

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Longitudinale Untersuchung der QTc-Zeit bei der Umstellung von Escitalopram auf  
Hoch-Dosis Venlafaxin bei depressiven Patienten

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Andreas Solheid  
aus Bochum

Mainz, 2024



Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Longitudinale Untersuchung der QTc-Zeit bei der Umstellung von Escitalopram auf  
Hoch-Dosis Venlafaxin bei depressiven Patienten

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Andreas Solheid  
aus Bochum

Mainz, 2024



Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb

2. Gutachter: PD Dr. Susanne Karbach

Tag der Promotion: 01. April 2025



Ich widme diese Arbeit meiner Familie.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG UND ZIEL</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>LITERATURDISKUSSION</u></b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>DIE UNIPOLARE DEPRESSION</b>	<b>3</b>
2.1.1	EPIDEMIOLOGIE	3
2.1.2	ÄTIOLOGIE	4
2.1.3	VERLAUF	4
2.1.4	SYMPTOME	5
2.1.5	DIAGNOSTIK	5
<b>2.2</b>	<b>THERAPIE DER DEPRESSION</b>	<b>6</b>
2.2.1	PSYCHOTHERAPIE UND WEITERE VERFAHREN	6
2.2.2	PHARMAKOTHERAPIE/ANTIDEPRESSIVA	7
<b>2.3</b>	<b>WIRKUNGSPRÜFUNG UND THERAPIEMONITORING</b>	<b>11</b>
2.3.1	HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE HAM-D-17	11
2.3.2	THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING - TDM	12
<b>2.4</b>	<b>QT-INTERVALL</b>	<b>12</b>
2.4.1	QTC	14
2.4.2	URSACHEN EINER QT-VERLÄNGERUNG	17
<b>2.5</b>	<b>TORSADE DE POINTES</b>	<b>21</b>
2.5.1	QTC-VERLÄNGERUNG ALS RISIKOFAKTOR FÜR TORSADE DE POINTES	22
2.5.2	MAßNAHMEN ZUR RISIKOREDUKTION	23
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>DIE EARLY MEDICATION CHANGE (EMC)-STUDIE</b>	<b>24</b>
3.1.1	PATIENTENKOHORTE	25
3.1.2	STUDIENABLAUF	26
3.1.3	MEDIKAMENTÖSE BEHANDLUNG	27
<b>3.2</b>	<b>PATIENTENKOHORTE DIESER SEKUNDÄRANALYSE</b>	<b>28</b>
<b>3.3</b>	<b>EKG-ANALYSEN</b>	<b>29</b>
3.3.1	MESSMETHODEN	30
3.3.2	QTC	31
3.3.3	SUPERVISION	31
<b>3.4</b>	<b>KLASSIFIKATION DER KOMEDIKATION</b>	<b>32</b>

<b>3.5</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE .....</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b>4.1</b>	<b>EINGESCHLOSSENES PATIENTENKOLLEKTIV .....</b>	<b>33</b>
4.1.1	KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	33
4.1.2	BEGLEITMEDIKATION .....	35
<b>4.2</b>	<b>WIRKSAMKEIT DER ANTIDEPRESSIVEN BEHANDLUNG IM STUDIENVERLAUF.....</b>	<b>37</b>
<b>4.3</b>	<b>DOSIERUNG DER STUDIENMEDIKATION .....</b>	<b>37</b>
4.3.1	BLUTSERUMKONZENTRATION ESCITALOPRAM .....	38
4.3.2	BLUTSERUMKONZENTRATION VENLAFAXIN .....	39
<b>4.4</b>	<b>UNTERSUCHUNG DES QT-ZEIT-INTERVALLS .....</b>	<b>40</b>
4.4.1	QTC-VERÄNDERUNGEN UNTER DER BEHANDLUNG MIT ESCITALOPRAM .....	41
4.4.2	QTC-VERÄNDERUNGEN UNTER DER BEHANDLUNG MIT VENLAFAXIN .....	42
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>44</u></b>
<b>5.1</b>	<b>BEWERTUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....</b>	<b>44</b>
<b>5.2</b>	<b>WIRKSAMKEIT DER MEDIKATION .....</b>	<b>47</b>
<b>5.3</b>	<b>VERÄNDERUNG DER QTC-ZEIT .....</b>	<b>48</b>
5.3.1	QTC-VERÄNDERUNGEN UNTER ESCITALOPRAM .....	48
5.3.2	QTC-VERÄNDERUNG UNTER VENLAFAXIN.....	50
<b>5.4</b>	<b>LIMITATIONEN DER STUDIE .....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG .....</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b>7</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>56</u></b>
<b>8</b>	<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>IV</u></b>
<b>9</b>	<b><u>LEBENS LAUF.....</u></b>	<b><u>VI</u></b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACSM	American College of Sports Medicine
AD	Antidepressiva
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Bodymassindex
DALYs	disability-adjusted life years
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EMA	European Medicine Agency
EMC	early medication change
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HAMD-D oder HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	International Council of Harmonisation of Technical Requirments
LQTS	long QT syndrome
MDD	major depressive disorder; deutsch: schwere Depression
QTc	corrected QT-Zeit
SNDRi	Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitoren
SSNRi	Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer
SRE	Serotonin-Reuptake-Enhancer
SSRi	Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer
TAU	treatment as usual
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TdP	Torsades de Pointes

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Graphische Darstellung des QT-Intervalls in der 2. Ableitung eines Standard-EKGs, .....	13
Abbildung 2 Methoden zur Messung der QT-Strecke .....	14
Abbildung 3 Torsade de Pointes Tachykardien.....	22
Abbildung 4 EMC-Studie .....	25
Abbildung 5: Geschlechtsabhängige Anzahl der kardialen Vorerkrankungen. ....	35
Abbildung 6: Geschlechtsabhängige Anzahl der Studienteilnehmer mit kardialer Begleitmedikation. ....	36
Abbildung 7: Geschlechtsabhängige Anzahl der Studienteilnehmer mit psychiatrischer Begleitmedikation .....	36
Abbildung 8 Blutserumkonzentration von Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin in der Gesamtgruppe und nach Männern und Frauen getrennt an Tag 56 in der Gesamtpopulation (N = 179). ....	40

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Rekrutierungszentren der Early Medication Change Studie.....	29
Tabelle 2 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs.....	34
Tabelle 3 Depressionsstärke mittels HAMD17-Score ermittelt .....	37
Tabelle 4 Dosierungen von Escitalopram und Venlafloxin .....	38
Tabelle 5 Serumkonzentrationen von Escitalopram an Tag 28.....	39
Tabelle 6 Korrelation zwischen QTc und Serumspiegel.....	43



### 1 Einleitung und Ziel

Die unipolare Depression ist eine häufige psychiatrische Erkrankung mit steigender Prävalenz innerhalb der letzten Jahre (Jacobi et al, 2016). Sie ist weltweit einer der größten Einzelfaktoren, wenn es um den Verlust von „gesunden Lebensjahren“ geht (Santomauro et al., 2021; WHO, 2017) und belegte im „global burden of disease“-Bericht aus dem Jahr 2018 in der Altersgruppe der 25-49-Jährigen Rang 6 aller Erkrankungen (James et al., 2018). Allein in Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 8% der erwachsenen Bevölkerung an einer depressiven Episode (Jacobi et al, 2016).

Neben den Hauptsymptomen gedrückte Stimmung, reduzierter Antrieb und Interessen- und Freudlosigkeit können eine Vielzahl von Zusatzsymptomen vorhanden sein (ICD-10-GM, 2023).

Bei mittel- und vor allem schwergradigen depressiven Episoden ist neben psychotherapeutischen Interventionen, die Behandlung mit einem Antidepressivum indiziert (Lieb, 2023; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Zur Behandlung stehen eine Vielzahl von Antidepressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Neben der Wirksamkeit spielt im klinischen Alltag auch die Verträglichkeit eine entscheidende Rolle. Neben bekannten, vor allem auf die jeweiligen Wirkmechanismen zurückzuführenden, Nebenwirkungen sind kardiovaskuläre Risiken von großer klinischer Relevanz. Veränderungen der QTc-Zeit, im Sinne von kardialen Repolarisationsstörungen, die unter Antidepressiva auftreten können, müssen frühzeitig erkannt werden, da sie zu der Entwicklung von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsade-de-Pointes-Tachykardien, beitragen und somit zum plötzlichen Herztod führen können.

Seit der Warnung der FDA vor kritischen QTc-Verlängerungen für das Antidepressivum Citalopram aus dem Jahr 2011 sind EKG-Veränderungen unter Antidepressiva noch mehr in den klinischen Fokus gerückt (FDA, 2011). Im deutschen Pendant, dem Rote-Hand-Brief zu Citalopram, heißt es unter anderem, dass auch andere Substanzen in der Klasse der Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, insbesondere Escitalopram, zu einer QT-Verlängerung führen kann (BfArM, 2011). Zur individuellen Prüfung von Pharmaka steht die QT-Drug-List des „Arizona Center for Education and Research on Therapeutics“ zur Verfügung, auf der einzelne Substanzen hinsichtlich des Risikos für QTc-Verlängerungen bewertet werden (Woosley et al., 2018). Das Antidepressivum Escitalopram wird dort als Substanz mit

„known risk“ aufgeführt, obwohl sich die Studienlage insgesamt sehr heterogen darstellt (Woosley et al., 2024). Das SSNRI Venlafaxin, was häufig nach Therapieversagen eines SSRIs eingesetzt wird, wird in der QT-Drug-List mit „possible risk“ klassifiziert, obwohl hierzu noch weniger klinische Studien vorliegen und die Warnungen vor allem aufgrund von Befunden aus geriatrischen, teilweise polypharmazeutisch behandelten Patientenkollektiven oder Intoxikationen beruhen (Aronow and Shamliyan, 2020; Hefner et al., 2013; Woosley et al., 2024). Das hieraus resultierende höchste Potential von Venlafaxin für Torsade de Pointes (TdP) innerhalb der Gruppe der SSNRIs ist daher nicht abschließend geklärt (Jasiak and Bostwick, 2014).

Die hier vorgestellte Untersuchung ist eine Sekundäranalyse der „Early Medication Change (EMC)“- Studie, die in unipolar depressiven Patienten untersuchte, ob ein frühzeitiger Wechsel des Antidepressivums aufgrund fehlenden Ansprechens von Escitalopram zu Venlafaxin den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie überlegen ist (the EMC Study Group et al., 2010). In der hier untersuchten Subgruppe wurden die Patienten zunächst für vier Wochen mit Escitalopram behandelt und dann für weitere vier Wochen auf Hochdosis-Venlafaxin umgestellt.

Das Ziel dieser Dissertation ist es den Einfluss von Dosierung und Blutserumkonzentration der Antidepressiva Escitalopram und Venlafaxin auf die QTc-Zeit von depressiven Patienten longitudinal zu untersuchen. Hierfür wurden EKGs vor, während und zum Ende der Studie hinsichtlich der frequenzkorrigierten Repolarisationszeit (QTc) ausgewertet. Durch das klinisch gut charakterisierte Studienkollektiv können weitere, bekannte Risikofaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, kardiale Vorerkrankungen und Begleitmedikation) für QTc-Verlängerungen betrachtet und in die Analysen integriert werden.

## 2 Literaturdiskussion

Die Literaturrecherche erfolgte in Pubmed. Als Suchbegriffe wurden „QTc AND escitalopram“, „QTc AND venlafaxine“, „QTc AND antidepressants“, „QTc AND cardiac side effects“ verwendet. Es wurden deutsch- und englischsprachige Publikationen berücksichtigt. Außerdem wurden Fachinformationen, Lehrbücher und Leitlinien genutzt.

### 2.1 Die unipolare Depression

Die unipolare Depression stellt eine der häufigsten psychischen Erkrankungen dar und ist sowohl weltweit, als auch in Deutschland stark verbreitet (Jacobi et al., 2016; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022; Santomauro et al., 2021). Dieses Kapitel gibt einen Überblick über das Krankheitsbild und dessen Behandlung.

#### 2.1.1 Epidemiologie

Die Depression gehört in den letzten Jahren weltweit konstant zu den am meisten behindernden Erkrankungen weltweit (Santomauro et al., 2021). In Deutschland sind 8,2% der Bevölkerung, also etwa 5,3 Millionen Menschen zwischen 18 und 79 Jahren in einem Einjahreszeitraum an einer Depression (unipolare oder anhaltende depressive Störung) erkrankt (Jacobi et al., 2016; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Es erkrankten 2,4 - 4,5 pro 1000 Erwachsene jährlich neu an einer depressiven Störung (Lieb, 2023). Die Punktprävalenz von depressiven Episoden liegt in Deutschland bei 5-6%, was etwa 3 Millionen depressiven Patienten entspricht. Das Lebenszeitrisiko an einer Depression zu erkranken beträgt 16-20% (Lieb, 2023).

Die Depression ist weltweit unter den 25 häufigsten Ursachen für den Verlust „gesunder Lebensjahre“, gemessen in „disability-adjusted life years“ (DALYs). Diese Maßeinheit hilft, die wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen von Krankheiten zu beurteilen und ist Teil des „global burden of disease“-Berichts (James et al., 2018; Kyu et al., 2018). In der Altersgruppe der 25-49 Jährigen belegt die Depression Rang 6 der häufigsten Ursachen und Rang 13 in Bezug auf alle Altersgruppen (Lieb, 2023). Die gesamtwirtschaftlichen Kosten der Depression sind in Deutschland von 5,2 Mrd. Euro im Jahr 2008 auf 9,5 Mrd. Euro im Jahr 2020 gestiegen (Lieb, 2023).

Die unipolare Depression kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, Erkrankungsgipfel liegen im dritten und fünften Lebensjahrzehnt. Das mittlere Alter der Erkrankten in Deutschland beträgt 40 Jahre. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Lieb, 2023).

### **2.1.2 Ätiologie**

Die Ätiologie der Depression ist multifaktoriell und bisher nicht vollständig geklärt. Hierbei spielen neurobiologische (z.B. Dysbalancen in Neurotransmittersystemen), psychologische und soziale Faktoren eine Rolle (Benkert and Hippus (Hrsg.), 2023; Lieb, 2023). Neben genetischen Prädispositionen, die eine gewisse Vulnerabilität an einer Depression zu erkranken bedingen, sind auch sogenannte „biografische Belastungen“ wie traumatische Erlebnisse oder Verluste, sowie „somatische Stressoren“ relevant (Lieb, 2023). Beispielsweise erhöhen Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mellitus das Risiko an einer Depression zu erkranken (Lieb, 2023). Aber auch zerebrale-, immunologische-, endokrinologische- oder Infektionskrankheiten können Genese für eine Depression sein (Lieb, 2023). Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell postuliert dabei die Annahme, dass sich eine genetische Prädisposition durch Stressoren, die Laufe des Lebens auftreten, zur Entwicklung der Erkrankung führen (Wittchen, 2011).

### **2.1.3 Verlauf**

Unipolare Depressionen treten einmalig (monophasisch), häufiger aber episodisch bzw. rezidivierend auf (Lieb, 2023). Nach erstmaliger Erkrankung besteht ein hohes Rückfallrisiko. Etwa 40-50% der Betroffenen erleiden innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv (Hollon et al., 1992; Keller, 1999; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Bei 50-80% der Patienten kommt es im Laufe des Lebens zu mindestens einer erneuten depressiven Episode (Angst and Merikangas, 1997). Liegen die Symptome durchgängig > 2 Jahre vor, spricht man von einer chronischen bzw. persistierenden Depression (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Bei Symptombesserung von 50% im Verlauf der Behandlung liegt eine sog. Response vor. Bei vollständiger Regredienz spricht man von einer Remission.

### 2.1.4 Symptome

Die Symptome einer Depression sind nach ICD-10 in Haupt- und Zusatzsymptome gefasst. Bei den Hauptsymptomen handelt es sich um gedrückte Stimmung, Interessenverlust mit Freudlosigkeit, sowie Antriebsmangel mit erhöhter Ermüdbarkeit (ICD-10-GM, 2023). Zu den Zusatzsymptomen zählen Angst- und Schuldgefühle, Selbstzweifel, Zukunftssorgen und Hilflosigkeitserleben. Es können formale Denkstörungen in Form von Denkverlangsamung und Grübeln vorliegen. Weitere Symptome sind Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und Störungen der Psychomotorik. Bei schweren Verläufen können auch wahnhaftige Symptome vorhanden sein. Neben den emotionalen und kognitiven Zusatzsymptomen können sich auch somatische Beschwerden, wie Appetitstörungen, Ein- und Durchschlafstörungen, morgendliches Früherwachen, Tagesmüdigkeit, Hypersomnie und sexuelle Funktionsstörungen, zeigen. Vor allem schwer Depressive leiden häufig unter Suizidgedanken. Depressionen sind mit 40-70% die häufigste Ursache für vollendete Suizide. 2-8% der depressiven Patienten sterben durch Suizid (Lieb, 2023).

### 2.1.5 Diagnostik

Zu den diagnostischen Maßnahmen zählen zunächst eine ausführliche Anamnese, sowie neurologisch-internistische Untersuchungen zum Ausschluss organischer Ursachen.

Eine Ersteinschätzung, ob eine Depression vorliegt, kann laut Leitlinie mit einer Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 57% bereits mit zwei Fragen erfolgen:

1. „Fühlten Sie sich im letzten Monat häufig niedergeschlagen, traurig bedrückt oder hoffnungslos?“
2. „Hatten Sie im letzten Monat deutlich weniger Lust und Freude an Dingen, die Sie sonst gerne tun?“

Werden diese mit Ja beantwortet, muss eine gezielte Exploration erfolgen. Der klinische Goldstandard ist nach wie vor das diagnostische Interview (Whooley et al., 1997).

In der klinisch psychiatrischen Untersuchung sollen neben der Erfassung von Haupt- und Zusatzsymptomen insbesondere auch der Verlauf und die Dauer der Beschwerden, sowie Suizidalität erfragt werden (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Um die Diagnose einer unipolaren Depression stellen zu

können müssen eine Bipolarität sowie organisch-psychische Störungen ausgeschlossen werden (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Ergänzend kommen Eigen- oder Fremdbeurteilungsskalen zum Einsatz.

Weitere Untersuchungen sollten eine Labordiagnostik, ein EKG, gegebenenfalls ein EEG, sowie eine zerebrale Bildgebung beinhalten. Es sollen strukturelle, neurologische Veränderungen, Drogeneinfluss, Hypo- oder Hyperthyreose, Infektionen sowie immunologische Ursachen ausgeschlossen werden (Lieb, 2023).

Der Schweregrad einer Depression wird in leicht, mittel und schwer eingeteilt (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Von einer Major Depression beziehungsweise einer major depressive disorder (MDD) spricht man bei länger als zwei Wochen andauernden Symptomen mit Beeinträchtigung des täglichen Lebens (ICD-10-GM, 2023; Lieb, 2023). Nach ICD-10 müssen alle drei Hauptsymptome sowie mindestens 5 Zusatzsymptome für mindestens zwei Wochen vorliegen, um die Diagnose einer schweren depressiven Episode stellen zu können (ICD-10-GM, 2023; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

### **2.2 Therapie der Depression**

Die Therapie der Depression ist multimodal und beinhaltet Pharmakotherapie, Psychotherapie und weitere Therapieverfahren (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

#### **2.2.1 Psychotherapie und weitere Verfahren**

Bei leichten Depressionen kann ein sog. „watchful-waiting“ für zumindest zwei Wochen vereinbart werden (Lieb, 2023). Wenn in der Folge weitere niederschwellige Maßnahmen wie supportive Gespräche, Beratung oder qualifiziert angeleitete Selbsthilfe keinen Effekt auf die Symptomatik zeigen, soll eine Psychotherapie eingeleitet werden (Lieb, 2023). Antidepressiva sind erst bei mittelgradigen Depressionen, bei explizitem Wunsch der Patienten, bei zuvor bereits guten Erfahrungen mit Antidepressiva oder bei Progress beziehungsweise Persistenz der Beschwerden, trotz anderer Therapieversuche, indiziert (Lieb, 2023). Ratsam ist stets, eine Kombination aus Psycho- und Pharmakotherapie zu etablieren (Hullmeine and Bschor, 2021).

Bei schweren Depressionen (MDD) soll in der Akutphase, neben der Pharmakotherapie, mittels Psychotherapie eine Aktivierung, Strukturierung und

Entlastung erreicht werden (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Die anschließende Stabilisierung erfolgt multimodal pharmakologisch und psychotherapeutisch. Zur Rückfallprophylaxe werden depressions-begünstigende Faktoren wie Verhaltensmuster, innere Einstellungen, Ängste und Selbstwertgefühle psychotherapeutisch analysiert und bearbeitet (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Außerdem steht eine Kombination aus Sport- und Bewegungs-, sowie Licht- oder Wochtherapie zur Verfügung, ebenso können, vor allem bei therapieresistenten Verläufen, ergänzend Hirnstimulationsverfahren eingesetzt werden (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

### 2.2.2 Pharmakotherapie/Antidepressiva

Antidepressiva wirken, je nach Substanzklasse, auf unterschiedliche Neurotransmittersysteme wie Serotonin, Noradrenalin oder Dopamin. Die exakten Wirkmechanismen von Antidepressiva sind allerdings bis heute nicht sicher geklärt, denn die Wirkung auf Neurotransmitterebene ist bereits nach Minuten bis Stunden nachweisbar (Benkert and Hippus (Hrsg.), 2023). Eine antidepressive Wirkung im Sinne einer Symptomreduktion tritt jedoch meist erst nach frühestens einer Woche auf. Daher nimmt man mittlerweile an, dass Antidepressiva zu Veränderungen an den Synapsen, auf second-messenger-Systemen und der Genexpression führen (Lieb, 2023; Pittenger and Duman, 2008). Dies führt, so die Annahme, zu einer Herabregulierung von Rezeptoren, die initial aufgrund des Mangels hochreguliert wurden. Somit wird das Ungleichgewicht zwischen Botenstoffen und Rezeptoren wieder Richtung Homöostase korrigiert.

