitzt ein unklares Risiko.

Tabelle 6. Qualitätsbewertung für Kohortenstudien

(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S5)

Studie	Auswahl der Stichprobe (Max. 4 P)				Vergleichbarkeit (Max. 2 P)	Ergebnis (Max. 3 P)				Punktzahl gesamt (x/10)
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	
Florio et al., 2017	X	-	-	X	--	X	X	X	-	5/10
Ji et al., 2014	X	X	-	X	XX	-	X	-	-	6/10
Kuo et al., 2013	X	-	X	X	X-	X	X	X	X	8/10
Steen et al., 2015	-	X	-	-	XX	X	-	-	X	5/10
Yasui-Furukori et al., 2016	-	-	X	X	X-	-	X	X	X	6/10
Jukić et al., 2018	-	-	-	-	-X	-	X	-	X	3/10
Reis et al., 2007	X	-	-	-	XX	X	-	X	X	6/10
Arakawa et al., 2016	-	X	X	X	X-	X	X	X	X	8/10
Hjorth et al., 2021	X	X	X	X	XX	X	X	X	X	10/10
Kim et al., 2017	-	X	X	X	XX	X	X	X	X	9/10
Lanzenberger et al., 2012	X	X	X	X	XX	X	X	X	X	10/10
Rominger et al., 2015	X	-	X	X	--	-	X	X	X	6/10

Anmerkungen. X = ausreichend, - = unzureichend, ? = unklar

Tabelle 7. Qualitätsbewertung für Querschnittstudien

(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S6)

Studie	Auswahl der Stichprobe (Max. 4 P):				Vergleichbarkeit (Max. 2 P):	Ergebnis (Max. 2 P)		Punktzahl gesamt (x/8)
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	
Lloret-Linares et al., 2018	X	-	X	X	--	-	X	4/8
Bråten et al., 2021	-	X	-	-	X-	X	X	4/8
Reis et al., 2009	X	-	-	-	XX	X	X	5/8
Rudberg et al., 2006	-	-	X	-	XX	X	X	5/8
Rudberg et al., 2008	-	-	X	-	XX	X	X	5/8
Scherf-Clavel et al., 2019	X	-	X	-	XX	X	X	6/8
Tsuchimine et al., 2018	X	-	X	X	XX	X	X	7/8
Unterecker et al., 2011	X	-	-	-	XX	X	X	5/8
Unterecker et al., 2013	X	-	-	-	XX	X	X	5/8
Waade et al., 2014	-	-	-	X	XX	X	X	5/8
Warrings et al., 2020	X	-	-	-	X-	X	X	4/8

Anmerkungen. X = ausreichend, - = unzureichend, ? = unklar

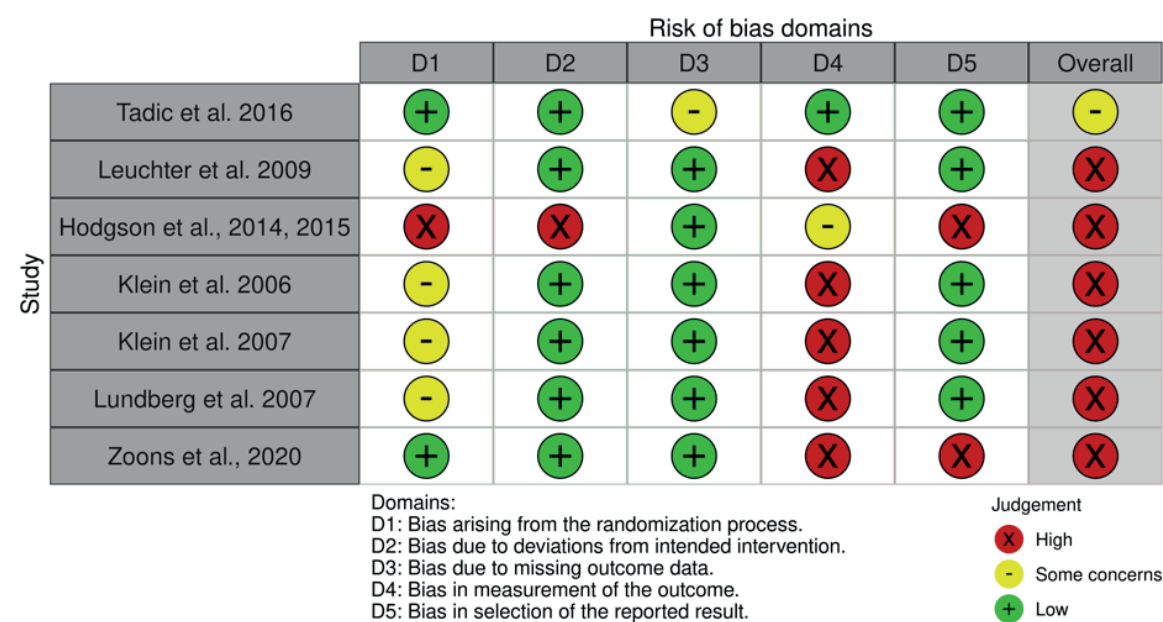
Tabelle 8. Qualitätsbewertung für randomisierte kontrollierte Studien

(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S7)

Studie	RoB aus dem Randomisierungsprozess	RoB aufgrund von Abweichungen von den geplanten Interventionen	RoB aufgrund fehlender Ergebnisdaten	RoB bei der Messung der Ergebnisse	RoB bei Auswahl der berichteten Ergebnisse	RoB der Studie
Tadic et al. 2016	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Unklares Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Unklares Risiko
Leuchter et al. 2009	Unklares Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko
Hodgson et al., 2014, 2015	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Geringes Risiko	Unklares Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko
Klein et al. 2006	Unklares Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko
Klein et al. 2007	Unklares Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko
Lundberg et al. 2007	Unklares Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko
Zoons et al., 2020	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Geringes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko

Anmerkungen. RoB = Risk of Bias

Ampeldiagramm der RCT-Bias-Bewertung



Gewichtete zusammenfassende Darstellung der gesamten Art der Verzerrung, die in RCTs auftritt

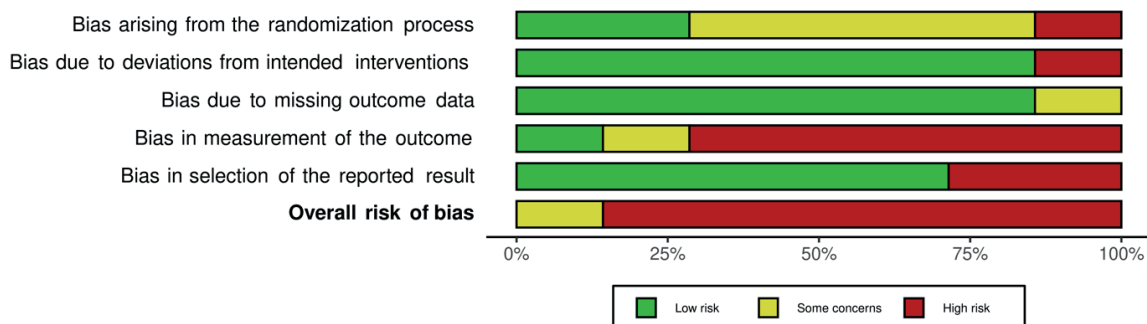


Abbildung 2. Risiko für Bias in randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit dem ROB-2-Tool

(Eichentopf et al., 2022, Abbildung S2)

Zusätzlich wurden alle 30 Studien nach unseren adaptierten allgemeinen Qualitätskriterien für die TDM-Komponenten bewertet (siehe Tabelle 9 und Abbildung 3). Dabei konnte keine Studie alle TDM-Qualitätskriterien erfüllen. Die meisten Studien waren retrospektiver Natur und umfassten diagnostisch (Q2b) eine heterogene Stichprobe. Der Großteil der Studien führte eine qualitativ ausreichende Blutentnahme durch, indem diese unter Steady State Bedingungen (Q6a) stattfand und eine Probenahmezeit (Q6b) angegeben war. Das am häufigsten verfehlte Kriterium war das „Dosierungsdesign“ (Q4) aufgrund von flexiblen Dosierungen bei naturalistischen Studiensettings. Zwar wurden im Großteil der Studien „ausreichend breite Escitalopram-Konzentrationsbereiche“ (Q7b) gewählt, jedoch fanden die Konzentrationsmessungen (Q7a) häufig nur einfach statt. In 14 Studien wurde die „Komedikation“ (Q3) als unzureichend bewertet, meist aufgrund fehlender Informationen. Die Mehrheit der Escitalopram-Konzentrations/Pharmakokinetikstudien wählten Patienten nicht nach psychiatrischen Klassifikationen und dem zugehörigen Klassifikationssystem aus, während dies bei den anderen Studientypen in der Regel der Fall war (Q2a). Die Mehrzahl der eingeschlossenen Neuroimaging-Studien wurden mit gesunden Probanden durchgeführt, weshalb die „Repräsentativität der Stichprobe“ (Q1) nicht gegeben war. Die Hälfte der Konzentrations/Pharmakokinetikstudien trafen die Patientenauswahl (Q1) auf Basis einer Genotyp-Datenbank, weshalb dieses Kriterium als unzureichend bewertet wurde. Im Vergleich dazu haben die meisten Escitalopram-Konzentrations/Wirkungs-Studien Probanden gewählt, die für die durchschnittliche kaukasische Patientenpopulation ausreichend repräsentativ waren. In neun Studien wurde die Analyseverfahren (Q5) als unzureichend bewertet, weil die Beschreibung ungenügend war oder eine validierte Analyseverfahren fehlte.

Tabelle 9. Qualitätsbewertung der TDM-Komponenten für alle Studien
(Eichentopf et al., 2022, Tabelle S4)

Konzentration/Effekt Studien									
Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	TDM Score (X/10)	Kommentar Metaanalyse
<i>Hodgson et al., 2014</i>	X	XX	-	-	X	XX	-X	7/10	I
<i>Hodgson et al., 2015</i>	X	XX	-	-	X	XX	-X	7/10	E: gleiches Studienkollektiv
<i>Leuchter et al., 2009</i>	X	XX	X	X	-	-X	-?	6/10	I
<i>Tadić et al., 2016</i>	X	XX	X	-	X	XX	X-	8/10	I
<i>Florio et al., 2017</i>	X	XX	X	-	X	XX	XX	9/10	I
<i>Ji et al., 2014</i>	X	X?	X	-	X	X?	XX	7/10	E: fehlende Daten
<i>Kuo et al., 2013</i>	X	XX	X	-	X	XX	XX	9/10	I
<i>Steen et al., 2015</i>	-	-X	-	-	-	X?	-X	3/10	E: Aufgrund Diagnose/ESC-Indikation
<i>Yasui-Furukori et al., 2016</i>	-	X?	X	X	X	XX	-X	7/10	E: Aufgrund Diagnose/ESC-Indikation
<i>Lloret-Linares et al., 2018</i>	X	X-	-	-	-	XX	-X	5/10	E: fehlende Daten
Escitalopram Metabolismus Studien									
Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	TDM Score (X/10)	Kommentar Metaanalyse
<i>Jukić et al., 2018</i>	-	--	-	-	-	XX	-X	3/10	E: fehlende Daten
<i>Reis et al., 2007</i>	X	--	-	-	X	XX	-X	5/10	I
<i>Bråten et al., 2021</i>	-	--	X	-	X	XX	XX	6/10	E: fehlende Daten
<i>Reis et al., 2009</i>	X	--	-	-	X	-X	-X	4/10	I
<i>Rudberg et al., 2006</i>	-	--	X	-	X	XX	-X	5/10	E: fehlende Daten
<i>Rudberg et al., 2008</i>	-	--	X	-	X	XX	XX	6/10	E: Genotyp-Studie
<i>Scherf-Clavel et al., 2019</i>	X	--	X	-	X	XX	-X	6/10	I
<i>Tsuchimine et al., 2018</i>	-	XX	X	-	X	XX	-X	7/10	E: Genotyp-Studie
<i>Unterecker et al., 2011</i>	X	--	-	-	X	XX	-X	5/10	I
<i>Unterecker et al., 2013</i>	X	--	-	-	X	XX	-X	5/10	I
<i>Waade et al., 2014</i>	-	--	-	-	X	XX	-X	4/10	E: Genotyp-Studie
<i>Warrings et al., 2020</i>	X	--	-	-	X	XX	-X	5/10	I
Neuroimaging Studien									
Studie	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	TDM Score (X/10)	Kommentar Metaanalyse
<i>Klein et al., 2007</i>	-	X-	-	X	-	XX	XX	6/10	E: gesunde Probanden
<i>Klein et al., 2006</i>	-	X-	-	-	-	-X	XX	4/10	E: gesunde Probanden
<i>Lundberg et al., 2007</i>	-	--	X	-	X	-X	X-	4/10	E: gesunde Probanden
<i>Zoons et al., 2020</i>	-	XX	-	X	X	X-	XX	7/10	E: Aufgrund Diagnose/ESC-Indikation
<i>Arakawa et al., 2016</i>	-	--	X	-	X	-X	XX	5/10	E: gesunde Probanden
<i>Hjorth et al., 2021</i>	X	XX	?	X	?	X?	--	5/10	E: fehlende Daten
<i>Kim et al., 2017</i>	-	X-	X	-	X	-X	XX	6/10	E: gesunde Probanden
<i>Langenberger et al., 2012</i>	X	XX	X	X	?	XX	XX	9/10	E: Probenentnahme im Spitzenspiegel
<i>Rominger et al., 2015</i>	X	XX	X	-	-	X-	-X	6/10	I

Anmerkungen. X = ausreichend, - = unzureichend, ? = unklar; I = inkludiert, E = exkludiert, ESC = Escitalopram

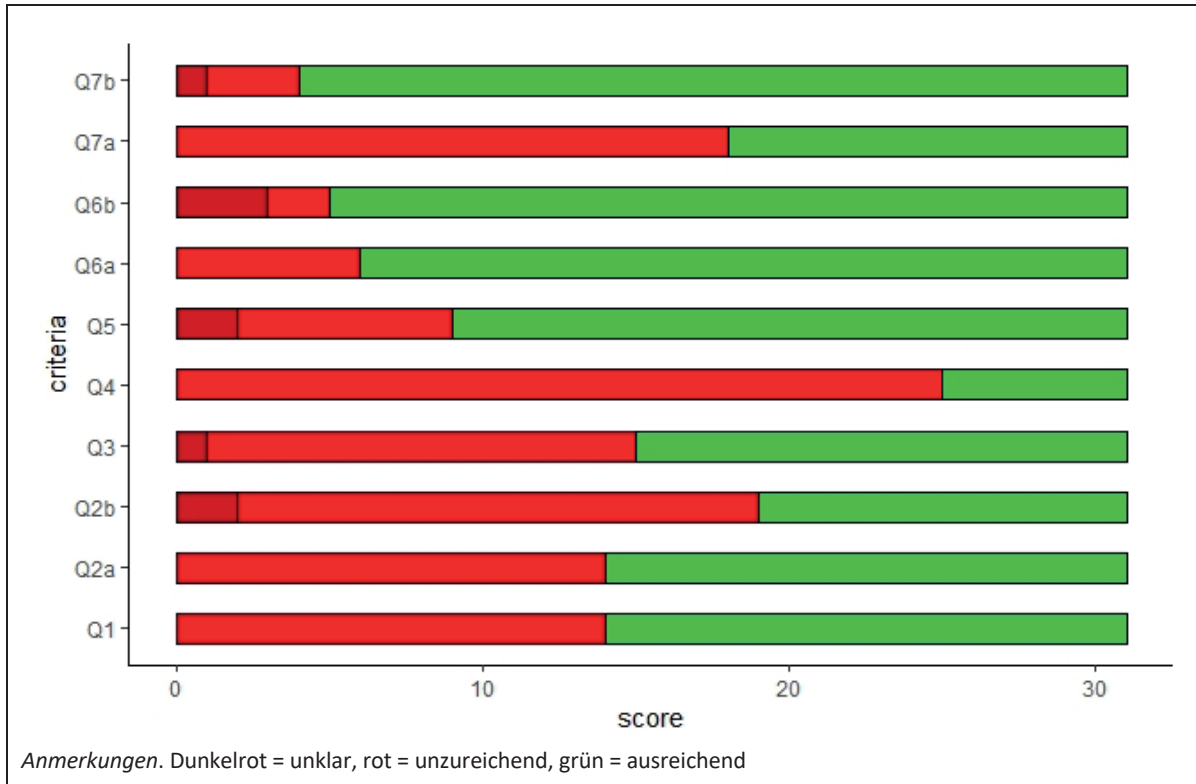


Abbildung 3. Ergebnisse der Qualitätsbewertung für die TDM-Komponenten (Eichentopf et al., 2022, Abbildung S1)

4.1.3 Dosis/Konzentrations-Beziehung

Eine lineare Meta-Regressionsanalyse in 12 Studien zeigte, dass die mittleren Escitalopram-Dosierungen nicht mit den mittleren Blutspiegeln korrelierten ($p = 0,07$) (Bråten et al., 2021; Jukić et al., 2018; Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Rudberg et al., 2006; Rudberg et al., 2008; Scherf-Clavel et al., 2019; Tsuchimine et al., 2018; Unterecker et al., 2011; Unterecker et al., 2013; Waade et al., 2014; Warrings et al., 2020). Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse von vier naturalistischen Einzelstudien eine lineare Korrelation zwischen Escitalopram-Dosis und Blutspiegeln bei Probanden mit einem breiten diagnostischen Spektrum (Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Scherf-Clavel et al., 2019; Warrings et al., 2020). Die mittleren C/D-Quotienten in diesen vier Studien lagen zwischen 1,09 und 2,47 (ng/ml)/(mg/Tag) (Tabelle 10), was zu erwarteten Escitalopram-Blutspiegeln in einem Bereich von 11-49 ng/ml bei empfohlenen Tagesdosierungen (10-20 mg/Tag) führt. Die erwarteten Escitalopram-Blutspiegel bei empfohlenen Dosierungen auf Grundlage der C/D-Quotienten der AGNP-Konsensus-Leitlinien liegen mit 11-21 ng/ml in einem niedrigeren Bereich (Hiemke et al., 2018).

Tabelle 10. Erwartete ESC-Konzentration auf Grundlage der kombinierten mittleren C/D-Quotienten
(In Anlehnung an Eichtopf et al., 2022, Tabelle 4)

Studie	Referenzgruppe	Dx	n	mittlerer C/D*	kombinierter mittlerer C/D *	erwartete ESC-Konzentration [ng/ml] bei...				
						5 mg/ Tag	10 mg/ Tag	15 mg/ Tag	20 mg/ Tag	25 mg/ Tag
<i>Reis et al., 2007</i>	somatisch nicht gesund	mDx	45	1,67	1,23	6	12	18	25	31
	somatisch gesund		89	1,00						
<i>Reis et al., 2009</i>	10 mg Dosierung	mDx	1470	1,14	1,09	5	11	16	22	27
	20 mg Dosierung		883	1,00						
<i>Scherf-Clavel et al., 2019</i>	Raucher	mDx	36	1,69	2,22	11	22	33	44	56
	Nichtraucher		88	2,44						
<i>Warrings et al., 2020</i>	stationäre + ambulante Patienten	mDx	104	2,47	2,47	12	25	37	49	62
<i>AGNP-Konsensus-Leitlinien, 2018</i>	männlich + weiblich, somatisch gesund	mDx	NA		1,05	5	11	16	21	26

Anmerkungen. Dx = Diagnose, mDx = multiple psychiatrische Diagnosen, NA = nicht angegeben, * [ng/mL/mg/Tag], grau hinterlegt = bei empfohlenen Tagesdosierungen laut Fachinformation

4.1.4 Beziehung zwischen Escitalopram-Konzentration und Wirksamkeit

In acht Studien wurden psychiatrische Bewertungsskalen angewendet, um den Schweregrad der Erkrankung zu quantifizieren. Dazu gehörten zwei offene, randomisierte kontrollierte Studien, eine beobachterblinde, randomisierte kontrollierte Studie, vier prospektive Kohortenstudien und eine Querschnittsstudie. In zwei dieser Studien wurden psychiatrische Bewertungsskalen zwar verwendet, jedoch berichteten oder untersuchten diese keine Beziehung zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und therapeutischer Wirkung (Ji et al., 2014; Lloret-Linares et al., 2018). Von den sechs verbleibenden Studien (siehe Tabelle 11) konnten vier keine Beziehung zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und antidepressivem Ansprechen finden (Kuo et al., 2013; Leuchter et al., 2009; Steen et al., 2015; Tadić et al., 2016). Im Gegensatz dazu wurde in zwei Studien mit mäßigem (Florio et al., 2017) und hohem (Hodgson et al., 2014) Verzerrungsrisiko ein entsprechender Zusammenhang festgestellt. Das primäre Ergebnis der prospektiven Kohortenstudie von Florio und Kollergen war eine positive Korrelation der HAMD-21-Skala mit den Escitalopram-Blutspiegeln nach dreimonatiger Behandlung mit konstanter Dosierung (TDM-Score 9/10, ST-Score 5/10) (Florio et al., 2017). Hier berichteten die Autoren von einer quadratischen Konzentrations-Wirkungsbeziehung mit optimaler antidepressiver Wirksamkeit bei Escitalopram-Blutspiegeln zwischen 20-40 ng/ml. Die zweite Studie von Hodgson und Kollegen fand eine negative lineare Beziehung zwischen den durch CYP2C19-Genotypen definierten Escitalopram-Blutspiegelgruppen und antidepressivem Ansprechen (MADRS-Score) bei hohen Escitalopram-Blutspiegeln (TDM-Score 7/10, hohes Risiko) (Hodgson et al., 2014). Sobald jedoch die Escitalopram-Dosierung als Kovariate in die Analyse aufgenommen wurde, verschwand dieser signifikante Zusammenhang zwischen Ansprechen auf die Escitalopram-Behandlung und Blutspiegeln (Hodgson et al., 2014). Systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen zum Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und therapeutischem Ansprechen waren nicht verfügbar. Zusammenfassend wird daher die Evidenzstärke für den Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutkonzentration und therapeutischem Ansprechen als „niedrig“ (Level C) eingestuft.

