



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Ermittlung eines therapeutischen Referenzbereiches für Escitalopram

Autor: Luzie Eichentopf
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. G. Gründer

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 = 11-49 ng/ml, QR = 15-39 ng/ml, ROC-Analyse = 20,5 ng/ml, EC_{80} -Werte \approx 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.