Auch Antidepressiva, die einen anderen Wirkmechanismus aufweisen erzielen allerdings eine Symptomreduktion. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zur „Rezeptortheorie“. Mirtazapin zum Beispiel wirkt als Antagonist an hemmenden Rezeptoren, den alpha-2-Rezeptoren der Präsynapse und den 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren der Postsynapse. Es hat keinen direkten Einfluss auf die Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen, verstärkt durch die Regulation der Rezeptoren jedoch deren Wirkung, was zeigt, dass nicht alleine die Konzentrationserhöhung der Neurotransmitter im synaptischen Spalt, sondern vor allem deren Wirkung an den Rezeptoren für das antidepressive Ansprechen relevant ist (Gillman, 2006).

Als Substanzklassen der 1. Wahl stehen zur Verfügung:

- SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, z.B. **Escitalopram**

- SSNRI = selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, z.B. **Venlafaxin**
- SNRI = selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren
- Tri- und Tetrazyklika
- Alpha-2-Hemmer, z.B. Mirtazapin

Neben Unterschieden in der antidepressiven Wirksamkeit unterscheiden sich die Substanzen vor allem hinsichtlich der zu erwarteten Nebenwirkungen (Cipriani et al., 2018). Eine ausführliche Aufklärung über etwaige Nebenwirkung und die Auswahl der entsprechenden Substanz ist für die Compliance der Patienten unerlässlich (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Als Substanzen der zweiten Wahl stehen MAO-Hemmer zur Verfügung. Weitere antidepressiven Substanzen sind selektive Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitoren (SNDRI) und Serotonin-Reuptake-Enhancer (SRE).

Die Aufdosierung sollte, je nach Verträglichkeit, so kurz wie möglich gehalten werden, um die Standarddosis schnellstmöglich zu erreichen (Hullmeine and Bschor, 2021; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Nach Erreichen der Zieldosis wird eine Wirklatenz abgewartet, in der Regel 3-4 Wochen (bis zu 6 Wochen bei älteren Patienten) (Hullmeine and Bschor, 2021; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Im Falle einer Response (d.h. mindestens 50%ige Symptomreduktion) wird das Medikament in derselben Dosis bis zur Remission beziehungsweise einer akzeptablen Symptomlast fortgeführt (Hullmeine and Bschor, 2021). Kommt es zu einer Remission, folgt eine Erhaltungstherapie (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Die Behandlung sollte bei erstmaliger depressiver Episode für 6 bis 12 Monate unverändert fortgeführt werden (Hullmeine and Bschor, 2021; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Sofern nach vier Wochen keine Besserung der Symptomatik, im Sinne einer Response, vorliegt, sollte eine Umstellung der Pharmakotherapie erfolgen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Mittels TDM (siehe Kapitel 2.3.2) soll bei fehlender Response die Serumkonzentration der jeweiligen Substanz überprüft werden. Ein zu niedriger Serumspiegel kann viele Ursachen haben, etwa Incompliance, Medikamenteninteraktionen oder unterschiedliche Metabolisierungstypen (Hiemke et al., 2018; Hullmeine and Bschor, 2021). Die meisten Antidepressiva werden in der Leber metabolisiert, mit

entsprechenden Interaktionen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Aufgrund genetischer Polymorphismen gibt es starke Unterschiede in der Verstoffwechslung über das Cytochrom-P-450-System. Auch deshalb ist eine individuelle Dosisfindung entsprechend der Symptomreduktion erforderlich (Lieb, 2023).

Leitliniengerecht wird zunächst die Eindosierung eines SSRIs, z.B. Escitalopram empfohlen und bei fehlendem Ansprechen der Therapie auf ein SSNRI, z.B. Venlafaxin umzustellen, beziehungsweise eine duale antidepressive Behandlung mit z.B. Mirtazapin zu etablieren (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

### **2.2.2.1 Escitalopram**

Escitalopram ist ein selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI) und wird bei der Major Depression eingesetzt (Fachinformation Escitalopram, 2021). Zu den weiteren Anwendungsgebieten gehören Panik-, Angst- und Zwangsstörungen (Fachinformation Escitalopram, 2021).

Laut Fachinformation sind 10mg als Anfangsdosis empfohlen, die bis auf 20mg gesteigert werden kann. Die Einnahme kann bei dieser Substanzklasse aber auch direkt mit der Zieldosis begonnen werden (Hullmeine and Bschor, 2021). Es wird einmal täglich eingenommen. Die Halbwertszeit beträgt etwa 30 Stunden, die der Hauptmetaboliten ist signifikant länger. Ein steady-state ist nach etwa einer Woche erreicht (Fachinformation Escitalopram, 2021).

Kontraindiziert ist Escitalopram bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern, sowie bei verlängerter QT-Strecke (erworben oder angeboren), oder bei gleichzeitiger Medikamenteneinnahme, die für eine QT-Verlängerung bekannt sind (Fachinformation Escitalopram, 2021; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Außerdem ist die Gabe bei erhöhter Blutungsneigung kontraindiziert (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Zu den Nebenwirkungen zählen Appetitstörungen und Gewichtszunahme, Ruhelosigkeit und Libidoverlust, sowie Ejakulationsstörungen, Impotenz oder Anorgasmie, Kopfschmerzen, Glaukomanfall, Schlafstörungen, Sinusitis, Übelkeit, Erbrechen, Verdauungsstörungen (auch aufgrund einer Hyponatriämie), vermehrtes Schwitzen und Hyperthermie, Arthralgien und Myalgien, sowie Müdigkeit

(Fachinformation Escitalopram, 2021; Lieb, 2023; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Des Weiteren können Blutzuckerentgleisungen, manische Episoden oder paradoxe Angstsymptome auftreten (Fachinformation Escitalopram, 2021).

Bei Niereninsuffizienz ist ab einer Kreatinin-Clearance unter 30ml/Min mit höheren Serumkonzentrationen und verlängerter Halbwertszeit zu rechnen, weshalb eine Dosisanpassung erfolgen sollte (Fachinformation Escitalopram, 2021). Liegt eine leichte oder mittelschwere Leberinsuffizienz vor (Child-Pugh A oder B) kann es zur Verdopplung der Halbwertszeit und 60%-igen Steigerung der Serumkonzentration kommen (Fachinformation Escitalopram, 2021). Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Niere, ein weiterer Teil wird in der Leber verstoffwechselt. Hier findet auch die Biotransformation mittels CYP2C19 statt (Fachinformation Escitalopram, 2021).

### **2.2.2.2 Venlafaxin**

Das Antidepressivum Venlafaxin ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (SSNRI). Es wird eingesetzt bei schwerer Depression, Angst- und Panikstörungen (Fachinformation Venlafaxin, 2023).

Venlafaxin hemmt im Gegensatz zum SSRI Escitalopram zusätzlich die präsynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin, sowie in geringem Maße auch von Dopamin (Holliday and Benfield, 1995).

Die Eindosierung sollte laut Fachinformation mit 75mg erfolgen. Dosissteigerungen bis 375mg sind zugelassen (Fachinformation Venlafaxin, 2023). Die Standarddosis beträgt 150-225 mg. Venlafaxin wird einmal täglich eingenommen. Die Halbwertszeit beträgt fünf beziehungsweise 11 Stunden beim aktiven Metaboliten O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) (Fachinformation Venlafaxin, 2023). Eine steady-state-Konzentration wird nach drei Tagen erreicht (Fachinformation Venlafaxin, 2023).

Es liegt eine Kontraindikation für die gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern vor (Fachinformation Venlafaxin, 2023). Bekannte QT-Zeit-Verlängerungen, erhöhte Blutungsneigung oder schwere Leberinsuffizienzen sind ebenfalls Kontraindikationen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Zu den Nebenwirkungen wie innere Unruhe, sexuelle Dysfunktion und Übelkeit können Mundtrockenheit, Obstipation, orthostatische Dysregulationen mit Schwindel, Nervosität, Tachykardie oder Hypertonie hinzu kommen (Fachinformation Venlafaxin,

2023). Als weitere Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schlaflosigkeit auftreten (Fachinformation Venlafaxin, 2023). Nur selten kommt es zu neurologischen Komplikationen wie Krampfanfälle oder einem Serotonin-Syndrom (Fachinformation Venlafaxin, 2023).

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber über CYP2D6 und in geringem Ausmaß über CYP3A4. Daher sollte eine leichten bis mäßigen Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh A und B) eine Reduktion der Dosis um 50% nach sich ziehen. Ausgeschieden werden Venlafaxin und seine Metaboliten über die Niere. Bei Dialysepflichtigkeit oder schwerer Niereninsuffizienz ist daher eine Dosisanpassung erforderlich (Fachinformation Venlafaxin, 2023).

### **2.3 Wirkungsprüfung und Therapiemonitoring**

Vor allem in der Eindosierungsphase sollten regelmäßige ärztliche Untersuchungen bezüglich potentieller Nebenwirkungen und der Wirksamkeit erfolgen, um die Compliance der Patienten zu fördern. Die Prüfung der Wirksamkeit erfolgt in erster Linie durch Angaben der Patienten zu deren Symptomen und durch die Verhaltensbeobachtung in der Untersuchung. Zur Objektivierung können Eigen- und Fremdbeurteilungsskalen eingesetzt werden. Zur Dosisfindung, bei starken Nebenwirkungen oder bei Nicht-Ansprechen empfiehlt sich die Durchführung des Therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) (Hiemke et al., 2018). Im folgenden Abschnitt werden die in dieser Arbeit eingesetzten Verfahren zusammenfassend beschrieben.

#### **2.3.1 Hamilton Depression Rating Scale HAM-D-17**

Die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D oder auch HDRS) ist eines der am häufigsten verwendeten Instrumente zur Beurteilung des Schweregrades der Depression (Williams, 1988). Sie wurde 1960 von dem britischen Psychiater Max Hamilton entwickelt, um die Wirkung von Antidepressiva auf depressive Patienten zu untersuchen und klinische Depressionssymptome zu quantifizieren. Die HAM-D umfasst 17 Items (Hamilton, 1960). Jedes bewertet ein bestimmtes Symptom oder Merkmal von Depression, zum Beispiel Stimmung (Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit), Schlaf (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, frühes Erwachen), somatische Symptome (Magen-Darm-Beschwerden, Müdigkeit), Suizidgedanken oder Agitation (körperliche Unruhe oder Verlangsamung) (Hamilton, 1960). Die meisten Items werden auf einer Skala von 0 bis 4 oder 0 bis 2 bewertet, wobei höhere Punktzahlen

auf eine stärkere Ausprägung der Symptome hinweisen. Die Gesamtsumme der Punktzahlen wird dann verwendet, um den Schweregrad der Depression zu klassifizieren.

### **2.3.2 Therapeutisches drug monitoring - TDM**

Beim Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) wird die Konzentration eines Medikamentes im Blut bestimmt. TDM wird verwendet, um die Compliance zu überprüfen, klinische Beobachtungen mit den Wirkspiegeln zu korrelieren und Behandlungen beziehungsweise Medikamentendosierungen zu steuern (Hiemke et al., 2011). Auch bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite ist der Einsatz von TDM sinnvoll, um sowohl sub- als auch supratherapeutische - beziehungsweise toxische Bereiche frühzeitig zu erkennen. Die Bestimmung der Konzentration im Serum erfolgt in der Regel als Talspiegel, also 24 Stunden nach letztmaliger Einnahme im sog. „steady state“ (Hiemke et al., 2011).

### **2.4 QT-Intervall**

Wie in Abbildung 1 dargestellt, beschreibt die QT-Strecke im EKG die messbare Strecke zwischen dem Beginn der ventrikulären Depolarisation (Q-Zacke) und dem Ende der Repolarisation (Ende der T-Welle) (Rautaharju et al., 2009). Die durch Messung ermittelte QT-Strecke wird anschließend anhand der EKG-Schreibgeschwindigkeit in die QT-Zeit umgerechnet.

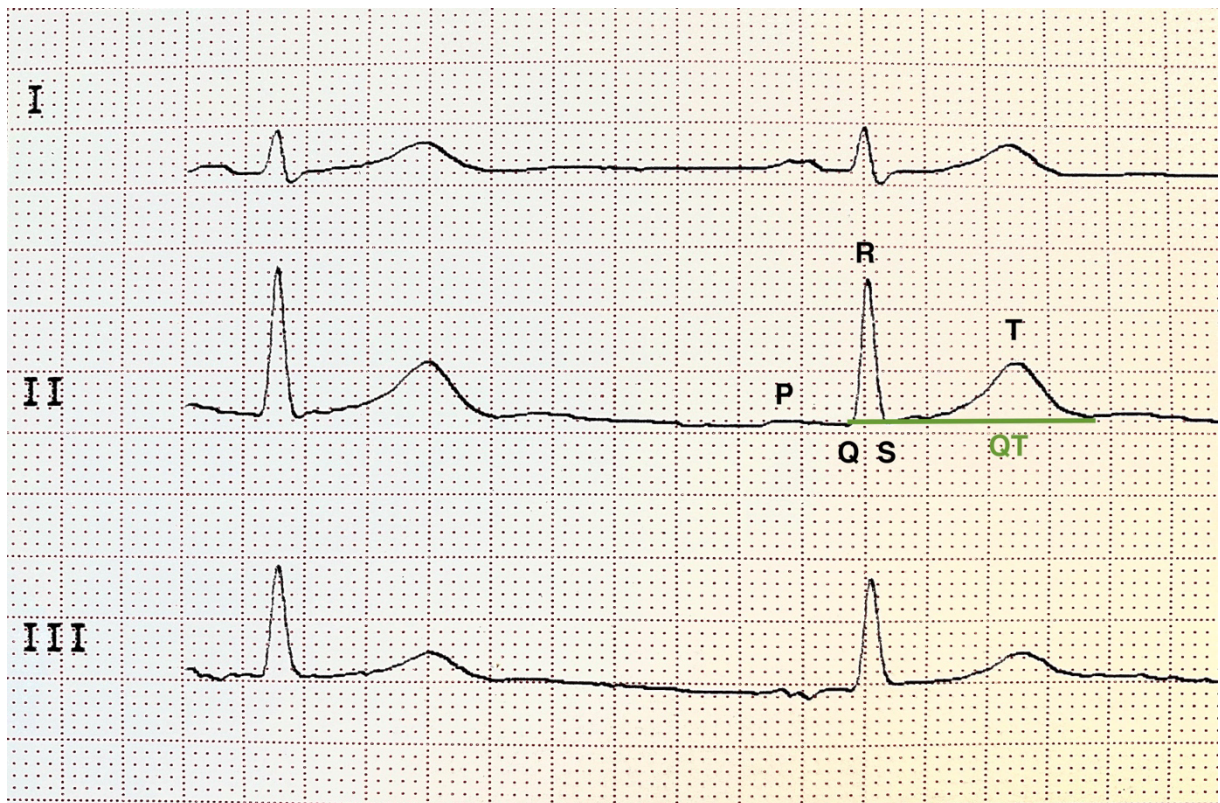


Abbildung 1 Graphische Darstellung des QT-Intervalls in der 2. Ableitung eines Standard-EKGs,

Da die QT-Strecke zwischen den einzelnen Ableitungen variiert, ist es erforderlich, die längste QT-Strecke zu messen (Giudicessi et al., 2019). Das Ende der T-Welle ist allerdings unterschiedlich definiert. Mittels Tangentenmethode ist das Ende der T-Welle dort, wo die Tangente der abfallenden T-Welle die isoelektrische Linie kreuzt. Die so ermittelte QT-Strecke kann durch diese Messmethode allerdings unterschätzt werden (Rautaharju et al., 2009). Alternativ kann die Treshold-Methode verwendet werden. Hierbei ist das Ende der T-Welle dort, wo sie in die isoelektrische Linie übergeht (siehe Abbildung 2). Diese Methode ist weniger anfällig für morphologische Veränderungen der T-Welle (Salvi et al., 2011) und wurde deshalb in dieser Arbeit verwendet.

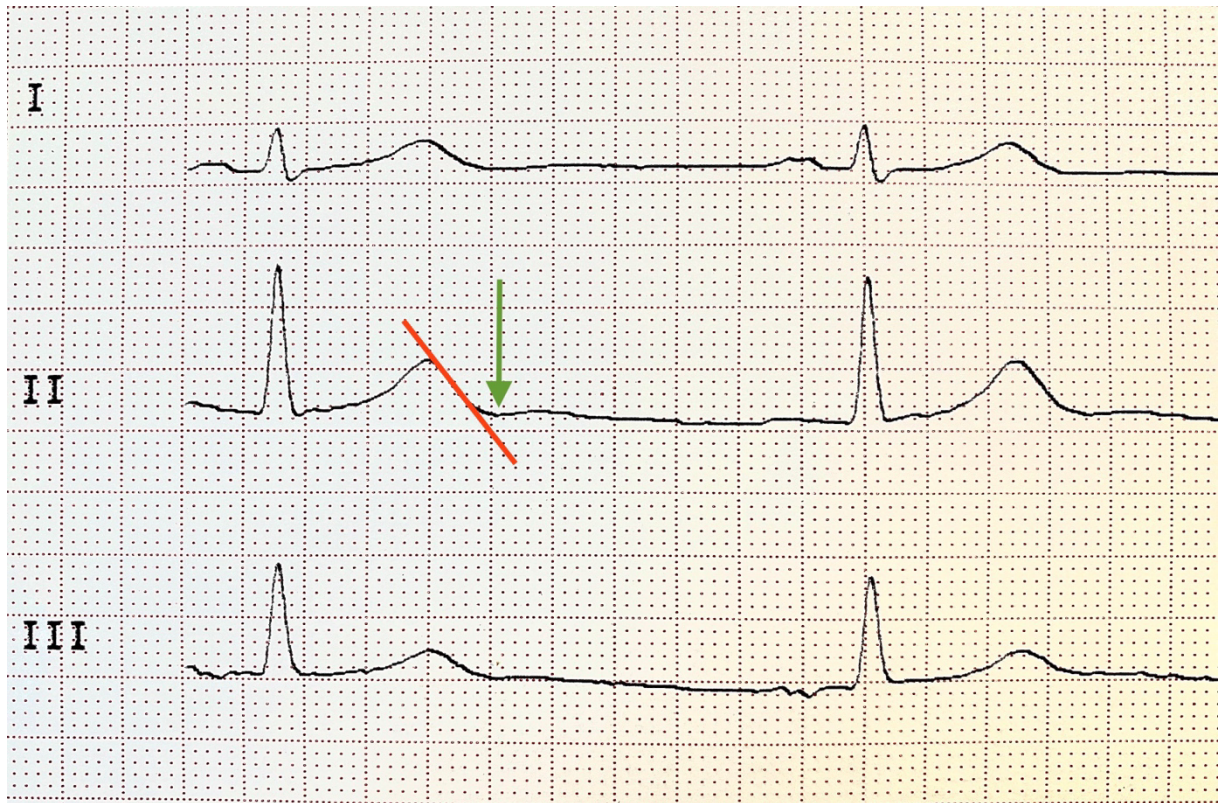


Abbildung 2 Methoden zur Messung der QT-Strecke

Das Ende der T-Welle wird durch den grünen Pfeil markiert (Threshold-Methode). In rot ist die Tangenten Methode dargestellt

Die ventrikuläre Depolarisation entsteht durch den schnellen Einstrom von Natriumionen in die Myozyten. Die Repolarisation erfolgt hingegen über zwei delayed rectifier Kaliumkanäle, einem schnellen ( $I_{Kr}$ ) und einem langsameren ( $I_{Ks}$ ) Kaliumkanal. Durch eine Blockierung von einem dieser beiden, zum Beispiel durch Medikamente, kann das QT-Intervall verlängert werden (Fayssoil et al., 2011). Es handelt sich um einen blockierten oder verlangsamten Kaliumausstrom und damit um eine Verlängerung der Repolarisation.

### 2.4.1 QTc

Physiologischerweise wird die QTc-Zeit bei Tachykardie kürzer und bei Bradykardie länger. QT ist also umgekehrt proportional zur Herzfrequenz (Schouten et al., 1991). Aufgrund der Herzfrequenz-abhängigen Veränderung ist eine Korrektur erforderlich, um zu demaskieren, ob es sich um physiologische oder pathologische Veränderungen handelt. Insbesondere bei hohen Herzfrequenzen soll eine Herzfrequenzkorrektur stattfinden, um eine QT-Verlängerung zu demaskieren (Rabkin, 2015). Nach entsprechender Korrektur spricht man von der QTc-Zeit (das „c“ in QTc steht hierbei für „corrected“).

### 2.4.1.1 Korrekturformeln QTc

Es existieren mehrere Formeln, um die QT-Zeit mit der Herzfrequenz korrigieren. Häufig verwendet werden die Formeln nach *Bazett*, *Fridericia* und *Framingham*. In der Leitlinie zur Unipolaren Depression liegt keine einheitliche Empfehlung vor, welche Korrekturformel standardmäßig verwendet werden soll. Die Leitlinie weist lediglich auf die Notwendigkeit von EKG-Kontrollen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Die Problematik der einzelnen Formeln sind Über- und Unterkorrekturen in Bezug auf die Herzfrequenz. Jede Formel hat eigene Stärken und Schwächen. Wichtig ist es, eine dem Patienten angepasste Formel zu verwenden, um keine über- oder unterkorrigierten Ergebnisse zu erhalten (Piotrovsky, 2005). In den meisten Fällen bietet die Formel nach Fridericia die beste Korrekturmöglichkeit. Diese Empfehlungen wurden ebenfalls in der Leitlinie der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) der European Medicines Agency (EMA) festgelegt und fortlaufend in einem Frage-Antwort-Katalog kommentiert (EMA, 2020).