Tabelle 11. Studien zur Untersuchung klinischer Effekte bei der Escitalopram-Behandlung
(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle 1)

Studie*	Studiendesign und Stichprobe	PD Komed.**	ST Score	TDM Score	BL/AD Wirkung Beziehung	BL/UAW-Beziehung	Kommentar
Florio et al., 2017	KS mit flexiblen Dosen (\bar{X} = 15 mg/Tag), DD, n = 70	nein	5/10	9/10	⊕ (HAMD-21A)	N/A	Fokus auf BL/AD Effekt Beziehung
Hodgson et al., 2014; 2015	RCT mit flexiblen Dosen (\bar{X} = 16 mg/d), du, n = 266 (2014), 340 (2015)	nein	hohes Risiko	8/10	⊖/∅ bei hohen BL/bei dosiskorrigierten BL (MADRS)	⊕ Mundtrockenheit (ASEC)	Fokus auf Genotypisierung
Yasui-Furukori et al., 2016	KS mit fixen Dosen (\bar{X} = 5 mg/d), ADS, n = 25	nein	6/10	7/10	N/A	⊕ Vorhandensein eines ADS (DESS)	Studie hat keinen Wert für TRR (ADS wurde untersucht)
Kuo et al., 2013	KS mit flexiblen Dosen (\bar{X} = 10 mg/d), DD, n = 158	nein	8/10	9/10	∅ (HAM-D, HAM-A, CGI-S, CGI-I)	(⊕/⊖) Korrelation: metabolische Verhältnisse & spez. UAWs Mundtrockenheit, Müdigkeit, Übelkeit (TESS)	Fokus auf Genotypisierung. Korrelation zwischen CYP1A2-SNPs und UAWs. Keine direkte Korrelation von UAW mit BL.
Tadić et al., 2016	RCT mit fixen Dosen (\bar{X} = 19 mg/d), DD, n = 889	nein	unklare s Risiko	8/10	∅ (HAMD-17)	∅ (UAW-Frequenz)	
Leuchter et al., 2009	RCT mit fixen Dosen (\bar{X} = 10 mg/d), DD, n = 73	nein	hohes Risiko	6/10	∅ (HAMD-17)	N/A	

Anmerkungen. PD Komed. = Begleitende Psychopharmaka mit antidepressiver Wirkung, ST = studentenspezifisch, TDM = therapeutisches Drug Monitoring, AD = antidepressiv, RCT = randomized controlled trial, KS = Kohortenstudie, \bar{X} = Mittelwert, N/A = nicht verfügbar, ∅ = nicht gefunden, ⊕ = positive Korrelation, ⊖ = negative Korrelation, BL = Blutspiegel, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, TRR = therapeutischer Referenzbereich, DD = Major Depression, UD = unipolare Depression, ADS = Antidepressiva-Absetzsyndrom, n = Probanden (mit ESC behandelt)
*Studien sortiert nach Relevanz. Nicht aufgeführt sind Studien, die klinische Effekte nicht gefunden oder berichtet haben. **Benzodiazepine ausgenommen.

4.1.5 Beziehung zwischen Escitalopram-Konzentration und Nebenwirkung

Zwei prospektive Kohortenstudien, zwei randomisierte kontrollierte Studien und eine Querschnittsstudie bewerteten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) während einer Escitalopram-Behandlung (Tabelle 11). Da eine Studie speziell das Absetzen von Escitalopram untersuchte, wurde diese von der quantitativen Analyse ausgeschlossen (Yasui-Furukori et al., 2016). Von den verbleibenden vier Studien konnte eine Studie mit hohem Verzerrungsrisiko (TDM-Score 8/10, ST-Score hohes Risiko) eine Korrelation zwischen Mundtrockenheit und steigendem Escitalopram-Blutspiegel nach achtwöchiger Therapie finden (Hodgson et al., 2015). Zusätzlich wurden signifikante Assoziationen zwischen dem Auftreten von Durchfall und der Metabolite-to-Parent-Ratio sowie zwischen Schwindel und der Konzentration des Metaboliten Desmethylcitalopram beobachtet. In dieser Studie sagte der Wert der Escitalopram-Blutspiegel jedoch nicht die Gesamtzahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen voraus. Auch Kuo und Kollegen zeigten eine Korrelation zwischen metabolischen Verhältnissen und den Nebenwirkungen Mundtrockenheit, Müdigkeit und Übelkeit (Kuo et al., 2013). Eine Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Escitalopram-Blutspiegel nachweisen (Tadić et al.,

2016). In einer Studie wurden zwar die Escitalopram-Blutspiegel und die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen untersucht, jedoch wurde kein Zusammenhang beobachtet (Lloret-Linares et al., 2018). Insgesamt ist die Evidenz für den Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutspiegel und Nebenwirkung gering bis nicht vorhanden (Level C „niedrig“ für die Nebenwirkung Mundtrockenheit).

4.1.6 Populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich für Escitalopram

Von 30 Studien konnten 12 Studien in die quantitative Synthese einbezogen werden (siehe Tabelle 12) (Florio et al., 2017; Hodgson et al., 2014; Kuo et al., 2013; Leuchter et al., 2009; Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Rominger et al., 2015; Scherf-Clavel et al., 2019; Tadić et al., 2016; Unterecker et al., 2011; Unterecker et al., 2013; Warrings et al., 2020). 18 Studien wurden ausgeschlossen aufgrund von (i) Absetzen des Antidepressivums, (ii) einer anderen Diagnose als Depression, (iii) unzureichenden Datenberichten, (iv) Patienten aus Genotyp-Datenbanken oder Genotyp-Studien, (v) einer gesunden Stichprobenkohorte oder (vi) Probenahme im Spitzenspiegel. Über 12 Studien hinweg führte eine mittlere orale Dosierung von 16 mg am Tag zu einem mittleren Escitalopram-Blutspiegel von 31 [27, 36] ng/ml ($n = 5031$, $Q = 580,3$, $p < 0,0001$, $I^2 = 97,6 \%$, $T^2 = 57,7$) ($p \leq 0,05$, 95 % Konfidenzintervall, Abbildung 4).

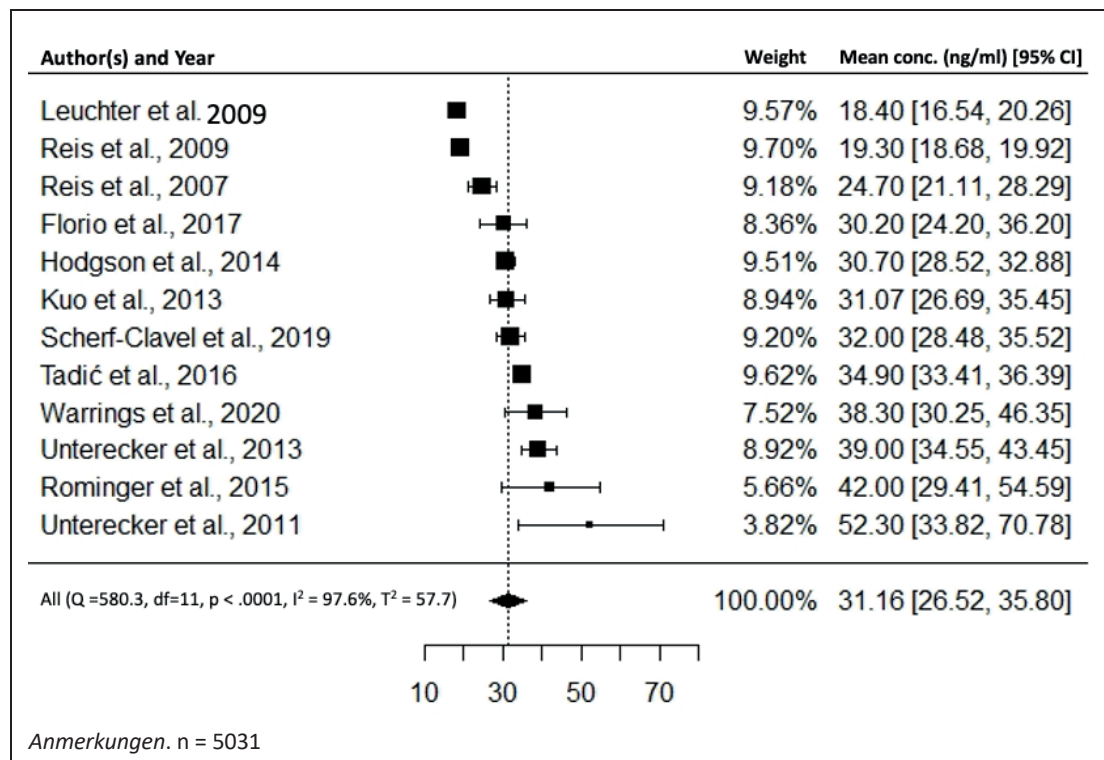


Abbildung 4. Kombinierte mittlere Escitalopram-Konzentrationen aus 12 Studien (Eichentopf et al., 2022, Abbildung 2)

Die Subgruppenanalyse konnte mit drei vordefinierten Qualitätsbewertungskriterien durchgeführt werden, da mindestens drei Studien pro Subgruppe vorlagen. Eine Subgruppenanalyse für das „Dosisdesign“ konnte aufgrund der unzureichenden Anzahl von Studien nicht durchgeführt werden. Subgruppenvergleiche für die "Diagnose Depression", "psychiatrische Komedikation" und "CYP-interferierende Komedikation" ergaben keine signifikant unterschiedlichen mittleren Escitalopram-Blutspiegel zwischen den Gruppen.

Sieben Studien (Florio et al., 2017; Kuo et al., 2013; Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Scherf-Clavel et al., 2019; Tadić et al., 2016; Warrings et al., 2020) gaben Median- und Interquartilsblutspiegel der Gesamtstichprobe an. Der kombinierte mediane Escitalopram-Blutspiegel basierend auf diesen Studien betrug 23,7 ng/ml mit einem Interquartilsbereich von 15-39 ng/ml ($n = 4295$, $Q = 434,1$, $p < 0,0001$, $I^2 = 96,6\%$, $T^2 = 37,0$), siehe Abbildung 5. Lediglich zwei Studien berichteten über Median- und Interquartilsblutspiegel von Respondern (Florio et al., 2017; Tadić et al., 2016), welche mit einer oralen Verabreichung von Escitalopram in flexibler Dosierung behandelt wurden. Die Interquartilsbereiche (Median) der Responder lagen bei 21-44 (29) ng/ml ($N = 360$) (Tadić et al., 2016) bzw. 24-54 (36) ng/ml ($N = 34$) (Florio et al., 2017). Der kombinierte Interquartilsabstand der Responder lag zwischen 21 - 45 ng/ml.

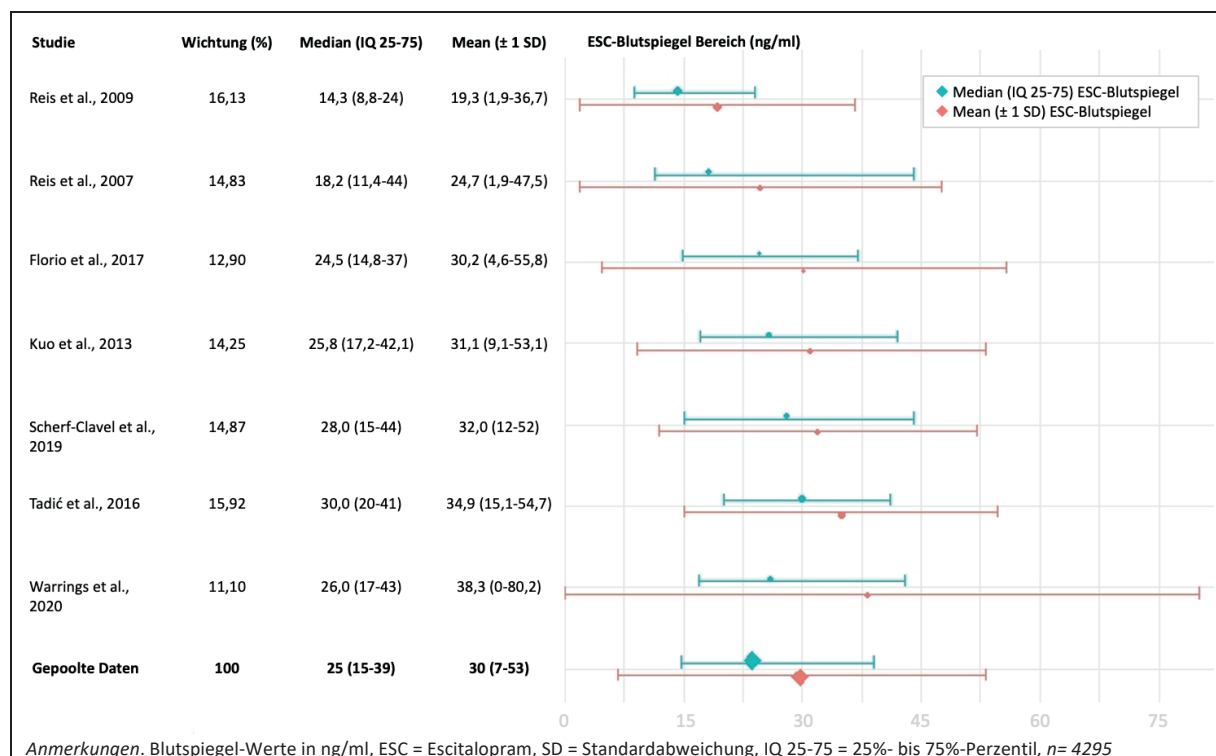


Abbildung 5. Kombinierte mittlere \pm SD und interquartile Escitalopram-Blutspiegel (7 Studien)
(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Abbildung 3)

Tabelle 12. ESC-Blutspiegel im Steady State aus 12 Studien mit repräsentativer Stichprobe (Q1)

(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle S8)

Studie	Indikation	Komedikation (psychiatrisch inkl.)	Dosierung	Talspiegel	mittleres Alter	n (ESC) (männlich in %)	Wichtung (%) A, B	mittlere Dosis ± SD (mg/d)	ESC-Blutspiegel (ng/mL)			Kommentar
									Mean ± SD	Median	IQR	
<i>Hodgson et al., 2014</i>	UD	J	flexibel	J	42	266	A 9,51	16 ± 6	31 ± 18	N/A	N/A	Ambulante Patienten
<i>Leuchter et al. - Responder</i>	DD	N	fix	N/A	43 43	73 (34) 38	A 9,57	10 N/A	18 ± 8 18 ± 8	N/A N/A	N/A N/A	Stationäre und ambulante Patienten, nicht akut, BL- Einheit = N/A ROC-Schwelle: 58,6
<i>Tadić et al., 2016 -Responder (50%)</i>	DD	N	flexibel	J	41** 42**	679 360	A 9,62 B 15,92	19 ± 2 19 ± 2	35 ± 20 34 ± 21	30 29	20 - 41 21 - 44	Stationäre Patienten, nach Behandlungswoche 4, frühe ESC-Non-Responder wurden ausgeschlossen (2 w)
<i>Florio et al., 2017 - Responder</i>	DD	N	flexibel	J	46	70 34	A 8,36 B 12,9	15 ± 5 18 ± 6	30 ± 26 43 ± 30	25** 36**	15 - 37** 24 - 54**	Ambulante Patienten HAMD-21-Verbesserung ≥ 50 % nach 3 Monaten
<i>Kuo et al., 2013</i>	DD	N	flexibel	N	N/A	97	A 8,94 B 14,25	11 ± 4	31 ± 22*	26***	17 - 42***	Ambulante Patienten, Probenahme 12–20 h nach letzter Dosis
<i>Rominger et al., 2015</i>	DD	N	flexibel	VN	44	19 (42)	A 5,66	14 ± 5	42 ± 28	N/A	N/A	PET-Studie, Probenentnahmezeit = N/A
<i>Reis et al., 2007</i>	mDx	J	flexibel	N	50	155	A 9,18 B 14,83	18 ± 9	25 ± 23*	18*	11 - 44*	Probenentnahme 10-30 h nach Medikamenteneinnahme
<i>Reis et al., 2009</i>	mDx	J	flexibel	VJ	44	3066 (27)	A 9,7 B 16,13	15 ± 7	19 ± 17*	14*	9 - 24*	Talspiegel nicht bestätigt
<i>Scherf-Clavel et al., 2019</i>	mDx	J	flexibel	J	50	124 (31)	A 9,2 B 14,87	16 ± 7	32 ± 20	28	15 - 44	Stationäre und ambulante Patienten
<i>Unterecker et al., 2011</i>	mDx	J	flexibel	J	53	19 (32)	A 3,82	20 ± 8	52 ± 41	N/A	N/A	
<i>Unterecker et al., 2013</i>	mDx	J	flexibel	J	48	359 (39)	A 8,92	17 ± 8	39 ± 43	N/A	N/A	
<i>Warrings et al., 2020</i>	mDx	J	flexibel	J	52	104 (43)	A 7,52 B 11,1	17 ± 9	38 ± 42	26	17 - 43	Stationäre und ambulante Patienten
Gepoolte Daten					42	A 5031 B 4295	A 100 B 100	A 16 ± 5 B 16 ± 6	A 31 ± 24 B 30 ± 23	B 25	B 15 - 39	

Anmerkungen. A = bezogen auf verfügbare mittlere Blutspiegel-Werte, B = bezogen auf verfügbare mediane Blutspiegel-Werte, n = Stichprobengröße, IQR = Interquartilsabstand (25%- bis 75%-Perzentil), UD = unipolare Depression, DD = depressive Störung, mDx = multiple psychiatrische Diagnosen, J = Ja, N = Nein, VJ = vermutlich ja, VN = vermutlich nein, N/A = nicht angegeben, BL = Blutspiegel, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, ROC = Receiver-Operating-Characteristic.

* umgerechnet aus Originaldaten (nM in ng/ml (Umrechnungsfaktor: 3,08)), ** Der Autor hat zur Berechnung zusätzliche Informationen zur Verfügung gestellt.

4.1.7 ROC-Analyse (Responder/Non-Responder)

Unter Verwendung der Originaldaten der Studie von Florio und Kollegen berechneten wir mithilfe der ROC-Analyse einen Schwellenwert für den Escitalopram-Blutspiegel, welcher Responder von Non-Respondern nach dreimonatiger Escitalopram-Behandlung mit konstanter Dosierung unterscheidet (Florio et al., 2017). Die ROC-Kurve (AUC 0,817) zeigte eine Schwellenkonzentration von 20,5 ng/ml ($p < 0,05$), siehe Abbildung 6.

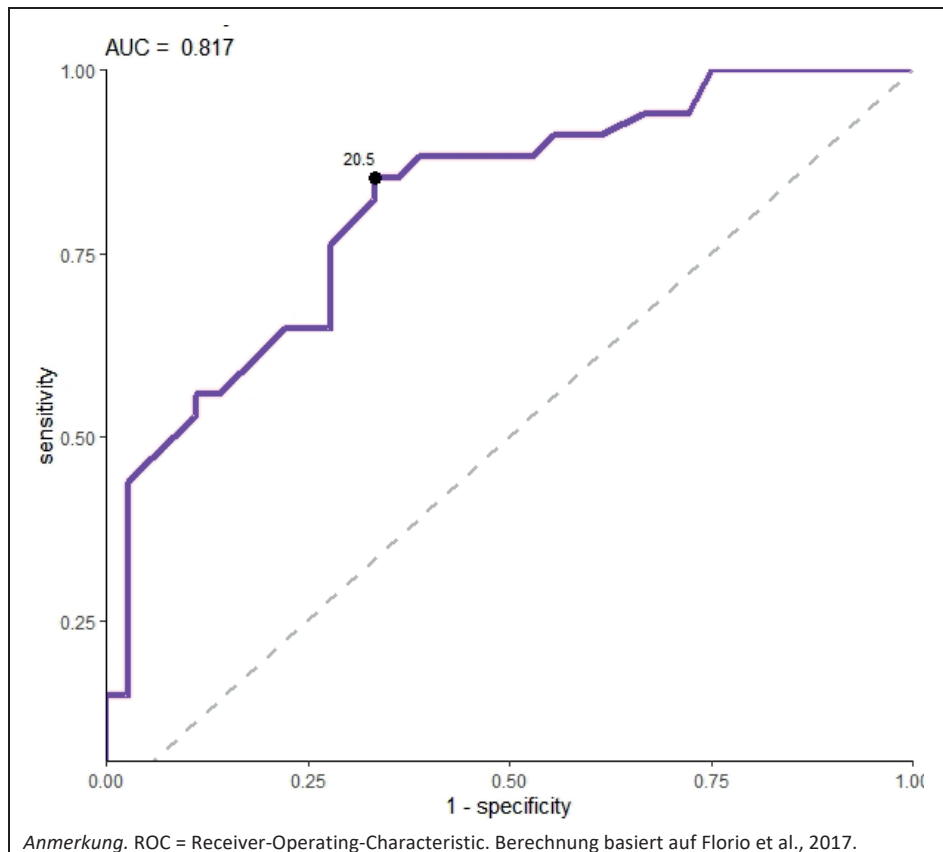


Abbildung 6. ROC-Kurve von 70 Patienten mit Major Depression (Eichentopf et al., 2022, Abbildung S3)

4.1.8 Escitalopram-Blutspiegel/Serotonintransporter-Belegung

Neun Studien untersuchten Escitalopram-Blutspiegel in Bezug auf die SERT-Belegung im menschlichen Gehirn (Arakawa et al., 2016; Hjorth et al., 2021; Kim et al., 2017; Klein et al., 2006; Klein et al., 2007; Lanzenberger et al., 2012; Lundberg et al., 2007; Rominger et al., 2015; Zoons et al., 2020). Davon waren fünf prospektive Kohortenstudien und vier randomisierte, kontrollierte Studien. Vier SPECT-Studien wiesen methodische Einschränkungen auf (Verwendung unselektiver Radiotracer) und konnten somit nicht weiter berücksichtigt werden (Klein et al., 2006; Klein et al., 2007; Rominger et al., 2015; Zoons et al., 2020). Die verbleibenden fünf PET-Studien legen nahe, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der SERT-Belegung und sowohl der Escitalopram-Dosierung als auch der Blutspiegel gibt. Zwei PET-Studien hatten keinen unterstützenden Wert für eine untere

Schwelle des therapeutischen Referenzbereichs, da sie keine EC₅₀- oder EC₈₀-Werte berichteten (Hjorth et al., 2021; Lundberg et al., 2007). Zwei der drei verbleibenden Studien verwendeten Einzeldosierungen bei gesunden Probanden (Arakawa et al., 2016; Kim et al., 2017). Nur in einer Studie wurden Steady-State-Blutspiegel von Escitalopram bei Patienten mit Depressionen untersucht (Lanzenberger et al., 2012). Frühere Arbeiten deuten darauf hin, dass der EC₈₀-Wert mit dem Einsetzen einer antidepressiven Wirkung zusammenhängt (Meyer et al., 2004). Trotz unterschiedlicher Dosierungen und Stichproben stimmen die geschätzten EC₈₀-Werte aus den drei oben genannten PET-Studien recht gut mit einem Bereich zwischen 16-18 ng/ml überein (Tabelle 13) (Arakawa et al., 2016; Kim et al., 2017; Lanzenberger et al., 2012). In einer der Neuroimaging-Studien konnte kein Zusammenhang zwischen SERT-Belegung und klinischen Effekten (Therapieansprechen) nach dreiwöchiger Escitalopram-Verabreichung nachgewiesen werden (Lanzenberger et al., 2012).