Durch die Stärken und Schwächen der Korrekturformeln bezüglich der Herzfrequenz entsteht die Problematik, dass es bei der Auswertung nach Bazett und Fridericia zu einer Überkorrektur der QTc-Zeiten kommt. Die Stärke der Fridericia-Formel liegt oberhalb von 80 bpm. Durch die Verwendung der Framingham-Formel besteht die Gefahr einer Unterkorrektur.

### 2.4.1.2 Bazett

Diese Korrekturformel wurde bereits um 1920 entwickelt. Problematisch bei dieser Formel ist, dass sie bei Herzfrequenzen > 80 bpm zu einer Überkorrektur und bei Herzfrequenzen < 60 bpm. zu einer Unterkorrektur führt (Ashman, 1941). Sie gilt heute nicht mehr als Standard und soll nur noch in begründeten Fällen, zum Beispiel zum Vergleich mit vorherigen QTc-Werten, herangezogen werden (EMA, 2015).

**QTcBazett = QT-Zeit/ $\sqrt{\text{RR-Abstand}}$**

Soll-QT-Zeit nach Bazett:  $QT_{\text{Soll}} = k * \sqrt{\text{RR-Abstand}}$

k = Konstante = 0,40 für Frauen und 0,37 für Männer

### 2.4.1.3 Fridericia

Der Vorteil der Korrekturformel nach Fridericia liegt darin, dass sie bei Herzfrequenzen > 80 bpm. eine größere Genauigkeit aufweist, jedoch bei Bradykardie zur Unterkorrektur führen kann.

$$\mathbf{QTcFridericia = QT (HR/60)^{(1/3)} = QT/3\sqrt{RR}}$$

Soll-QT-Zeit nach Fridericia:  $QT_{\text{Soll}} = k \cdot \text{RR-Abstand}^{1/3}$

k = Konstante = 8,22

### 2.4.1.4 Framingham

Seit 1992 existiert diese Korrekturformel. Sie hat den Nachteil bei niedrigeren Herzfrequenzen zu Überkorrekturen zu neigen (Goldenberg et al., 2006).

$$\mathbf{QTcFramingham = QT-Zeit + 154 * (1-RR-Abstand)}$$

(Eine Soll-Formel existiert bei Framingham nicht.)

### 2.4.1.5 Norm- und Grenzwerte

Bei den empfohlenen Grenzwerten gibt es eine gewisse Streuung, die unter anderem in den unterschiedlichen Stärken und Schwächen der Korrekturformeln begründet ist. Je nach Studie werden unterschiedliche Angaben gemacht, ab welcher QTc-Länge ein Monitoring empfohlen wird. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind hingegen wissenschaftlich gut belegt. So weisen Frauen physiologischerweise ein längeres QTc-Intervall auf als Männer (M. Stramba-Badiale et al., 1997).

#### Normwerte:

Die empfohlenen Grenzwerte für normale QTc-Zeiten sind nicht einheitlich und variieren stark. Sie liegen je nach Geschlecht in folgenden Bereichen:

- Frauen: < 460ms (Giudicessi et al., 2019; Lin and Kung, 2009)  
< 470ms (Priori et al., 2015; Rabkin, 2015; Shah, 2005)  
< **480ms** (Drew et al., 2010; Veltmann and Dobrev, 2020)
- Männer: < 450ms (Giudicessi et al., 2019; Priori et al., 2015)  
< **470ms** (Drew et al., 2010; Veltmann and Dobrev, 2020)

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie legte 470ms für den Mann und 480ms für die Frau als Grenzwert fest (Veltmann and Dobrev, 2020).

Entsprechend der ESC-Leitlinie von 2015 liegen die Grenzwerte für Frauen bei  $< 470\text{ms}$  und für Männer bei  $< 450\text{ms}$  (Priori et al., 2015). Diese wurden in der aktuell gültigen ESC-Leitlinie zu ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod von 2022 bestätigt (Zeppenfeld et al., 2022). Ab 480ms kann geschlechtsunabhängig von einer QTc-Verlängerung (Long-QT-Syndrom) ausgegangen werden. Bei Synkope unklarer Genese und  $\text{QTc} \geq 460\text{ms}$  kann die Diagnose eines Long-QT-Syndroms gestellt werden (Zeppenfeld et al., 2022).

### **Absoluter Grenzwert:**

Das Risiko für das Auftreten von Torsades de Pointes ist bei QTc-Werten  $>500\text{ms}$  sehr hoch, daher gelten QTc-Werte  $>500\text{ms}$  als proarrhythmogener Marker für beide Geschlechter (Drew et al., 2010; Giudicessi et al., 2019; Veltmann and Dobrev, 2020). Weitere Studien sehen dies ebenfalls als absolute Obergrenze an, da eine kürzere QTc-Zeit bei Torsade de Pointes nur selten nachgewiesen werden konnte (Bednar et al., 2001; Zareba, 2003). Es herrscht also weitestgehend Einigkeit, dass bei Werten  $> 500\text{ms}$  das Risiko für Torsade de Pointes am höchsten ist, sodass auch die „European Society of Cardiology“ (ESC) in diesem Fall eine klare Kontraindikation für die Verwendung QTc-verlängernder Medikation sieht (Zeppenfeld et al., 2022).

## **2.4.2 Ursachen einer QT-Verlängerung**

### **2.4.2.1 Long-QT-Syndrom**

Während das Short-QT-Syndrom rein genetischer Genese ist und daher bereits im jungen Alter zu Tachyarrhythmien führen kann, liegt dem Long-QT-Syndrom eine angeborene oder erworbene Störung der Kaliumkanäle zugrunde. Bei den angeborenen Störungen (1:2500, (Giudicessi et al., 2019)) können sowohl die schnellen ( $I_{Kr}$ ) als auch die langsamen Kaliumkanäle ( $I_{Ks}$ ) betroffen sein. Bei der erworbenen Form können die Kaliumausströme durch verschiedene Faktoren verlangsamt werden und dadurch eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen. Hier spielen Antiarrhythmika, hauptsächlich der Klassen I und III ebenso eine Rolle, wie beispielsweise diverse Antibiotika oder Psychopharmaka.

### 2.4.2.2 Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung

Die Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sind vielfältig. In Studien konnte das Alter als wichtiger Risikofaktor identifiziert werden, häufig in Kombination mit Organfunktionseinschränkungen und Medikamenteneinnahmen (Heemskerk et al., 2018; Reardon and Malik, 1996; Sohaib et al., 2008). In einer Untersuchung eines gerontopsychiatrischen Patientenkollektivs konnte festgestellt werden, dass 13,6% der Patienten eine QTc-Verlängerung aufwiesen. Davon nahmen 92,7% mindestens ein Medikament ein, das gesichert QTc-Verlängerungen verursachen kann. Bei allen Betroffenen zeigte sich als zusätzlicher Risikofaktor eine kardiale Vorerkrankung (Schulze Westhoff et al., 2023). Das Alter scheint demnach nicht der einzige Risikofaktor zu sein, sondern vor allem altersbedingte Organfunktionsstörungen, wie kardiale Vorerkrankungen oder eine mit dem Alter zunehmende, eingeschränkte Nierenfunktion (De Mendonça Lima et al., 2005). Eine chronische Niereninsuffizienz spielt sowohl beim Wasser- und Elektrolythaushalt (insbesondere Kalium-, Calcium- und Magnesiumkonzentrationen), als auch bei der Elimination diverser Medikamente eine wichtige Rolle (Heemskerk et al., 2018; Roden, 2004). Auch Leberfunktionsstörungen können zu einer verzögerten Metabolisierung, damit einhergehenden erhöhten Serumspiegeln von Pharmaka, und somit zu einer QTc-Verlängerung führen (Heemskerk et al., 2018; Roden, 2004).

Auch Übergewicht (ab 10kg) kann zu einem Anstieg der QT-Zeit von > 5ms beitragen (Haddad and Anderson, 2002). Laut einer weiteren Studie sind ein erhöhter body-mass-index (BMI) sowie das Alter ein Risikofaktor für ein verlängertes QTc-Intervall (Mangoni et al., 2003). In dieser Studie wurden 191 gesunde Erwachsene in drei Altersklassen eingeteilt: < 30 Jahre, 30 bis 65 Jahre, > 65 Jahre. Die Autoren geben eine kardiale Hypertrophie und ein verlängertes Aktionspotential infolge des Alterns und des erhöhten BMIs als möglichen Ursache für die QTc-Verlängerung an (Mangoni et al., 2003).

Neben dem Alter wird auch das Geschlecht als Risikofaktor für QT-Verlängerungen beschrieben (Roden, 2004). Frauen haben physiologischerweise ein um etwa 8-10 Millisekunden längeres QT-Intervall (M. Stramba-Badiale et al., 1997). Ebenso belegt dies eine niederländische Studie, die jedoch die geschlechtsspezifischen Unterschiede mit zunehmendem Alter als verringert beschreibt (Heemskerk et al., 2018). Der Grund für die geschlechtsspezifischen Unterschiede ist unter anderem in den unterschiedlichen Testosteronspiegeln begründet (Kurokawa and Furukawa,

2013). Vor der Pubertät gibt es keine Unterschiede in den Längen der QTc-Intervalle zwischen den Geschlechtern. Mit Einsetzen der Pubertät verkürzt sich jedoch das QTc-Intervall bei Männern (EMA, 2015). Es gleicht sich im Laufe des Lebens wieder an und erreicht bei etwa 60 Lebensjahren erneut die QTc-Zeit von Frauen (Merri et al., 1989; Marco Stramba-Badiale et al., 1997). Der zwischenzeitliche Unterschied kann bis zu 20ms betragen (Bazett, 1920). Weibliche Sexualhormone regulieren die kardiale Ionenkanalexpression und spielen somit ebenfalls eine Rolle (Vink et al., 2018). Da Frauen im Mittel kleiner sind als Männer, jedoch keine geschlechtsadaptierte Dosierung vieler Pharmaka existiert, ist die Medikamentenexposition bei Frauen höher. Bei QT-verlängernden Medikamenten kann daher bei Frauen eine stärkere QT-Verlängerung entstehen (EMA, 2015).

### **2.4.2.3 Medikamentöse Beeinflussung von QTc**

Die QTc-Zeit kann durch eine Vielzahl von Pharmaka verlängert werden (Petropoulou et al., 2014). Neben der häufig zitierten und genutzten Datenbank crediblemeds, die die „QTDrugs Lists“ veröffentlicht, geben zahlreiche Studien Auskunft hierüber (Woosley et al., 2024). Die medikamenteninduzierte QTc-Verlängerung ist dabei fast immer auf eine Hemmung des schnellen delayed rectifier Kaliumkanals  $I_{Kr}$  zurück zu führen (Shah, 2005). hERG-Kanäle (human Ether-à-go-go-Related Gene) spielen hierbei eine wesentliche Rolle (Roden, 2008). Sie sind für den Kaliumausstrom verantwortlich und nehmen durch ihre Blockade direkten Einfluss auf die Repolarisationszeit. Medikamente, die diesen Mechanismus auslösen, erhöhen das Risiko für QTc-Verlängerungen (Redfern et al., 2003). Die Pharmakokinetik kann durch Leberenzyminduktion oder -hemmung wesentlich beeinflusst werden. Durch einen verminderten Abbau kann es zu höheren Konzentrationen im Serum kommen, was das Risiko für QTc-Verlängerungen wiederum erhöht (Behr and Roden, 2013; De Mendonça Lima et al., 2005).

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung von Veränderungen der QTc-Zeit bei depressiven Patienten, die zunächst mit Escitalopram behandelt und im Verlauf auf Hoch-Dosis Venlafaxin umgestellt wurden.

Für Citalopram sind QTc-Verlängerungen, vor allem unter hohen Dosierung, mehrfach beschrieben (Wenzel-Seifert et al., 2010). Aufgrund dessen erfolgte im Jahr 2011 eine Warnung seitens der FDA (FDA, 2011). Escitalopram ist das aktive S-Enantiomer von Citalopram und hat wie Citalopram kardiotoxische Metaboliten. Auch für Escitalopram

wurde eine entsprechende, Dosis-abhängige, Warnung ausgesprochen (Health Canada, 2012). Escitalopram wird in der QT-Drug List als Medikament mit „known risk of TdP“ aufgeführt, obwohl die Datenlage insgesamt heterogen erscheint (Woosley et al., 2024). Einige Studien bestätigen das Risiko für QTc-Verlängerungen und Tacharrhythmien wie Torsade-de-Pointes (Beach et al., 2018; Fachinformation Escitalopram, 2021; Funk and Bostwick, 2013; Vieweg et al., 2012). Auch konnte eine signifikante dosisabhängige QTc-Verlängerung nachgewiesen werden (Carceller-Sindreu et al., 2017). Castro und Kollegen kamen zu dem Schluss, dass Escitalopram eine 7-10ms längere QTc-Zeit verursacht, die dosisabhängig ist (Castro et al., 2013). Sie hatten den Einfluss von SSRIs auf die QTc-Zeit untersucht. In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung Erwachsener zwischen 18 und 45 Jahren, die weder Komorbiditäten hatten, noch Begleitmedikation einnahmen, stellten die Autoren zwar eine signifikante QTc-Verlängerung für Escitalopram fest, jedoch hatte kein Studienteilnehmer eine QTc-Zeit > 450ms, sodass das Risiko einer Torsade de Pointes (TdP) als gering angesehen wurde (Munivenkatappa et al., 2024). In einer anderen retrospektiven Studie hatten von 1125 Patienten 18,2% einen kritischen QTc-Wert > 500ms und 351 Fälle (31,2%) hatten eine QTc-Verlängerung (Ryan et al., 2022). Allerdings lag in dieser Studie keine Monotherapie mit Escitalopram vor. Ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review mit Meta-Analyse, das fünf randomisierte-kontrollierte Studien einschloss, untersuchte kardiale Nebenwirkungen von Escitalopram bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen. Die Therapie mit Escitalopram war nicht mit einem signifikanten Anstieg von kardialen Ereignissen oder QTc-Verlängerungen assoziiert (Kimura et al., 2023). In diesem Kontext unterliegen die Aussagen der FDA und der EMA fortwährender Diskussion. In den meisten Fallberichten über eine verlängerte QTc-Zeit bei Escitalopramgabe sind Überdosierung, Polypharmazie, kardiale Vorerkrankungen oder andere Faktoren ursächlich (Carceller-Sindreu et al., 2017). Daher werden weitere Studienergebnisse erwartet, so die Autoren Carceller-Sindreu et al. weiter, die unter anderem auf die begleitenden Risikofaktoren und insbesondere auf die Serumkonzentrationen, statt auf die Dosierung, eingehen. Serumlevel stellen die Wirkung der Antidepressiva auf die QT-Länge möglicherweise präziser dar (Carceller-Sindreu et al., 2017). In einer Studie basierend auf Literaturrecherche und Einzelfallschilderungen sehen Funk und Bostwick ein Problem in uneinheitlichen Normwerten der QT-Zeiten und den damit erschwerten Auswertungs- und Vergleichbarkeitskriterien. Sie empfehlen eine

individuelle Auswahl von Antidepressiva, angepasst an das entsprechende Risikoprofil (Funk and Bostwick, 2013).

Bei dem Antidepressivum Venlafaxin ist die aktuelle Studienlage noch inkonsistenter. In der QT Drug List wird es als Medikament mit „possible risk of TdP“ klassifiziert (Woosley et al., 2024). Es wurden zwar seltene, aber wegen der potentiell tödlichen Wirkung, QTc-Verlängerungen mit resultierender Torsade de Pointes-Tachykardie unter Venlafaxin beschrieben und unter anderem in der Leitlinie darauf hingewiesen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022; Wenzel-Seifert et al., 2011). Allerdings zeigten sich in der Analyse von Wenzel-Seifert et al. sowohl die TdP als auch die QTc-Verlängerung nur unter einer Kombination aus mehreren Risikofaktoren wie kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Alter > 65 Jahre. Das Risiko für kritische QTc-Verlängerung mit Torsade de Pointes (TdP) gilt insbesondere bei höheren Dosierungen (Vieweg et al., 2012). Eine weitere Studie konnte QTc-Verlängerungen in seltenen Fällen feststellen, dies aber auch mit dem höchsten Risiko bei Überdosierungen (Jasiak and Bostwick, 2014). Passend hierzu ist eine signifikante Korrelation zwischen Blutserumspiegeln und QTc-Verlängerungen unter Venlafaxineinnahme in gerontopsychiatrischen Patienten nachgewiesen worden (Hefner et al., 2019). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht feststellen (Behlke et al., 2020; Scherf-Clavel et al., 2020). Behlke und Kollegen hatten 169 ältere depressive Patienten untersucht, die mit bis zu 300 mg VF pro Tag behandelt wurden. Einen Zusammenhang zwischen QTc-Veränderungen und der Dosierung oder den Serumkonzentrationen von Venlafaxin konnten nicht festgestellt werden (Behlke et al., 2020).

### **2.5 Torsade de Pointes**

Von medizinischer Relevanz ist eine QT-Verlängerung vor allem aufgrund der Gefahr des Auftretens von ventrikulären Tachyarrhythmien, insbesondere Torsade de Pointes (TdP), die bei Persistenz in ein Kammerflimmern übergehen können und damit letal im Sinne eines plötzlichen Herztodes enden können (Darbar et al., 2008; Ray et al., 2001; Viskin and Belhassen, 1998).

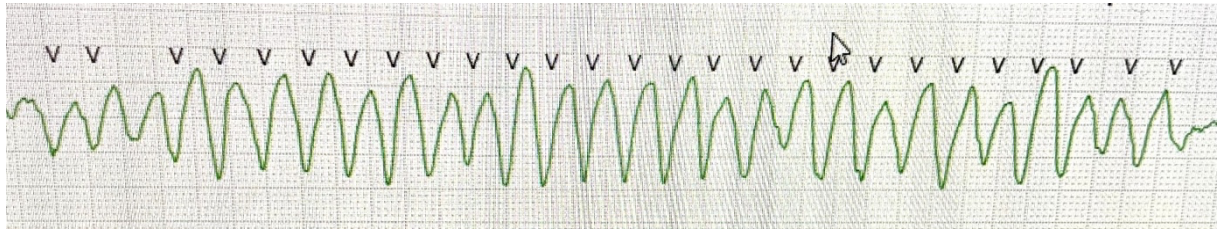


Abbildung 3 Torsade de Pointes Tachykardien

Bei Torsade de Pointes, zu Deutsch Spitzenumkehrtachykardie, handelt es sich um eine plötzlich einsetzende, meist selbstlimitierende Tachyarrhythmie mit einer Herzfrequenz über 150 bpm. Die Morphologie des EKGs ist dabei typisch mit auf- und abschwelliger Amplitude (siehe Abbildung 3). Ausgelöst werden TdPs durch eine Depolarisation, die in eine Phase der unvollständigen Repolarisation fällt. Es kommt zu einer kreisenden Erregung (Zhang et al., 2011). Die Genese der verfrühten Erregung kann in einem arrhythmogenen Trigger liegen. Vermutlich sind beide Faktoren gleichzeitig für die Auslösung von Tachyarrhythmien notwendig (Roden, 2008). Bei einer QTc-Verlängerung wird die vulnerable Phase länger und die TdP kann durch eine relativ zu früh einfallende Depolarisation ausgelöst werden. Deshalb sind QTc-Verlängerungen ein Risiko für Torsade de Pointes.

### 2.5.1 QTc-Verlängerung als Risikofaktor für Torsade de Pointes

Eine schnelle Verlängerung des QT-Intervalls um  $> 60\text{ms}$  stellt ein hohes Risiko für Torsade de Pointes dar (FDA, 2005; Giudicessi et al., 2019). Eine Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass schon ab einer Verlängerung um  $50\text{ms}$  ein erhöhtes Risiko besteht (Zhang et al., 2011).

Aufgrund dessen sollte schon früh ein Monitoring erfolgen. Hierzu rät die FDA schon ab einer Verlängerung des QTc-Intervalls um  $> 30\text{ms}$  im Vergleich zum Ausgangswert (FDA, 2005). Wenn sich die QT-Zeit im Verlauf um mehr als 10% verlängert, sollte man ebenfalls ein engmaschiges Monitoring etablieren und nach den Ursachen suchen (Lin and Kung, 2009). Fällt die Steigerung  $\geq 26\text{ms}$  aus, so die Autoren Lin und Kung weiter, sagt dies ziemlich sicher ein erhöhtes Risiko für Torsade de Pointes-Tachykardien voraus. In einer anderen Studie wird bereits ab einer Verlängerung um  $17\text{ms}$  zur Vorsicht geraten (Moskovitz et al., 2013).

### **2.5.2 Maßnahmen zur Risikoreduktion**

Um das Risiko für QTc-Verlängerungen und Torsade de Pointes-Tachykardien (TdP) zu reduzieren, ist ein EKG-Monitoring während der Loadingphase von QT-verlängernden Medikamenten erforderlich. Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt deshalb zu Therapiebeginn die Durchführung eines Basis-/Ausgangs-EKG, damit vorbestehende QT-Verlängerungen detektiert werden können (Veltmann and Dobrev, 2020). Eine langsame Aufdosierung ist sinnvoll und minimiert insbesondere das Risiko für TdP. Bei Risikopatienten mit entsprechenden Vorerkrankungen oder Risikofaktoren sollte ein besonderes Augenmerk auf die QTc-Zeit gelegt werden. Die Komedikation sollte hinsichtlich deren Einfluss auf das Cytochrom-P450-System überprüft werden. Auch bei Nierenfunktionsstörungen oder Diuretika-Einnahme sollte an eine veränderte Eliminationszeit des Pharmakons gedacht werden (Wenzel-Seifert et al., 2010). Das damit einhergehende mögliche Risiko für Elektrolytverschiebungen, insbesondere Hypokaliämie, sollte zur Risikominimierung berücksichtigt werden (Veltmann and Dobrev, 2020). Regelmäßige Laborkontrollen sind daher empfohlen.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Die Early Medication Change (EMC)-Studie

Zusammenfassend war die EMC-Studie (Tadić et al., 2016) eine randomisiert-kontrollierte, Untersucher-verblindete, multizentrische Studie die zwischen 2009 und 2014 untersucht hat, ob depressive Patienten, die nach einer 14-tägigen antidepressiven Behandlung mit Escitalopram keine Symptombesserung aufwiesen (sog. Early Non-Improvement), von einer unmittelbaren Umstellung der Pharmakotherapie auf Venlafaxin ab Tag 15 profitieren. Die frühe Umstellung („early medication change“; EMC) sollte mit der Standardbehandlung („treatment as usual“; TAU), also einer Fortführung um weitere zwei Wochen Escitalopram, verglichen werden. Die Umstellung auf Venlafaxin bei unzureichender Besserung erfolgte in der TAU-Gruppe erst ab Tag 29, entsprechend der Empfehlungen der gängigen Leitlinien (Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders, 2019; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Die Patienten wurden entsprechend des Studienprotokolls in verschiedene Studienarme randomisiert und nach den jeweiligen Behandlungsalgorithmen antidepressiv behandelt. Das Studienprotokoll sah eine Behandlung im Rahmen der Studie für insgesamt acht Wochen (56 Tage) vor.

Die Patienten befanden sich in stationärer psychiatrischer Behandlung in 7 rekrutierenden Studienzentren. In die Studie konnten insgesamt 889 Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen, unipolaren Depression (major depressive disorder; MDD) eingeschlossen werden. Hintergrundinformationen und Details zum Studienprotokoll wurden durch Tadic und Kollegen veröffentlicht (the EMC Study Group et al., 2010). Das Studiendesign mit Randomisierung und entsprechenden Behandlungsalgorithmen ist in Abbildung 4 dargestellt.

### 3 Material und Methoden

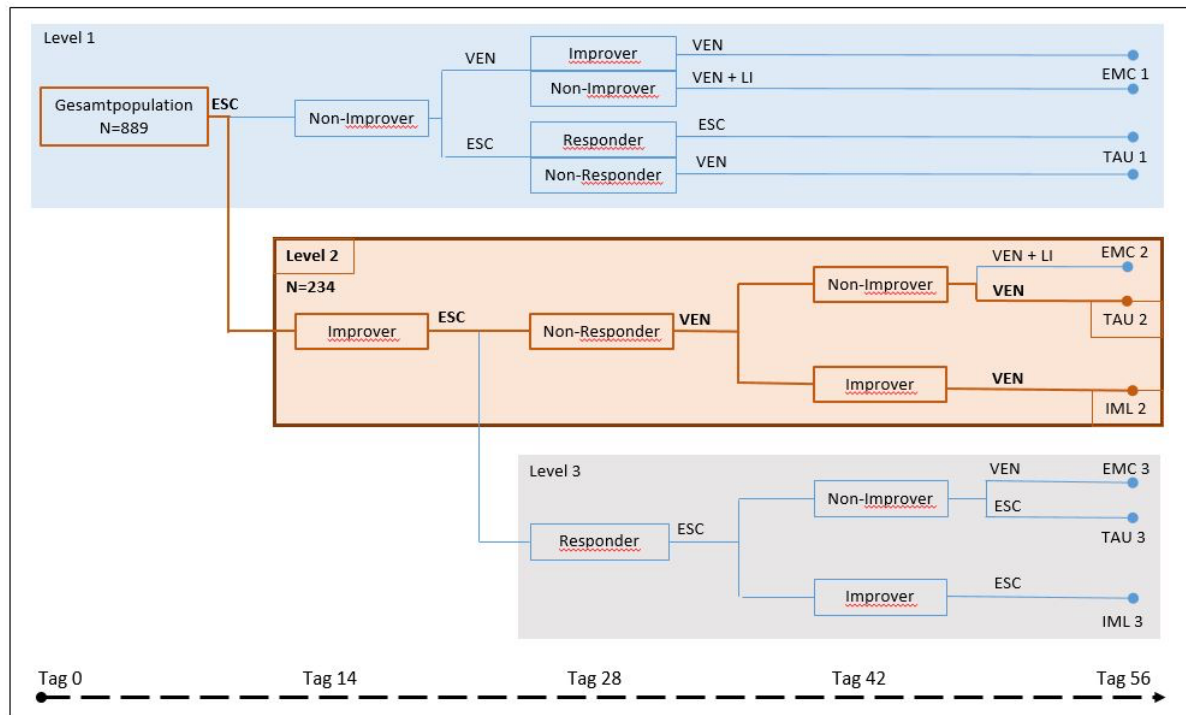


Abbildung 4 EMC-Studie

Darstellung der verschiedenen randomisierten Subgruppen/Level der EMC-Studie. In orange-braun das in dieser Arbeit untersuchte Level 2 (TAU 2 und IML 2). ESC = Escitalopram; LI = Lithium; VEN = Venlafaxin; Improver = Verbesserung im HAMD17  $\geq 20\%$ , Non-Responder = Verbesserung im HAMD17  $< 50\%$  innerhalb von 28 Tagen, Non-Improver = Verbesserung im HAMD17  $< 20\%$ ; TAU 2 = treatment as usual-Gruppe Level 2; IML2 = Improver-Gruppe Level 2. Graphik an das Original angelehnt und adaptiert (the EMC Study Group et al., 2010).

#### 3.1.1 Patientenkohorte

In die Studie wurden Patienten mit einer mittel- bis schwergradigen, unipolaren depressiven Episode, die sich in stationärer psychiatrischer Behandlung der jeweiligen Studienzentren befanden, eingeschlossen. Die Diagnosekriterien wurden anhand des zum Studienbeginn gültigen „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994)) geprüft. Der Krankheitsverlauf konnte ersterkrankend oder rezidivierend sein.

Im Rahmen einer Screeningvisite wurde der Schweregrad der Depressivität durch das Studienpersonal mittels des Fremdbeurteilungsbogens „Hamilton Depression Rating Scale- 17 Items“ (HAMD-17, siehe Kapitel 2.3.1) bestimmt. Ein Einschluss in die Studie war bei einem HAMD-17 Wert  $\geq 18$  Punkte möglich. Das Alter der Patienten betrug 18-65 Jahre. Bei einer erstmaligen depressiven Episode sollten die Patienten nicht älter als 60 Jahre alt sein. Eine Aufklärungsfähigkeit für die Einwilligung in die Studie war Voraussetzung für den Studieneinschluss. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren akute Suizidalität, die mit pharmakologischen Interventionen, nicht entsprechend des

Studienprotokolls, behandelt werden musste. Patienten mit anderen psychiatrischen Grunderkrankungen, z.B. schizoaffektiven-, bipolar-affektiven Störungen, Schizophrenien, dementiellen Erkrankungen konnte ebenfalls nicht im Rahmen der Studie behandelt werden. Auch sollte keine DSM-IV Kriterien für Diagnosen einer Posttraumatischen Belastungsstörung, Angststörung, Essstörung oder Zwangsstörung erfüllt sein. Die depressive Symptomatik durfte nicht mit einer hirnanorganischen Erkrankung (z.B. Morbus Parkinson oder Multiple Sklerose) im Zusammenhang stehen. Die Behandlung mit Benzodiazepinen sollte nicht höher als 1,5mg Lorazepam (bzw. entsprechender Äquivalenzdosis) dosiert sein. Gute Deutschkenntnisse in Wort und Schrift waren weiterhin Voraussetzung für einen Studieneinschluss (the EMC Study Group et al., 2010).

Als Outcome-Variablen wurden folgende Parameter verwendet:

- Early Improvement: Verbesserung im HAMD17  $\geq$  20% innerhalb von 14 Tagen
- Response: Verbesserung im HAMD17  $\geq$  50% innerhalb von 28 Tagen
- Remission: HAMD17 < 7 Punkte an Tag 56

Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein. Die Studie wurde durch die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Studennummer 837.166.09 (6671)) bewilligt und entsprach dem damalig gültigen Ethikkode des Weltethikrates. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützte das Studienvorhaben.

#### **3.1.2 Studienablauf**

Um die Diagnose zu sichern wurde in der Screeningvisite die deutsche Version des „Mini Internationale Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) und das „Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV Achse II“ (SCID-II) durchgeführt (Wittchen, H.-U. et al., 1997).

Die Erhebung der soziodemographischen Daten, sowie der psychiatrischen, somatischen und medikamentösen Vorgeschichte erfolgte anhand der Angaben der Patienten. Körperliche Einschränkungen wurden mittels der „Cumulative Illness Rating Scale“ (CIRS) (Linn et al., 1968) erfasst.

Die Depressionsschwere wurde wöchentlich von Baseline bis Tag 56 mit den Fremdbeurteilungsinstrumenten HAMD-17 (Hamilton, 1960) und dem „Inventar Depressiver Symptome -30 Items“ (IDS-30) (Rush et al., 1996) untersucht.

Routinelaboruntersuchungen, u.a. zur Bestimmung der Elektrolyte, erfolgten zweiwöchentlich. Die Blutserumkonzentrationen der verordneten Antidepressiva ab Tag 7 in wöchentlichen Abständen.

Ein 12-Kanal-EKG wurde zum Studienbeginn, an Tag 28 und an Tag 56 abgeleitet.

#### **3.1.3 Medikamentöse Behandlung**

##### **3.1.3.1 Studienmedikation**

Bei Studieneinschluss wurde eine vorbestehende antidepressive Pharmakotherapie im Rahmen einer einwöchigen Ausschleichphase beendet bzw. ausschleichend abgesetzt. Das Studienprotokoll sah eine schnelle Aufdosierung der Antidepressiva vor, um das Risiko einer Non-Response aufgrund niedriger Dosierungen bzw. insuffizienter Blutserumkonzentrationen zu reduzieren.

Die Behandlung mit dem SSRI Escitalopram wurde an Tag 1 mit 10mg begonnen und die Dosis ab Tag 2 bereits in der Zieldosis von 20mg verabreicht. Nach Umstellung auf den SSNRI Venlafaxin wurde die Dosis innerhalb von vier Tagen auf die höchstmögliche Dosis gesteigert (z.B. Tag 1: 75mg, Tag 2: 150mg, Tag 3: 300mg, Tag 4: 375mg), sofern dies von den Patienten toleriert wurde.

Dosisreduktionen aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten waren, nach Ermessen der Studienärzte, möglich.

##### **3.1.3.2 Begleitmedikation**

Medikation für andere physische Erkrankungen wurde unverändert fortgeführt und wöchentlich dokumentiert. Die Komedikation beinhaltete sowohl Medikation für allgemein-internistische Erkrankungen, sowie die symptomatische Behandlung vorübergehend assoziierter Symptome (zum Beispiel Insomnie) oder Nebenwirkungen (zum Beispiel Agitation oder Angst). Außerdem war die Behandlung mit kurzwirksamen Hypnotika (Zolpidem oder Zopiclon), dem niederpotenten Antipsychotikum Pipamperon, dem Histaminrezeptorantagonisten Promethazin in Standarddosierungen, sowie mit Benzodiazepinen in Dosisäquivalenten von bis zu 15mg Diazepam pro Tag waren erlaubt.

##### **3.1.3.3 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) der Studienmedikation**

Serumlevelanalysen wurden für die Studienmedikation in regelmäßigen, festgelegten Abständen entsprechend den TDM-Konsensusleitlinien durchgeführt (Hiemke et al., 2011). Blutproben wurden als Talspiegel zwischen 08:00 Uhr und 09:00 Uhr unter

steady-state-Bedingungen abgenommen. Die Medikationseinnahme war mindestens 7 Tage erfolgt. Folgekontrollen erfolgten in wöchentlichem Abstand. Die Analysen erfolgte am neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz. Das Labor wurde regelmäßig extern geprüft, um die Qualität der Analysen zu gewährleisten. Die Serumkonzentrationen wurden mittels Festphasenextraktion gereinigt und durch Säulenwechsel gekoppelte isokratische Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (=HPLC) in der umgekehrten Phase analysiert. Die Bestimmung erfolgte mittels Fluoreszenzdetektion (Greiner et al., 2007).

#### **3.2 Patientenkohorte dieser Sekundäranalyse**

Ziel dieser Studie war es die Auswirkungen der antidepressiven Behandlung auf die QTc-Zeit zu untersuchen. Deshalb wurde Patienten ausgewählt, die für vier Wochen mit Escitalopram und im Anschluss für vier Wochen mit Venlafaxin behandelt wurden. Im Studiendesign entspricht dies den Patienten, die in Level 2 randomisiert wurden (TAU2, IML2, siehe Abbildung 4), sodass diese Patienten für die Sekundäranalyse ausgewählt wurden.

Die Patienten (N=234) wurde bei Studienbeginn auf 20mg Escitalopram (Tag 1: 10mg, Tag2: 20mg) eingestellt, zeigte alle ein frühes Ansprechen auf die antidepressive Behandlung (Early Improvement) an Tag 14, sodass Escitalopram bis Tag 28 unverändert fortgeführt wurde. Bei ausbleibender Response an Tag 28 erfolgte die Umstellung der antidepressiven Therapie auf Venlafaxin ab Tag 29. Venlafaxin wurde innerhalb von vier Tage auf die höchstmögliche Dosis aufdosiert und bis zum Studienende fortgeführt.

207 der 234 ausgewählten Patienten beendeten regulär die Studie, sodass diese für die Auswertung der QTc-Zeit herangezogen wurden.

Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurde an fünf Studienzentren (Tabelle 1) in Rheinland-Pfalz und Hessen behandelt:

### 3 Material und Methoden

<b>Klinik</b>	<b>N</b>	<b>Ausgewertet</b>	<b>unvollständig</b>
Klinik für Psychiatrie der Universitätsmedizin, Mainz	74	71	3
Rhein-Mosel-Fachklinik, Andernach	11	11	0
Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Wiesbaden	28	26	2
Fachklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Katzenelnbogen	60	55	5
Vitos Klinik, Eltville	34	33	1
<b>Gesamt:</b>	<b>207</b>	<b>196</b>	<b>11</b>

*Tabelle 1 Rekrutierungszentren der Early Medication Change Studie*

An den jeweiligen Standorten konnten die Patientenakten, entsprechend der Studien-IDs, identifiziert werden. Für die weiteren Analysen erfolgte die Befundung der EKGs zu den drei Erhebungszeitpunkten (vor Beginn der antidepressiven Behandlung, an Tag 28: nach vierwöchiger Escitalopram-Behandlung und an Tag 56: nach vierwöchiger Venlafaxin-Behandlung), sowie die Dokumentation der somatischen Begleiterkrankungen und der Begleitmedikation.

#### **3.3 EKG-Analysen**

Jeweils zu Beginn der Studie, vor Einnahme der antidepressiven Medikation, unmittelbar vor oder nach der Blutentnahme zwecks TDM, wurde ein baseline-12-Kanal-EKG angefertigt, wie von der EMA/ICH als „pre-dose-baseline“ empfohlen (EMA, 2015). Die Patienten waren mindestens 5 bis 10 Minuten in Ruhe, bevor das EKG geschrieben wurde. An Tag 28 und an Tag 56 erfolgte entsprechend des Studienprotokolls jeweils ein weiteres EKG. Dies ist in Einklang mit der Nationalen Versorgungsleitlinie. Demnach sind vor Behandlungsbeginn und nach einem Monat,

also nach Aufdosierung, EKG-Kontrollen empfohlen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Diese EKGs galt es auszuwerten, besonders im Hinblick auf dynamische QTc-Veränderungen und in Bezug auf absolute Grenzwerte. Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der unterschiedlichen Frequenzkorrekturformeln. Die QTc-Zeiten nach Bazett, Fridericia und Framingham wurden errechnet.

#### **3.3.1 Messmethoden**

Die EKGs aller drei Zeitpunkte wurden durch den Verfasser anhand der vorliegenden Papierausdrucke mit einem EKG-Lineal entsprechend der Schreibgeschwindigkeit manuell ausgewertet, wie dies von der EMA empfohlen ist (EMA, 2015). Es folgte die Messung der QRS-Dauer, der PQ-, QRS-, QT- und JT-Zeit. Anfänglich wurde festgestellt, ob es sich um einen Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder einen anderen Grundrhythmus handelt. Hierzu wurde standardmäßig Ableitung II analysiert, da hier am seltensten eine U-Welle auftritt, die zu einer falsch-langen QTc-Zeit führen kann (Garson, 1993). Die Bestimmung der Achse erfolgte nach Grad in 30er Schritten. Die Herzfrequenz wurde der automatischen Auswertung entnommen, jedoch regelmäßig durch Ausmessung überprüft. Es gab keine relevanten Abweichungen.

Erregungsrückbildungsstörungen wurden erfasst, ebenso Rechts- beziehungsweise Linksschenkelblöcke, sowie linksanteriorer Hemi- und AV-Blöcke. Da durch Schenkelblöcke, aufgrund der veränderten Depolarisation, ein verbreiteter QRS-Komplex entstehen kann, der die QTc-Zeit verändert, wurde auch dies bei der Auswertung berücksichtigt und entsprechend die JT-Zeit mit ausgemessen (Chiladakis et al., 2012; Drew et al., 2010; Vieweg et al., 2012). Durch diese Vorgehensweise konnten die QT-Zeit beeinflussende Faktoren wie Schenkelblöcke erfasst werden (Vieweg et al., 2012).

In dieser Arbeit wurde nach der Treshold-Methode gemessen. War das Ende der T-Welle in Ableitung II nicht sicher zu definieren wurde die Ableitung gewählt, bei der QRS-Komplex und T-Welle am deutlichsten zu erkennen waren. Bei Abweichungen gegenüber der automatischen Auswertung wurden weitere Ableitungen ausgemessen. Die automatische Auswertung wertete tendenziell zu hohe QTc-Zeiten aus, da es bei einzelnen Ableitungen zu falsch lang gemessenen Werten kommen kann. Diese wurden verworfen und die Werte der benachbarten Ableitungen erfasst. Sofern die manuell gemessene Länge die der automatischen Auswertung überstieg, wurde das

QT-Intervall erneut manuell überprüft, dann bevorzugt in V2 oder V3, da hier häufig längere QT-Intervalle zu finden sind (Rautaharju et al., 2009).

#### **3.3.2 QTc**

Die erforderliche Herzfrequenzkorrektur der QT-Zeiten wurde im Literaturteil bereits dargestellt. Durch die Korrektur soll eine unphysiologische Verlängerung der QT-Zeiten demaskiert werden.

Aufgrund der im Kapitel 2.4.1.1 beschriebenen Vor- und Nachteile der häufig verwendeten Korrekturformeln fand zunächst die Feststellung aller QTc-Werte nach Bazett, Fridericia und Framingham statt.

Um Frequenzkorrekturen der gemessenen QT-Zeit vorzunehmen, wurden entsprechende applications verwendet und in die Auswertungstabelle übernommen.

Das QTc-Intervall wurde anhand von Bazett und Fridericia ausgewertet (Mueller-Schoell et al., 2021, p.). Ergänzend erfolgte auch die Auswertung nach Framingham.

Entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien wurden die Grenzwerte für QTc-Verlängerungen wie folgt festgelegt: >470ms für Frauen und >450ms für Männer (Priori et al., 2015). Die absolute Obergrenze liegt bei 500ms.

#### **3.3.3 Supervision**

Wie in einer Studie von Postema und Kollegen untersucht wurde, hängt das Ergebnis einer QT-Messung nicht zwangsläufig vom Weiterbildungsstand ab (Postema et al., 2008). Eine Schulung führte hier zu mindestens gleichwertigen Ergebnissen. Aus diesem Grund wurde vor Beginn der Datenerhebung eine Kooperation mit einer Fachärztin für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz vereinbart. Sie ist von der „European Society of Cardiology“ (ESC) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) entsprechend zertifiziert und besitzt die Zusatzqualifikation „spezielle Rhythmologie, Teilbereich aktive Herzrhythmusimplantate nach EHRA“. Gemeinsam wurden relevante Parameter zu QTc-Zeit- und ein allgemeines EKG-Auswertungsschema von Beginn der Analysen festgelegt. Während der Datenerhebung erfolgte eine fortlaufende Supervision. Sowohl bei unklaren EKGs, als auch stichprobenartig, wurde die korrekte EKG-Auswertung überprüft. Zehn Prozent der EKGs wurden gegengeprüft. So konnten regelmäßige Kontrollen zur Qualitätssicherung der Auswertung sichergestellt werden, wie in der Leitlinie der ICH

empfohlen (EMA, 2015). Im Falle von Abweichungen wurde das Ergebnis der Kardiologin berücksichtigt.

#### **3.4 Klassifikation der Komedikation**

Die komplette Komedikation wurde erfasst und entsprechend der Arizona Drug Liste klassifiziert. Eine Beschreibung der „QTDrug Lists“ des Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT, Inc.) findet sich im Literaturteil in Abschnitt 2.4.2.3 (Woosley et al., 2024).