Tabelle 13. EC₈₀-Werte von Neuroimaging-Studien

(In Anlehnung an Eichentopf et al., 2022, Tabelle 2)

Studie	n (männlich in %)	mittleres Alter ± SD (Jahre)	Indikation	Land	Steady State	EC ₈₀ (ng/ml)	Hirnregion
Arakawa et al., 2016	16 (50)	29 ± 5	gesund	Japan	Nein	16,0	Thalamus
Kim et al., 2017	12 (100)	23 ± 3	gesund	Korea	Nein	17,2*; 11,6*	Putamen, NRD
Lanzenberger et al., 2012	10 (40)	42 ± 8	DD	Österreich	Ja	17,5**	Thalamus

Anmerkungen. n = Stichprobengröße, SD = Standardabweichung, NRD = Nucleus raphe dorsalis, DD = depressive Störung, EC₈₀ = 80% effektive Konzentration.

* SPECT Studie (semiquantitativ); ** Daten abgeleitet von Baldinger et al., 2014.

4.1.9 Vorschlag für einen therapeutischen Referenzbereich für Escitalopram

Tabelle 14 und Abbildung 7 zeigen die Ergebnisse des Suchprozesses nach einem neuen therapeutischen Referenzbereich für Escitalopram. Zunächst wurden die erwarteten Escitalopram-Blutspiegel basierend auf den C/D-Quotienten bei den empfohlenen Tagesdosierungen (10–20 mg/Tag) berechnet. Diese liegen im Bereich von 11-49 ng/ml. Der Quartilsabstand (25–75 %) von Respondern und Non-Respondern in sieben Studien (n = 4.295) beträgt 15-39 ng/ml (Talspiegel 24 h nach Escitalopram-Einnahme). Während für die Gesamtprobe (12 Studien, n = 5.031) ein ähnlicher Interquartilsbereich ermittelt wurde (15–37 ng/ml), liegt der Quartilsabstand der Responder (2 Studien, n = 394) mit 21–45 ng/ml etwas höher. Das untere Niveau des neuen therapeutischen Referenzbereichs wird aufgrund des 25%-Perzentils (*Responder*: 21 ng/ml, 2 Studien bzw. *Responder + Non-Responder*: 15 ng/ml, 7 Studien) und der ROC-Analyse (*Responder/Non-Responder*: 20,5 ng/ml, 1 Studie) aus der quantitativen Datensynthese auf 20 ng/ml geschätzt. Diese Schätzung wird stark durch drei Neuroimaging-Studien unterstützt, deren EC₈₀-Werte im Bereich von 16-18 ng/ml liegen. Für die Schätzung des oberen Schwellenwerts wurde das 75. Quartil von etwa 40 ng/ml herangezogen. Zusammenfassend schlagen wir basierend auf unseren Ergebnissen einen neuen Blutspiegel-

Zielbereich von 20-40 ng/ml für die Überwachung der Escitalopram-Behandlung während der Erhaltungstherapie vor. Insgesamt ist jedoch die Evidenz für eine Blutspiegel/Wirkungs-Beziehung für Escitalopram gering.

Tabelle 14. Referenzbereichssuche

(Eigene Darstellung)

	Studien-Ergebnisse		Vorschlag für neuen Schwellenwert	
Untere Schwelle TRR	1. Min. effektive Dosis (Zulassungsstudien) x C/D 2. ESC-Blutspiegel-Response-Beziehung 3. Populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich: • Arithmetischer Mittelwert – SD • 25%-Perzentil Responder + Non-Responder • 25%-Perzentil Responder 4. ROC-Analyse (Responder/Non-Responder) 5. EC ₈₀ Wert (SERT-Besetzung)	(5 Studien) (6 Studien) (12 Studien) (7 Studien) (2 Studien) (1 Studie) (3 Studien)	11-25 Evidenzgrad C1 nicht normalverteilt 15 21 20,5 16-17,5	20
Obere Schwelle TRR	1. Max. effektive Dosis (Zulassungsstudien) x C/D 2. ESC-Blutspiegel-UAW-Beziehung 3. Populationsbasierter Zielkonzentrationsbereich: • Arithmetischer Mittelwert + SD • 75%-Perzentil Responder + Non-Responder • 75%-Perzentil Responder	(5 Studien) (4 Studien) (12 Studien) (7 Studien) (2 Studien)	21-49 Evidenzgrad C1 nicht normalverteilt 39 45	40

Anmerkungen. Werte in ng/ml, TRR = therapeutischer Referenzbereich, SERT = Serotonintransporter, C/D = Concentration-to-dose, SD = Standardabweichung, EC₈₀ = 80% effektive Konzentration, ESC = Escitalopram, ROC = Receiver-Operating-Characteristic, IQR = Interquartilsabstand (25%- bis 75%-Perzentil).

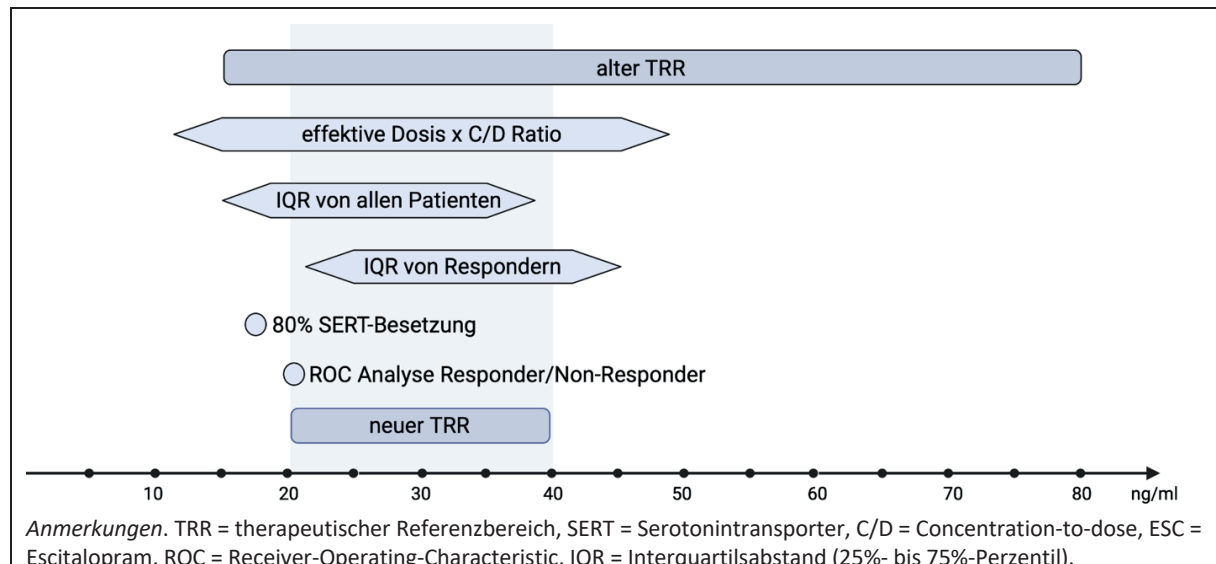


Abbildung 7. Referenzbereichssuche

(Eigene Darstellung)

4.1.10 Einflussfaktoren auf Escitalopram-Blutspiegel

Zwölf Studien berichteten über einen Einfluss möglicher moderierender Faktoren auf die Escitalopram-Blutspiegel (Bråten et al., 2021; Jukić et al., 2018; Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Rudberg et al., 2006; Rudberg et al., 2008; Scherf-Clavel et al., 2019; Tsuchimine et al., 2018; Unterecker et al., 2011; Unterecker et al., 2013; Waade et al., 2014; Warrings et al., 2020). Diese sind in Tabelle 15 aufgeführt. Ein Einflussfaktor gilt als klinisch relevant, sobald zu erwarten ist, dass er eine Veränderung des Escitalopram-Blutspiegels um mehr als 50 % verursacht.

Tabelle 15. Einflussfaktoren auf Escitalopram Blutspiegel
(In Anlehnung an Eichtopf et al., 2022, Tabelle 3)

Studie	CYP2C19 Genotyp	Dosis	Geschlecht	Alter	Körpergewicht	Rauchen	Komedikation
Bråten et al., 2021	⊕ ¹		⊖				
Jukić et al., 2018	⊕ ²						
Reis et al., 2007		⊕ ⁶	⊖	⊕ ¹²	⊖	⊖	⊖ ²¹
Reis et al., 2009		⊕ ⁷	⊕ ⁹	⊕ ¹³			
Rudberg et al., 2006	⊕ ³						
Rudberg et al., 2008	⊕ ⁴						
Scherf-Clavel et al., 2019		⊕ ⁸	⊕ ⁹	⊖ ¹⁴		⊕ ²⁰	
Tsuchimine et al., 2018	⊕ ⁵	⊕ ⁸		⊕ ¹⁵	⊖ ¹⁸		
Unterecker et al., 2011					⊖ ¹⁹		
Unterecker et al., 2013			⊖ ¹⁰	⊖ ¹⁶			
Waade et al., 2014	⊕		⊕ ¹¹	⊕ ¹⁷			
Warrings et al., 2020					⊖		

⊕ = Korrelation gefunden; ⊖ = keine Korrelation gefunden; leer = nicht berichtet; fett (⊕) = klinisch relevant (>50% Einfluss auf ESC BL)

Genotyp (wenn nicht anders angegeben: Verringerung/Erhöhung von ESC BL im Vergleich zu CYP2C19*1/*1 Gruppe):

¹Im Vergleich zur Baseline (keine CYP2C19Null, CYP2C19*17 oder CYP2C:TG Haplotypen): 1x/2x CYP2C:TG -17 %/-25 %; 1x/2x CYP2C19*17 -14 %/-17 %; 1x/2x CYP2C19Null (funktionslose CYP2C19*2, *3 oder *4 Allele) + 47%/+150%.

²CYP2C19*2/*2: +230%; CYP2C19*2/*1: +60%; CYP2C19*2/*17: +40%; CYP2C19*1/*17: -10%; CYP1C19*17/*17: -20%.

³Nicht Dosis-korrigierte ESC BL: CYP2C19*2/*1: +150%.

⁴Dosis-korrigierte ESC BL: CYP2C19*17/*17: -42%; CYP2C19*1/*17: -13%; CYP2C19*17/def (*2 oder *3): + 30%; CYP2C19*1/def: + 90%; CYP2C19def/def: +470%.

⁵Unterschied zwischen den Genotyp-Gruppen bei Dosis-korrigierten ESC Steady-State-BL

Dosis

⁶Dosis-Konzentrations-Linearität

⁷Geringere C/D mit steigender Dosis

⁸ESC BL stieg signifikant mit der Dosis

Geschlecht

⁹ Höhere ESC BL bei Frauen im Vergleich zu Männern

¹⁰ Kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bei der mittleren dosisbereinigten ESC-BL

¹¹+80% höhere C/D bei Frauen im Vergleich zu Männern

Alter

¹²Höheres Alter korreliert mit höheren dosis-normalisierten ESC BL.

¹³+ 91% der ESC BL (Probanden > 65 J) bei 10 mg/d

¹⁴ Lineare Regressionsanalyse: kein Einfluss des Alters (P = 0,301)

¹⁵Analyse der Kovarianz: CYP2C19-Genotypen und Alter korrelieren mit Steady-State-ESC BL

¹⁶ Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten < 60 J und Patienten > 60 J hinsichtlich mittleren dosisbereinigten ESC BL

¹⁷+ 40% C/D bei Patienten > 65 J als bei Patienten < 40 J (nicht signifikant bei CYP2C19 PM, signifikant bei anderen CYP2C19 Untergruppen)

Körpergewicht

¹⁸CYP2C19-Genotypen und Körpergewicht korrelieren nicht mit der ESC Steady-State-BL (Kovarianz-Analyse).

¹⁹Bezogen auf dosisbereinigte BL.

Rauchen

²⁰-24% niedrigere ESC BL (Raucher)

Komedikation

²¹ Komedikation zeigte keine Wechselwirkung mit ESC. Geringere Metabolismusrate bei Frauen mit orale Kontrazeptiva Einnahme.

Anmerkung. ESC = Escitalopram, BL = Blutspiegel, J = Jahre.

4.1.10.1 CYP2C19-Genotyp

Sechs Studien haben einen Zusammenhang zwischen den Escitalopram-Blutspiegeln und dem CYP2C19-Metabolismus festgestellt (Bråten et al., 2021; Jukić et al., 2018; Rudberg et al., 2006; Rudberg et al., 2008; Tsuchimine et al., 2018; Waade et al., 2014). Vier dieser Studien zeigten einen klinisch relevanten Anstieg der Escitalopram-Blutspiegel (dosiskorrigiert und nicht dosiskorrigiert) von bis zu 90 % bei Patienten mit heterozygotem bzw. bis zu 470 % bei Patienten mit homozygotem, nicht funktionsfähigem CYP2C19-Allel (entweder *2-, *3- oder *4-Allele) (Bråten et al., 2021; Jukić et al., 2018; Rudberg et al., 2006; Rudberg et al., 2008).

4.1.10.2 Geschlecht

Sechs Studien analysierten die Wirkung des Geschlechts auf Escitalopram-Blutspiegel (Bråten et al., 2021; Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Scherf-Clavel et al., 2019; Unterecker et al., 2013; Waade et al., 2014). Die Ergebnisse dieser Studien waren unterschiedlich: Drei Studien berichteten über eine Beziehung zwischen dem Geschlecht und Escitalopram-Blutspiegeln (Reis et al., 2009; Scherf-Clavel et al., 2019; Waade et al., 2014), während drei weitere Studien keinen entsprechenden Einfluss fanden (Bråten et al., 2021; Reis et al., 2007; Unterecker et al., 2013). Zwei Studien berichteten von klinisch irrelevanten Erhöhungen der Escitalopram-Blutspiegel bei Frauen um 9 % bzw. 40 % (Reis et al., 2009; Scherf-Clavel et al., 2019). Eine Studie fand einen um 80 % höheren, klinisch relevanten C/D-Quotienten bei Frauen gegenüber Männern (Waade et al., 2014).

4.1.10.3 Alter

Sechs Studien untersuchten die Auswirkung des Alters auf Escitalopram-Blutspiegel (Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Scherf-Clavel et al., 2019; Tsuchimine et al., 2018; Unterecker et al., 2013; Waade et al., 2014). Vier dieser Studien fanden einen Zusammenhang (Reis et al., 2009; Reis et al., 2007; Tsuchimine et al., 2018; Waade et al., 2014), während zwei der Studien keinen Zusammenhang feststellen konnten (Scherf-Clavel et al., 2019; Unterecker et al., 2013). In einer Studie wurde ein klinisch relevanter Anstieg der Escitalopram-Blutspiegel um 91 % bei Patienten im höheren Alter (> 65 Jahre) im Vergleich zu Jüngeren bei einer Tagesdosis von 10 mg festgestellt (Reis et al., 2009). Die übrigen Studien, die einen entsprechenden Einfluss zeigten, waren nicht von klinischer Bedeutung. Diese Studien zeigten eine Korrelation des Alters mit Escitalopram-Dosis-normalisierten Serumkonzentrationen (Reis et al., 2007), einen Einfluss des CYP2C19-Genotyps und Alters mit Escitalopram-Blutspiegeln im Steady State (Tsuchimine et al., 2018) bzw. einen um 40 % erhöhten C/D-Quotienten bei Älteren (> 65 Jahre) (Waade et al., 2014).

4.1.10.4 Körpergewicht

Vier Studien analysierten den Einfluss des Körpergewichts auf Escitalopram-Blutspiegel. Keine dieser Studien konnte einen Zusammenhang zeigen (Reis et al., 2007; Tsuchimine et al., 2018; Unterecker et al., 2011; Warrings et al., 2020).

4.1.10.5 Rauchen

In einer Studie wurde eine Auswirkung des Rauchens auf den Escitalopram-Metabolismus beschrieben (Scherf-Clavel et al., 2019), wobei Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern klinisch irrelevante, um 24 % niedrigere Escitalopram-Blutspiegel aufwiesen.

4.1.10.6 Komedikation

Eine Studie konnte keine Wechselwirkung der Begleitmedikation (heterogene Gruppe verschiedener zentralnervöser und somatischer Medikamente) auf den Escitalopram-Metabolismus nachweisen (Reis et al., 2007). Jedoch wurde gezeigt, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva (verschiedene Substanzen) einnahmen, ein niedrigeres metabolisches Verhältnis aufwiesen als gleichaltrige Frauen, die keine Kontrazeptiva einnahmen (Reis et al., 2007).

4.2 (B) Kombination mit Patientendaten aus einer retrospektiven Datenerhebung

4.2.1 Eigenschaften der Stichprobe

Die Stichprobe umfasst 535 Patienten, von denen insgesamt 134 Escitalopram-Blutspiegel Daten in die Studie aufgenommen wurden. Aufgrund von dokumentierter Non-Compliance (n = 3), fehlender Information bezüglich des Dosierungsbeginns mit Escitalopram (n = 153) und Blutproben, die nicht im Steady State abgenommen wurden (148), wurden 304 Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Sechs Patienten wurden aus der Wirksamkeitsstichprobe ausgeschlossen, da sie zusätzliche Interventionen mit antidepressiver Wirkung erhielten. Fünf von ihnen erhielten eine periodische Elektrokrampftherapie und ein Patient erhielt eine transkranielle Magnetstimulationstherapie. Abbildung 8 zeigt das Studienflussdiagramm.

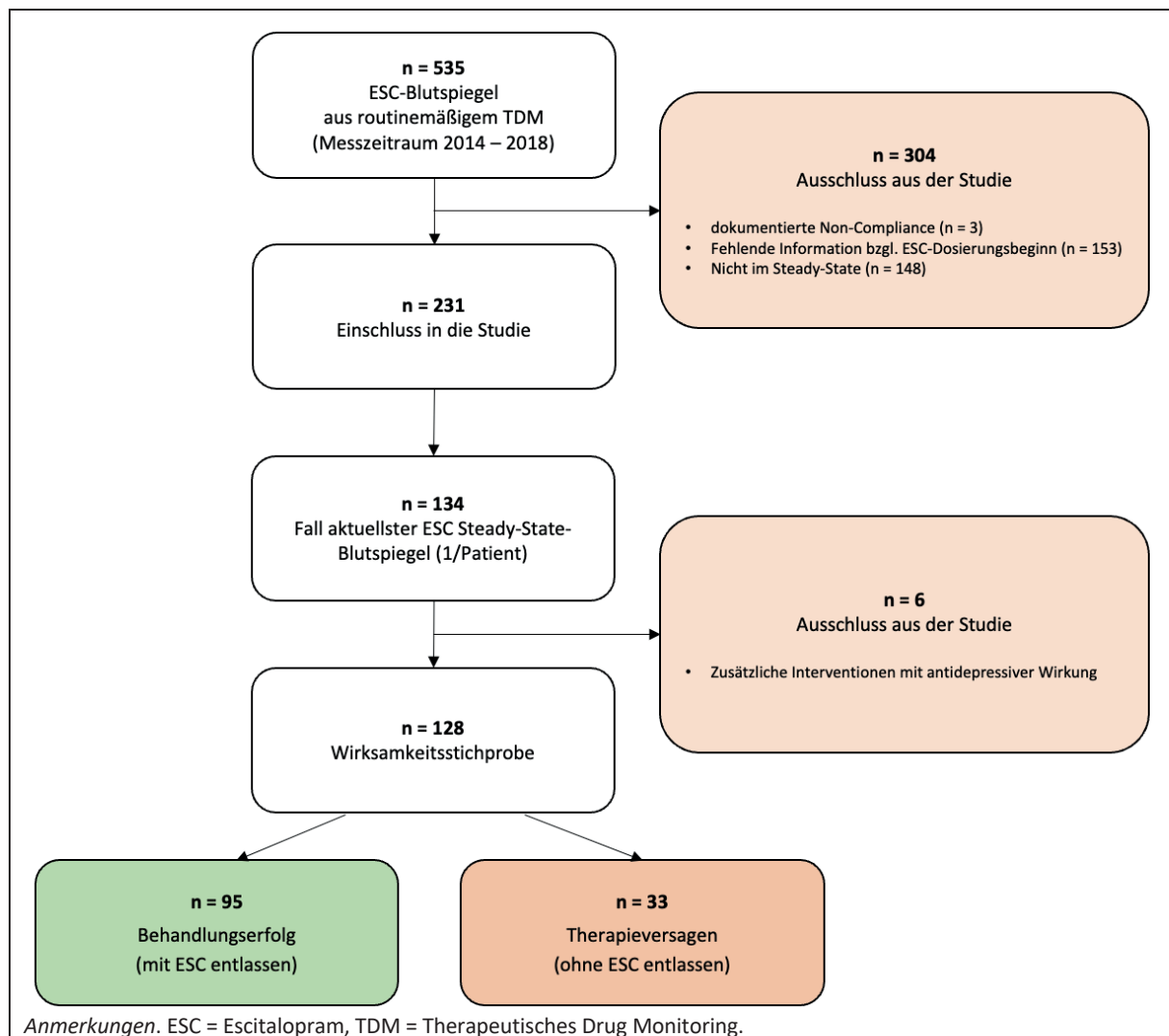


Abbildung 8. Studienflussdiagramm - Analyse von TDM-Daten aus einer retrospektiven Datenerhebung (Eigene Darstellung)

Die Mehrzahl der Patienten waren stationäre (65,7 %) und teilstationäre Patienten (33,6 %). Die Analysestichprobe besteht zu 42 % aus männlichen Patienten, die im Mittel 47 Jahre (*SD* 19, *R* 14-89 Jahre) alt sind. Tabelle 16 und Tabelle 17 zeigen die Charakteristika der klinischen Stichprobe und Wirksamkeitsstichprobe.