#### **3.5 Statistik**

Die vorliegenden Daten wurde mit Hilfe der Software IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Science), Version 23 ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde bei  $p \leq 0.050$  festgelegt. Unterschiede in klinischen und soziodemographischen Variablen zwischen Männern und Frauen wurden mit Chi<sup>2</sup>-Test für kategoriale Variablen und T-Tests für unabhängige Stichproben für kontinuierliche Variablen berechnet. Unterschiede in Dosierung und Blutserumkonzentrationen von Escitalopram und Venlafaxin wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben an Tag 28 und Tag 56 berechnet. Die Anzahl der Patienten oberhalb des therapeutischen Bereichs wurde mit Chi<sup>2</sup>-Tests untersucht. Die Unterschiede in der QTc-Zeit bei Studienbeginn, an Tag 28 und an Tag 56 zwischen Männern und Frauen wurden mittels t-Test für unabhängige Variablen analysiert. Zur Analyse der Veränderung der QTc-Zeit zwischen dem Ausgangswert und Tag 28 sowie zwischen Tag 28 und Tag 56 wurde t-Test für gepaarte Stichproben genutzt. Mit einer linearen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration des Antidepressivums und der QTc-Zeit an Tag 28 und Tag 56 untersucht. Weiterhin wurden partielle Korrelationsanalysen zwischen der Serumkonzentration bzw. der Dosierung des Antidepressivums und der QTc-Zeit oder den Veränderungen der QTc-Zeit durchgeführt und bekannte Risikofaktoren als Kovariaten berücksichtigt.

### 4 Ergebnisse

#### 4.1 Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Im Level 2 der EMC-Studie (siehe Abbildung 4) wurden nach Randomisierung insgesamt 234 Patienten entsprechend des Studienprotokolls behandelt und in hiesige Analyse eingeschlossen. 27 Patienten (11,5%) beendeten die Studie vorzeitig, sodass keine Daten zu allen neun Untersuchungszeitpunkten vorlagen. Vollständige Daten waren bei 207 Patienten verfügbar.

28 (13,5%) der 207 eingeschlossenen Patienten wurden aufgrund der folgenden Gründe aus den Analysen ausgeschlossen:

- verlängerte QTc-Zeit bei Studieneinschluss (N=2)
- Begleitmedikation mit gesichertem Risiko für QTc-Zeit Verlängerungen (N=8)
- fehlende EKGs im Verlauf der Behandlung (N=18)

##### 4.1.1 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv bestand somit aus 179 Patienten, deren mittleres Alter 40,2 ( $\pm$  12.1) Jahre betrug. 38% waren männlich und die Depressionsschwere betrug zu Beginn der Studie 22.7 ( $\pm$  4.7) Punkte auf der HAMD-Skala. Elektrolytkonzentrationen (Natrium, Kalium, Calcium) und auch Kreatinin waren zu jedem Messzeitpunkt im Normbereich. Weitere demographische und klinische Charakteristika sind in Tabelle 2 dargestellt.

## 4 Ergebnisse

Charakteristika		alle Patienten (N = 179)	Männer (N = 69; 38.5 %)	Frauen (N =110; 61.5%)	p value
Alter <sup>1</sup>		40.2 ± 12.1	41.1 ± 11.9	39.6 ± 12.2	0.415
Alter bei Beginn der Symptome		31.6 ± 12.5	32.3 ± 13.0	31.1 ± 12.2	0.569
Body Mass Index <sup>1</sup>		26.6 ± 6.2	26.8 ± 5.4	26.5 ± 6.8	0.692
Raucherstatus <sup>2</sup>	Ja Nein	48 (26.8%) 131 (73.2%)	18 (26.1%) 51 (73.9%)	30 (27.2%) 80 (72.7%)	0.862
diabetes mellitus <sup>2</sup>	Ja Nein	14 (7.8%) 165 (92.2%)	4 (5.8%) 65 (94.2%)	10 (9.1%) 100 (90.9%)	0.424
Begleitmedikation mit "conditional risk" <sup>2</sup>	Ja Nein	39 (21.8%) 140 (78.2%)	16 (23.1%) 53 (76.8%)	23 (20.9%) 87 (79.1%)	0.719
Begleitmedikation mit "possible risk" <sup>2</sup>	Ja Nein	105 (58.7%) 74 (41.3%)	36 (52.2%) 33 (47.8%)	69 (62.7%) 41 (37.3%)	0.163
Verlauf der Depression <sup>2</sup>	1. Episode wiederkehrend	55 (30.7%) 124 (69.3%)	26 (37.7%) 43 (62.3%)	29 (26.4%) 81 (73.6%)	0.134

Tabelle 2 Klinische Charakteristika des Patientenkollektivs

<sup>1</sup> Mittelwert ± Standardabweichung (SD); <sup>2</sup> N (N%); N: Anzahl

Ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frau zeigte sich bei kardialen Vorerkrankungen, von denen Männer signifikant häufiger betroffen waren ( $p=0.004$ ), siehe Abbildung 5.

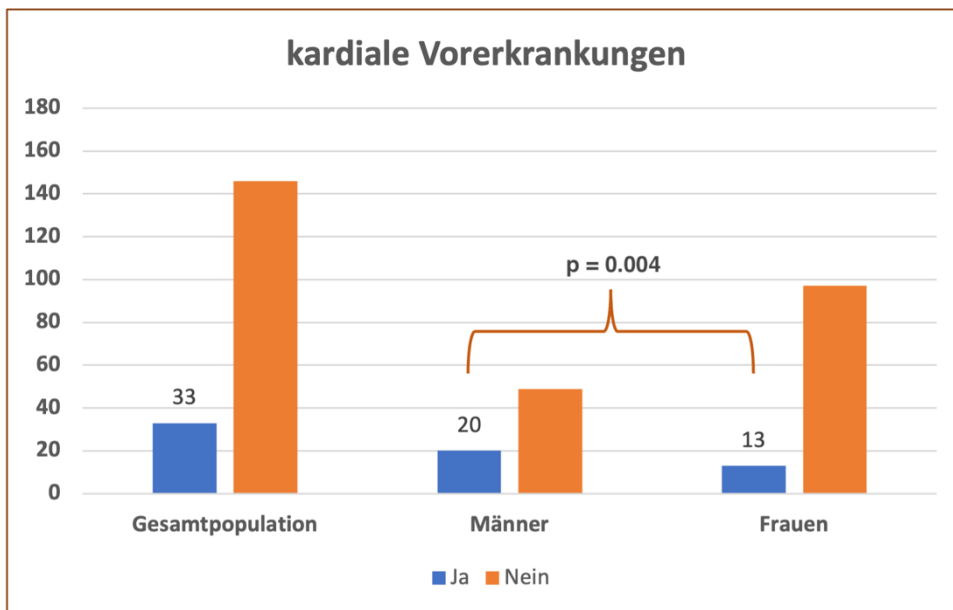


Abbildung 5: Geschlechtsabhängige Anzahl der kardialen Vorerkrankungen.

y-Achse: Anzahl in n; x-Achse: Aufteilung nach Geschlecht

### 4.1.2 Begleitmedikation

Die gesamte Begleitmedikation der eingeschlossenen Patienten wurde hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der QTc-Zeiten mittels der QTDrug Lust (Quelle) überprüft. Es erhielten 21,8% der Patienten (N=39) eine pharmakologische Behandlung mit „conditional risk“ und 58,7% (N=105) mit „possible risk“. Frauen erhielten solche Medikamente häufiger, der Unterschied war allerdings nicht signifikant („conditional risk“:  $p = 0,719$ ; „possible risk“:  $p = 0,163$ ).

Näher betrachtet wurde ergänzend die kardiale und psychiatrische Begleitmedikation. Aufgrund des mittleren Alters der Studienpopulation und des Ausschlusskriteriums von schweren somatischen Grunderkrankungen, wurden nur 14% (N=25) der Patienten mit kardialer Begleitmedikation behandelt. Zwischen Frauen und Männern zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,136$ ), siehe Abbildung 6.

## 4 Ergebnisse

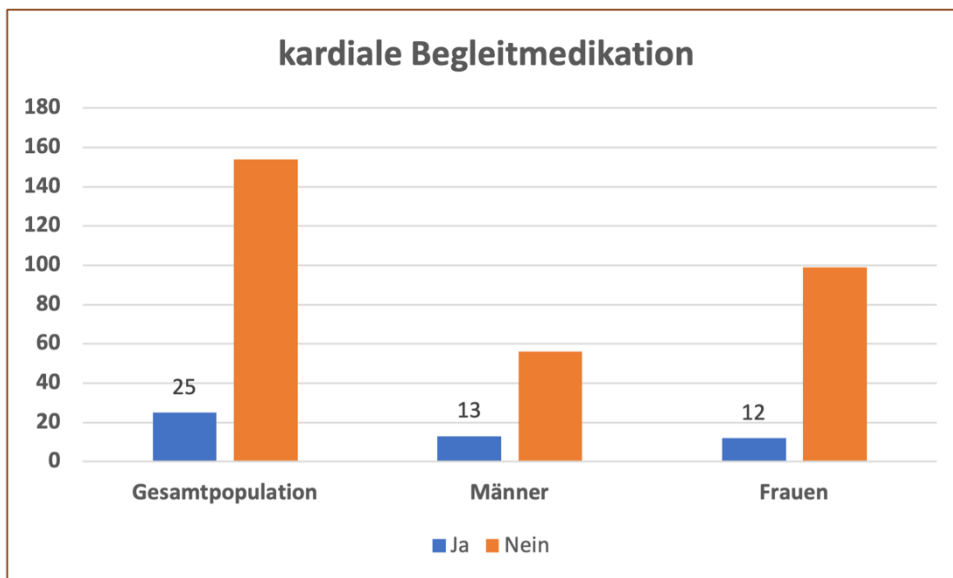


Abbildung 6: Geschlechtsabhängige Anzahl der Studienteilnehmer mit kardialer Begleitmedikation.

y-Achse: Anzahl in n; x-Achse: Aufteilung nach Geschlecht

Eine Einnahme von psychiatrischer Begleitmedikation, wie sie durch das Studienprotokoll zulässig war, lag hingegen bei 124 Studienteilnehmern (69,3%) vor. Frauen wurden insgesamt häufiger damit behandelt (Frauen: N = 79 vs. Männer: N= 45) der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p = 0,352$ ), siehe Abbildung 7.

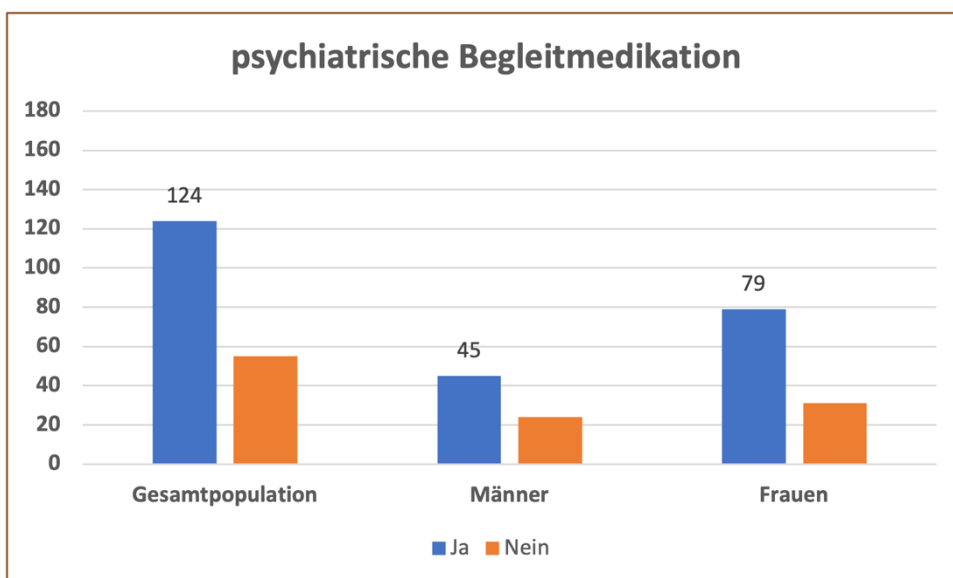


Abbildung 7: Geschlechtsabhängige Anzahl der Studienteilnehmer mit psychiatrischer Begleitmedikation

y-Achse: Anzahl in n; x-Achse: Aufteilung nach Geschlecht

## 4.2 Wirksamkeit der antidepressiven Behandlung im Studienverlauf

Zeitpunkte des HAMD <sub>17</sub> Summenscores		Alle Patienten (N = 179)	Männer (N = 69)	Frauen (N = 110)	p value
Baseline <sup>1</sup>		22.7 ± 4.7	22.7 ± 4.6	22.6 ± 4.8	0.918
Tag 28 <sup>1</sup>		17.3 ± 4.9	16.9 ± 4.9	17.5 ± 4.8	0.413
Tag 56 <sup>1</sup>		11.4 ± 6.5	11.4 ± 6.6	11.5 ± 6.5	0.926

Tabelle 3 Depressionsstärke mittels HAMD17-Score ermittelt

Legende zu Tabelle 7: 1 Mittelwert ± Standardabweichung (SD); N: Anzahl; HAMD17: Hamilton Depression Rating Scale- 17 Items.

Nach vier Behandlungswochen mit Escitalopram zeigten die Patienten weiterhin eine mittelgradig depressive Symptomatik (HAMD-17-Score: 17,3 ± 4.9). Nach weiteren vier Wochen Hochdosis-Venlafaxinbehandlung war die Depressionssymptomatik signifikant regredient (HAMD-17-Score: 11,4 ± 6.5) (Vorveröffentlichung des Ergebnisses: Engelmann et al., 2021). Zwischen Männern und Frauen zeigten sich im Studienverlauf keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede der Behandlung (siehe Tabelle 3).

## 4.3 Dosierung der Studienmedikation

Im Rahmen des Behandlungsarms „Level 2“ wurde das hier untersuchte Patientenkollektiv zunächst für vier Wochen mit Escitalopram behandelt. 94,4% erhielten eine Tagesdosis von 20 mg Escitalopram (N=169). Lediglich 10 Patienten (5,6%) wurde mit 10 mg bzw. 15 mg behandelt. Signifikante Unterschiede in der Dosierung zwischen Männern und Frauen zeigten sich nicht ( $p=0.531$ ).

Aufgrund des weiterhin bestehenden mittelgradigen depressiven Syndroms, im Sinne eines nicht ausreichenden Ansprechens auf die Therapie, nach vier Behandlungswochen (siehe Tabelle 3), erfolgte ab Tag 29 die unmittelbare Umstellung auf eine Hochdosistherapie mit Venlafaxin, die bis zum Studienende (Tag 56) fortgeführt wurde. Venlafaxin wurde innerhalb von vier Tage auf eine Zieldosis von 300-375 mg aufdosiert, sofern dies von den Patienten toleriert wurde. Die mittlere Venlafaxindosis an Tag 56 betrug 274,1 (± 73,9) mg. Männer wurden mit einer signifikant höheren Venlafaxindosis behandelt ( $p=0.002$ ). So lag die Dosierung bei 48 Männern (72,7%) im Hochdosisbereich (300 bzw. 375 mg), im Gegensatz zu 47,1% bei Frauen. Die vollständige Darstellung der Dosierungen des Patientenkollektivs sind in Tabelle 4 dargestellt.

## 4 Ergebnisse

		<b>Alle Patienten (N = 179)</b>	<b>Männer (N = 69; 38.5 %)</b>	<b>Frauen (N = 110; 61.5%)</b>	<b>p value</b>
<b>Escitalopram</b>					
Dosierung (mg) <sup>1</sup>	Mittelwert ± SD	19.5 ± 2.0	19.6 ± 1.8	19.5 ± 2.0	0.531
	10 mg	7 (3.9%)	2 (3.0%)	5 (4.6%)	0.834
	15 mg	3 (1.7%)	1 (1.5%)	2 (1.8%)	
	20 mg	169 (94.4%)	66 (95.7%)	102 (93.4%)	
<b>Venlafaxin</b>					
Dosierung (mg) <sup>1</sup>	Mittelwert ± SD	274.1 ± 73.9	295.5 ± 76.6	260.3 ± 68.9	<b>0.002</b>
	150 mg	24 (14.2%)	9 (13.6%)	15 (14.7%)	<b>0.001</b>
	225 mg	48 (28.4%)	9 (13.6%)	39 (38.2%)	
	300 mg	59 (34.9%)	25 (37.9%)	33 (32.4%)	
	375 mg	38 (22.5%)	23 (34.8%)	15 (14.7%)	

Tabelle 4 Dosierungen von Escitalopram und Venlafaxin

Dosierungen von Escitalopram an Tag 28 und Venlafaxin an Tag 56 in der Gesamtpopulation (N = 179), aufgeteilt in Frauen und Männer.

<sup>1</sup> Mittelwert ± Standardabweichung (SD); 2 N (N%); DM-SCT: monodesmethyl-escitalopram; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N: Anzahl; ng: Nanogramm; ODV: O-desmethyl-venlafaxine; SCT: Escitalopram; SD: Standardabweichung; VF: Venlafaxin

### 4.3.1 Blutserumkonzentration Escitalopram

Unter der Behandlung mit Escitalopram lag die mittlere Blutserumkonzentration nach vier Behandlungswochen bei 34,8 (± 16,6 SD) ng/ml. Frauen zeigten signifikant höhere Blutserumkonzentration als Männer an Tag 28 (Frauen: 38.2 ± 16.9 ng/ml vs. Männer: 34.8 ± 16.6 ng/ml;  $p < 0.001$ ). Auch die Serumkonzentration des aktiven Metaboliten DM-Escitalopram (Desmethyl-Escitalopram) zeigte sich bei Frauen signifikant erhöht ( $p = 0.028$ ). Entsprechend des zum Untersuchungszeitpunkt gültigen therapeutischen Referenzbereich (15-80 ng/ml) lagen nahezu alle untersuchten Patienten innerhalb des therapeutischen Bereichs (N=116; 92,7%). Bei keinem Patienten wurde der kritische bzw. toxische Referenzbereich (> 160 ng/ml) erreicht.

## 4 Ergebnisse

Charakteristika		alle Patienten (N = 179)	Männer (N = 69; 38.5 %)	Frauen (N =110; 61.5%)	p value
<b>Escitalopram</b>					
Serumkonzentration (ng/ml) <sup>1</sup>	SCT	34.8 ± 16.6	29.4 ± 14.6	38.2 ± 16.9	<b>0.000</b>
	DM-SCT	14.6 ± 4.9	13.6 ± 4.5	15.2 ± 5.1	0.028
therapeutische Breite <sup>2</sup>	innerhalb	166 (92.7%)	67 (92.7%)	99 (90.8%)	0.132
	oberhalb	12 (6.7%)	2 (2.9%)	10 (9.2%)	
Warnschwelle/kritischer Grenzwert (160 ng/ml) <sup>2</sup>	oberhalb	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Tabella 5 Serumkonzentrationen von Escitalopram an Tag 28

in der Gesamtpopulation (N = 179), aufgeteilt in Frauen und Männer.

<sup>1</sup> Mittelwert ± Standardabweichung (SD); <sup>2</sup> N (N%); DM-SCT: monodesmethyl-escitalopram; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N: Anzahl; ng: Nanogramm; ODV: O-desmethyl-venlafaxine; SCT: Escitalopram; SD: Standardabweichung

### 4.3.2 Blutserumkonzentration Venlafaxin

Die Serumkonzentration von Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin lag in der Gesamtgruppe im Mittel bei 431,0 (± 173,5 SD) ng/ml. Frauen zeigten signifikant höheren Konzentrationen von Venlafaxin und der Summe Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin im Vergleich zu Männern ( $p=0.007$  bzw.  $p=0.002$ ); siehe hierzu auch Abbildung 8.

Bezogen auf den empfohlenen therapeutischen Referenzbereich (100-400 ng/ml) lagen 52,1% der Patienten oberhalb des empfohlenen Bereichs. Auch hier waren die Blutserumkonzentrationen der Frauen signifikant häufiger oberhalb des Referenzbereichs ( $p<0.001$ ). Bei 7 Patienten (3,9%) wurde der kritische Referenzbereich (800 ng/ml) überschritten.

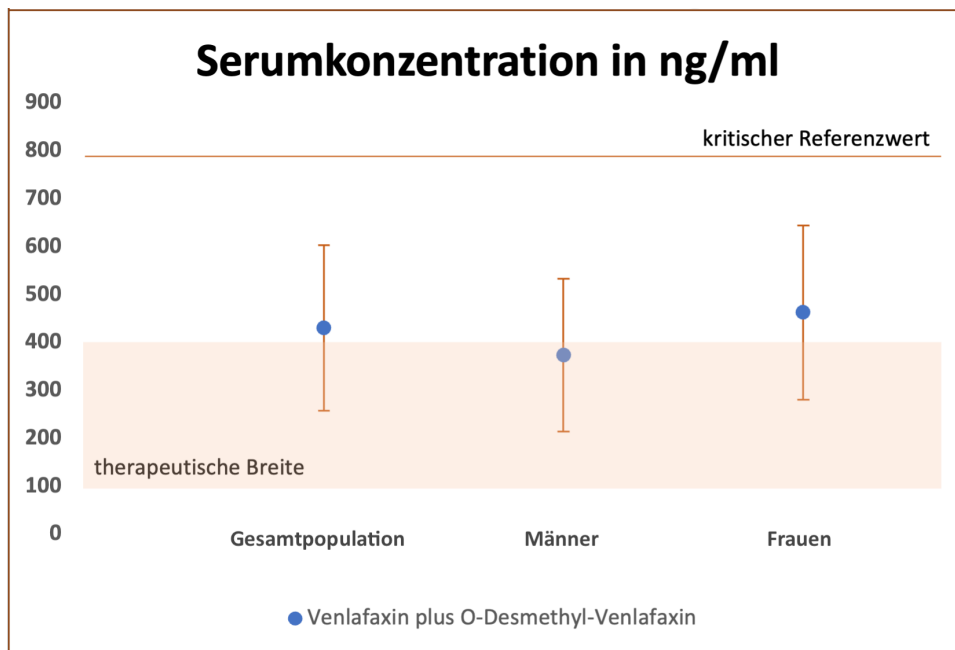


Abbildung 8 Blutserumkonzentration von Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin in der Gesamtgruppe und nach Männern und Frauen getrennt an Tag 56 in der Gesamtpopulation (N = 179).

y-Achse: Serumkonzentrationen in ng/ml; x-Achse: Verteilung nach Geschlecht

### 4.4 Untersuchung des QT-Zeit-Intervalls

Bei 197 Patientenakten mit jeweils drei EKGs wurden insgesamt 591 EKGs an den fünf Standorten ausgewertet.

Die Bazett-Formel zur Errechnung der frequenzkorrigierten QTc-Zeit ist, trotz der genannten Schwächen, die am weitesten verbreitete Formel im klinischen Alltag und somit gut geeignet für direkte Vergleiche. Im Mittel lag die Herzfrequenz baseline bei 72 bpm und stieg im Verlauf im Mittel nicht höher als 75 bpm an. Die Bazett-Formel hat ihre Stärken bei Herzfrequenzen zwischen 60 und 80 bpm und kam deshalb zur Anwendung (Ashman, 1941). Die beiden anderen ausgewerteten Korrekturformeln nach Friderica und Framingham zeigte keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse, sodass im Folgenden die QTc-Zeiten nach Bazett berichtet werden.

Die QTc-Zeit lag bei Studienbeginn, also ohne antidepressive Medikation, im Mittel bei  $415,5 \pm 27,8$  ms (Spanne: 292-468 ms). Patienten, die bereits zu Studienbeginn QTc-Zeiten oberhalb der Grenzwerte hatten, wurde nicht in die Analyse eingeschlossen. Nach vierwöchiger Behandlung mit Escitalopram betrug die mittlere QTc-Zeit  $418,9 \pm 26,6$  ms (Spanne 325-490 ms). Die darauffolgende 4-wöchige Behandlung mit Venlafaxin ergab an Tag 56 im Mittel eine QTc-Zeit von  $424,9 \pm 31,0$  ms (Spanne 330-568 ms). Zwischen den Geschlechtern gab es zu keinem der drei Messzeitpunkte

einen signifikanten Unterschied in der QTc-Zeit (baseline:  $p=0.721$ ; Tag 28:  $p=0.167$ ; Tag 56:  $p=0.411$ ).

### 4.4.1 QTc-Veränderungen unter der Behandlung mit Escitalopram

Unter der Behandlung mit Escitalopram zeigte sich, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, eine leichte Verlängerung der QTc-Zeit von Studienbeginn zu Tag 28 ( $415,5 \pm 27,8$  ms vs.  $418,9 \pm 26,6$  ms), die statistisch nicht signifikant war. In Korrelationsanalysen wurde der mögliche Zusammenhang von Dosierung und Serumkonzentrationen von Escitalopram auf die QTc-Zeit am Tag 28 und auf die Veränderung der QTc-Zeit von Studienbeginn zu Tag 28 untersucht. Bezüglich der Dosierung zeigte sich keine signifikante Korrelation zu der QTc-Zeit an Tag 28 in der Gesamtgruppe ( $p=0,152$ ) bzw. bei Männern ( $p=0,402$ ) und Frauen ( $p=0,412$ ). Frauen mit höheren Dosierungen wiesen jedoch eine signifikante Verlängerung der QTc-Zeit von Studienbeginn zu Tag 28 auf ( $p=0,007$ ). Bei Männern und in der Gesamtgruppe zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

Auch im Hinblick auf die Serumkonzentration von Escitalopram zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der QTc-Zeit am Tag 28 (Gesamtgruppe:  $p=0,557$ , Männer:  $p=0,442$ , Frauen:  $p=0,446$ ) und ebenfalls nicht zu der Veränderung der QTc-Zeit von Studienbeginn zu Tag 28 (Gesamtgruppe:  $p=0,958$ , Männer:  $p=0,388$ , Frauen:  $p=0,077$ ). Hierbei wurden die bekannten Risikofaktoren BMI, kardiale Vorerkrankungen, Diabetes mellitus und Begleiterkrankung mit „possible -“ und „conditional risk“ als Kovariaten berücksichtigt. Ergänzend zeigte auch eine Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Escitalopram und der QTc-Zeit an Tag 28 ( $p=0,974$ ). Siehe hierzu auch Tabelle 6.

Bei Berücksichtigung der empfohlenen Grenzwerte (QTc > 450ms bei Männern und > 470ms bei Frauen) kam es bei neun Patienten (5%) nach vierwöchiger Escitaloprambehandlung zu einer QTc-Verlängerung. In sechs Patienten zeigte sich eine Verlängerung > 60ms von Studienbeginn zu Tag 28 bzw. eine QTc-Zeit > 500ms. Diese Patienten wiesen signifikant häufiger eine kardiale Vorerkrankung ( $p=0,003$ ) und entsprechend häufiger eine kardiale Begleitmedikation ( $p=0,007$ ) auf.

### 4.4.2 QTc-Veränderungen unter der Behandlung mit Venlafaxin

Aufgrund der fehlenden Besserung der depressiven Symptomatik trotz vierwöchiger Behandlung erfolgte ab Tag 29 eine Umstellung der antidepressiven Medikation auf Hochdosis Venlafaxin. In der EKG-Untersuchung nach vierwöchiger Venlafaxin-Behandlung zeigte sich eine Verlängerung der mittleren QTc-Zeit auf  $424.9 \pm 31.0$  ms. Die Umstellung an Tag 29 führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der QTc-Zeit ( $p=0,007$ ), die sich vor allem in Männern zeigte ( $p=0,038$ ).

Auch bezüglich der Behandlung mit Venlafaxin wurden Korrelationsanalysen zum Zusammenhang zwischen Dosierung und Serumkonzentrationen auf die QTc-Zeit an Tag 56 und die Veränderung von Tag 28 bis Tag 56 durchgeführt. Die Dosis zeigte in der Gesamtgruppe ( $p=0,133$ ) und bei Männern ( $p=0,813$ ) keine signifikante Korrelation auf die QTc-Zeit an Tag 56. Bei Frauen allerdings war eine höhere Venlafaxin-Dosis mit einer verlängerten QTc-Zeit am Tag 56 assoziiert ( $p=0,050$ ). Einen Zusammenhang zwischen Dosierung von Veränderung der QTc-Zeit von Tag 28 bis Tag 56 zeigte sich nicht. Auch die Blutserumkonzentration von Venlafaxin zeigte keine signifikante Korrelation zu der QTc-Zeit an Tag 56, sowie deren Veränderung seit Umstellung. Die vollständigen Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 6 dargestellt. Auch bei den Berechnungen zu Venlafaxin wurden die genannten Risikofaktoren als Kovariaten berücksichtigt. Auch die Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Venlafaxin und der QTc-Zeit an Tag 56 ( $p=0,169$ ).

Zum Studienende zeigten 20 Patienten (12%) eine Verlängerung der QTc-Zeit. Diese Patienten waren häufiger männlichen Geschlechts ( $p < 0,001$ ), hatten häufiger kardiale Vorerkrankungen ( $p=0,012$ ), wiesen einen höheren BMI zu Studienbeginn auf ( $p=0,046$ ) und die Dosierung war signifikant höher als in Patienten ohne QTc-Verlängerung ( $p=0,005$ ).

## 4 Ergebnisse

Serumkonzentration	QTc Tag 28			Veränderung QTc BL – Tag 28		
	Gesamtgruppe	Männer	Frauen	Gesamtgruppe	Männer	Frauen
Escitalopram Tag 28	0.046 <sup>1</sup> (0.557)	0.099 (0.442)	-0.077 (0.446)	-0.004 (0.958)	0.112 (0.388)	-0.178 (0.077)
	QTc Tag 56			Veränderung QTc Tag 28 – 56		
	Gesamtgruppe	Männer	Frauen	Gesamtgruppe	Männer	Frauen
Venlafaxine Tag 56	0.093 (0.252)	0.117 (0.386)	0.043 (0.686)	-0.039 (0.632)	0.071 (0.601)	-0.101 (0.337)
Dosierung	QTc Tag 28			Veränderung QTc BL – Tag 28		
	Gesamtgruppe	Männer	Frauen	Gesamtgruppe	Männer	Frauen
Escitalopram Tag 28	-0.112 <sup>1</sup> (0.152)	-0.108 (0.402)	-0.083 (0.412)	-0.044 (0.586)	0.143 (0.267)	<b>-0.269</b> <b>(0.007)</b>
	QTc Tag 56			Veränderung QTc Tag 28 – 56		
	Gesamtgruppe	Männer	Frauen	Gesamtgruppe	Männer	Frauen
Venlafaxine Tag 56	0.122 <sup>1</sup> (0.133)	0.032 (0.813)	0.207 (0.050)	0.137 (0.092)	0.128 (0.339)	0.121 (0.256)

Tabelle 6 Korrelation zwischen QTc-Zeit an Tag 28, Tag 56, sowie deren Veränderung im Studienverlauf mit Dosierung und Blutserumkonzentration von Escitalopram und Venlafaxin

Legende zu Tabelle 3: BL – baseline, Studienbeginn; <sup>1</sup> Korrelationskoeffizient r; in Klammern: p-Werte

### 5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die longitudinale Untersuchung von EKG-Veränderungen an depressiven Patienten, die zunächst für vier Wochen mit Escitalopram und nach Umstellung für weitere vier Wochen mit Hochdosis-Venlafaxin behandelt wurden. Im Fokus der Analysen stand die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs von Veränderungen der QTc-Zeit mit den Dosierungen und den Blutserumkonzentrationen der beiden Antidepressiva. Durch die ausführliche klinische Charakterisierung der Studienpopulation konnte weitere gängige Risikofaktoren für QTc-Verlängerungen berücksichtigt werden. Um die Effekte der Antidepressiva auf die QTc-Zeit zu untersuchen wurden Patienten mit QTc-Verlängerungen vor Beginn der Behandlung von den Analysen ausgeschlossen.

#### 5.1 Bewertung des Patientenkollektivs

Durch das klinisch gut charakterisierten Patientenkollektiv konnte neben dem Einfluss der untersuchten Antidepressiva auch andere, in der Literatur vorbeschriebene Risikofaktoren für QTc-Veränderungen betrachtet werden, die im Folgenden eingeordnet werden:

##### **Alter**

Das Studienprotokoll der EMC-Studie legte das Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 18-65 Jahren fest. Patienten mit einer erstmaligen depressiven Episode sollte bei Einschluss maximal 60 Jahre alt sein. Das mittlere Alter der hier untersuchten Subgruppe der EMC-Studie lag bei 40,2 ( $\pm$  12.1) Jahre. In der Literatur wird das Patientenalter als Risikofaktor für QTc-Verlängerungen genannt (Heemskerk et al., 2018; Reardon and Malik, 1996; Sohaib et al., 2008). Es scheinen allerdings vor allem ältere Patienten betroffen zu sein, sodass mehrere Autoren ein Alter  $>$  65 Jahre als Risikofaktor für QTc-Verlängerungen nennen (Reilly et al., 2000). Eine Studie, die QTc-Verlängerungen unter Citalopram und Escitalopram untersuchte, stellt fest, dass das Alter möglicherweise ein höheres Risiko für QTc-Verlängerungen darstellt, als die Dosierung der Antidepressiva ein (Crépeau-Gendron et al., 2019). Andere Autoren schlussfolgern, dass aufgrund veränderter Verstoffwechslungen die Blutserumkonzentrationen von Medikamenten zunehmen und damit zu mehr Nebenwirkungen führen (Reis et al., 2007). Entscheidend scheinen also vor allem die

altersbedingten Organfunktionsstörungen zu sein, die QTc-Verlängerungen bei älteren Patienten begünstigen (De Mendonça Lima et al., 2005). Bei Menschen < 65 Jahren konnte zwei große Studien keinen Zusammenhang der QTc-Zeit mit dem Alter feststellen (Luo et al., 2004; Merri et al., 1989). Sie schlussfolgerten, dass das Alter (35 und 49 Jahre) kein Risikofaktor für QTc-Verlängerungen ist. In der hier untersuchten Kohorte lag das mittlere Alter deutlich < 65 Jahren und Patienten mit schweren internistischen Grunderkrankungen wurde durch das Studienprotokoll ausgeschlossen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das Alter der untersuchten Patienten als Einflussfaktor für die QTc-Veränderungen relevant ist.

### **BMI:**

Der BMI der untersuchten Kohorte lag im Mittel bei 26,6, ein geschlechtsspezifischer Unterschied zeigte sich nicht. Die Patienten waren per Definition als übergewichtig (BMI 25-29,9kg/m<sup>2</sup>), aber nicht adipös (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>). Übergewicht war bereits in mehreren Studien mit Depressionen assoziiert (He et al., 2023). So zeigten u.a. Kraus et al. im Jahr 2023, dass von 892 Depressiven 31,1% übergewichtig und 16,9% adipös waren (Kraus et al., 2023). Im Hinblick auf QTc-Veränderungen wurde Übergewicht (<10kg) mit QTc-Verlängerungen > 5ms in Zusammenhang gebracht (Haddad and Anderson, 2002). Der BMI wurde in dieser Arbeit als Kovariable in den durchgeführten Regressionsanalysen berücksichtigt. Patienten mit QTc-Verlängerungen unter Venlafaxin zeigten signifikant höhere BMI-Werte ( $p=0,046$ ) und waren häufiger kardial vorerkrankt ( $p=0,012$ ). Der Befund lässt vermuten, dass nicht der erhöhte BMI alleine, sondern deren langfristige kardialen Effekte die QTc-Verlängerung unter Venlafaxin begünstigt hat.

### **Vorerkrankungen und Begleitmedikation**

Wie bereits beschrieben stellen v.a. altersbedingte Organveränderungen einen Risikofaktor für QTc-Verlängerungen dar (Wenzel-Seifert et al., 2010). Vor allem kardiale Vorerkrankungen, zum Beispiel abgelaufene Myokardinfarkte oder insuffizient eingestellter arterieller Hypertonus, erhöhen das Risiko (Zeppenfeld et al., 2022). Die somatischen Vorerkrankungen der Patienten wurden, anhand deren Selbstauskünfte, durch das Studienpersonal erfasst und in dieser Analyse berücksichtigt. In unserer Patientenkohorte hatten 33 Patienten (18,4%) kardiale Vorerkrankungen, Männer waren hiervon signifikant häufiger betroffen ( $p = 0.004$ ). Kardiale Begleiterkrankungen wurden als Risikofaktor in den Korrelationsanalysen berücksichtigt. Die Patienten, die

sowohl unter Escitalopram als auch unter Venlafaxin QTc-Verlängerungen hatten, zeigten signifikant häufiger kardiale Vorerkrankungen ( $p = 0.003$  für Escitalopram und  $p = 0.012$  für Venlafaxin) und somit häufiger kardiale Begleitmedikation ( $p = 0.007$  für Escitalopram), was die Notwendigkeit eines engmaschigeren Monitorings in kardial vorerkrankten Patienten unterstreicht. Andere Vorerkrankungen, wie Diabetes mellitus, wurden in den Analysen ebenfalls berücksichtigt. Sie waren in nicht relevanter Anzahl vertreten. Nierenfunktionsstörungen, die zu Elektrolytstörungen führen und somit das Risiko für QTc-Verlängerungen bedingen können wurden ebenfalls überprüft (Heemskerk et al., 2018; Roden, 2004). Die eingeschlossenen Patienten zeigten über den gesamten Studienverlauf normwertige Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Standardlabor.

Ein weiterer wichtiger Faktor, unabhängig von den untersuchten Studienmedikamenten, sind QTc-Verlängerungen aufgrund anderer Pharmaka, denn die QTc-Zeit kann durch eine Vielzahl von Pharmaka verlängert werden (Petropoulou et al., 2014). Zur Überprüfung des jeweiligen Risikos stehen Datenbanken zur Verfügung. In unserer Analyse nutzen wir die „QTDrug Lists“ des Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT, Inc.) (Woosley et al., 2024). Alle eingesetzten Substanzen wurden hinsichtlich ihres Risikos für QTc-Verlängerungen geprüft und entsprechend klassifiziert. Patienten, die Medikamente mit gesichertem Risiko für QTc-Verlängerungen einnahmen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. 21,8% der Patienten erhielten Begleitmedikation mit „conditional risk“, 58,7% mit „possible risk“ für QTc-Verlängerungen. Die Begleitmedikation wurde als Kovariate in die Korrelationsanalysen integriert. In der klinisch-psychiatrischen Praxis sollte also eine vollständige Anamnese und auch die somatische Medikation bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Vor allem in internistisch Vorerkrankten und polypharmazeutisch behandelten Patienten empfiehlt sich eine genaue Überprüfung der Pharmaka (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

### **Geschlechterverteilung**

Frauen haben physiologisch ein um 8-10ms verlängertes QT-Intervall im Vergleich zu Männern (M. Stramba-Badiale et al., 1997), was auf unterschiedliche Testosteronspiegel zurückzuführen ist (Kurokawa and Furukawa, 2013). Das weibliche Geschlecht gilt deshalb als alleiniger Risikofaktor für QTc-Verlängerungen

(Heemskerk et al., 2018; Vieweg et al., 2009). Unser Kollektiv war zu 61,5 % weiblich, weshalb die geschlechtsspezifischen Aspekte in unserer Studie berücksichtigt wurden. Wir konnten zu keinem der drei Untersuchungszeitpunkte signifikante Unterschiede in den QTc-Längen zwischen Männern und Frauen feststellen (baseline:  $p=0.721$ ; Tag 28:  $p=0.167$ ; Tag 56:  $p=0.411$ ). Allerdings zeigten sich in den Korrelationsanalysen signifikante Zusammenhänge zwischen der Escitalopramdosis und der Veränderung der QTc-Zeit von Studienbeginn zu Tag 28 ( $p=0,007$ ) und zwischen der Venlafaxindosis und der QTc-Zeit an Tag 56 ( $p=0,050$ ). Frauen mit höheren Venlafaxinspiegeln zeigten also häufiger QTc-Verlängerungen, sodass das Geschlecht auch in unserer Analyse als relevanter Faktor zu werten ist. Die Befunde ließen sich bei Männern nicht nachweisen. Dies ist möglicherweise darin begründbar, dass Frauen zumeist kleiner als Männer sind und keine geschlechtsadaptierten Dosierungen vieler Pharmaka existieren, Frauen also höheren Medikamentenexpositionen ausgesetzt sind.

### **5.2 Wirksamkeit der Medikation**

Das hier untersuchte Patientenkollektiv war bei Studienbeginn mittel- bis schwergradig depressiv (HAMD-17-Score:  $22,7 \pm 4,7$ ). Trotz vierwöchiger Behandlung mit Escitalopram, also in ausreichend Dosis und Länge, waren die Patienten noch relevant depressiv (HAMD-17-Score:  $17,3 \pm 4,9$ ), sodass eine Umstellung, wie sie die Leitlinie empfiehlt, durchgeführt wurde. Unter der Hochdosis-Venlafaxintherapie zeigte sich ein deutlicher Rückgang der depressiven Symptomatik (HAMD-17-Score:  $11,4 \pm 6,5$ ). Die Ergebnisse wurden bereits durch Engelmann und Kollegen publiziert (Engelmann et al., 2021). Die hier beobachtete Überlegenheit von Venlafaxin wurde in Vorbefunden bereits beschrieben (Cipriani et al., 2018; Thase et al., 2001). In einer kürzlichen veröffentlichten Meta-Analyse durch Lense und Kollegen konnten diese zeigen, dass die Wirksamkeit vor allem mit den Venlafaxinserumkonzentrationen korreliert. Patienten mit einer Response auf die Substanz zeigten signifikant höhere Venlafaxinspiegel. Das Hochdosis-Regime mit Plasmaspiegel, die in der Hälfte unserer Patienten oberhalb des therapeutischen Bereichs lagen, scheint eine Überlegenheit gegenüber niedrigeren Dosierungen zu haben (Lense et al., 2023).

### 5.3 Veränderung der QTc-Zeit

Ein Untersuchungsschwerpunkt war die Frage, ob Escitalopram und Venlafaxin die Komplikation einer QTc-Verlängerung verursachen können und somit ein erhöhtes Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardien darstellen.

Störfaktoren, die ebenso eine QTc-Verlängerung verursachen können, wurden von vornherein minimiert. Durch das Studiendesign wurden Patienten ausgewählt, die keine störenden Elektrolytentgleisungen oder vorbestehende EKG-Veränderungen wie Schenkelblöcke aufwiesen. Durch EKGs und Laborkontrollen wurde dies überprüft und führte andernfalls zum Ausschluss aus der Analyse.

Die QTc-Zeiten lagen zu Beginn im Mittel bei 415.5ms und waren auch in den maximalen Auslenkungen nicht über der kritischen Grenze von 500ms (maximal 468ms).

#### 5.3.1 QTc-Veränderungen unter Escitalopram

Nach vierwöchiger Escitaloprameinnahme blieb die QTc-Zeit im Mittel etwa unverändert (418.9ms), lag aber mit Einzelwerten bis 490ms nahe am kritischen Referenzwert. Bei einer gesetzten Grenze für eine QTc-Verlängerung bei Männern mit  $QTc > 450$  und mit  $> 470$  bei Frauen konnten so neun Patienten gefunden werden, bei denen es nach vierwöchiger Escitaloprambehandlung zu einer QTc-Verlängerung gekommen war. Die entspricht 5% der behandelten Patienten.