Die häufigste Hauptdiagnose zum Zeitpunkt der Arzneimittelüberwachung war Depression (F32.X oder F33.X, n = 103), wobei schwere Episoden am häufigsten auftraten (n = 56), gefolgt von mittelschweren Episoden (n = 42). Fünf Patienten hatten eine leichte depressive Episode. 23 Patienten wurden hauptsächlich wegen folgender Diagnosen behandelt: psychotische Störungen (ICD F20-F29, n = 9), Persönlichkeitsstörung (ICD F60.X, n = 5), Angststörung (ICD F40 oder F41, n = 5), Alkoholkonsumstörung (ICD F10.X, n = 2) und bipolare Störung (ICD F31.X, n = 2). Bei den restlichen acht Patienten wurde keine Diagnose angegeben.

49 Patienten hatten mindestens eine psychiatrische Nebendiagnose. Davon waren am häufigsten Persönlichkeitsstörung (ICD F60.X, n = 24), Angststörung (ICD F40 oder F41, n = 23),

Alkoholkonsumstörung (ICD F10.X, n = 19), psychotische Störungen (ICD F20-F29, n = 9), Cannabinoidmissbrauch (ICD F12.X, n = 9) und bipolare Störung (ICD F31.X, n = 7). 49 Patienten wiesen zusätzlich zur Hauptdiagnose noch mindestens eine somatische Erkrankung auf.

Die Mehrzahl der Patienten nahm mindestens eine Komedikation ein (n = 118; 88,1 %). Andere Antidepressiva wurden häufig parallel zur Escitalopram-Therapie eingenommen (n = 54; 40,3 %), wobei Mirtazapin am häufigsten vorkam (n = 27; 20,1 %). Antipsychotische Medikamente wurden in 30,6 % der Fälle zusätzlich eingenommen (n = 41). Jeder Patient nahm durchschnittlich 3,3 (*SD* 3) zusätzliche Medikamente ein. 36 Patienten (26,8 %) bildeten den Escitalopram-Monotherapie-Arm, da sie keine das zentrale Nervensystem beeinflussende Komedikation einnahmen.

99 Patienten (73,9 %) wurden mit einer Escitalopram-Therapie entlassen (Therapieerfolg). Von diesen erhielten 53 Patienten (39,5 %) Escitalopram als Monotherapie und 46 Patienten (34,3 %) wurden zusätzlich mit weiteren Antidepressiva bei Entlassung behandelt.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen kamen in 9 % (n = 12) der Fälle vor. Anticholinerge Nebenwirkungen waren die häufigsten (n = 4). Darüber hinaus traten während der Behandlung mit Escitalopram eine verminderte Libido (n = 2), verlängerte Menstruationsblutungen (n = 1), Haarausfall (n = 1), Gewichtszunahme (n = 1) und erhöhte Leberenzymwerte (n = 1) auf. Bei vier Patienten wurden keine weiteren Angaben zu der aufgetretenen Nebenwirkung gemacht.

Die Escitalopram-Blutspiegel lagen in einem Bereich von 5-76 ng/ml mit einem Mittelwert von 24 ± 17 ng/ml. Der Median der Escitalopram-Blutspiegel betrug 19,6 ng/ml mit einem Interquartilsbereich von 11–34 ng/ml. Dabei wurde täglich am häufigsten 20 mg (43,3 %), 10 mg (28,4 %) und 15 mg (22,4 %) Escitalopram verabreicht. Lediglich ein Patient erhielt 5 mg täglich und sieben Patienten wurden mit Dosierungen über 20 mg pro Tag behandelt.

Tabelle 16. Eigenschaften der klinischen Stichprobe (n = 134)
(Eigene Darstellung)

Stichprobengröße (n)	134	
Männer in %	42	
Alter in Jahren (SD)	47 (19)	
Hauptdiagnosen	n	ESC Indikation
Depression (F32.X oder F33.X)	103	
- leichte depressive Episode (F32.1 oder F33.1)	5	J/N
- mittelschwere depressive Episode (F32.2 oder F33.2)	42	J
- schwere depressive Episode (F32.3 oder F33.3)	56	J
psychotische Störungen (ICD F20-F29)	9	N
Persönlichkeitsstörung (ICD F60.X)	5	N
Angststörung (ICD F40 oder F41)	5	J
Alkoholkonsumstörung (ICD F10.X)	2	N
bipolare Störung (ICD F31.X)	2	N
ohne Diagnose	8	
Nebendiagnosen (mehrere mögl.)	n	ESC Indikation
psychiatrisch	49	
- Persönlichkeitsstörung (ICD F60.X)	24	N
- Angststörung (ICD F40 oder F41)	23	J
- Alkoholkonsumstörung (ICD F10.X)	19	N
- psychotische Störungen (ICD F20-F29)	9	N
- Cannabinoidmissbrauch (ICD F12.X)	9	N
- bipolare Störung (ICD F31.X)	7	N
somatisch	49	
Begleitmedikation (mehrere mögl.)	n	%
Gesamt	118	88,1
andere Antidepressiva	54	40,3
antipsychotische Medikamente	41	30,6
Keine ZNS-relevante Komedikation	36	26,8
Begleitmedikamente/Patient Mittelwert (SD)	3,3 (3)	
Entlassmedikation	n	%
ESC-Therapie gesamt	99	73,9
ESC-Monotherapie	53	39,5
ESC-Therapie mit weiterem Antidepressivum	46	34,3
UAW	n	%
UAW gesamt (mehrere mögl.)	12	9
anticholinerge UAW	4	3
- Übermäßiges Schwitzen	2	1,5
- Übelkeit	1	1
- Mundtrockenheit	1	1
erhöhte Leberwerte	1	1
Haarausfall	1	1
Verlängerte Monatsblutungen	1	1
Verminderte Libido	2	1,5
Gewichtszunahme	1	1
UAW unbekannt	4	3

Anmerkungen. SD = Standardabweichung, ESC = Escitalopram, ZNS = zentrales Nervensystem, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, n = Stichprobengröße, J = Ja, N = Nein

Tabelle 17. Eigenschaften der Wirksamkeitsstichprobe (n = 128)
(In Anlehnung an Hart et al., in press, Tabelle 1)

	Wirksamkeitsstichprobe	Therapieerfolg (mit ESC entlassen)	Therapieversagen (ohne ESC entlassen)
Stichprobengröße (n)	128	95	33
Alter in Jahren, Median (R)/ IQR	47 (17-89)/30-59	47 (18-86)/29-58	48 (17-89)/32-61
Männlich in %	42,2	43,2	39,4
Setting n (Stationär/Ambulant/Teilstationär)	88/1/45	59/0/36	23/1/9
Diagnose DD in %	76,9	72,6	84,8
Patienten ohne weiteres AD in %	60,2	62,1	51,5
ESC-BS in ng/ml, Median (R)/IQR	19,6 (5-76)/11-35	21,3 (5-76)/14-35	10,6 (5-68)/5-29
ESC-Dosis in mg/Tag, Median (R)/IQR	15,0 (10-30)/10-20	20 (10-30)/10-20	15 (10-20)/10-20
C/D, Median (R)/IQR	1,24 (0,25-7,47)/0,63-2,04	1,35 (0,33-7,47)/0,78-1,94	0,63 (0,25-4,84)/0,33-2,24

Anmerkungen. DD=Depressive Störung, AD=Antidepressivum, ESC=Escitalopram, R=Bereich, BS=Blutspiegel, IQR = Interquartilsabstand (25%- bis 75%-Perzentil).

4.2.2 Anwendung des neuen TRR auf Patientendaten

Der interquartile Konzentrationsbereich von Patienten mit Depression, die auf die Escitalopram-Behandlung ansprachen, betrug 16 – 36 ng/ml (n = 57). Um Therapieerfolg von Therapieversagen zu unterscheiden, identifizierte die ROC-Kurve einen Grenzwert für die Stichprobe von Patienten mit stabilen Escitalopram-Dosierungen vom Zeitpunkt der Probenahme bis zur Entlassung und einem breiten Diagnosespektrum von 18,5 ng/ml (AUC = 0,686 [KI 0,566, 0,807]; p = 0,002; n = 111) bzw. für die Teilstichprobe depressiver Patienten von 14,5 ng/ml (AUC = 0,695 [KI 0,562; 0,827]; p = 0,003; n = 85), siehe Abbildung 9. In Tabelle 18 und Abbildung 10 sind die Ergebnisse der Anwendung des neuen therapeutischen Referenzbereichs auf die Patientendaten zusammengefasst.

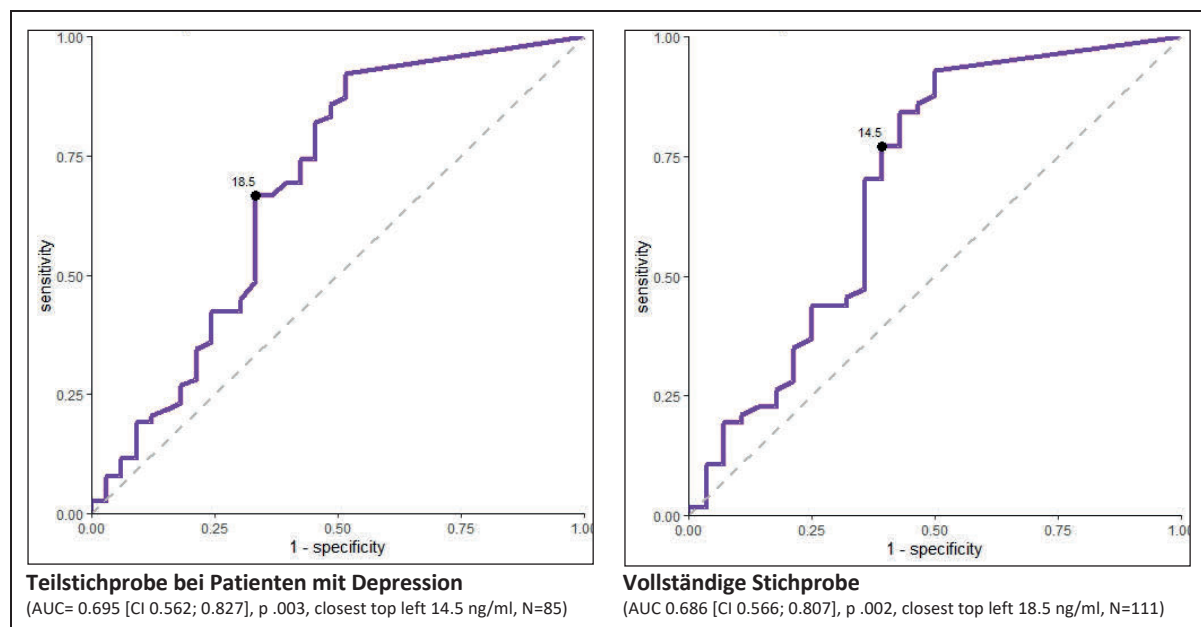


Abbildung 9. ROC-Kurve für Therapieerfolg/Therapieversagen
(Hart et al., in press, Abbildung 3)

Tabelle 18. Anwendung des neuen therapeutischen Referenzbereiches auf Patientendaten
(Eigene Darstellung)

	Studien-Ergebnisse	ng/ml
Anwendung der unteren Schwelle	<ul style="list-style-type: none"> 25%-Perzentil "Therapieerfolg" mit DD, stabile Dosierungen n = 57 ROC-Analyse (Therapieerfolg/Therapieversagen) mit DD, stabile Dosierungen n = 85 ROC-Analyse (Therapieerfolg/Therapieversagen) alle Dx, stabile Dosierungen n = 111 	16 14,5 18,5
Anwendung der oberen Schwelle	<ul style="list-style-type: none"> 75%-Perzentil "Therapieerfolg" mit DD, stabile Dosierungen n = 57 	36

Anmerkungen. Werte in ng/ml. ROC = Receiver-Operating-Characteristic, DD = depressive Störung, Dx = Diagnosen.

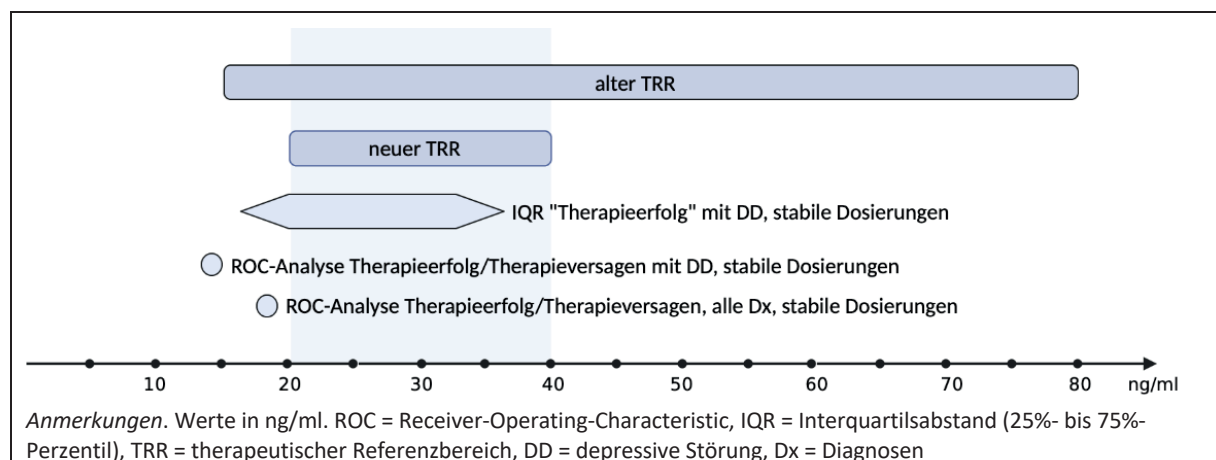


Abbildung 10. Anwendung des neuen therapeutischen Referenzbereiches auf Patientendaten
(Eigene Darstellung)

Die Tabelle 19 bildet die prozentualen Anteile der Patienten mit Therapieerfolg und Therapieversagen ab, welche innerhalb bzw. außerhalb des neuen und alten therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram liegen. Etwa ein Drittel der Patienten mit Therapieerfolg liegen innerhalb des „neuen“ therapeutischen Referenzbereichs, während fast 70 % dieser Patienten innerhalb des von AGNP definierten „alten“ Referenzbereichs liegen. Patienten, die ein Therapieversagen zeigten, befinden sich zu 18 % in der "neuen" und zu 42 % in der "alten" therapeutischen Referenzspanne. In unserer Stichprobe hatten Patienten, die Escitalopram während ihres Krankenhausaufenthalts abgesetzt hatten, niedrigere Konzentrationen im Vergleich zu Patienten, die mit Escitalopram entlassen wurden. 45 % bzw. 31 % der Patienten mit Therapieerfolg und 67 % bzw. 58 % der Patienten mit Therapieversagen unterschreiten die "neue" bzw. "alte" Untergrenze. Keine der beiden Subgruppen liegt über dem „alten“ oberen Schwellenwert von 80 ng/ml. Im Vergleich dazu überschreiten 21 % der Patienten mit Therapieerfolg und 15 % der Therapieversager das „neue“ obere Limit von 40 ng/ml.

Tabelle 19. Patientenanteil mit Therapieerfolg/Therapieversagen innerhalb und außerhalb des neuen und alten TRR

(Eigene Darstellung)

	Patienten	„neuer TRR“ 20-40 ng/ml	„alter TRR“ 15-80 ng/ml
Unterhalb des Bereichs	Therapieerfolg +	50,8 %	37,5 %
	Therapieversagen (n = 128)	45,3 %	30,5 %
	Therapieerfolg (n = 95)	66,7 %	57,6 %
	Therapieversagen (n = 33)		
Im Bereich	Therapieerfolg +	29,7 %	62,5 %
	Therapieversagen (n = 128)	33,7 %	69,5 %
	Therapieerfolg (n = 95)	18,2 %	42,4 %
	Therapieversagen (n = 33)		
Über dem Bereich	Therapieerfolg +	19,5 %	0 %
	Therapieversagen (n = 128)	21 %	0 %
	Therapieerfolg (n = 95)	15,2 %	0 %
	Therapieversagen (n = 33)		

Anmerkungen. TRR = therapeutischer Referenzbereich

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen umfassenden Überblick über die Wirksamkeit und Sicherheit einer Escitalopram-Behandlung in Bezug auf Blutkonzentrationsbereiche zu geben. Anhand einer leitlinienähnlichen Methodik wurde die aktuell verfügbare Literatur systematisch untersucht. Auf der Grundlage der metaanalytischen Ergebnisse (IQR (*Responder + Non-Responder*) = 15-39 ng/ml, ROC-Analyse (*Responder/Non-Responder*) = 20,5 ng/ml, EC₈₀-Werte \approx 17 ng/ml) wird ein neuer therapeutischer Referenzbereich von 20–40 ng/ml für Escitalopram vorgeschlagen. Die Ergebnisse aus der Analyse von TDM-Daten des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (IQR (*Therapieerfolg, DD*) = 16-36 ng/ml, ROC-Analyse (*Therapieerfolg/Therapieversagen, DD*) = 14,5 ng/ml, ROC-Analyse (*Therapieerfolg/Therapieversagen, alle Dx*) = 18,5 ng/ml) stimmen gut mit den Werten des neuen therapeutischen Referenzbereichs für Escitalopram überein (siehe Tabelle 18).

5.2 Neuer therapeutischer Referenzbereich und Einbeziehung klinikeigener Daten

5.2.1 Evidenz

Die Belege für eine Konzentrations-/Wirkungs-Beziehung von Psychopharmaka, die eine Voraussetzung für die therapeutische Arzneimittelüberwachung ist, sind im Allgemeinen gering. Dies gilt auch für das Antidepressivum Escitalopram. Es wurden weder qualitativ hochwertige randomisierte kontrollierte Studien noch Meta-Analysen gefunden, die einen Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und Wirkungen herstellten. Ebenso fehlen Studien, die eine Placebo-Vorlaufphase verwenden. Die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden größtenteils aus naturalistischen TDM-Studien oder kleinen nicht kontrollierten Studien extrahiert. Des Weiteren wurden drei Studien mit ausschließlich genotypisierten Patienten, die untypisch niedrige oder hohe mittlere Escitalopram-Blutspiegel zeigten, von der quantitativen Synthese ausgeschlossen. Da Blutkonzentrationsmessungen keine Voraussetzung für die Arzneimittelzulassung sind, fehlten Informationen aus großen pharmazeutisch gesponserten klinischen Studien. Somit wird der vorgeschlagene Referenzbereich durch die sehr unterschiedliche Qualität der zugrunde liegenden Studien stark eingeschränkt. Aus der Erkenntnis, dass die Evidenzstärke sowohl für das therapeutische Ansprechen als auch für Nebenwirkungen in Bezug auf Escitalopram-Blutspiegel nach dem WFSBP-Gradingssystem niedrig ist, ergibt sich weiterer Forschungsbedarf. Dabei sollten unsere TDM-Qualitätskriterien und allgemeine Gütekriterien berücksichtigt werden.

5.2.2 Untere Schwelle

Basierend auf der ROC-Analyse (*Responder/Non-Responder*: 20,5 ng/ml, 1 Studie) aus der quantitativen Datensynthese und den 25%-Perzentilen (*Responder*: 21 ng/ml, 2 Studien bzw. *Responder + Non-Responder*: 15 ng/ml, 7 Studien) wird das untere Niveau des neuen therapeutischen Referenzbereichs auf 20 ng/ml geschätzt. Das um rund 30 % niedrigere 25%-Perzentil (*Responder + Non-Responder*) gegenüber der ROC-Analyse lässt sich substanzübergreifend durch die zugrundeliegende Methodik erklären. Die optimale Untergrenze für einen therapeutischen Referenzbereich zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und zugleich hohe Spezifität aus. Deshalb sind für die Schätzung der unteren Grenze einerseits Patienten von Interesse, die oberhalb eines bestimmten Schwellenwerts eines Arzneimittelblutspiegels ein therapeutisches Ansprechen zeigen (Sensitivität). Andererseits sind Patienten relevant, deren Arzneimittelspiegel unterhalb dieses Schwellenwertes liegen und die nicht auf den Wirkstoff ansprechen (Spezifität). Das 25. Quartil basiert nicht auf Ansprechmarkern und kann Placebo-Responder enthalten, was zu einer hohen Falsch-positiv-Rate und somit niedrigen Spezifität führen kann. Daher ist das 25%-Perzentil nicht ideal zur Schätzung der unteren Schwelle geeignet. Mittels ROC-Kurve kann hingegen zwischen den beiden Gruppen „Responder“ und „Non-Responder“ bei verschiedenen Schwellenkonzentrationen unterschieden werden. Voraussetzung für die ROC-Analyse ist hierbei, dass das Ansprechen durch eine Änderung einer objektiven Symptombewertungsskala (z. B. HAMD) definiert wird (Huguet, Castineiras, & Fuentes-Arderiu, 1993). Der geschätzte Schwellenwert spiegelt dann eine Konzentration wider, die eine optimale Sensitivität bei gleichzeitig höchster Spezifität bietet. Je größer dabei die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) ist (max. = 1), desto besser ist die Diskriminierungsfähigkeit des Schwellenwertes. Die ROC-Analyse trägt somit maßgeblich zur Bestimmung des unteren Schwellenwerts bei (Hiemke et al., 2018). Unter anderem wurden ROC-Analysen bereits zur Bestimmung einer Ansprechkonzentrationsschwelle für Fluvoxamin (Härtter, Wetzler, Hammes, Torkzadeh, & Hiemke, 1998), trizyklische Antidepressiva (Perry et al., 1994) und Duloxetin (Waldschmitt et al., 2009) verwendet. Die ROC-Analyse einer prospektiven Kohortenstudie (moderater Bias) mit 70 depressiven Patienten, in der Responder berichtet wurden, ergab eine Schwellenkonzentration von 20,5 ng/ml für ein antidepressives Ansprechen (Florio et al., 2017). Dabei zeigte der AUC-Wert von 0,817 eine hohe Güte für die Trennung von Respondern und Non-Respondern. Auf Grundlage dieser Studie wurde ein unterer Schwellenwert von 20 ng/ml vorgeschlagen, der eine 50%igen HAMD-21-Verbesserung nach 3 Monaten bei stabiler klinischer Wirkung widerspiegelt. Zusätzlich wird der untere Schwellenwert stark durch Neuroimaging-Studien unterstützt, welche übereinstimmend zeigen, dass Escitalopram-Blutspiegel über 17 ng/ml (3 Studien) zu einer angemessenen antidepressiven SERT-Belegung von über 80 % führen.

Die ROC-Analyse der klinikeigenen Patientendaten (*Therapieerfolg/Therapieversagen*) bestätigt die untere Schwelle für eine diagnoseübergreifende Escitalopram-Therapie mit einem Wert von 19 ng/ml. Für depressive Störungen deutet das 25%-Perzentil der Patienten, die mit Escitalopram entlassen wurden (*Therapieerfolg*: 16 ng/ml) und die ROC-Analyse (*Therapieerfolg/Therapieversagen*: 15 ng/ml) der klinikeigenen Daten auf einen etwas niedrigeren unteren Schwellenwert hin, der eher mit dem Wert des "alten" therapeutischen Referenzbereichs übereinstimmt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass auch hier Placebo-Responder eingeschlossen sein könnten, da das zugrundeliegende Therapieansprechen/Therapieversagen anhand der Entlassungsmedikation und nicht anhand von Ansprechmarkern definiert wurde.

Da allgemein bekannt ist, dass etwa die Hälfte der Responder einer Antidepressiva-Behandlung eine Placebo-Antwort und keine echte Remission zeigen, könnte die Einbeziehung von Placebo-Respondern in dieser Arbeit zu künstlichen Konzentrations/Wirkungs-Beziehungen und im Allgemeinen zu veränderten, erwartungsgemäß niedrigeren, mittleren und medianen Escitalopram-Blutspiegeln geführt haben. Aus diesem Grund bedarf es weiterer Studien, die eine Placebo-Lead-in-Phase und standardisierte Bewertungsskalen inklusive einer Baseline-Messung berücksichtigen.

5.2.3 Obere Schwelle

Unter Einbeziehung des 3. Quartils (*Responder*: 45 ng/ml, 2 Studien bzw. *Responder + Non-Responder*: 39 ng/ml, 7 Studien) unserer metanalytisch erfassten Escitalopram-Blutspiegel wurde ein oberer Schwellenwert von 40 ng/ml für den Referenzbereich neu festgelegt. Folglich lagen bei 75 % aller in der Metaanalyse einbezogenen Patienten die Wirkstoffkonzentrationen unter dem neu definierten oberen Schwellenwert. 75 % aller klinikeigenen TDM-Messungen (Patienten mit Depressionen) hatten Escitalopram-Blutspiegel unter 34 ng/ml und keine der Messungen liegt über der oberen Grenze des „alten“ therapeutischen Referenzbereichs von 80 ng/ml. Die „alte“ Obergrenze des Referenzbereichs von Escitalopram wird aufgrund der ausgesprochen geringen Spezifität für Responder stark in Frage gestellt.

Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei der Behandlung mit Escitalopram war gering bis nicht quantifizierbar. Eine aktuelle Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen Dosis und Wirksamkeit verschiedener SSRI untersuchte, zeigte jedoch keinen Vorteil von hohen Dosierungen bezüglich einer besseren Wirksamkeit (Braun et al., 2020). Die Autoren einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse, in der die Dosis/Wirkungs-Beziehung unterschiedlicher Antipsychotika untersucht wurde, kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten im Allgemeinen nicht von einer weiteren Erhöhung der Dosis profitieren, sobald eine bestimmte effektive Dosis erreicht ist (Leucht et al., 2020). Auch bei der Behandlung mit Escitalopram ist es fraglich, ob eine Erhöhung des Blutspiegels über 40 ng/ml zu einer weiteren Steigerung des Ansprechens führt. Der obere Schwellenwert lässt sich

höchstwahrscheinlich am besten durch das Erreichen eines Wirkungsplateaus (max. klinische Wirkung, Ceiling-Effekt) beschreiben und spiegelt somit eher ein optimales antidepressives Ansprechen wider als eine verminderte Verträglichkeit. Da Escitalopram jedoch auch bei Blutspiegeln über 40 ng/ml gut toleriert wird und 25 % der Responder höhere Konzentrationen für eine antidepressive Wirkung benötigen, ist bei Serumkonzentrationen über dem oberen Schwellenwert bei gutem klinischem Ansprechen und guter Verträglichkeit keine Dosisreduktion erforderlich. Insofern stellt der therapeutische Referenzbereich einen Richtwert für die klinische Wirksamkeit dar. Hier ergibt sich Potenzial für zukünftige Studien, die den Zusammenhang von höheren Escitalopram-Blutspiegeln und Wirksamkeit sowie einen möglichen Ceiling-Effekt beleuchten. Da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf einer Blutspiegel/Wirkungs-Beziehung von Escitalopram liegt, wurden Dosis/Wirkungs-Studien nicht berücksichtigt, obwohl diese möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse hätten liefern können. Dies betrifft insbesondere die Obergrenze des therapeutischen Referenzbereichs von Escitalopram und lässt sich durch weitere Forschungsvorhaben ergänzen.

Zwar scheinen Nebenwirkungen die Escitalopram-Behandlung nicht einzuschränken, die Auswirkungen einer Erhöhung der Escitalopram Blutspiegel auf die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) werden jedoch kontrovers diskutiert (Carceller-Sindreu et al., 2017; van Gorp, Whyte, & Isbister, 2009). Sowohl für Citalopram als auch für Escitalopram gab es behördliche Warnungen zur QT-Verlängerung unabhängig vom CYP2C19-Phänotyp (Thase, Larsen, Reines, & Kennedy, 2013). Studien zur Untersuchung der QT-Verlängerung und ihrer Inzidenz (Carceller-Sindreu et al., 2017; van Gorp et al., 2009) könnten in Betracht gezogen werden, um eine Laboralarmstufe für Escitalopram festzulegen.

5.2.4 Validität

Die Methodik zur Schätzung eines therapeutischen Referenzbereichs bestimmt die Validität, d. h. den Anteil der Personen, die innerhalb dieses Bereichs liegen. Die Verwendung von Interquartilsbereichen liefert eine gute Schätzung für Konzentrationsbereiche, in denen etwa 50 % der Patienten nach flexibler Dosierung liegen werden. Die Merkmale der Referenzpopulation definieren im Wesentlichen die Merkmale des resultierenden Bereichs. Abhängig von der Referenzprobe, kann der Umfang eines therapeutischen Referenzbereichs auf eine bestimmte Subpopulation, eine Indikation, den Verabreichungsweg, die Dosierung, den Altersbereich oder die Arzneimittelformulierung beschränkt sein. Infolgedessen ist aufgrund der Studienlage der neu vorgeschlagene therapeutische Referenzbereich auf ein optimales antidepressives Ansprechen bei der Erhaltungstherapie mit Escitalopram begrenzt.

Da jeder Referenzbereich auf einer Verteilung von Arzneimittelkonzentrationen einer Stichprobe von Referenzpatienten basiert, sollten die individuellen Arzneimittelkonzentrationen der Mehrzahl der Patienten in diesem Bereich liegen. Dennoch ist der therapeutische Referenzbereich ein

„orientierender, populationsbezogener Wert“, der nicht zwangsläufig für jeden Patienten zutreffend ist (Hiemke et al., 2018). So können einzelne Patienten ein optimales therapeutisches Ansprechen bei einer Arzneimittelblutkonzentration zeigen, die außerhalb des therapeutischen Referenzbereichs liegt (Hiemke et al., 2018) und andere zeigen Nebenwirkungen innerhalb dieses Bereichs. Folglich sollte für jeden Patienten die „individuelle therapeutische Konzentration“ gefunden werden (Hiemke et al., 2018).

5.2.5 Klinische Anwendbarkeit

Unerwarteterweise waren die in den verschiedenen Studien gemessenen dosisabhängigen Escitalopram-Blutspiegel deutlich erhöht im Vergleich zu den Konzentrationen, die für die gegebenen Dosen zu erwarten wären (Hiemke et al., 2018). Auffallend war zudem, dass jeder dritte Patient (36 %) unserer klinikeigenen Stichprobe keine therapeutisch ausreichenden Konzentrationen (> 15 ng/ml) erreichte, trotz applizierter empfohlener Dosierungen von 10-20 mg/Tag. Die hohe Varianz der dosisbezogenen Konzentrationsbereiche (siehe 4.1.3) spricht dafür, dass es allein aus pharmakokinetischer Betrachtung vorteilhaft scheint, eine Escitalopram-Therapie durch Anwendung von TDM zu überwachen, insbesondere während der Dosierungsphasen. Insbesondere kann bei älteren Personen, Frauen und langsamen CYP2C19-Metabolisierern eine Dosisanpassung erforderlich sein (Tabelle 15).

Die Ursache für die Heterogenität der dosisabhängigen Escitalopram-Blutspiegel kann auch aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Proben hinsichtlich Ethnizität, CYP2C19-Polymorphismen, Alter und Geschlecht nicht eindeutig geklärt werden. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um diese Inkonsistenz zu klären.

5.3 Stärken und Einschränkungen

Um mögliche Verzerrungen bei der Durchführung der systematischen Überprüfung und Metaanalyse zu minimieren, wurden unser vordefiniertes Protokoll (Hart et al., 2021) und die relevanten Leitlinien (Hasan et al., 2019; Page et al., 2021) befolgt.

Eine allumfassende Suchstrategie wurde entwickelt, um verfügbare Evidenz zur Beantwortung der Forschungsfragen zu identifizieren. Das Ziel war es, alle abgeschlossenen Studien zu identifizieren, um sie in dieser Arbeit aufzunehmen. Die Suche umfasste sowohl relevante elektronische Datenbanken als auch die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien. In Fällen, in denen Daten fehlten, wurden die Studienautoren um zusätzliche Daten oder relevante Details gebeten, falls weitere Informationen benötigt wurden. Die Details sind im Anhang in den Tabellen "Merkmale der eingeschlossenen Studien" aufgeführt. Es ist davon auszugehen, dass alle relevanten Studien identifiziert wurden.

Der Prozess der Studienauswahl ist umfassend und detailliert beschrieben (Abbildung 1). Alle Stufen des Auswahlprozesses (Beurteilung der Eignung, Datenextraktion, Beurteilung des Verzerrungsrisikos) wurden unabhängig und jeweils in zweifacher Ausführung durchgeführt. Die Stärke dieser Arbeit liegt in der Aktualität und der stringenten Anwendung anerkannter Qualitätskriterien für Metaanalysen und der Berücksichtigung speziell für TDM-Studien relevanter Aspekte. Der Ausschluss von Studien aus der systematischen Übersichtsarbeit wurde begründet und jede eingeschlossene Studie in allen Einzelheiten beschrieben.

Die retrospektive Bewertung des Therapieversagens klinikeigener Patienten als objektiver Marker ermöglichte die Anwendung des neu vorgeschlagenen therapeutischen Referenzbereiches. Dabei kann als Einschränkung angesehen werden, dass der für Therapieversagen gewertete Marker „ohne Escitalopram-Medikation entlassen“ im Gegensatz zu gängigen Bewertungsskalen nicht ausschließlich auf fehlende antidepressive Wirkungen/Nichtansprechen zurückzuführen ist. Auch das Auftreten von Nebenwirkungen kann einen Wechsel auf ein anderes Medikament erforderlich machen. Bei der Behandlung von Depressionen stehen neben der Pharmakotherapie eine Vielzahl von Optionen zur Verfügung, welche häufig parallel zur Anwendung kommen. So kann der Behandlungserfolg (Escitalopram in der Entlassmedikation) möglicherweise neben der Escitalopram-Therapie auf anderen Faktoren wie psychologischen Interventionen oder psychosozialen Maßnahmen basieren. Insbesondere bei schweren Depressionen, wie bei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patienten mit Depressionen diagnostiziert, wird eine Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2022), so dass eine Verbesserung der Symptomatik nicht zwangsläufig von der Pharmakotherapie allein ausgeht. Durch das routinemäßige Setting war es zudem nicht möglich, die Therapietreue der Patienten zu kontrollieren. Bei der Erfassung der Patientendaten kann die Unvollständigkeit der Krankenakten nicht ausgeschlossen werden.

5.4 Fazit

Die vorliegende Arbeit ist eine umfassende Analyse zum therapeutischen Referenzbereich von Escitalopram. Sie diskutiert die Evidenz für die Gültigkeit des Escitalopram-Referenzbereichs und bewertet die Beziehung zwischen Blutspiegeln, klinischen Wirkungen und Serotonin-Transporter-Belegung. Berücksichtigt wurden auch die wesentlichen Co-Faktoren wie CYP2C19-Genotypisierung, Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Rauchen und Komedikation. Basierend auf der aktuellen Evidenz wird ein aktualisierter Zielbereich von 20–40 ng/ml für eine optimale antidepressive Wirksamkeit von Escitalopram empfohlen, was für den klinischen Alltag sehr wichtig ist.

6 Zusammenfassung

EINFÜHRUNG: Für Escitalopram, eines der am häufigsten verordneten Antidepressiva, wird zur Erzielung einer optimalen Remission eine Dosistitration in einem Blutkonzentrationsbereich zwischen 15 und 80 ng/ml empfohlen. Dies setzt eine gültige Beziehung zwischen Escitalopram-Blutspiegeln und therapeutischer Wirkung voraus. Eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde jedoch für Escitalopram nicht systematisch untersucht. Darüber hinaus widerspricht der empfohlene Referenzbereich den mittleren Steady-State-Konzentrationen (11 – 21 ng/ml), die im zugelassenen Dosisbereich (10 – 20 mg/Tag) zu erwarten sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Escitalopram-Blutspiegeln, klinischer Wirkung und des Serotonintransporter-Besetzung systematisch zu untersuchen, um einen therapeutischen Referenzbereich für Escitalopram zu ermitteln. Dieser soll anschließend auf TDM-Daten angewandt werden.

MATERIAL UND METHODEN: Eine systematische Literaturrecherche wurde nach unserem veröffentlichten Protokoll und relevanten Leitlinien durchgeführt. Vier Datenbanken (MEDLINE, Web of Science, PsycINFO, Cochrane Library) wurden unter Verwendung von Suchbegriffen für Escitalopram, Blutspiegel, therapeutisches Drug Monitoring und Neuroimaging durchsucht (Update März 2022). Unser Überprüfungsprotokoll wurde auf PROSPERO (CRD42020215873.2.1) registriert. Die Qualität der Studien wurde gemäß zuvor veröffentlichter Bewertungsinstrumente bewertet. Ein Evidenzgrad für eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von Escitalopram wurde konsensual gefunden. Berichte wurden identifiziert, die einen Zusammenhang zwischen Escitalopram und klinischer Wirkung untersuchten. Faktoren, die Escitalopram-Blutspiegel bei Patienten beeinflussten, wurden extrahiert. 80 % effektive Konzentrationen am Serotonintransporter (antidepressive Wirksamkeit) wurden aus einschlägigen Neuroimaging-Studien berechnet. Eine kombinierte Metaanalyse wurde mit der Software R (Version 4.0.3) „metafor“ und „meta“-Paket durchgeführt. Für die quantitative Synthese wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der C/D-Quotienten ausgewählt sowie Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsabstand (IQR) der relevanten Escitalopram-Blutspiegel bewertet. Aus den Ergebnissen wurde ein neuer therapeutischer Referenzbereich für Escitalopram abgeleitet. Dieser wurde auf retrospektiv ausgewertete Daten aus einer TDM-Datenbank angewandt. Dabei diente das Absetzen der Medikation als objektiver Marker zur Beurteilung des Therapieversagens.

ERGEBNISSE: Von 1032 gescreenten Artikeln erfüllten insgesamt 30 Studien die Zulassungskriterien. Die eingeschlossenen Studien untersuchten Escitalopram-Blutspiegel in Bezug auf klinische Wirkungen

(9 Studien) oder moderierende Faktoren auf den Escitalopram-Metabolismus (12 Studien) oder Serotonintransporter-Besetzung (9 Studien). Basierend auf der quantitativen Synthese (erwartete Escitalopram-Blutspiegel $n = 11-49$ ng/ml, QR = 15-39 ng/ml, ROC-Analyse = 20,5 ng/ml, EC_{80} -Werte ≈ 17 ng/ml) wird ein neuer therapeutischer Referenzbereich von 20–40 ng/ml für Escitalopram vorgeschlagen. Die klinieignen TDM-Daten ($n = 134$, IQR = 16-36 ng/ml, ROC-Analyse (DD) = 14,5 ng/ml, ROC-Analyse (alle Dx) = 18,5 ng/ml) bekräftigen diesen Bereich. Insgesamt ist die Evidenz für einen Konzentrations-Wirkungs-Zusammenhang von Escitalopram gering (Level C). Eine Dosisanpassung kann bei älteren Personen, Frauen und langsamen CYP2C19-Metabolisierern erforderlich sein.