In der QT-Drug-List des „Arizona Center for Education and Research on Therapeutics“ wird Escitalopram mit „known risk“ aufgeführt (Woosley et al., 2024, 2018). In einem Rote-Hand-Brief wurde darauf hingewiesen, dass Escitalopram (neben Citalopram) zu QT-Verlängerungen führen kann (BfArM, 2011). Das Risiko für Tachyarrhythmien wie TdP wird in einigen Studien bestätigt (Beach et al., 2018; Fachinformation Escitalopram, 2021; Funk and Bostwick, 2013; Ryan et al., 2022; Vieweg et al., 2012). QTc-Verlängerungen konnten in weiteren Studien festgestellt werden (Carceller-Sindreu et al., 2017; Castro et al., 2013). Thase et al. stellten ebenfalls QTc-Verlängerungen fest, jedoch mittels Fridericia-Korrekturformel berechnet und somit nicht direkt vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Thase et al., 2013). Ryan et al. stechen in einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Studie mit einer hohen Anzahl an QTc-Verlängerungen  $> 500$ ms (18,2% von 1125 Patienten) und mit einer QTc-Verlängerung bei 31,2% der Patienten hervor (Ryan et al., 2022). Durch die hohe Anzahl an Patienten mit QTc-Zeiten  $> 500$ ms besteht ein Risiko für TdP. Die

Untersuchungen wurden jedoch bei Patienten mit Begleitmedikamenten und Begleiterkrankungen als mögliche Einflussfaktoren durchgeführt, dass eine ursächliche Einordnung schwierig bleibt. Das Risiko für TdP wird unterschiedlich beurteilt, da es in Publikationen zwar eine QTc-Verlängerung festgestellt wurde, diese, jedoch nicht über einem kritischen Wert  $> 450\text{ms}$  lag (Munivenkatappa et al., 2024). Eine weitere neuere Studie sieht jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen QTc-Verlängerungen und Escitaloprameinnahme (Kimura et al., 2023).

Die meisten Patienten erhielten eine hohe Dosis von 20mg Escitalopram (94,4%), hier etwas mehr Männer (95,7%) gegenüber Frauen (93,4%) (siehe Tabelle 4). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant ( $p = 0.531$ ). Die Dosis entsprach laut Leitlinie der maximal empfohlenen Dosis (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Die Dosierung war nicht signifikant mit QTc-Zeiten korreliert. Frauen mit höheren Dosierungen hatten jedoch signifikant längere QTc-Zeiten ( $p=0,007$ ). Bei Männern und in der Gesamtbetrachtung war dieser Zusammenhang nicht zu beobachten.

Nach Studienergebnissen ist bei Escitaloprameinnahme mit einer dosisabhängigen QTc-Verlängerung um 7-10ms zu rechnen. Auch konnten die Autoren ebenfalls eine stärkere Wirkung auf die QTc-Zeit bei Frauen feststellen (Castro et al., 2013). Dies zeigt sich in der Studie Castro et al. auch bei höheren Dosierungen. Die häufigere QTc-Verlängerung bei Frauen stellten weitere Autoren fest (Carceller-Sindreu et al., 2017; Rabkin, 2015). Die signifikante dosisabhängige QTc-Verlängerung veranlasste zu einer eigenen Warnung für Escitalopram (Carceller-Sindreu et al., 2017; Health Canada, 2012).

Die Serumkonzentrationen waren mit  $34.8 (\pm 16.6)$  ng/ml bezogen auf die Gesamtpopulation innerhalb der Leitlinienempfehlungen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Bei 94% waren die Serumlevel innerhalb der therapeutischen Breite. Zusammenfassend konnten wir keinen signifikanten Einfluss des Serumspiegels auf die QTc-Zeit feststellen.

Eine Studie kam zu dem Schluss, dass unter anderem die Serumkonzentrationen statt der Dosierungen in den Fokus genommen werden sollten, da sie die Wirkung auf die QT-Länge präziser darstellen könnten (Carceller-Sindreu et al., 2017). Dies konnten wir in unseren Daten nicht replizieren.

Von den sechs Patienten mit einer QTc-Verlängerung > 60ms oder eine QTc-Zeit > 500ms traten signifikant häufiger kardiale Vorerkrankungen ( $p=0,003$ ) und entsprechend häufiger eine kardiale Begleitmedikation ( $p=0,007$ ) auf.

### 5.3.2 QTc-Veränderung unter Venlafaxin

In der EKG-Untersuchung nach vierwöchiger Venlafaxin-Behandlung zeigte sich eine Verlängerung der mittleren QTc-Zeit auf  $424.9 \pm 31.0$  ms. Die Umstellung an Tag 29 führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der QTc-Zeit ( $p=0,007$ ), die sich vor allem bei Männern zeigte ( $p=0,038$ ). Auch bei den Berechnungen zu Venlafaxin wurden die genannten Risikofaktoren als Kovariaten berücksichtigt.

Nach einem Review von Jasiak und Bostwick gilt Venlafaxin als das SSNRI mit dem größten Risiko für QTc-Verlängerungen (Jasiak and Bostwick, 2014). Es wurden zwar seltene, aber wegen der potentiell tödlichen Wirkung, QTc-Verlängerungen mit resultierender Torsade de Pointes-Tachykardie unter Venlafaxin beschrieben und unter anderem in der Leitlinie darauf hingewiesen (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022; Wenzel-Seifert et al., 2011). Allerdings zeigten sich in der Analyse von Wenzel-Seifert et al. sowohl die TdP als auch die QTc-Verlängerung nur unter einer Kombination aus mehreren Risikofaktoren wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder Alter > 65 Jahre.

In der Korrelationsanalysen zum Zusammenhang zwischen der Dosierung von Venlafaxin und der Serumkonzentrationen auf die QTc-Zeit an Tag 56 und die Veränderung von Tag 28 bis Tag 56 durchgeführt. Die Dosis zeigte in der Gesamtgruppe ( $p=0,133$ ) und bei Männern ( $p=0,813$ ) keine signifikante Korrelation auf die QTc-Zeit an Tag 56. Bei Frauen allerdings war eine höhere Venlafaxin-Dosis mit einer verlängerten QTc-Zeit an Tag 56 assoziiert ( $p=0,050$ ). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosierung und Veränderung der QTc-Zeit von Tag 28 bis Tag 56 zeigte sich in unseren Daten nicht ( $p=0,133$ ). Auch die Blutserumkonzentration von Venlafaxin zeigte keine signifikante Korrelation zu der QTc-Zeit an Tag 56, sowie deren Veränderung seit Umstellung.

Die Probanden nahmen Venlafaxin in verschiedenen Dosierungen ein: Betrachtet man das Gesamtkollektiv nahmen 14,2% 150mg, 28,4% 225mg, 34,9% 30mg und 22,5% 375mg ein (Tabelle 4). In Betrachtung der Geschlechterunterschiede der Venlafaxindosis fiel jedoch eine tendenziell niedrigere Dosis bei Frauen auf (70,6% der Frauen nahmen 225-300mg ein, während 72,7% der Männer zwischen 300 und

375mg einnahmen; Frauen erreichten zu 47,1% die Hochdosistherapie; Tabelle 4). Die höhere Venlafaxindosis bei Männern war mit  $p = 0.002$  signifikant. Sie betrug an Tag 56 im Mittel 274,1 ( $\pm 73,9$ ) mg und war somit über der empfohlenen Standardtagesdosis (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022).

Das Patientenkollektiv war darauf ausgelegt, eine möglichst rasche Aufdosierung auf 375mg Venlafaxin pro Tag zu erreichen. Hier unterscheidet sich das Vorgehen von der empfohlenen Praxis und der Leitlinie, die eine Dosis bis 225mg pro Tag empfiehlt (Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). Auf der anderen Seite empfiehlt die Leitlinie und andere Studien jedoch eine möglichst rasche Aufdosierung, um die Dosis schnellstmöglich zu erreichen (Hullmeine and Bschor, 2021; Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022). In Vorstudien konnte gezeigt werden, dass höhere Dosierungen effektiv sind (Thomas and Taylor, 2003).

Die Venlafaxinbehandlung war bei 52,1% der Patienten über der therapeutischen Breite, hiervon signifikant mehr Frauen. Außerdem hatten 3,9% Serumkonzentrationen über dem kritischen Referenzwert. Es konnten zwar signifikante QTc-Verlängerungen unter der Therapie mit Venlafaxin nachgewiesen werden. Dies war jedoch unabhängig von der Serumkonzentration. Auch die Regressionsanalyse zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Venlafaxin und der QTc-Zeit an Tag 56 ( $p=0,169$ ).

Das Ergebnis reiht sich in Studienergebnisse ein, wonach sich ein eher unklares Bild abgibt. Während Vieweg et al das Risiko für kritische QTc-Verlängerung mit Torsade de Pointes (TdP) insbesondere bei höheren Dosierungen sehen (Vieweg et al., 2012), sahen Jasiak und Bostwick das Risiko für eine QTc-Verlängerung zwar tendenziell auch bei Überdosierungen, jedoch insgesamt selten (Jasiak and Bostwick, 2014). Dies erklärt vermutlich auch, weshalb Venlafaxin auf der QT-Drug-List mit einem „possible risk“ klassifiziert wird. Die Grundlage hierfür bilden jedoch wenige klinische Studien, Warnungen, sowie Befunde, die Patientenkollektive mit Polypharmazie oder Intoxikationen betrachteten (Aronow and Shamliyan, 2020; Woosley et al., 2024). Behlke und Kollegen hatten 169 ältere depressive Patienten untersucht, die mit bis zu 300 mg Venlafaxin pro Tag behandelt wurden. Ein Zusammenhang zwischen QTc-Veränderungen und der Dosierung von Venlafaxin konnte nicht festgestellt werden (Behlke et al., 2020). Andere Studien konnten ebenfalls keine Korrelation zwischen Venlafaxinserumlevel und einer QTc-Verlängerung herstellen (Scherf-Clavel et al.,

2020; Unterecker et al., 2015). Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurde dort eine automatische 12-Kanal-EKG-Auswertung der Herzfrequenz und des QT-Intervalls durchgeführt (QTc nach Bazett). Dagegen konnten Hefner et al diesen Zusammenhang 2019 beobachten (Hefner et al., 2019). In der Studie hatten jedoch nur drei von 27 Patienten eine QTc-Verlängerung > 450ms, davon allerdings zwei mit einem Serumlevel oberhalb des Referenzbereichs. Hefner et al. untersuchten ein geriatrisches Patientenkollektiv ab 65 Jahren. Im Unterschied war das Kollektiv in vorliegender Arbeit maximal 65 Jahre alt mit einem mittleren Alter von 40,2 Jahren.

Frauen hatten signifikant höhere Serumkonzentrationen von Venlafaxin und der Summe Venlafaxin plus O-Desmethyl-Venlafaxin (ODV) im Vergleich zu Männern ( $p=0.007$  bzw.  $p=0.002$ ). Dies konnte in einer anderen Studie jedoch nicht beobachtet werden (Stamm et al., 2014).

Nach therapeutischen drug-monitoring-Leitlinien ist eine Serumlevel-gesteuerte Venlafaxintherapie empfohlen (Hiemke et al., 2018). Eine Metaanalyse von 15 Venlafaxinstudien bestätigte bereits vorherige Ergebnisse, wonach eine höhere Venlafaxindosierung keinen Nutzen belegen konnte (Furukawa et al., 2019; Rink et al., 2022). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit, da sich eine signifikante Reduktion der Depressionsschwere unter den erhöhten Venlafaxinserumspiegeln in der vorliegenden Arbeit zeigte. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse stellte fest, dass bei Respondern die Venlafaxinsrumspiegel erhöht sind (Lense et al., 2024).

Allerdings zeigten sich in der Analyse von Wenzel-Seifert et al. sowohl die TdP als auch die QTc-Verlängerung nur unter einer Kombination aus mehreren Risikofaktoren wie kardiovaskulären Vorerkrankungen oder Alter > 65 Jahre. Passend hierzu ist eine signifikante Korrelation zwischen Blutserumspiegeln und QTc-Verlängerungen unter Venlafaxineinnahme in gerontopsychiatrischen Patienten nachgewiesen worden (Hefner et al., 2019). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang allerdings nicht feststellen (Behlke et al., 2020; Scherf-Clavel et al., 2020).

Am Ende der Studie wiesen 20 Patienten (12 %) eine verlängerte QTc-Zeit auf. Diese Patienten waren signifikant häufiger männlich ( $p < 0,001$ ), hatten öfter kardiale Vorerkrankungen ( $p = 0,012$ ), einen höheren BMI zu Studienbeginn ( $p = 0,046$ ) und erhielten eine deutlich höhere Dosierung als jene ohne QTc-Verlängerung ( $p = 0,005$ ).

### **5.4 Limitationen der Studie**

Die Arbeit dieser Dissertation bestand darin QTc-Zeiten- und deren Entwicklung unter vierwöchiger Escitalopram- gefolgt von vierwöchiger Venlafaxineinnahme zu analysieren. Die Dosierungen und die hieraus resultierenden Serumspiegel wurden analysiert, ebenso wie erlaubte Begleitmedikation und kardiale Vorerkrankungen. Als Grundlage hierfür diente ein Patientenkollektiv der EMC-Studie. Die Ergebnisse dieser Untersuchung müssen unter den nachfolgenden Limitationen betrachtet werden.

Es handelt sich um ein junges Patientenkollektiv ohne schwere Vorerkrankungen und mit wenigen kardialen Vorerkrankungen.

Die ausgewerteten EKGs in Ruhe und zu drei Zeitpunkten bilden Momentaufnahmen ab. Ein kontinuierliches Monitoring würde den Verlauf über mehrere Wochen besser abbilden (Beach et al., 2013).

Dosisanpassungen waren möglich und somit war eine Beeinflussung des QTc-Verlaufs möglich.

Die durchgeführten Analysen wurden nicht für multiples Testen korrigiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Signifikanz in Teilen überschätzt wurde, ist somit erhöht.

Vorerkrankungen wurden durch Eigenanamnese und nicht mittels Vorbefunden oder eigener Diagnostik erhoben.

Die individuelle Metabolisierung spielt sicherlich eine Rolle. Escitalopram wird über CYP2C19 metabolisiert und kann beispielsweise durch Omeprazol gehemmt werden (Fachinformation Escitalopram, 2021). Zum Teil erfolgt die Metabolisierung auch über CYP3A4, welches unter anderem durch Grapefruit gehemmt wird (Fachinformation Escitalopram, 2021). Letzteres Enzym wird auch maßgeblich von Venlafaxin zur Metabolisierung benötigt (Fachinformation Venlafaxin, 2023). Wechselwirkungen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, obgleich Medikamente erlaubt waren, die die Serumspiegel der Antidepressiva beeinflusst haben könnten.

### 6 Zusammenfassung

Die unipolare Depression ist eine der häufigsten psychischen Erkrankung und tritt weltweit mit zunehmender Prävalenz auf. Neben Psychotherapie und ergänzenden Therapieverfahren stellt vor allem die pharmakologische Behandlung mit Antidepressiva eine wichtige Säule der Behandlung dar. Neben der Wirksamkeit sind auch Verträglichkeit und Patientensicherheit von hoher klinischer Relevanz. Gefürchtet sind insbesondere EKG-Veränderungen, im Sinne von kardialen Repolarisationsstörungen, die schwerwiegende kardiale Ereignisse begünstigen können.

Ziel dieser Arbeit war die longitudinale Untersuchung von EKG-Veränderungen an depressiven Patienten, die zunächst mit Escitalopram und aufgrund fehlenden Ansprechens im Verlauf mit Venlafaxin antidepressiv wurden.

Hierzu wurden depressive Patienten, die an der „Early Medication Change (EMC)“-Studie teilnahmen, untersucht. Nach Studienprotokoll erhielten die Patienten eine Behandlung mit Escitalopram für vier Wochen und wurden dann auf Hochdosis-Venlafaxin umgestellt. EKGs wurden vor Beginn der Pharmakotherapie, nach vier Wochen, also vor der Umstellung und nach acht Wochen durchgeführt. Insgesamt konnte 197 Patienten und somit 591 EKGs ausgewertet werden. Aufgrund der mittleren Herzfrequenz von 72 bpm wurde zur Errechnung der frequenzkorrigierten QTc-Zeit die Formel nach Bazett verwendet, da diese im klinischen Alltag weit verbreitet ist und ihre Stärke in Herzfrequenzbereichen zwischen 60-80 bpm liegt. Eine QTc-Verlängerung wurde nach Literaturrecherche definiert als QTc > 450ms bei Männern und > 470ms bei Frauen. Neben Dosierung und Blutserumkonzentrationen der beiden Antidepressiva wurde auch bekannte Risikofaktoren für QTc-Verlängerungen sowie die Begleitmedikation in den Analysen berücksichtigt.

Im Rahmen der vierwöchigen Behandlung mit Escitalopram lag bei nahezu allen Patienten eine Blutserumkonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs vor. Unter der Behandlung kam es in der Gesamtgruppe zu einer dezenten Verlängerung der QTc-Zeit, die statistisch nicht signifikant war. Hinsichtlich der Dosierung und Blutserumkonzentrationen zeigte sich lediglich bei Frauen mit höherer Dosierung ein signifikanter Zusammenhang zu der Verlängerung der QTc-Zeit an Tag 28 im Vergleich zum Ausgangs-EKG. Bei 5% (n=9) wurde die empfohlenen Grenzwerte

überschritten und sechs Patienten wiesen kritische Verlängerungen auf. Diese Patienten zeigten häufiger kardiale Vorerkrankungen und erhielt häufiger eine kardiale Begleitmedikation.

Nach Umstellung auf Hochdosis-Venlafaxin lagen die Blutserumkonzentration von 52,1% der Patienten oberhalb des empfohlenen Referenzbereichs. Die QTc-Zeit war nach vier Wochen Behandlung signifikant verlängert, vor allem in Männern. In Korrelationsanalysen zeigte sich lediglich bei Frauen ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer höheren Venlafaxin-Dosis und der QTc-Zeit. Bei 20 Patienten (12%) trat unter der Behandlung eine Verlängerung der QTc-Zeit auf. Diese Patienten waren häufiger männlichen Geschlechts, hatte mehr kardiale Vorerkrankungen, einen höheren BMI zu Studienbeginn und wurde mit höheren Dosierungen behandelt.

Zusammenfassend wurde die Umstellung von Escitalopram auf Hochdosis-Venlafaxin durch die untersuchten Patienten hinsichtlich kardialer Repolarisationsstörungen gut vertragen. Patienten mit kritischen QTc-Verlängerungen unter der antidepressiven Medikation wiesen bereits bekannte Risikofaktoren auf, die im klinischen Alltag in der Behandlungsplanung berücksichtigt werden sollten. In der Literatur mehrfach diskutierte Annahmen, dass vor allem die Höhe der Blutserumkonzentrationen mit QTc-Verlängerungen korrelieren, ließen sich in unserer Untersuchung so nicht bestätigen.

## 7 Literaturverzeichnis

American Psychiatric Association (Ed.), 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96, 4. ed., 7. print. ed. Washington, DC.

Angst, J., Merikangas, K., 1997. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *Journal of Affective Disorders* 45, 31–40. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00057-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00057-8)

Aronow, W., Shamliyan, T., 2020. Effects of antidepressants on QT interval in people with mental disorders. *aoms* 16, 727–741. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86928>

Ashman, R., 1941. THE NORMAL DURATION OF THE Q-T INTERVAL.

Bazett, H., 1920. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. 18.

Beach, S.R., Celano, C.M., Noseworthy, P.A., Januzzi, J.L., Huffman, J.C., 2013. QTc Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications. *Psychosomatics* 54, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.11.001>

Beach, S.R., Celano, C.M., Sugrue, A.M., Adams, C., Ackerman, M.J., Noseworthy, P.A., Huffman, J.C., 2018. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* 59, 105–122. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.10.009>

Bednar, M.M., Harrigan, E.P., Anziano, R.J., Camm, A.J., Ruskin, J.N., 2001. The QT interval. *Progress in Cardiovascular Diseases* 43, 1–45. <https://doi.org/10.1053/pcad.2001.21469>

Behlke, L.M., Lenze, E.J., Pham, V., Miller, J.P., Smith, T.W., Saade, Y., Karp, J.F., Reynolds, C.F., Blumberger, D.M., Stefan, C., Mulsant, B.H., 2020. The Effect of Venlafaxine on Electrocardiogram Intervals During Treatment for Depression in Older Adults. *J Clin Psychopharmacol* 40, 553–559. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001287>

Behr, E.R., Roden, D., 2013. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *European Heart Journal* 34, 89–95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs351>

Benkert, O., Hippus (Hrsg.), H., 2023. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 14., aktualisierte Auflage. ed. Springer (Verlag), Berlin.

BfArM, 2011. Rote-Hand-Brief Escitalopram. Bundesinstitut für Arzneimittel, Rote-Hand-Brief 3.