7 Literaturverzeichnis

- Arakawa, R., Tateno, A., Kim, W., Sakayori, T., Ogawa, K., & Okubo, Y. (2016). Time-course of serotonin transporter occupancy by single dose of three SSRIs in human brain: A positron emission tomography study with [(11)C]DASB. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 251, 1-6. doi:10.1016/j.pscychresns.2016.03.006
- Bråten, L. S., Haslemo, T., Jukić, M. M., Ivanov, M., Ingelman-Sundberg, M., Molden, E., & Kringen, M. K. (2021). A Novel CYP2C-Haplotype Associated With Ultrarapid Metabolism of Escitalopram. *Clin Pharmacol Ther*, 110(3), 786-793. doi:10.1002/cpt.2233
- Braun, C., Adams, A., Rink, L., Bschor, T., Kuhr, K., & Baethge, C. (2020). In search of a dose-response relationship in SSRIs-a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 142(6), 430-442. doi:10.1111/acps.13235
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & (AWMF), A. d. W. M. F. (2022). *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.0. 2022*. Retrieved from www.leitlinien.de/depression
- Burke, W. J., Gergel, I., & Bose, A. (2002). Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 63(4), 331-336. doi:10.4088/jcp.v63n0410
- Carceller-Sindreu, M., de Diego-Adeliño, J., Portella, M. J., Garcia-Moll, X., Figueras, M., Fernandez-Vidal, A., . . . Álvarez, E. (2017). Lack of relationship between plasma levels of escitalopram and QTc-interval length. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 267(8), 815-822. doi:10.1007/s00406-016-0758-6
- Cellini, L., De Donatis, D., Zernig, G., De Ronchi, D., Giupponi, G., Serretti, A., . . . Florio, V. (2022). Antidepressant efficacy is correlated with plasma levels: mega-analysis and further evidence. *Int Clin Psychopharmacol*, 37(2), 29-37. doi:10.1097/YIC.0000000000000386
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., . . . Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357-1366. doi:10.1016/s0140-6736(17)32802-7
- Cooney, L., Loke, Y. K., Golder, S., Kirkham, J., Jorgensen, A., Sinha, I., & Hawcutt, D. (2017). Overview of systematic reviews of therapeutic ranges: methodologies and recommendations for practice. *BMC Med Res Methodol*, 17(1), 84. doi:10.1186/s12874-017-0363-z
- Davidson, J. R., Bose, A., Korotzer, A., & Zheng, H. (2004). Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety*, 19(4), 234-240. doi:10.1002/da.10146
- de Leon, J. (2018). A Critical Commentary on the 2017 AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry*, 51(1-02), 63-68. doi:10.1055/s-0043-117891
- Eap, C. B., Gründer, G., Baumann, P., Ansermot, N., Conca, A., Corruble, E., . . . Hiemke, C. (2021). Tools for optimising pharmacotherapy in psychiatry (therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic tests): focus on antidepressants. *World J Biol Psychiatry*, 22(8), 561-628. doi:10.1080/15622975.2021.1878427
- Eichentopf, L., Hiemke, C., Conca, A., Engelmann, J., Gerlach, M., Havemann-Reinecke, U., . . . Hart, X. M. (2022). Systematic review and meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: Blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy. *Front Psychiatry*, 13, 972141. doi:10.3389/fpsy.2022.972141
- Florio, V., Porcelli, S., Saria, A., Serretti, A., & Conca, A. (2017). Escitalopram plasma levels and antidepressant response. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(9), 940-944. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.06.009
- Garnock-Jones, K. P., & McCormack, P. L. (2010). Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder in adults. *CNS Drugs*, 24(9), 769-796. doi:10.2165/11204760-000000000-00000

- Glotzbach, R. K., & Preskorn, S. H. (1982). Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *78*(1), 25-27. doi:10.1007/BF00470582
- Gorman, J. M., Korotzer, A., & Su, G. (2002). Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr*, *7*(4 Suppl 1), 40-44. doi:10.1017/s1092852900028595
- Gründer, G., Hiemke, C., Paulzen, M., Veselinovic, T., & Vernaleken, I. (2011). Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry*, *44*(6), 236-248. doi:10.1055/s-0031-1286282
- Grundmann, M., Kacirova, I., & Urinovska, R. (2015). Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, *159*(1), 35-43. doi:10.5507/bp.2013.020
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, *143*(1), 29-36. doi:10.1148/radiology.143.1.7063747
- Hart, X. M., Amann, F., Brand, J., Eichentopf, L., & Gründer, G. (in press). Low escitalopram concentrations in depressive patients with treatment failure under real-world conditions. *Pharmacopsychiatry*.
- Hart, X. M., Eichentopf, L., Lense, X., Riemer, T. G., Wesner, K., Hiemke, C., & Gründer, G. (2021). Therapeutic Reference Ranges for Psychotropic Drugs: A Protocol for Systematic Reviews. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. doi:10.3389/fpsyt.2021.787043
- Härtter, S., Wetzels, H., Hammes, E., Torkzadeh, M., & Hiemke, C. (1998). Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, *31*(5), 199-200. doi:10.1055/s-2007-979327
- Hasan, A., Bandelow, B., Yatham, L. N., Berk, M., Falkai, P., Moller, H. J., . . . Chairs, W. G. T. F. (2019). WFSBP guidelines on how to grade treatment evidence for clinical guideline development. *World J Biol Psychiatry*, *20*(1), 2-16. doi:10.1080/15622975.2018.1557346
- Hazari, P. P., Pandey, A., Chaturvedi, S., & Mishra, A. K. (2017). New Trends and Current Status of Positron-Emission Tomography and Single-Photon-Emission Computerized Tomography Radioligands for Neuronal Serotonin Receptors and Serotonin Transporter. *Bioconjug Chem*, *28*(11), 2647-2672. doi:10.1021/acs.bioconjchem.7b00243
- Hiemke, C. (2019). Concentration–Effect Relationships of Psychoactive Drugs and the Problem to Calculate Therapeutic Reference Ranges. *Therapeutic Drug Monitoring*, *41*(2), 174-179. doi:10.1097/ftd.0000000000000582
- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., . . . Zernig, G. (2012). AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. *Psychopharmakotherapie*, *19*(3).
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H. W., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., . . . Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, *51*(1-02), 9-62. doi:10.1055/s-0043-116492
- Hjorth, O. R., Frick, A., Gingnell, M., Hoppe, J. M., Faria, V., Hultberg, S., . . . Furmark, T. (2021). Expectancy effects on serotonin and dopamine transporters during SSRI treatment of social anxiety disorder: a randomized clinical trial. *Transl Psychiatry*, *11*(1), 559. doi:10.1038/s41398-021-01682-3
- Hodgson, K., Tansey, K., Dernovsek, M. Z., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., . . . McGuffin, P. (2014). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol*, *28*(2), 133-141. doi:10.1177/0269881113512041
- Hodgson, K., Tansey, K. E., Uher, R., Dernovšek, M. Z., Mors, O., Hauser, J., . . . McGuffin, P. (2015). Exploring the role of drug-metabolising enzymes in antidepressant side effects. *Psychopharmacology (Berl)*, *232*(14), 2609-2617. doi:10.1007/s00213-015-3898-x
- Huguet, J., Castineiras, M. J., & Fuentes-Arderiu, X. (1993). Diagnostic accuracy evaluation using ROC curve analysis. *Scand J Clin Lab Invest*, *53*(7), 693-699. doi:10.3109/00365519309092573
- Jakobsen, J. C., Katakam, K. K., Schou, A., Hellmuth, S. G., Stallknecht, S. E., Leth-Moller, K., . . . Glud, C. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major

- depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*, 17(1), 58. doi:10.1186/s12888-016-1173-2
- Ji, Y., Schaid, D. J., Desta, Z., Kubo, M., Batzler, A. J., Snyder, K., . . . Weinshilboum, R. M. (2014). Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol*, 78(2), 373-383. doi:10.1111/bcp.12348
- Jukić, M. M., Haslemo, T., Molden, E., & Ingelman-Sundberg, M. (2018). Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry*, 175(5), 463-470. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17050550
- Kasper, S., Stein, D. J., Loft, H., & Nil, R. (2005). Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry*, 186, 222-226. doi:10.1192/bjp.186.3.222
- Khan, A., Fahl Mar, K., Faucett, J., Khan Schilling, S., & Brown, W. A. (2017). Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry*, 16(2), 181-192. doi:10.1002/wps.20421
- Kim, E., Howes, O. D., Kim, B. H., Chon, M. W., Seo, S., Turkheimer, F. E., . . . Kwon, J. S. (2017). Regional Differences in Serotonin Transporter Occupancy by Escitalopram: An [(11)C]DASB PK-PD Study. *Clin Pharmacokinet*, 56(4), 371-381. doi:10.1007/s40262-016-0444-x
- Klein, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Attarbaschi, T., Mossaheb, N., Lanzenberger, R., . . . Kasper, S. (2006). In vivo imaging of serotonin transporter occupancy by means of SPECT and [123I]ADAM in healthy subjects administered different doses of escitalopram or citalopram. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(3), 263-272. doi:10.1007/s00213-006-0486-0
- Klein, N., Sacher, J., Geiss-Granadia, T., Mossaheb, N., Attarbaschi, T., Lanzenberger, R., . . . Kasper, S. (2007). Higher serotonin transporter occupancy after multiple dose administration of escitalopram compared to citalopram: an [123I]ADAM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)*, 191(2), 333-339. doi:10.1007/s00213-006-0666-y
- Kloosterboer, S. M., Vierhout, D., Stojanova, J., Egberts, K. M., Gerlach, M., Dieleman, G. C., . . . Koch, B. C. P. (2020). Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*, 19(7), 873-890. doi:10.1080/14740338.2020.1770224
- Kuo, H. W., Liu, S. C., Tsou, H. H., Liu, S. W., Lin, K. M., Lu, S. C., . . . Liu, Y. L. (2013). CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions. *Pharmacogenomics*, 14(10), 1191-1201. doi:10.2217/pgs.13.105
- Lanzenberger, R., Kranz, G. S., Haeusler, D., Akimova, E., Savli, M., Hahn, A., . . . Kasper, S. (2012). Prediction of SSRI treatment response in major depression based on serotonin transporter interplay between median raphe nucleus and projection areas. *Neuroimage*, 63(2), 874-881. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.023
- Lepola, U. M., Loft, H., & Reines, E. H. (2003). Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *International Clinical Psychopharmacology*, 18(4), 211-217. doi:10.1097/01.yic.0000074988.54339.7c
- Leucht, S., Crippa, A., Sifakis, S., Patel, M. X., Orsini, N., & Davis, J. M. (2020). Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 177(4), 342-353. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19010034
- Leuchter, A. F., Cook, I. A., Marangell, L. B., Gilmer, W. S., Burgoyne, K. S., Howland, R. H., . . . Greenwald, S. (2009). Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res*, 169(2), 124-131. doi:10.1016/j.psychres.2009.06.004
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., . . . Ckd, E. P. I. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150(9), 604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Lloret-Linares, C., Bosilkovska, M., Daali, Y., Gex-Fabry, M., Heron, K., Bancila, V., . . . Besson, M. (2018). Phenotypic Assessment of Drug Metabolic Pathways and P-Glycoprotein in Patients Treated With Antidepressants in an Ambulatory Setting. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(2). doi:10.4088/JCP.16m11387

- Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., & Seifert, R. (2021). *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Lundbeck. (2021). Cipralox (Escitalopram) [Professional Information]. In.
- Lundberg, J., Christophersen, J. S., Petersen, K. B., Loft, H., Halldin, C., & Farde, L. (2007). PET measurement of serotonin transporter occupancy: a comparison of escitalopram and citalopram. *Int J Neuropsychopharmacol*, *10*(6), 777-785. doi:10.1017/s1461145706007486
- Mansari, M. E., Wiborg, O., Mnie-Filali, O., Benturquia, N., Sanchez, C., & Haddjeri, N. (2007). Allosteric modulation of the effect of escitalopram, paroxetine and fluoxetine: in-vitro and in-vivo studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, *10*(1), 31-40. doi:10.1017/S1461145705006462
- Meyer, J. H. (2007). Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci*, *32*(2), 86-102. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353938>
- Meyer, J. H., Wilson, A. A., Sagrati, S., Hussey, D., Carella, A., Potter, W. Z., . . . Houle, S. (2004). Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, *161*(5), 826-835. doi:10.1176/appi.ajp.161.5.826
- Montgomery, S. A., Loft, H., Sanchez, C., Reines, E. H., & Papp, M. (2001). Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol*, *88*(5), 282-286. doi:10.1034/j.1600-0773.2001.d01-118.x
- Mork, A., Kreilgaard, M., & Sanchez, C. (2003). The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology*, *45*(2), 167-173. doi:10.1016/s0028-3908(03)00138-2
- Munkholm, K., Paludan-Muller, A. S., & Boesen, K. (2019). Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*, *9*(6), e024886. doi:10.1136/bmjopen-2018-024886
- Owens, M. J., Knight, D. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological Psychiatry*, *50*(5), 345-350. doi:10.1016/s0006-3223(01)01145-3
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. doi:10.1136/bmj.n71
- Perry, P. J., Zeilmann, C., & Arndt, S. (1994). Tricyclic Antidepressant Concentrations in Plasma. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *14*(4). doi:10.1097/00004714-199408000-00002
- Reis, M., Aamo, T., Spigset, O., & Ahlner, J. (2009). Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit*, *31*(1), 42-56. doi:10.1097/FTD.0b013e31819114ea
- Reis, M., Chermá, M. D., Carlsson, B., & Bengtsson, F. (2007). Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit*, *29*(6), 758-766. doi:10.1097/FTD.0b013e31815b3f62
- Rominger, A., Cumming, P., Brendel, M., Xiong, G., Zach, C., Karch, S., . . . Pogarell, O. (2015). Altered serotonin and dopamine transporter availabilities in brain of depressed patients upon treatment with escitalopram: A [123 I]β-CIT SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol*, *25*(6), 873-881. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.12.010
- Rudberg, I., Hendset, M., Uthus, L. H., Molden, E., & Refsum, H. (2006). Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S-citalopram). *Ther Drug Monit*, *28*(1), 102-105. doi:10.1097/01.ftd.0000189899.23931.76
- Rudberg, I., Mohebi, B., Hermann, M., Refsum, H., & Molden, E. (2008). Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, *83*(2), 322-327. doi:10.1038/sj.clpt.6100291
- Sanchez, C., Bergqvist, P. B., Brennum, L. T., Gupta, S., Hogg, S., Larsen, A., & Wiborg, O. (2003). Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology (Berl)*, *167*(4), 353-362. doi:10.1007/s00213-002-1364-z

- Sanchez, C., Bogeso, K. P., Ebert, B., Reines, E. H., & Braestrup, C. (2004). Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)*, *174*(2), 163-176. doi:10.1007/s00213-004-1865-z
- Scherf-Clavel, M., Deckert, J., Menke, A., & Unterecker, S. (2019). Smoking Is Associated With Lower Dose-Corrected Serum Concentrations of Escitalopram. *J Clin Psychopharmacol*, *39*(5), 485-488. doi:10.1097/jcp.0000000000001080
- Sogaard, B., Mengel, H., Rao, N., & Larsen, F. (2005). The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, *45*(12), 1400-1406. doi:10.1177/0091270005280860
- Steen, N. E., Aas, M., Simonsen, C., Dieset, I., Tesli, M., Nerhus, M., . . . Andreassen, O. A. (2015). Serum level of venlafaxine is associated with better memory in psychotic disorders. *Schizophr Res*, *169*(1-3), 386-392. doi:10.1016/j.schres.2015.10.021
- Sterne, J. A. C., Savovic, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., . . . Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *366*, l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
- Szegedi, A., Jansen, W. T., van Willigenburg, A. P., van der Meulen, E., Stassen, H. H., & Thase, M. E. (2009). Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, *70*(3), 344-353. doi:10.4088/jcp.07m03780
- Tadić, A., Wachtlin, D., Berger, M., Braus, D. F., van Calker, D., Dahmen, N., . . . Lieb, K. (2016). Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, *26*(4), 705-716. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.02.003
- Thase, M. E., Larsen, K. G., Reines, E., & Kennedy, S. H. (2013). The cardiovascular safety profile of escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*, *23*(11), 1391-1400. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.05.011
- Tsuchimine, S., Ochi, S., Tajiri, M., Suzuki, Y., Sugawara, N., Inoue, Y., & Yasui-Furukori, N. (2018). Effects of Cytochrome P450 (CYP) 2C19 Genotypes on Steady-State Plasma Concentrations of Escitalopram and its Desmethyl Metabolite in Japanese Patients With Depression. *Ther Drug Monit*, *40*(3), 356-361. doi:10.1097/ftd.0000000000000506
- Ulrich, S., & Lauter, J. (2002). Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet*, *41*(11), 853-876. doi:10.2165/00003088-200241110-00004
- Ulrich, S., Wurthmann, C., Brosz, M., & Meyer, F. P. (1998). The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet*, *34*(3), 227-263. doi:10.2165/00003088-199834030-00005
- Unterecker, S., Deckert, J., & Pfuhmann, B. (2011). No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit*, *33*(6), 730-734. doi:10.1097/FTD.0b013e318237b0fa
- Unterecker, S., Riederer, P., Proft, F., Maloney, J., Deckert, J., & Pfuhmann, B. (2013). Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)*, *120*(8), 1237-1246. doi:10.1007/s00702-012-0952-2
- van Gorp, F., Whyte, I. M., & Isbister, G. K. (2009). Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med*, *54*(3), 404-408. doi:10.1016/j.annemergmed.2009.04.016
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., . . . Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, *396*(10258), 1204-1222. doi:10.1016/s0140-6736(20)30925-9
- Waade, R. B., Hermann, M., Moe, H. L., & Molden, E. (2014). Impact of age on serum concentrations of venlafaxine and escitalopram in different CYP2D6 and CYP2C19 genotype subgroups. *Eur J Clin Pharmacol*, *70*(8), 933-940. doi:10.1007/s00228-014-1696-8
- Wade, A., Michael Lemming, O., & Bang Hedegaard, K. (2002). Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol*, *17*(3), 95-102. doi:10.1097/00004850-200205000-00001

- Waldschmitt, C., Vogel, F., Pfuhlmann, B., & Hiemke, C. (2009). Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry*, 42(5), 189-193. doi:10.1055/s-0029-1220890
- Warrings, B., Samanski, L., Deckert, J., Unterecker, S., & Scherf-Clavel, M. (2020). Impact of Body Mass Index on Serum Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics. *Ther Drug Monit*. doi:10.1097/ftd.0000000000000812
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Retrieved from http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Yasui-Furukori, N., Hashimoto, K., Tsuchimine, S., Tomita, T., Sugawara, N., Ishioka, M., & Nakamura, K. (2016). Characteristics of Escitalopram Discontinuation Syndrome: A Preliminary Study. *Clin Neuropharmacol*, 39(3), 125-127. doi:10.1097/wnf.000000000000139
- Zoons, E., Tijssen, M. A. J., Dreissen, Y. E. M., Smit, M., & Booij, J. (2020). The Effect of Escitalopram on Central Serotonergic and Dopaminergic Systems in Patients with Cervical Dystonia, and Its Relationship with Clinical Treatment Effects: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Biomolecules*, 10(6). doi:10.3390/biom10060880

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Flussdiagramm (PRISMA) zur Darstellung der Literatursuche und Studienselektion	30
Abbildung 2. Risiko für Bias in randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit dem ROB-2-Tool	32
Abbildung 3. Ergebnisse der Qualitätsbewertung für die TDM-Komponenten	35
Abbildung 4. Kombinierte mittlere Escitalopram-Konzentrationen aus 12 Studien.....	38
Abbildung 5. Kombinierte mittlere \pm SD und interquartile Escitalopram-Blutspiegel (7 Studien).....	39
Abbildung 6. ROC-Kurve von 70 Patienten mit Major Depression	41
Abbildung 7. Referenzbereichssuche.....	43
Abbildung 8. Studienflussdiagramm - Analyse von TDM-Daten aus einer retrospektiven Datenerhebung.....	48
Abbildung 9. ROC-Kurve für Therapieerfolg/Therapieversagen	51
Abbildung 10. Anwendung des neuen therapeutischen Referenzbereiches auf Patientendaten.....	52

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Studienablauf	14
Tabelle 2. Vollständige Datenbank-Suchstrings	16
Tabelle 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Literaturrecherche	17
Tabelle 4. Qualitätskriterien für die Bewertung der TDM-Komponenten	20
Tabelle 5. Einstufungssystem für eine ESC-Blutspiegel/Effekt-Beziehung	23
Tabelle 6. Qualitätsbewertung für Kohortenstudien	31
Tabelle 7. Qualitätsbewertung für Querschnittstudien	31
Tabelle 8. Qualitätsbewertung für randomisierte kontrollierte Studien	32
Tabelle 9. Qualitätsbewertung der TDM-Komponenten für alle Studien	34
Tabelle 10. Erwartete ESC-Konzentration auf Grundlage der kombinierten mittleren C/D-Quotienten.....	36
Tabelle 11. Studien zur Untersuchung klinischer Effekte bei der Escitalopram-Behandlung	37
Tabelle 12. ESC-Blutspiegel im Steady State aus 12 Studien mit repräsentativer Stichprobe (Q1)	40
Tabelle 13. EC ₈₀ -Werte von Neuroimaging-Studien.....	42
Tabelle 14. Referenzbereichssuche	43
Tabelle 15. Einflussfaktoren auf Escitalopram Blutspiegel	45
Tabelle 16. Eigenschaften der klinischen Stichprobe (n = 134).....	50
Tabelle 17. Eigenschaften der Wirksamkeitsstichprobe (n = 128).....	51
Tabelle 18. Anwendung des neuen therapeutischen Referenzbereiches auf Patientendaten.....	52
Tabelle 19. Patientenanteil mit Therapieerfolg/Therapieversagen innerhalb und außerhalb des neuen und alten TRR	53

10 Anhang

10.1 Zusatzmaterialien

10.1.1 Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)

S1 General quality criteria for the therapeutic drug monitoring component (Total 10 points)

Selection (Maximum 3 points):

1) Representativeness of the patient sample (Maximum 1 point):

- a) Truly representative of the average patient population in the community (referred to as average Caucasian patient population) *
- b) Somewhat representative of the average patient population in the community *
- c) Selected group of users or user not representative for review outcome
- d) No description of the derivation of the cohort

For b) "Somewhat representative": i) A study population only comprises of patients for whom TDM was requested by the clinician. ii) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the main metabolite does not contribute to the pharmacologic action.

For c) "Selected group of users": i) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the main metabolite contributes to the pharmacologic action. ii) A study population only comprises of treatment-resistant patients or patients with side effects to another treatment iii) A study population only comprises of patients for whom genotyping has been demanded by the clinician. iii) A study population only comprises of patients 65 years and older or 18 years and younger.

2) Diagnosis (Maximum 2 points):

- a) Patients selected according to psychiatric classifications and associated classification system are reported *
- b) Homogenous sample according to one main diagnosis, healthy controls or: With a heterogeneous sample, a sub analysis per relevant category should be provided *
- c) no description of the patient classification or heterogeneous sample in regard to diagnosis

Comparability (Maximum 2 points):

For reviews about reference ranges in those active metabolite contributes to clinical efficacy and an altered metabolite to parent compound ratio might lead to a change in clinical efficacy:

3) Comedication (Maximum 1 point):

- a) If clinical effects are assessed: No drug that influences the investigated clinical effect (e.g. antidepressant or antipsychotic effect) or metabolism of the drug (clinically relevant) under study is taken simultaneously, or: A sub analysis/correction is provided (Medication on demand, e.g. Benzodiazepines or sleep medication, is permitted) *
- b) If no clinical effects are assessed: No drug that influences the metabolism of the drug (clinically relevant) under study is taken simultaneously, or: A sub analysis/correction is provided *
- c) No or insufficient information that allows to assess possible influence of administered comedication is given

For reviews about reference ranges in those only the parent compound contributes to clinical efficacy:

3) Comedication (Maximum 1 point):

- a) If clinical effects are assessed: No drug that influences the investigated clinical effect (e.g. antidepressant or antipsychotic effect) of the drug under study is taken simultaneously, or: A sub analysis/correction is provided *
- b) If clinical effects are not assessed: information on administered comedication is given *

- c) No or insufficient information that assess possible influence of administered comedication is given

4) Dose design (Maximum 1 point):

- a) Fixed doses were administered *
- b) Flexible dosing was performed
- c) Single doses were administered or no information on dosing strategy

Flexible dosing describes the adaption of doses according to the clinician's decision, in case of side effects or insufficient tolerability.

Drug Monitoring (Maximum 5 points):

5) Analytical method for the assay of drug concentration in serum or plasma (Maximum 1 point)

- a) Validated analytical method with appropriate limit of quantification *
- b) Not validated analytical method was used
- c) Insufficient description or no validated analytical method used

6) Blood sample collection (Maximum 2 points)

- a) Plasma or serum concentrations are in the steady state *
- b) Time interval between sampling and drug intake described or sampling at trough *
- c) Insufficient description
- d) Steady-state not reached

7) Concentration design (Maximum 2 points)

- a) A schedule with frequent measurements (at least 2) of blood samples was used *
- b) Sufficiently broad concentration range including sub- and/or supratherapeutic drug concentrations (in the steady state) according to former recommended reference ranges *
- c) Single concentration measurements
- d) No sufficiently broad concentration range

This scale has been adapted from a published systematic review by Kloosterboer¹ et al. to perform a comparable quality assessment across study types for the systematic review. A comparable rating across studies is needed in order to decide, which studies can be included in the data synthesis. A standardized rating scale has not been established in the literature yet.

S2 Study type specific quality assessment modified from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort studies (Total 10 points)

Selection (Maximum 4 points):

1) Representativeness of the exposed Cohort (Maximum 1 point):

- a) Truly representative of the average patient population in the (referred to as average Caucasian patient population) *
- b) Somewhat representative of the average patient population in the community *
- c) Selected group of users or user not representative for review outcome
- d) No description of the derivation of the cohort

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).

“Somewhat representative”: i) A study population only comprises of patients for whom TDM was requested by the clinician. ii) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the metabolite does not contribute to the pharmacologic action.

“Selected group of users”: i) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the metabolite does contribute to the pharmacologic action. ii) A study population only comprises of treatment-resistant patients or patients with side effects to another treatment iii) A study population only comprises of patients for whom genotyping has been demanded by the clinician. iii) A study population only comprises of patients 65 years and older or 18 years and younger.

2) Selection of the Control Cohort (Maximum 1 point):

- a) Drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) Drawn from a different source
- c) No description of the derivation of the non-exposed cohort
- d) No control cohort

3) Ascertainment of Exposure (Drug Intake) (Maximum 1 point):

- a) Secure record (e.g. adherence problems detected by blood level measurement or pill counting and discussed by the authors) *
- b) Study record (e.g. drug intake documented by study personal) *
- c) Patient self-report (e.g. patient diary)
- d) No description or no record

4) Demonstration That Outcome of Interest Was Not Present at Start of Study (Maximum 1 point):

- a) Yes (outcome of most interest according to the authors) *
- b) No
- c) Not applicable

Comparability (Maximum 2 points):

5) Comparability of “exposed” and “non-exposed” individuals or of outcome groups

- a) The study controls for the most important factor *
- b) The study controls for any additional factor *

Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never). (Examples for factors controlled by study design: comedication, premedication and washout-phase. Examples for factors controlled by analysis: Mean doses if flexible design, sex, age and baseline severity of illness).

Outcome (Maximum 4 points):

6) Assessment of outcome (Maximum 1 point):

- a) Independent or blind assessment stated in the article, or confirmation of the outcome by reference to secure records (e.g. receptor occupancy by positron emission tomography) *
- b) Record linkage *
- c) Self-report (i.e. self-rating scales or non-established rating scales)
- d) No description or insufficient information

For some outcomes (e.g. genotypes, blood concentrations), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation. This would not be adequate for clinical efficacy outcomes where a structured rating scale would be required. For neuroimaging studies, which also assess clinical effects, both methods will be evaluated and the lowest rating will be used.

7) Was Follow Up Long Enough for Outcomes to Occur (Maximum 1 point) :

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
- b) no

- c) Not applicable
- 8) Adequacy of Follow Up of Cohorts (Maximum 1 point)
- a) Complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - $\geq 5\%$ follow up, or description provided of those lost indicates no bias (see Cochrane Tool RoB 2.0 Item 3.2, 3.3 and 3.4) *
 - c) Follow up rate $< 95\%$ and no description of those lost
 - d) no statement
- 9) Statistical test (Maximum 1 point):
- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value) *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale² for cohort studies. We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study. The resulting quality score can be used to compare risk of bias across cohort studies in our review.

S3 Study type specific quality assessment modified from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale - Cross sectional studies (Total 8 points)

Selection (Maximum 4 points):

- 1) Representativeness of the sample (Maximum 1 point):
- a) Truly representative of the average in the target population (referred to as average Caucasian patient population) *
 - b) Somewhat representative of the average in the target population *
 - c) Selected group of users or user not representative for review outcome
 - d) No description of the sampling strategy

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample of women from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).

"Somewhat representative": i) A study population only comprises of patients for whom TDM was requested by the clinician. ii) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the metabolite does not contribute to the pharmacologic action.

"Selected group of users": i) Patients are drawn from an ethnic group with a different distribution in CYP expression patterns than Caucasians, which are relevant for the metabolism of the administered drug and the metabolite does contribute to the pharmacologic action. ii) A study population only comprises of treatment-resistant patients or patients with side effects to another treatment iii) A study population only comprises of patients for whom genotyping has been demanded by the clinician. iii) A study population only comprises of patients 65 years and older or 18 years and younger.

- 2) Sample size (Maximum 1 point):
- a) A priori sample size calculation justified and satisfactory *
 - b) Sample size not justified or not satisfactory
- 3) Non-respondents (Maximum 1 point):
- a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory (e.g. responders/ non-responders, genotype groups, comedication groups) *

- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders
- 4) Ascertainment of Exposure (Drug Intake) (Maximum 1 point):
- a) Secure record (e.g. Adherence problems detected by blood level measurement or pill counting and discussed by the authors) *
 - b) Study record (e.g. drug intake documented by study personal) *
 - c) Patient self-report (e.g. patient diary)
 - d) No description or no record

Comparability (Maximum 2 points):

- 5) Comparability of outcome groups (Maximum 2 points):
- a) The study controls for the most important factor *
 - b) The study control for any additional factor *

The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled. (Examples for factors controlled by study design: comedication, premedication and washout-phase. Examples for factors controlled by analysis: Mean doses if flexible design, sex, age and baseline severity of illness).

Outcome (Maximum 2 points):

- 6) Assessment of outcome (Maximum 1 point):
- a) Independent or blind assessment stated in the article, or confirmation of the outcome by reference to secure records (e.g. receptor occupancy by positron emission tomography) *
 - b) Record linkage *
 - c) Self-report (i.e. self-rating scales or non-established rating scales)
 - d) No description or insufficient information

For some outcomes (e.g. genotypes, blood concentrations), reference to the medical record is sufficient to satisfy the requirement for confirmation. This would not be adequate for clinical efficacy outcomes where a structured rating scale would be required. For neuroimaging studies, which also assess clinical effects, both methods will be evaluated and the lowest rating will be used.

- 7) Statistical test (Maximum 1 point):
- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value) *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete (e.g. results from all rating scales performed should be described)

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale² for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review. We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study. The resulting quality score can be used to compare risk of bias across cross-sectional studies in our review.

Literature

¹Kloosterboer, S. M., Vierhout, D., Stojanova, J., Egberts, K. M., Gerlach, M., Dieleman, G. C., . . . Koch, B. C. P. (2020). Psychotropic drug concentrations and clinical outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*, 19(7), 873-890. doi:10.1080/14740338.2020.1770224

²Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

10.1.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

(Eichentopf et al., 2022, Tabelle S3)

Author, year	Country	Design	Subjects (* = estimated from original data)	Mean ESC Dose ± SD [mg/day]	Mean ESC BL ± SD (ng/ml), if not specified other *=converted from original	Median ESC BL (ng/ml) *=converted from original	Comment	TDM score	Study score
Concentration/effect studies									
<i>Hodgson et al., 2014</i>	European project	RCT with flexible doses	N = 266 (ESC), Indication: UD; Mean age: 42.24 y (range: 19–72 y)	16.44 ± 6.44	30.74 ± 18.11	NA	Higher ESC SC predicting poorer treatment response, no cutoff	7/10	high risk
<i>Hodgson et al., 2015</i>	European project	RCT with flexible doses	N = 340 (ESC), Indication: UD; Mean age: 42.24 y (range: 19–72 y)	NA	29.6 ± 19.0	NA	Excluded from meta-analysis (same study cohort as <i>Hodgson et al., 2014</i>)	7/10	high risk
<i>Leuchter et al., 2009</i>	USA	RCT with fixed doses	N = 73 (34.2 % males), Indication: MDD; Mean age: 42.7 ± 12.7 y	10	18.4±8.1 Responder: 17.6 ± 7.8 (Unit not reported)	NA		6/10	high risk
<i>Tadić et al., 2016</i>	Germany	RCT with flexible doses	N = 95 (45.3 % males), Indication: MDD; Mean age: 38.9 ± 12.2 y	19.1 ± 1.9	34.8 ± 17.2	30 (25-75 IQR: 20-41)	No value for TRR (early improvers excluded).	8/10	some concerns
<i>Florio et al., 2017</i>	Italy	Prospective CS with flexible doses	N = 70 (40 % males), Indication: MDD; Mean age: 46.2 ± 16.63 y	15.2 ± 5.1	30.2 ± 25.6	24.5 (25-75 IQR: 15-37)	Higher ESC SC predicting higher treatment response.	9/10	5/10
<i>Ji et al., 2014</i>	USA	Prospective CS with flexible doses	N = 303 (38 % males), Indication: MDD; Mean age: 41.4 y	NA (10mg adjusted)	24.3 (range: 1.6–119.7)		Excluded from meta-analysis (missing data).	7/10	6/10
<i>Kuo et al., 2013</i>	Taiwan	Prospective CS with flexible doses	N = 158 (18 % males), Indication: MDD	8 w: 11.03 ± 4.09	8 w: 31.07 ± 22.02*	8 w: (N=97) 25.8 (25-75 IQR: 17-42)*		9/10	8/10
<i>Steen et al., 2015</i>	Norway	Prospective CS with flexible doses	N = 95 (ESC), Indication: SCZ + BD; Median age: 29 y (IQR: 16 y)	NA	NA	12.7 (SCZ); 14.6 (BD) (IQR: 10.4 (SCZ); 13.6 (BD))*	No value for TRR (steady state not reported). Excluded from meta-analysis (diagnosis).	3/10	5/10
<i>Yasui-Furukori et al., 2016</i>	Japan	Prospective CS with fixed doses	N = 25, Indication: ADS; Mean age: 35.5 y	5	–ADS: 14.2 ± 19.7 +ADS: 36.5 ± 29.4	NA	No value for TRR, as ADS was investigated. No trough level. Negative correlation found for ADS. Excluded from meta-analysis (diagnosis).	7/10	6/10
<i>Lloret-Linares et al., 2018</i>	Switzerland	CSS with flexible doses	N = 10 (ESC), Indication: mDx; Median age: 49 y (range: 22–70 y)	Median: 20	NA	22 (range: 7.4–86.0)	Excluded from meta-analysis (no mean concentrations reported).	5/10	4/8
Concentration studies									
<i>Jukić et al., 2018</i>	Norway	Retrospective CS with flexible doses	N = 2087 (38% males); Indication: mDx; Mean age: 47.7 y	12.6 ± 6.0 (Null/Null); 15.8 ± 9.3	(adjusted to 10 mg/d) 33.93* (Null/Null); 16.88* (Null/*1);	NA	CYP2C19 genotype had a substantial impact on exposure and therapeutic failure of ESC	3/10	3/10

				(Null/*1); 14.5 ± 6.3 (Null/*17); 18.0 ± 11.4 (*1/*1); 18.1 ± 9.8 (*1/*17); 17.1 ± 9.7 (*17/*17)	14.45* (Null/*17); 10.39* (*1/*1); 9.35* (*1/*17); 8.47* (*17/*17)		(measured by switching of antidepressant therapy).		
<i>Reis et al., 2007</i>	Sweden	Prospective CS with flexible doses	N = 212 (32% males); Indication: mDx; Mean age: 50 y (range: 13–95 y)	Median: 20 (range: 5–40)	NA	19.8 (range: 2.3-159.7)*	Higher age was correlated with higher SC, no gender-related concentration differences were found, women taking oral contraceptives showed a lower metabolic ratio compared with age-matched women.	5/10	6/10
<i>Bråten et al., 2021</i>	Norway	CSS with flexible doses	N = 875; Indication: mDx	NA	NA	NA	Excluded from meta-analysis (missing data).	6/10	4/8
<i>Reis et al., 2009</i>	Sweden	CSS with flexible doses	N = 3066 (27% males); Indication: mDx; Median age: 44 y (range: 13–100 y)	NA	NA	14.3 (10-90 IQR: 5.8-37.3)*	Women had significantly higher ESC SC than men. Patients >65 y had higher SC. ESC had lower C/D ratio with increasing doses with steep decline with a decreased concentration of 0.11 nmol/L/mg/d.	4/10	5/8
<i>Rudberg et al., 2006</i>	Norway	CSS with flexible doses	N = 43 (28% males); Indication: mDx; Mean age: 38.6 y	20 ± 9 (EM); 22 ± 10 (HEM)	NA	34.74* (EM) 13.64* (HEM)	Metabolism of CIT and ESC is impaired in CYP2C19 HEMs. Higher absolute SC indicate that this is not compensated for by dose reductions in clinical practice. Excluded from meta-analysis (missing data).	5/10	5/8
<i>Rudberg et al., 2008</i>	Norway	CSS with flexible doses	N = 166 (39% males); Indication: mDx; Mean age: 40 y	16 ± 5 (*17/*17); 22 ± 18 (*1/*17); 21 ± 13 (*1/*1); 20 ± 11 (*17/def); 20 ± 11 (*1/def); 11 ± 4 (def/def)	(in nM/mg/d) 1.59 (*17/*17); 2.36 (*1/*17); 2.72 (*1/*1); 3.51 (*17/def); 5.10 (*1/def); 15.5 (def/def)	NA	Homozygous CYP2C19*17 genotype associated with lower ESC SC.	6/10	5/8
<i>Scherf-Clavel et al., 2019</i>	Germany	CSS with flexible doses	N = 124 (31% males); Indication: mDx; Mean age: 50 ± 21 y	16 ± 7	32 ± 20	28 (25-75 IQR: 15-44)	Smokers received higher doses of ESC but showed lower SC and lower C/D. Men and women did not differ in terms of dose, women showed higher SC and higher C/D than men; Patients > 65 y did not differ regarding SC,	6/10	6/8

<i>Tsuchimine et al., 2018</i>	Japan	CSS with flexible doses	N = 412 (29 % males); Indication: MDD, Mean age: 43.1 ± 17.3 y	5 (n=110) 10 (n=113) 15 (n=71) 20 (n=118)	Data given in this group order: EM, HEM, PM 5mg: 18.2±18.3, 26.2±28.7, 35.8±26.4; 10mg: 41.8±40.8, 40.1±31.7, 66.1±49.4; 15mg: 43.5±33.4, 55.6±30.8, 79.3±44.2; 20mg: 61.3±48.5, 68.8±30.8, 82.9±40.3	NA	but doses were significantly lower and C/D were higher. No differences in the steady-state ESC or S-DCIT SC in each dose group (5, 10, 15, 20 mg) among CYP2C19 genotype groups. CYP2C19 variants associated with steady-state ESC SC but are not associated with S-DCIT. Age, sex, and body weight showed significant effects of CYP2C19 genotypes on the dose-adjusted SC. Age correlated with ESC SC. CYP2C19 genotypes and sex correlated with MPR.	7/10	7/8
<i>Unterecker et al., 2011</i>	Germany	CSS with flexible doses	N = 19 (32 % males); Indication: mDx; Mean age: 52.6 ± 24.0 y	19.7 ± 8.2	52.3 ± 41.1 (range: 14–191)	NA	Dose-corrected SC did not significantly correlate with body weight.	5/10	5/8
<i>Unterecker et al., 2013</i>	Germany	CSS with flexible doses	N = 359 (39 % males); Indication: mDx; Mean age: 48 ± 18 y	17 ± 8	39 ± 43 (range: 4–586)	NA	No significant difference between males and females in mean dose-corrected SC; No significant difference was found between patients > 60 y and patients up to 60 y regarding the mean dose-corrected SC; No additive effect of gender and age on dose-corrected SC.	5/10	5/8
<i>Waade et al., 2014</i>	Norway	CSS with flexible doses	N = 541; Indication: mDx	Range: 2.5-120	Data given in this group order: <40, 40-65, >65 y (in nmol/L/mg/d) PM: 9.3, 9.4, 13.2; HEM 5.0, 4.8, 7.1; EM: 2.8, 2.5, 3.6 (range: PM: 7.2–12.1, 7.9–11.2, 9.5–18.4; HEM: 4.3–5.9, 4.2–5.6, 5.6–9.1; EM: 2.5–3.1, 2.3–2.8, 3.0–4.2)	NA	No genotype-related effect of age for mean dose-adjusted ESC SC. Among PMs >65 y, none had absolute ESC SC above the upper recommended concentration range. In comparison, 25% of PMs <40 y and aged 40–65 y had measured absolute ESC SC above the upper recommended concentration range. Gender was found to influence the C/D ratio of ESC in CYP2C19 PMs. Further, gender was found to significantly influence the metabolic ratio ESC/ S-DCT in CYP2C19 PMs. Gender was found to significantly influence the metabolic ratio in CYP2C19 EMs.	4/10	5/8
<i>Warrings et al., 2020</i>	Germany	CSS with flexible doses	N = 104 (43% males); Indication: mDx; Mean age: 52.2 ± 17.1 y	16.5 ± 8.6	38.3 ± 41.9 (R: 0-317)	26 (25-75 IQR: 17-43)	Concentration/dose was not associated with BMI and was not different in normal weight, overweight, and obese patients.	5/10	4/8

Neuroimaging studies										
<i>Klein et al., 2007</i>	Austria	RCT using SPECT ([123I]ADAM) with fixed doses	N = 15 (100% males); Indication: HV; Mean age: 28 ± 7 y	10	5.5h: 16.69*±4.19*; 53.5h: 4.61*±1.46*	NA	No value for TRR (SPECT (semiquantitative), EC80 cannot be calculated correctly).	6/10	high risk	
<i>Klein et al., 2006</i>	Austria	RCT using SPECT ([123I]ADAM) with fixed single doses	N = 29 (100% males); Indication: HV; Mean age: 26.8 ± 4.3 y	5, 10, 20	5mg: 4.06*±0.94* 10mg: 7.2*±1.3* 20mg: 14.16*±3.12* (measured 330 min after application)	NA	No value for TRR (SPECT (semiquantitative), EC80 cannot be calculated correctly).	4/10	high risk	
<i>Lundberg et al., 2007</i>	Sweden	RCT using PET ([11C]MADAM) with fixed single doses	N = 8 (100% males); Indication: HV; Age range: 22-33 y	10	1h: 4.58*±3.25* 2h: 7.76*±1.75* 3h: 8.12*±2.08* 4h: 8.12*±1.46* 6h: 7.01*±1.17* 6.5h: 6.62*±1.46* 7h: 6.59*±1.62* 7.5h: 6.53*±1.33* 8h: 6.56*±1.46* 12h: 6.04*±1.27* 24h: 4.35*±1.36* 48h: 2.63*±1.23*	NA	No value for TRR. EC50 values not reported. EC80 value cannot be derived from published data.	4/10	high risk	
<i>Zoons et al., 2020</i>	Netherlands	RCT using SPECT ([123I]FP-CIT) with fixed doses	N = 16 (62.5% males); Indication: CD; Mean age: 56.6 y	10	NA	NA	No value for TRR (SPECT (semiquantitative), Tracer (FP-Cit) unselective for SERT, no EC50 reported)	7/10	high risk	
<i>Arakawa et al., 2016</i>	Japan	CCT using PET ([11C]DASB) with fixed single doses	N = 16 (50% males); Indication: HV; Mean age: 29.1 ± 4.6 y	10, 20	10mg: 13.8 ± 2.3 (4h); 6.5 ± 1.8 (24h); 3.2 ± 1.2 (48h) 20mg: 25.3 ± 6.9 (4h); 11.3 ± 3.5 (24h); 4.9 ± 2.1 (48h)	NA	EC50 values reported. EC80 value can be derived from published data, but single doses applied in 4 HV (EC50 4ng/ml). EC80nss = 16 ng/ml (thalamus) in HV.	5/10	8/10	
<i>Hjorth et al., 2021</i>	Sweden	Cohort nested in RCT using PET ([11C]DASB + [11C]PE2I) with fixed doses	N = 27 (63% males); Indication: SAD; Mean age: 31.1 ± 10.3 y	20	30±17.66*	NA	No value for TRR. EC50 values not reported. EC80 value cannot be derived from published data.	5/10	10/10	
<i>Kim et al., 2017</i>	Korea	Single-blind CCT using PET ([11C]DASB) with fixed single doses	N = 12 (100% males); Indication: HV; Mean age: 23.0 ± 2.7 y	5, 10, 20, 30	Cmax: 5mg: 4.8±0.8; 10mg: 9.5±0.7; 20mg: 21.7; 30mg: 24.1±1.5	NA	EC80nss = 17.2 ng/ml (putamen) in HV, EC80nss = 11.56 ng/ml (DRN) in HV.	6/10	9/10	
<i>Lanzenberger et al., 2012</i>	Austria	Prospective CS using PET ([11C]DASB)	N = 19 (32% males); Indication: MDD; Mean age: 42.3 ± 7.8 y	10	PET2: 6.92±2.25 (range: 1–12) PET3: 14.76±6.02 (range: 6–26)	NA	EC50 values not reported. EC80 value for steady-state concentrations can be derived from Baldinger et al., 2014	9/10	10/10	

		with fixed doses					(diagram). EC80ss = 17,5 ng/ml (thalamus).		
<i>Rominger et al., 2015</i>	Germany	Prospective CS using SPECT ([123I]β-CIT) with flexible doses	N = 19 (42% males); Indication: MDD; Mean age 44.1±15.8 y	14.2 ± 4.8	42±28	NA	No value for TRR (SPECT (semiquantitative), Tracer (β-Cit) unselective for SERT, no EC50 reported)	6/10	6/10

Note. ESC = Escitalopram, SD = standard deviation, BL = blood level, NA = not available, TDM = therapeutic drug monitoring, RCT = randomized controlled trial, UD = unipolar depression, y = years, N = study population, MDD = major depressive disorders, ADS = Antidepressants discontinuation syndrome, CS = cohort study, TRR = therapeutic reference range, SCZ = Schizophrenie, BD = bipolar disorders, CSS = Cross-sectional Study, IQR = interquartile range, mDx = multiple diagnosis, SC = serum concentration, CIT = Citalopram, C/D = concentration to dose, EM = Homozygous extensive metabolizers, HEM = Heterozygous extensive metabolizers, MPR = metabolite/parent, PM = Poor metabolizers, BMI = Body-Mass-Index, R = range, DRN = Dorsal raphe nucleus, CCT = Controlled clinical trial, PET = Positronen-Emissions-Tomographie, SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography, C = concentration, EC80 = 80% effective concentration, EC50 = 50% effective concentration, SERT = serotonin transporter, HV = healthy volunteers, ss = steady state, nss = no steady state

10.2 Voten der Ethikkommission



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



UMM Universitätsmedizin Mannheim
Med. Ethik-Kommission II, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Herrn
Prof. Dr. med. Gerhard Gründer
Abteilung Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J 5

68159 Mannheim

Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim

Vorsitzender: **Prof. Dr. med. Jens P. Striebel**
Geschäftsstelle: S. Cao, M. Goerner, K. Heberlein

Haus 42 – Ebene 3
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Telefon: +49 621 383 - 71770 / - 71776 / - 71777
Telefax: +49 621 383 - 71772

ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de

www.umm.uni-heidelberg.de/forschung/medizinische-ethikkommission-ii

Mannheim, 11.12.2018 / MG

Unser Zeichen: 2018-890R-MA

Studientitel: Anonymisierte Datenverarbeitung von Patientendaten aus dem Therapeutischen Drug Monitoring am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Studienleiter: **Prof. Dr. med. Gerhard Gründer**

Prüfstelle: Abteilung Molekulares Neuroimaging, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J 5, 68159 Mannheim, Eingang 10.12.2018

Berufsrechtliche Beratung

Sehr geehrter Herr Professor Gründer,

die Ethik-Kommission II ist nach Durchsicht der Antragsunterlagen der Auffassung, dass gegen die Durchführung der o. g. wissenschaftlichen Studie **keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken** bestehen, sofern nachfolgende Bedingungen uneingeschränkt eingehalten werden:

1. Es handelt sich um die retrospektive Auswertung von vorhandenem Datenmaterial.
2. Es finden weder Untersuchungen noch Befragungen oder sonstige Kontaktierungen der Patienten statt, auf die sich die auszuwertenden Daten beziehen.
3. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Bestimmungen gemacht.
4. Die Datenauswertung erfolgt in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Weise.
5. Alle an der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind über ihre Schweigepflicht belehrt und auf die bei ihrer Verletzung drohenden Sanktionen hingewiesen worden.
6. Die Vorgaben der EU-DSGVO werden eingehalten.