Carceller-Sindreu, M., de Diego-Adeliño, J., Portella, M.J., Garcia-Moll, X., Figueras, M.,

- Fernandez-Vidal, A., Queraltó, J.M., Puigdemont, D., Álvarez, E., 2017. Lack of relationship between plasma levels of escitalopram and QTc-interval length. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 267, 815–822. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0758-6>
- Castro, V.M., Clements, C.C., Murphy, S.N., Gainer, V.S., Fava, M., Weilburg, J.B., Erb, J.L., Churchill, S.E., Kohane, I.S., Iosifescu, D.V., Smoller, J.W., Perlis, R.H., 2013. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 346, f288–f288. <https://doi.org/10.1136/bmj.f288>
- Chiladakis, J., Kalogeropoulos, A., Koutsogiannis, N., Zagkli, F., Vlassopoulou, N., Chouchoulis, K., Alexopoulos, D., 2012. Optimal QT/JT Interval Assessment in Patients with Complete Bundle Branch Block. *Noninvasive Electrocardiol* 17, 268–276. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2012.00528.x>
- Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H.G., Turner, E.H., Higgins, J.P.T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J.P.A., 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, 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Crépeau-Gendron, G., Brown, H.K., Shorey, C., Madan, R., Szabuniewicz, C., Koh, S., Veinish, S., Mah, L., 2019. Association between citalopram, escitalopram and QTc. *Journal of Affective Disorders* 250, 341–345. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.060>
- Darbar, D., Kimbrough, J., Jawaid, A., McCray, R., Ritchie, M.D., Roden, D.M., 2008. Persistent Atrial Fibrillation Is Associated With Reduced Risk of Torsades de Pointes in Patients With Drug-Induced Long QT Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 836–842. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.066>
- De Mendonça Lima, C.A., Baumann, P., Brawand-Amey, M., Brogli, C., Jacquet, S., Cochard, N., Powell-Golay, K., Eap, C.B., 2005. Effect of age and gender on citalopram and desmethylcitalopram steady-state plasma concentrations in adults and elderly depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 29, 952–956. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.06.001>
- Drew, B.J., Ackerman, M.J., Funk, M., Gibler, W.B., Kligfield, P., Menon, V., Philippides, G.J., Roden, D.M., Zareba, W., 2010. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Journal of the American College of Cardiology* 55, 934–947.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.001>

EMA, C. for M.P. for H.U., 2020. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential- questions & answers.

EMA, I., 2015. ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Questions & Answers (R3). International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

Engelmann, Wagner, Solheid, 2021. Tolerability of High-Dose Venlafaxine After Switch From Escitalopram in Nonresponding Patients With Major Depressive Disorder 62–66. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001312>

Fachinformation Escitalopram, 2021. Fachinformation Escitalopram.

Fachinformation Venlafaxin, 2023. Fachinformation Venlafaxin.

Fayssol, A., Issi, J., Guerbaa, M., Raynaud, J.-C., Heroguelle, V., 2011. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 60, 165–168. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2010.12.002>

FDA, 2005. Guidance for Industry E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs 20.

FDA, D.O.H.A.H.S., 2011. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH: WARNING AND PRECAUTIONS 5.2 QT-prolongation and Torsade de Pointes.

Funk, K.A., Bostwick, J.R., 2013. A Comparison of the Risk of QT Prolongation Among SSRIs. *Ann Pharmacother* 47, 1330–1341. <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>

Furukawa, T.A., Cipriani, A., Cowen, P.J., Leucht, S., Egger, M., Salanti, G., 2019. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis.

Garson, A., 1993. How to measure the QT interval—What is normal? *The American Journal of Cardiology* 72, B14–B16. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(93\)90034-A](https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90034-A)

Gillman, P.K., 2006. A systematic review of the serotonergic effects of mirtazapine in humans: implications for its dual action status. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 21, 117–125. <https://doi.org/10.1002/hup.750>

Giudicessi, J.R., Noseworthy, P.A., Ackerman, M.J., 2019. The QT Interval: An Emerging Vital Sign for the Precision Medicine Era? *Circulation* 139, 2711–2713. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598>

Goldenberg, I., Moss, A.J., Zareba, W., 2006. QT Interval: How to Measure It and What Is “Normal.” *J Cardiovasc Electrophysiol* 17, 333–336. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x>

Greiner, C., Hiemke, C., Bader, W., Haen, E., 2007. Determination of citalopram and escitalopram together with their active main metabolites desmethyl(es-)citalopram in human serum by column-switching high performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometric detection. *Journal of Chromatography B* 848, 391–394. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.10.058>

Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders, 2019. APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts: (505892019-001). <https://doi.org/10.1037/e505892019-001>

Haddad, P.M., Anderson, I.M., 2002. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death 23.

Hamilton, M., 1960. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

Health Canada, 2012. Antidepressant ciprolex (escitalopram): updated information regarding dose-related heart risk.

Heemskerk, C.P.M., Pereboom, M., Van Stralen, K., Berger, F.A., Van Den Bemt, P.M.L.A., Kuijper, A.F.M., Van Der Hoeven, R.T.M., Mantel-Teeuwisse, A.K., Becker, M.L., 2018. Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur J Clin Pharmacol* 74, 183–191. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2381-5>

Hefner, G., Hahn, M., Hohner, M., Roll, S.C., Klimke, A., Hiemke, C., 2019. QTc Time Correlates with Amitriptyline and Venlafaxine Serum Levels in Elderly Psychiatric Inpatients. *Pharmacopsychiatry* 52, 38–43. <https://doi.org/10.1055/s-0044-102009>

Hefner, Laib, Sigurdsson, Hohner, Hiemke, 2013. The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy.

Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., Fric, M., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Jaquenoud Sirot, E.,

- Kirchherr, H., Laux, G., Lutz, U., Messer, T., Müller, M., Pfuhlmann, B., Rambeck, B., Riederer, P., Schoppek, B., Stingl, J., Uhr, M., Ulrich, S., Waschgler, R., Zernig, G., 2011. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 44, 195–235. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286287>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., Mössner, R., Müller, M., Paulzen, M., Pfuhlmann, B., Riederer, P., Saria, A., Schoppek, B., Schoretsanitis, G., Schwarz, M., Gracia, M., Stegmann, B., Steimer, W., Stingl, J., Uhr, M., Ulrich, S., Unterecker, S., Waschgler, R., Zernig, G., Zurek, G., Baumann, P., 2018. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 51, 9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Holliday, S.M., Benfield, P., 1995. Venlafaxine: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Depression. *Drugs* 49, 280–294. <https://doi.org/10.2165/00003495-199549020-00010>
- Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Wiemer, J., Garvey, M.J., Grove, W.M., Tuason, V.B., 1992. Cognitive Therapy and Pharmacotherapy for Depression.
- Hullmeine, L., Bschor, T., 2021. Pharmakotherapie der Depression – neue Erkenntnisse und neue Strategien. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 22, 49–53. <https://doi.org/10.1055/a-1215-1756>
- ICD-10-GM, 2023. ICD-10-GM Version 2024 Systematisches Verzeichnis, ICD-10-GM. Hrsg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information ( DIMDI ) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit ( BMG ) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen ( KKG ).
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M.A., Maske, U., Hapke, U., Gaebel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., Wittchen, H.-U., 2016. Erratum zu: Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 87, 88–90. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4458-7>
- James, Spencer.L., et al., , 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1789–

1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

Jasiak, N.M., Bostwick, J.R., 2014. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother* 48, 1620–1628. <https://doi.org/10.1177/1060028014550645>

Keller, M.B., 1999. The Long-Term Treatment of Depression. *J Clin Psychiatry*.

Kimura, K., Narita, H., Imai, H., Akiyama, H., Ishikawa, S., Sawagashira, R., Isoyama, T., Nohara, M., Kawamura, M., Kono, Y., Saito, T., Kusumi, I., 2023. Cardiovascular adverse reactions associated with escitalopram in patients with underlying cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front. Psychiatry* 14, 1248397. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1248397>

Kraus, C., Kautzky, A., Watzal, V., Gramser, A., Kadriu, B., Deng, Z.-D., Bartova, L., Zarate, C.A., Lanzenberger, R., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Fanelli, G., Serretti, A., Kasper, S., 2023. Body mass index and clinical outcomes in individuals with major depressive disorder: Findings from the GSRD European Multicenter Database. *Journal of Affective Disorders* 335, 349–357. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.042>

Kurokawa, J., Furukawa, T., 2013. Non-genomic Action of Sex Steroid Hormones and Cardiac Repolarization. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 8–12. <https://doi.org/10.1248/bpb.b212021>

Kyu, Hmwe Hmwe et al ., , 2018. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3)

Lense, X.M., Hiemke, C., Funk, C.S.M., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Menke, A., Mössner, R., Riemer, T.G., Scherf-Clavel, M., Schoretsanitis, G., Gründer, G., Hart, X.M., 2024. Venlafaxine's therapeutic reference range in the treatment of depression revised: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 241, 275–289. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06484-7>

Lense, X.M., Hiemke, C., Funk, C.S.M., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Menke, A., Mössner, R., Riemer, T.G., Scherf-Clavel, M., Schoretsanitis, G., Gründer, G., Hart, X.M., 2023. Venlafaxine's therapeutic reference range in the treatment of depression revised: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 241, 275–289.

<https://doi.org/10.1007/s00213-023-06484-7>

Lieb, K. (Ed.), 2023. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, 10., aktualisierte Auflage. ed. Urban & Fischer in Elsevier, München.

Lin, Y.-L., Kung, M.-F., 2009. Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of Torsades de Pointes. *Pharmacoevidem. Drug Safe.* 18, 235–239. <https://doi.org/10.1002/pds.1707>

Linn, B.S., Linn, M.W., Gurel, L., 1968. CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE. *Journal of the American Geriatrics Society* 16, 622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

Luo, S., Michler, K., Johnston, P., Macfarlane, P.W., 2004. A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of Electrocardiology* 37, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.08.030>

Mangoni, A.A., Kinirons, M.T., Swift, C.G., Jackson, S.H.D., 2003. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis.

Merri, M., Benhorin, J., Alberti, M., Locati, E., Moss, A.J., 1989. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation* 80, 1301–1308. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.5.1301>

Moskovitz, J.B., Hayes, B.D., Martinez, J.P., Mattu, A., Brady, W.J., 2013. Electrocardiographic implications of the prolonged QT interval. *The American Journal of Emergency Medicine* 31, 866–871. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.12.013>

Mueller-Schoell, A., Groenland, S.L., Scherf-Clavel, O., van Dyk, M., Huisinga, W., Michelet, R., Jaehde, U., Steeghs, N., Huitema, A.D.R., Kloft, C., 2021. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 77, 441–464. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03014-8>

Munivenkatappa, S., Avula, V.C.R., Upparakadiyala, R., 2024. QTc interval changes among patients on psychotropic medications: A prospective observational study. *Industrial Psychiatry Journal*. [https://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_149\\_23](https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_149_23)

Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, 2022. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung, Version 3.2.

2022 [cited: 2023-10-24]. DOI: 10.6101/AZQ/000505. [www.leitlinien.de/depression](http://www.leitlinien.de/depression). Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de), [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000505>

Petropoulou, E., Jamshidi, Y., Behr, E.R., 2014. The genetics of pro-arrhythmic adverse drug reactions: Genetics of drug-induced arrhythmias. *Br J Clin Pharmacol* 77, 618–625. <https://doi.org/10.1111/bcp.12208>

Piotrovsky, V., 2005. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in the data analysis and interpretation of drug-induced QT/QTc prolongation. *AAPS J* 7, E609–E624. <https://doi.org/10.1208/aapsj070363>

Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 33, 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>

Postema, P.G., De Jong, J.S.S.G., Van Der Bilt, I.A.C., Wilde, A.A.M., 2008. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: Teach the tangent. *Heart Rhythm* 5, 1015–1018. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2008.03.037>

Priori, S.G., Blomstrom-Lundqvist, Mazzanti, 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace* euv319. <https://doi.org/10.1093/europace/euv319>

Rabkin, S.W., 2015. Impact of Age and Sex on QT Prolongation in Patients Receiving Psychotropics. *Can J Psychiatry* 60, 206–214. <https://doi.org/10.1177/070674371506000502>

Rautaharju, P.M., Surawicz, B., Gettes, L.S., 2009. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology* 53, 982–991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.014>

Ray, W.A., Meredith, S., Thapa, P.B., Meador, K.G., Hall, K., Murray, K.T., 2001. Antipsychotics and the Risk of Sudden Cardiac Death. *ARCH GEN PSYCHIATRY* 58, 7.

Reardon, M., Malik, M., 1996. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clinical Cardiology* 19, 949–952. <https://doi.org/10.1002/clc.4960191209>

Redfern, W.S., Carlsson, L., Davis, A.S., Lynch, W.G., MacKenzie, I., Palethorpe, S., Siegl, P.K.S., Strang, I., Sullivan, A.T., Wallis, R., Camm, A.J., Hammond, T.G., 2003. Relationships

between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovascular Research*.

Reilly, J.G., Ayis, S.A., Ferrier, I.N., Jones, S.J., Thomas, S.H.L., 2000. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *THE LANCET* 355, 5.

Reis, M., Chermá, M.D., Carlsson, B., Bengtsson, F., 2007. Therapeutic Drug Monitoring of Escitalopram in an Outpatient Setting. *Therapeutic Drug Monitoring* 29, 758–766. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815b3f62>

Rink, L., Adams, A., Braun, C., Bschor, T., Kuhr, K., Baethge, C., 2022. Dose-Response Relationship in Selective Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom* 91, 84–93. <https://doi.org/10.1159/000520554>

Roden, D.M., 2008. Cellular basis of drug-induced torsades de pointes: Drug-induced torsades de pointes. *British Journal of Pharmacology* 154, 1502–1507. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.238>

Roden, D.M., 2004. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *The New England Journal of Medicine*.

Rush, Gullion, Basco, Jarrett, Trivedi, 1996. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*. <https://doi.org/10.1017/s0033291700035558>

Ryan, K., Benz, P., Zosel, A., Farkas, A., Theobald, J., 2022. QTc Prolongation in Poison Center Exposures to CredibleMeds List of Substances with “Known Risk of Torsades de Pointes.” *Cardiovasc Toxicol* 22, 866–877. <https://doi.org/10.1007/s12012-022-09764-4>

Salvi, V., Karnad, D.R., Panicker, G.K., Natekar, M., Hingorani, P., Kerkar, V., Ramasamy, A., de Vries, M., Zumbrennen, T., Kothari, S., Narula, D., 2011. Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers. *Journal of Electrocardiology* 44, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2010.11.010>

Santomauro, Damian .F. et al., 2021. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 398, 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)

Scherf-Clavel, M., Hommers, L., Wurst, C., Stonawski, S., Deckert, J., Domschke, K.,

- Unterecker, S., Menke, A., 2020. Higher venlafaxine serum concentrations necessary for clinical improvement? Time to re-evaluate the therapeutic reference range of venlafaxine. *J Psychopharmacol* 34, 1105–1111. <https://doi.org/10.1177/0269881120936509>
- Schouten, E.G., Dekker, J.M., Meppelink, P., Kok, F.J., Vandenbroucke, J.P., Pool, J., 1991. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84, 1516–1523. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.4.1516>
- Schulze Westhoff, M., Schröder, S., Heck, J., Pfister, T., Jahn, K., Krause, O., Wedegärtner, F., Bleich, S., Kahl, K.G., Krüger, T.H.C., Groh, A., 2023. Determinants of severe QTc prolongation in a real-world gerontopsychiatric setting. *Front. Psychiatry* 14, 1157996. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2023.1157996>
- Shah, R.R., 2005. Drug-induced QT dispersion: does it predict the risk of torsade de pointes? *Journal of Electrocardiology* 38, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.09.001>
- Sohaib, S.M.A., Papacosta, O., Morris, R.W., Macfarlane, P.W., Whincup, P.H., 2008. Length of the QT interval: determinants and prognostic implications in a population-based prospective study of older men. *Journal of Electrocardiology* 41, 704–710. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2008.01.010>
- Stamm, T., Becker, D., Sondergeld, L., Wiethoff, K., Hiemke, C., O'Malley, G., Ricken, R., Bauer, M., Adli, M., 2014. Prediction of Antidepressant Response to Venlafaxine by a Combination of Early Response Assessment and Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmacopsychiatry* 47, 174–179. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383565>
- Stramba-Badiale, M., Locati, E.H., Martinelli, A., Courville, J., Schwartz, P.J., 1997. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *European Heart Journal* 18, 1000–1006. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015357>
- Stramba-Badiale, Marco, Spagnolo, D., Bosi, G., Schwartz, P.J., 1997. Are Gender Differences in QTC Present at Birth? 2.
- Tadić, A., Wachtlin, D., Berger, M., Braus, D.F., van Calker, D., Dahmen, N., Dreimüller, N., Engel, A., Gorbulev, S., Helmreich, I., Kaiser, A.-K., Kronfeld, K., Schlicht, K.F., Tüscher, O., Wagner, S., Hiemke, C., Lieb, K., 2016. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression – The EMC trial. *European Neuropsychopharmacology* 26, 705–716.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.02.003>

Thase, M.E., Entsuah, A.R., Rudolph, R.L., 2001. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178, 234–241. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.3.234>

Thase, M.E., Larsen, K.G., Reines, E., Kennedy, S.H., 2013. The cardiovascular safety profile of escitalopram. *European Neuropsychopharmacology* 23, 1391–1400. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.05.011>

the EMC Study Group, Tadić, A., Gorbulev, S., Dahmen, N., Hiemke, C., Braus, D.F., Röschke, J., Van Calker, D., Wachtlin, D., Kronfeld, K., Gorbauch, T., Seibert-Grafe, M., Lieb, K., 2010. Rationale and design of the randomised clinical trial comparing early medication change (EMC) strategy with treatment as usual (TAU) in patients with Major Depressive Disorder - the EMC trial. *Trials* 11, 21. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-21>

Thomas, A., Taylor, D., 2003. Evaluating the relationship of high-dose venlafaxine prescribing to treatment-resistant depression. *Psychiatr. bull.* 27, 93–95. <https://doi.org/10.1192/pb.27.3.93>

Unterecker, S., Pfuhlmann, B., Kopf, J., Kittel-Schneider, S., Reif, A., Deckert, J., 2015. Increase of Heart Rate and QTc by Amitriptyline, But Not by Venlafaxine, Is Correlated to Serum Concentration: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000336>

Veltmann, C., Dobrev, D., 2020. Berücksichtigung QTc-verlängerndes Potenzial: „Vor Einleitung einer Therapie mit Antibiotika, Antipsychotika, Antiarrhythmika soll die Gefahr einer klinisch relevanten QTc-Verlängerung geprüft werden“. *Kardiologie* 14, 32–34. <https://doi.org/10.1007/s12181-019-00366-z>

Vieweg, W.V.R., Hasnain, M., Howland, R.H., Hettema, J.M., Kogut, C., Wood, M.A., Pandurangi, A.K., 2012. Citalopram, QTc Interval Prolongation, and Torsade de Pointes. How Should We Apply the Recent FDA Ruling? *The American Journal of Medicine* 125, 859–868. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.002>

Vieweg, W.V.R., Wood, M.A., Fernandez, A., Beatty-Brooks, M., Hasnain, M., Pandurangi, A.K., 2009. Proarrhythmic Risk with Antipsychotic and Antidepressant Drugs: Implications in the Elderly. *Drugs & Aging* 26, 997–1012. <https://doi.org/10.2165/11318880-000000000-00000>

Vink, A.S., Clur, S.-A.B., Wilde, A.A.M., Blom, N.A., 2018. Effect of age and gender on the

QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 28, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.012>

Viskin, S., Belhassen, B., 1998. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: Classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Progress in Cardiovascular Diseases* 41, 17–34. [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(98\)80020-0](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(98)80020-0)

Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M., Haen, E., 2011. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt international*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0687>

Wenzel-Seifert, K., Wittmann, M., Haen, E., 2010. Torsade de Pointes Episodes under Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 43, 279–281. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1263167>

WHO, W., 2017. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Whooley, M.A., Avins, A.L., Miranda, J., Browner, W.S., 1997. Case-finding instruments for depression: Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 12, 439–445. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x>

Williams, J.B.W., 1988. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 45, 742. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800320058007>

Wittchen, H.-U., 2011. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Springer (Verlag).

Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

Woosley, R.L., Black, K., Heise, C.W., Romero, K., 2018. CredibleMeds.org: What does it offer? *Trends in Cardiovascular Medicine* 28, 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.010>

Woosley, RL, Heise, C., Gallo, T., Woosley, RD, Lambson, J., Romero, K., 2024. QTdrugs List.

Zareba, W., 2003. Antipsychotic Drugs and QT Interval Prolongation. *Psychiatric Quarterly* 16.

Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., De Riva, M., Winkel, B.G., Behr, E.R., Blom, N.A., Charron,

P., Corrado, D., Dagres, N., De Chillou, C., Eckardt, L., Friede, T., Haugaa, K.H., Hocini, M., Lambiase, P.D., Marijon, E., Merino, J.L., Peichl, P., Priori, S.G., Reichlin, T., Schulz-Menger, J., Sticherling, C., Tzeis, S., Verstrael, A., Volterrani, M., ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 43, 3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

Zhang, Y., Post, W.S., Blasco-Colmenares, E., Dalal, D., Tomaselli, G.F., Guallar, E., 2011. Electrocardiographic QT Interval and Mortality: A Meta-analysis. *Epidemiology* 22, 660–670. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318225768b>

## **8 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Klaus Lieb und Frau PD Dr. med. Nadine Dreimüller für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Herrn Dr. med. Jan Engelmann danke ich ebenfalls von Herzen für eine hervorragende Förderung und Betreuung. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite. Ebenso danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung.

Von Herzen möchte ich meinen Eltern für die Möglichkeit des Studiums danken, vor allem für die prägende Studienzeit in Belgien.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Ehefrau für außergewöhnliche Motivationshilfen und mentale Unterstützung.

Ein großer Dank geht außerdem an meinen verstorbenen Onkel Helmut und Tante Hilde, die durch ihr kontinuierliches Interesse an dieser Arbeit Anteil an ihrem Progress haben.



## 9 Lebenslauf



Andreas Solheid

geboren am 03. Mai 1987 in Bochum

### BERUF

02/2020 bis heute Assistenzarzt in Weiterbildung Innere Medizin, St. Nikolaus-Stiftshospital Andernach GmbH

### STUDIUM

11/2018 – 11/2019 Praktisches Jahr  
GKM St. Elisabeth-Krankenhaus Mayen

10/2012 – 11/2019 Studium der Medizin  
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

09/2008 – 07/2011 Studium der Medizin  
Université de Liège (Belgien)

2015 – 2018 Skills Lab der Universitätsmedizin Mainz