Hinweis:

Die Ethik-Kommission II macht darauf aufmerksam, dass bei Verwendung von Patientendaten aus der UMM die besonderen Vorgaben bezüglich der Speicherung, der Datenanonymisierung und des Datentransfers der UMM beachtet werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

Eingereichte Unterlagen:
- Ethikantrag vom 05.12.2018

Universitätsklinikum Mannheim GmbH
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
Registergericht: Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331
Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer: Freddy Bergmann, Prof. Dr. med. Frederik Wenz

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit

Landesstiftung
des öffentlichen Rechts

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit | Postfach 12 21 20 | D-68072 Mannheim

Ethik-Kommission II
Medizinische Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Abteilung Molekulares Neuroimaging

Leitung:
Prof. Dr. Gerhard Gründer
Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Telefon +49 621 1703-1900
Telefax +49 621 1703-801900
gerhard.gruender@zi-mannheim.de
www.zi-mannheim.de

26.07.2019

Amendement zu der zustimmenden Bewertung des Forschungsvorhabens: „Anonymisierte Datenverarbeitung von Patientendaten aus dem Therapeutischen Drug Monitoring am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit“ Zeichen: 2018-890R-MA

Sehr geehrter Herr Professor Striebel,
sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit bitte ich Sie um Kenntnisnahme einer nachträglichen Änderung unseres Forschungsvorhabens „Anonymisierte Datenverarbeitung von Patientendaten aus dem Therapeutischen Drug Monitoring am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit“.

Die Bedingungen, welche aus der berufsrechtlichen Beratung hervorgingen, werden weiterhin uneingeschränkt eingehalten. Die allgemeinen Grundsätze für die Zulässigkeit der Datenverarbeitung sind zu jedem Zeitpunkt der Studie erfüllt.

Die Änderung betrifft den Umfang der erhobenen Daten, welcher im Rahmen des eingereichten Antrages zur Beurteilung eines Forschungsvorhabens Patientendaten aus dem Therapeutischen Drug Monitoring umschließt. Das Forschungsvorhaben soll nun auch Daten aus klinischen Routineuntersuchungen einschließen, welche im Krankenhausinformationssystem erfasst wurden. Dies schließt Daten aus dem Laborbefund, dem medizinischen Stammblatt, Daten zum Verlauf und der Diagnose vorliegender Erkrankungen, der medikamentösen Behandlung sowie klinisch indizierter EEG- und MRT-Untersuchungen ein.

Seite 1 von 2

Vorsitzender des Aufsichtsrats:
N. N.
Ministerium für Wissenschaft,
Forschung und Kunst, BW

Vorstand:
Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg
Katrin Erk

J5 | D-68159 Mannheim
Telefon +49 621 1703-0
Telefax +49 621 1703-1205
www.zi-mannheim.de

Sparkasse Rhein Neckar Nord
Konto Nr.: 30150015 | BLZ 670 505 05
IBAN DE 33 670 505 05 00 301 500 15
BIC MANSDE66XXX

Sitz und Amtsgericht:
Mannheim
DE 143845625



Zentralinstitut für
Seelische Gesundheit

Landesstiftung
des öffentlichen Rechts

Ziel der Erweiterung unserer Datenerhebung ist es, den Einfluss o.g. Parameter auf die entstehenden Medikamentenspiegel im Blut von Patienten sowie auf die klinische Wirksamkeit dieser Medikamente zu untersuchen, um neue Einblicke in die klinische Psychopharmakologie zu erlangen.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Gerhard Gründer

10.3 Veröffentlichungen

Veröffentlichungen in Erstautorenschaft

Eichentopf, L., C. Hiemke, A. Conca, J. Engelmann, M. Gerlach, U. Havemann-Reinecke, G. Hefner, V. Florio, M. Kuzin, K. Lieb, M. Reis, T.G. Riemer, A. Seretti, G. Schoretsanitis, G. Zernig, G. Gründer, and X. M. Hart. (2022). Systematic review and meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: Blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy. *Frontiers in Psychiatry*, 13. doi:10.3389/fpsyt.2022.972141

Veröffentlichungen in Ko-Autorenschaft

Hart, X. M., **Eichentopf, L.**, Lense, X., Riemer, T., Wesner, K., Hiemke, C., & Gründer, G. (2021). Therapeutic Reference Ranges for Psychotropic Drugs: A Protocol for Systematic Reviews. *Frontiers in psychiatry*, 12, 787043. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.787043>

Hart, X. M., Hiemke, C., **Eichentopf, L.**, Lense, X. M., Clement, H. W., Conca, A., . . . Gründer, G. (2022). Therapeutic Reference Range for Aripiprazole in Schizophrenia Revised: a Systematic Review and Metaanalysis. *Psychopharmacology (Berl)*. doi:10.1007/s00213-022-06233-2

Hart, X. M., Amann, F., Brand, J., **Eichentopf, L.**, Gründer, G. (in press). Low escitalopram concentrations in depressive patients with treatment failure under real-world conditions. *Pharmacopsychiatry*.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Rosana Camarini,
University of São Paulo, Brazil

REVIEWED BY

Ralf Regenthal,
Leipzig University, Germany
Janko Samardzic,
University of Belgrade, Serbia

*CORRESPONDENCE

Luzie Eichentopf
Luzie.eichentopf@zi-mannheim.de

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Psychopharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

RECEIVED 17 June 2022

ACCEPTED 28 September 2022

PUBLISHED 17 October 2022

CITATION

Eichentopf L, Hiemke C, Conca A,
Engelmann J, Gerlach M,
Havemann-Reinecke U, Hefner G,
Florio V, Kuzin M, Lieb K, Reis M,
Riemer TG, Serretti A, Schoretsanitis G,
Zernig G, Gründer G and Hart XM
(2022) Systematic review
and meta-analysis on the therapeutic
reference range for escitalopram:
Blood concentrations, clinical effects
and serotonin transporter occupancy.
Front. Psychiatry 13:972141.
doi: 10.3389/fpsy.2022.972141

COPYRIGHT

© 2022 Eichentopf, Hiemke, Conca,
Engelmann, Gerlach,
Havemann-Reinecke, Hefner, Florio,
Kuzin, Lieb, Reis, Riemer, Serretti,
Schoretsanitis, Zernig, Gründer and
Hart. This is an open-access article
distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution License
(CC BY). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Systematic review and meta-analysis on the therapeutic reference range for escitalopram: Blood concentrations, clinical effects and serotonin transporter occupancy

Luzie Eichentopf^{1*}, Christoph Hiemke^{2,3}, Andreas Conca^{3,4},
Jan Engelmann⁵, Manfred Gerlach^{3,6},
Ursula Havemann-Reinecke^{3,7}, Gudrun Hefner^{3,8},
Vincenzo Florio⁹, Maxim Kuzin^{3,10}, Klaus Lieb¹¹,
Margareta Reis^{12,13}, Thomas G. Riemer¹⁴,
Alessandro Serretti¹⁵, Georgios Schoretsanitis^{3,16,17,18},
Gerald Zernig^{3,19,20}, Gerhard Gründer^{1,3} and Xenia M. Hart^{1,3}

¹Department of Molecular Neuroimaging, Medical Faculty Mannheim, Central Institute of Mental Health, Heidelberg University, Mannheim, Germany, ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany, ³Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)-Work Group "Therapeutic Drug Monitoring", Nürnberg, Germany, ⁴Department of Psychiatry, Central Hospital, Sanitary Agency of South Tyrol, Bolzano, Italy, ⁵Department of Psychiatry and Psychotherapy, Johannes Gutenberg University Medical Center Mainz, Mainz, Germany, ⁶Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany, ⁷Department of Psychiatry and Psychosomatics, University of Göttingen, Göttingen, Germany, ⁸Vitos Clinic for Forensic Psychiatry, Forensic Psychiatry, Eltville, Germany, ⁹Department of Psychiatry, Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano, Italy, ¹⁰Clienia Schlössli AG, Psychiatric and Psychotherapeutic Private Clinic, Academic Teaching Hospital of the University of Zurich, Oetwil am See, Switzerland, ¹¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany, ¹²Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden, ¹³Department of Clinical Chemistry and Pharmacology, Skåne University Hospital, Lund, Sweden, ¹⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Berlin, Germany, ¹⁵Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy, ¹⁶Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Hospital of Psychiatry, University of Zurich, Zurich, Switzerland, ¹⁷Department of Psychiatry, Behavioral Health Pavilion, Northwell Health, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, United States, ¹⁸Department of Psychiatry, Zucker School of Medicine at Northwell/Hofstra, Hempstead, NY, United States, ¹⁹Department of Pharmacology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, ²⁰Private Practice for Psychotherapy and Court-Certified Witness, Hall in Tirol, Austria

Introduction: A titration within a certain therapeutic reference range presupposes a relationship between the blood concentration and the therapeutic effect of a drug. However, this has not been systematically investigated for escitalopram. Furthermore, the recommended reference range disagrees with mean steady state concentrations (11–21 ng/ml) that



Therapeutic Reference Ranges for Psychotropic Drugs: A Protocol for Systematic Reviews

Xenia M. Hart^{1*}, Luzie Eichentopf¹, Xenija Lense¹, Thomas Riemer², Katja Wesner¹, Christoph Hlemke³ and Gerhard Gründer¹

¹ Department of Molecular Neuroimaging, Medical Faculty Mannheim, Central Institute of Mental Health, Heidelberg University, Mannheim, Germany, ² Berlin Institute of Health, Institute of Clinical Pharmacology and Toxicology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ³ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Laura Mercolini,
University of Bologna, Italy

Reviewed by:

Lucie Bartova,
Medical University of Vienna, Austria
Paul Glue,
University of Otago, New Zealand

*Correspondence:

Xenia M. Hart
xenia.hart@zi-mannheim.de

Specialty section:

This article was submitted to
Psychopharmacology,
a section of the journal
Frontiers in Psychiatry

Received: 30 September 2021

Accepted: 26 October 2021

Published: 24 November 2021

Citation:

Hart XM, Eichentopf L, Lense X,
Riemer T, Wesner K, Hlemke C and
Gründer G (2021) Therapeutic
Reference Ranges for Psychotropic
Drugs: A Protocol for Systematic
Reviews.
Front. Psychiatry 12:787043.
doi: 10.3389/fpsyt.2021.787043

Background: For many psychotropic drugs, monitoring of drug concentrations in the blood (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) has been proven useful to individualize treatments and optimize drug effects. Clinicians hereby compare individual drug concentrations to population-based reference ranges for a titration of prescribed doses. Thus, established reference ranges are pre-requisite for TDM. For psychotropic drugs, guideline-based ranges are mostly expert recommendations derived from a conglomerate of cohort and cross-sectional studies. A systematic approach for identifying therapeutic reference ranges has not been published yet. This paper describes how to search, evaluate and grade the available literature and validate published therapeutic reference ranges for psychotropic drugs.

Methods/Results: Following PRISMA guidelines, relevant databases have to be systematically searched using search terms for the specific psychotropic drug, blood concentrations, drug monitoring, positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). The search should be restricted to humans, and diagnoses should be pre-specified. Therapeutic reference ranges will not only base upon studies that report blood concentrations in relation to clinical effects, but will also include implications from neuroimaging studies on target engagement. Furthermore, studies reporting concentrations in representative patient populations are used to support identified ranges. Each range will be assigned a level of underlying evidence according to a systematic grading system.

Discussion: Following this protocol allows a comprehensive overview of TDM literature that supports a certain reference range for a psychotropic drug. The assigned level of evidence reflects the validity of a reported range rather than experts' opinions.

Keywords: psychotropic drugs, drug monitoring, therapeutic reference range, concentration/effect relationship, systematic review



Therapeutic Reference Range for Aripiprazole in Schizophrenia Revised: a Systematic Review and Metaanalysis

Xenia M. Hart^{1,13} · Christoph Hiemke^{2,13} · Luzie Eichentopf¹ · Xenija M. Lense¹ · Hans Willi Clement^{3,13} ·
Andreas Conca^{4,13} · Frank Faltraco^{5,13} · Vincenzo Florio⁴ · Jessica Grüner³ · Ursula Havemann-Reinecke^{6,13} ·
Espen Molden⁷ · Michael Paulzen^{8,13} · Georgios Schoretsanitis^{9,10,11,13} · Thomas G. Riemer¹² · Gerhard Gründer^{1,13}

Received: 20 April 2022 / Accepted: 1 September 2022 / Published online: 5 October 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Rationale While one of the basic axioms of pharmacology postulates that there is a relationship between the concentration and effects of a drug, the value of measuring blood levels is questioned by many clinicians. This is due to the often-missing validation of therapeutic reference ranges.

Objectives Here, we present a prototypical meta-analysis of the relationships between blood levels of aripiprazole, its target engagement in the human brain, and clinical effects and side effects in patients with schizophrenia and related disorders.

Methods The relevant literature was systematically searched and reviewed for aripiprazole oral and injectable formulations. Population-based concentration ranges were computed ($N = 3,373$) and pharmacokinetic influences investigated.

Results Fifty-three study cohorts met the eligibility criteria. Twenty-nine studies report blood level after oral, 15 after injectable formulations, and nine were positron emission tomography studies. Conflicting evidence for a relationship between concentration, efficacy, and side effects exists (assigned level of evidence low, C; and absent, D). Population-based reference ranges are well in-line with findings from neuroimaging data and individual efficacy studies. We suggest a therapeutic reference range of 120–270 ng/ml and 180–380 ng/ml, respectively, for aripiprazole and its active moiety for the treatment of schizophrenia and related disorders.

Conclusions High interindividual variability and the influence of CYP2D6 genotypes gives a special indication for Therapeutic Drug Monitoring of oral and long-acting aripiprazole. A starting dose of 10 mg will in most patients result in effective concentrations in blood and brain. 5 mg will be sufficient for known poor metabolizers.

Keywords Aripiprazole · Reference range · Blood level · Therapeutic Drug Monitoring · Clinical effects · Adverse drug reaction · Dopamine receptor occupancy

Abbreviations

AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale	CGI-I	Clinical Global Impression—Improvement
AM	Active moiety, sum of ARI and DARI	CGI-S	Clinical Global Impression—Severity
ARI	Aripiprazole	CS	Cohort study
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale	CSS	Cross-sectional study
BD	Bipolar disorders	CYP	Cytochrome P450
BL	Blood level	d	Day
C/D	Concentration to dose (mean C / mean D)	D-ARI	Dehydroaripiprazole
CGI	Clinical Global Impression	DIEPS	Drug-induced extrapyramidal symptoms
		DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
		EPS	Extrapyramidal side effects

✉ Xenia M. Hart
xenia.hart@zi-mannheim.de

Extended author information available on the last page of the article

11 Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung

Die Arbeit wurde im Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim der Medizinischen Fakultät Mannheim unter Betreuung von Prof. Dr. med. Gerhard Gründer (GG) und Xenia M. Hart (XMH) durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Xenia M. Hart, approbierte Apothekerin und Gerhard Gründer, Leitung Abteilung Molekulares Neuroimaging.

Die Methodik wurde von mir in Zusammenarbeit mit Gerhard Gründer, Xenia M. Hart, Xenija Lense und Katja Wesner entwickelt.

Die Suchstrategie wurde von mir in Zusammenarbeit mit Gerhard Gründer und Xenia M. Hart erarbeitet.

Die Datenextraktion aus relevanten Studien erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Xenia M. Hart.

Die Qualitätsbewertung der relevanten Studien wurde durch mich in Zusammenarbeit mit Gerhard Gründer, Xenia M. Hart, Maxim Kuzin (MK), Gudrun Hefner (GH), Manfred Gerlach (MG) und Thomas G. Riemer (TGR) durchgeführt.

Die Einstufung des Evidenz-Levels erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Gerhard Gründer, Xenia M. Hart, Christoph Hiemke, Andreas Conca, Jan Engelmann, Manfred Gerlach, Ursula Havemann-Reinecke, Gudrun Hefner, Vincenzo Florio, Maxim Kuzin, Klaus Lieb, Margareta Reis, Thomas G. Riemer, Alessandro Serretti, Georgios Schoretsanitis und Gerald Zernig.

Die Extraktion der Klinikdaten erfolgte eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Xenia M. Hart.

Die Interpretation wurde von mir in Zusammenarbeit mit Gerhard Gründer und Xenia M. Hart vorgenommen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Gerhard Gründer und Xenia M. Hart verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

12 Lebenslauf

PERSONALIEN

Name und Vorname: Luzie Ella Theresia Eichentopf
Geburtsdatum: 16.05.1990
Geburtsort: Southend-on-Sea (England)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

SCHULISCHER WERDEGANG

2006 - 2009 Gymnasium an der Hamburger Straße, Bremen
22.06.2009: Abitur

AUSBILDUNG

2009 – 2012 Ausbildung zur medizinisch-technischen Laboratoriumsassistentin an der
medizinischen Berufsfachschule, Universitätsklinikum Leipzig AÖR

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

Seit 2021 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover
2016 - 2021 Studium der Humanmedizin an der med. Fakultät Mannheim, Uni Heidelberg
10.09.2018: 1. Staatsexamen
07.10.2021: 2. Staatsexamen

BERUFLICHER WERDEGANG

07/2015 – 06/2016 MTLA in der Arbeitsgruppe „bone remodeling“ am Institut für Physiologische
Chemie der med. Fakultät, TU Dresden
05/2015 –07/2015 MTLA am MVZ Dr. Reising-Ackermann & Kollegen, Herzzentrum Dresden
09/2012 –05/2014 MTLA am Rudolf-Schönheimer-Institut für Biochemie der med. Fakultät,
Universität Leipzig

13 Danksagung

In ganz besonderem Maße danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerhard Gründer und meiner Betreuerin Xenia Hart. Danke für das Vertrauen in mich, das interessante Thema, die hervorragende Unterstützung und Zusammenarbeit. Ich bin sehr dankbar für die vielen neuen Erfahrungen, die ich in diesem Rahmen machen durfte. Ich danke dir Xenia, dass du mir stets bei allen Schwierigkeiten beiseite standest und sie mit mir gemeinsam bewältigt hast. Deine offene Art hat dazu beigetragen, dass mir die Promotion so viel Spaß bereitet hat.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei den Ko-Autorinnen und Ko-Autoren der gemeinsamen Veröffentlichungen für die großartige Unterstützung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern. Danke, dass ihr mir ermöglicht habt, dieses Studium zu beginnen und mich in schwierigen Phasen ermutigt habt, nicht aufzugeben. Danke für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung.

Felix, danke, dass du mich auf diesem Weg begleitet hast. Meine Launen ertragen, mich getröstet oder dich mit mir gefreut hast. Mit deiner Ruhe und deinem Optimismus fiel mir diese Arbeit deutlich leichter.

14 Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „*Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram*“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich wie folgt an einer Hochschule des Inlands als Bestandteil einer Prüfungsleistung vorgelegt:
Titel der Arbeit: „The relationship between escitalopram blood concentrations and clinical effects: a critical systematic review on the therapeutic reference range“
Hochschule und Jahr: Med. Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, 2021
Art der Prüfungs- oder Qualifikationsleistung: Forschungsarbeit im Modul „Wissenschaftliches Arbeiten“
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift