

Estsitalopraami efektiivsus depressiooni ravis võrrelduna konventsionaalsete selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite ja venlafaksiin XRiga: metaanalüüs

Sidney H. Kennedy¹, Henning F. Andersen², Raymond W. Lam³ – ¹Toronto Ülikooli psühhiaatriaosakond, Ontario, Kanada, ²H. Lundbeck AS, Kopenhaagen, Taani, ³Briti Kolumbia Ülikooli psühhiaatriaosakond, Vancouver, Briti Kolumbia

Tõlkinud: **Tiina Agan, Eduard Maron** – TÜ psühhiaatrikliinik

depressioon, etsitalopraam, metaanalüüs, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, ravitulemus

Estsitalopraam on kõige selektiivsem selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite rühma kuuluv antidepressant. Varasemad uuringud on näidanud, et etsitalopraam on oma toimelt tõhusam kui tsitalopraam. Artiklis on antud ülevaade metaanalüüsi uuringutest, milles etsitalopraami võrreldi teiste antidepressantidega (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin ja venlafaksiin XR). Estsitalopraam oli efektiivsem kui kõik teised võrdlusravimid nii üldise raviefekti, ravile reageerimise määra kui ka remissiooni saavutamise määra poolest. Eri ravimirühmade analüüs näitas, et etsitalopraam oli oluliselt tõhusam kui konventsionaalsed SSRI-d ja võrdväärne venlafaksiiniga, ehkki uuringu üldised tulemused ei näita tingimata, et etsitalopraam oleks oluliselt efektiivsem kui iga SSRI eraldi. Sarnased tulemused leiti ka raske depressiooniga patsientide seas.

Eesmärk

Depressioon on rohkeid vaevusi põhjustav haigus, mis on seotud mitmete teiste haiguste kaasumise, suitsiidiriski ja sotsiaalsete tagajärgedega. Üksnes südame isheemiatõbi põhjustab enam probleeme ning on juhtiv tervishoiuprobleem kõigis arenenud tööstusriikides (1, 2). Ehkki antidepressandid kuuluvad kõige enam väljakirjutatavate ravimite hulka, on hiljutistes uuringutes leitud, et küllaltki olulisel osal depressiooniga patsientidest ei saavutata raviefekti või remissiooni.

Estsitalopraam, tsitalopraami S-enantiomeer, on selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI-de) klassi kuuluv antidepressant, mis on teadaolevalt kõige selektiivsem SSRI (3). Estsitalopraami efektiivsus depressiooni ravis on tõestatud uuringutega nii esmatasandi arstiabis kui ka eriarstiabis (4–8). Platseebokontrolliga uuringutes, milles aktiivse võrdlusravimina on kasutatud tsitalopraami, on etsitalopraam osutunud efektiivsemaks kui tsitalopraam, seda eriti raskema depressiooniga patsientidel (9).

Estsitalopraami on kliinilistes uuringutes võrreldud ka venlafaksiin XRiga (pikendatud toimeajaga venlafaksiin): mõlema ravimi puhul on leitud, et ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määr on sarnased (4, 5). Need on huvipakkuvad andmed, sest venlafaksiin arvatakse olevat tõhusam kui SSRI-d (10, 11). Estsitalopraami suurem efektiivsus ei ole seotud rohkemate kõrvaltoimetega, mistõttu ravimi riski/kasu suhe on soodsam (4–6). Et hinnata, kas etsitalopraam on efektiivsem kui teised antidepressandid, on analüüsitud kümnet depressiooniga patsientidel korraldatud kliinilist uuringut. Uuringutes oli etsitalopraami võrreldud aktiivsete võrdlusravimitega (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin ja venlafaksiin XR).

Metoodika

Metaanalüüsis kasutati patsientide kohta käivaid originaalandmeid kõigist H. Lundbecki või Forest Laboratories'i poolt sponsoreeritud kliinilistest depressiooniuuringutest, mis olid lõppenud

1. juuliks 2004 ja milles esitsitalopraami võrreldi otseselt teiste antidepressantidega. Detailne ülevaade nimetatud uuringutest on esitatud tabelis 1 (4–7, 12–16). Kõik need olid võrreldavad randomiseeritud topeltpimedad aktiivravikontrolliga uuringud, milles kõrvutati esitsitalopraami (10–20 mg ööpäevas) tsitalopraamiga (20–40 mg ööpäevas), fluoksetiiniga (20–40 mg ööpäevas), paroksetiiniga (20–40 mg ööpäevas), sertraliiniga (50–200 mg ööpäevas) või venlafaksiin XRiga (75–225 mg ööpäevas) ning mis olid korraldatud Ameerika Ühendriikides, Euroopas või Kanadas. Neljas uuringus kümnest oli esitsitalopraami võrreldud ka platseeboga (6, 7, 12, 15). Et kõigis uuringutes oli kasutatud sarnast meetodikat, oli võimalik teha andmete koondanalüüs, kusjuures analüüsi võeti iga patsiendi originaalandmed.

Präeguseks ajaks on nimetatud kümnest uuringust avaldatud viis, neist neli täielikult (4–7) ja üks osaliselt (12), nelja uuringu tulemused on avaldatud kas lühikokkuvõtte või stendiettekandena ning on täismahus avaldamisel eelretsenseeritavates ajakirjades (13–16). Üks uuring on siiani veel avaldamata. Ühes uuringus (6) võrreldi esitsitalopraami fikseeritud annuseid (10 mg ja 20 mg) tsitalopraamiga (40 mg). Et võtta uuringusse ravimite võrreldavad annused ja tasakaalustatud arv patsiente igast võrdlusrühmast, jäeti metaanalüüsist välja 10 mg ööpäevas esitsitalopraami saanud patsientide rühm. Selle ravirühma väljaajamine ei mõjutanud analüüsi tulemusi üldises ravikavatsuslikus (*intention to treat*, ITT) populatsioonis, kuid suurendas erinevust esitsitalopraami ja võrdlusrühma vahel (samamõjutamata statistilise olulisuse määra) raske depressiooniga patsientidel (defineeritud kui patsiendid, kellel lähtetaseme MADRSi (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (17)) üldskoor oli ≥ 30). Samas on varasemad uuringud näidanud, et raskema depressiooniga patsientidel võib olla kasu esitsitalopraami suuremate annuste (s.t 20 mg/ööpäev) kasutamisest (18).

Kõik uuringusse võetud patsiendid vastasid DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*) (19) järgi dep-

ressiooni diagnostilistele kriteeriumitele ja olid vähemalt 18 aastat vanad. Enamikus uuringutes pidi uuritavate MADRSi skoor uuringusse kaasamiseks olema ≥ 22 ; ühes uuringus (5) oli selleks kriteeriumiks MADRSi üldskoor ≥ 18 ja teises uuringus (4) HAM-D (*Hamilton Rating Scale for Depression* (20)) üldskoor ≥ 20 .

Uuringusse ei võetud patsiente, kellel oli tegemist mõne kliiniliselt olulise neeru- või maksahaigusega või kellel esines hiljutises anamneesis alkoholi või ravimite kuritarvitamist. Enne uuringut tehtud üldisel meditsiinilisel läbivaatusel, elektrokardiograafilisel uuringul või laboratoorses analüüsis leitud kliiniliselt olulised normidest kõrvalekalded olid samuti patsientide uuringusse mittevõtmise kriteeriumiteks. Ka jäeti uuringust välja patsiendid, kellel esines teadaolevalt ülitundlikkus ükskõik millise uuringuravimi suhtes, kes olid viimase 30 päeva jooksul enne topeltpimedat raviperioodi algust osalenud mõnes muus kliinilises ravimiuuringus, kellele oli samas ajavahemikus välja kirjutatud mõni antipsühhootiline ravim või fluoksetiin, kes olid viimase 14 päeva vältel saanud pöördumatuid monoamiinoksüdaasi inhibiitoreid või kes olid viimase seitsme päeva vältel kasutanud mõnda muud antidepressanti, anksiolüütikumi või sedatiivse-hüpnootilise toimega ravimit. Patsiendid randomiseeriti pärast ühenädalast sissejuhatavat perioodi saama topeltpimedat ravi antidepressandiga tabelis 1 toodud annustes.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks kõigis uuringutes oli MADRSi üldskoor. Metaanalüüsi esmaseks tulemusnäitajaks oli raviefekti hinnanguline erinevus MADRSi üldskooris topeltpimedat raviperioodi lõpus. Teisesteks tulemusnäitajateks olid ravile reageerimise määr (defineeritud kui MADRSi üldskoori vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes lähtetasemega) ja remissiooni saavutamise määr (defineeritud kui MADRSi üldskoor ≤ 12) uuringu lõpus.

Statistilised analüüsid

Analüüsid teostati ravikavatsusliku patsientide populatsiooni summaarsete andmetega, mis hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe annuse uuringu-

Tabel 1. Ülevaade metaanalüüsi võetud uuringutest

Nr	Uuring	Kestus nädalates	Uuringu ülesehitus	Ravi (mg/ööpäev)	Annus, mg/ööpäev keskmine/mediaan/mood*	ITT, patsientide arv
1.	Lepola jt (7)	8	Paindlik annustamine PBO	ESC (10–20) CIT (20–40)	14,0/10,0/10,0 24,4/20,0/20,0	155 159
2.	Burke jt (6)	8	Fikseeritud annustamine PBO	ESC (20) CIT (40)	– –	123 125
3.	Rapaport jt (12)	8	Paindlik annustamine PBO	ESC (10–20) CIT (20–40)	17,6/20,0/20,0 35,3/40,0/40,0	124 119
4.	Colonna jt (13)	24	Fikseeritud annustamine	ESC (10) CIT (20)	– –	165 174
5.	Montgomery jt (5)	8	Paindlik annustamine	ESC (10–20) VLF (75–150)	12,1/10,0/10,0 95,2/75,0/75,0	146 142
6.	Bielski jt (4)	8	Fikseeritud annustamine	ESC (20) VLF (225)	– –	97 98
7.	Alexopoulos jt (14)	8	Paindlik annustamine	ESC (10) SER (50–200)	– 153,0/200,0/200,0	104 107
8.	Kasper jt (15)	8	Fikseeritud annustamine PBO	ESC (10) FLU (20)	– –	170 164
9.	Avaldamata andmed	8	Paindlik annustamine	ESC (10–20) FLU (20–40)	17,3/20,0/20,0 34,1/40,0/40,0	96 98
10.	Baldwin jt (16)	27	Paindlik annustamine	ESC (10–20) PAR (20–40)	13,9/10,0/10,0 25,4/20,0/20,0	165 156

CIT – tsitalopraam, ESC – esitsitalopraam, FLU – fluoksetiin, ITT – ravikavatsuslik, PAR – paroksetiin, PBO – platseebokontrolliga uuring, SER – sertraliin, VLF – venlafaksiin XR (pikendatud toimeajaga venlafaksiin).

* – väärtused uuringu lõpus

ravimit ja kellel oli pärast uuringusse kaasamist tehtud veel vähemalt üks valiidne MADRSi üldskoori hindamine. Puuduvate andmete korral kasutati viimase vaatluse andmete etteoomise mudelit (LOCF, *last-observation-carried-forward*).

Kolme uuringurühma (etsitalopraam, konventsionaalsed SSRId ja venlafaksiin XR) lähtetaseme võrdväärsuse hindamiseks sotsiaal-demograafiliste näitajate (vanus, sugu) ja depressiooni raskusastme (MADRS üldskoor) aspektist kasutati variatsioonianalüüsi (ANOVA).

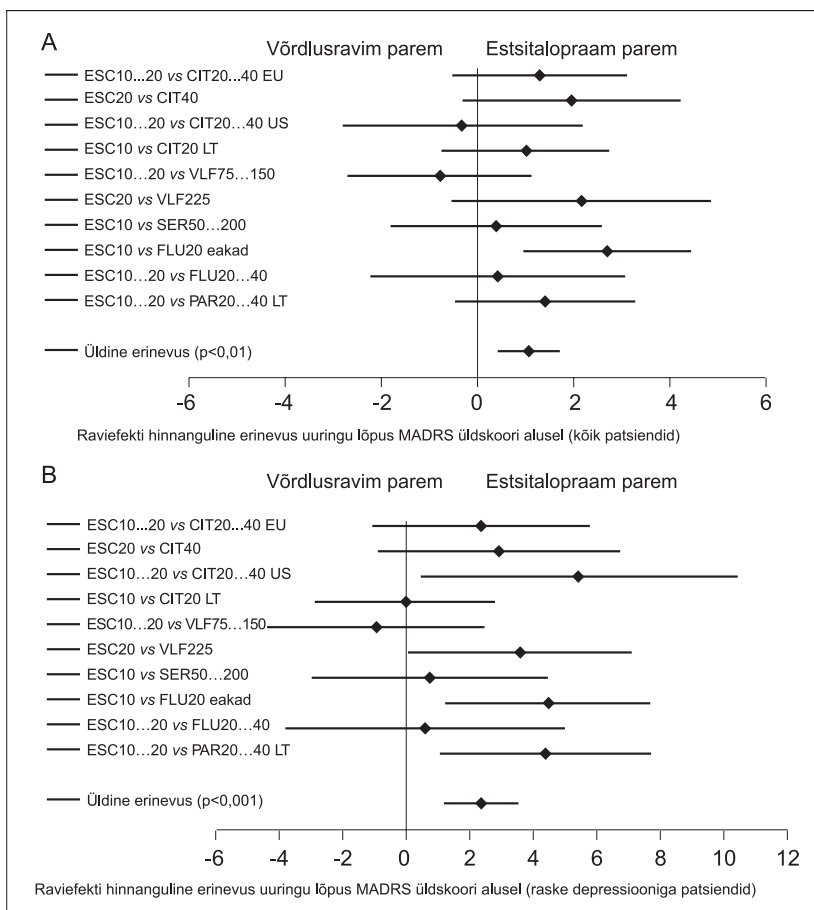
MADRSi üldskoori metaanalüüsiks uuringu üldpopulatsioonis kasutati kovariatsioonianalüüsi (ANCOVA), mida kohandati lähtetaseme väärtuse, uuringukeskuse ja ravi suhtes. Sama analüüs teostati raske depressiooniga patsientide (defineeritud kui lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30) populatsioonis.

Uuringuspetsiifilisi raviefekte analüüsiti ja testiti heterogeensuse suhtes, et kontrollida, kas fikseeritud toime mudelid olid adekvaatsed või kas oli vajadust kasutada juhusliku toime mudelit. Uuringuspetsiifilise raviefekti test ei olnud statistiliselt oluline, seetõttu teostati summaarse andmete analüüs vastavalt fikseeritud toime mudelitele.

Et hinnata ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määra, määratleti algul raviefekti erinevused logaritmiliste tõenäosussuhetena, mida siis hinnati, kasutades sama struktuuriga logaritmilist mudelit nagu ülal kirjeldatud ANCOVA analüüs. Tulemuste lihtsama interpreteerimise huvides on need siiski esitatud lihtsalt tõenäosussuhetena.

Kõigi efektiivsuse näitajate puhul on punkt hinnangud (*point estimates*) väljendatud koos 95% usalduspiiridega (95% CI). Kõik statistilised testid olid kahepoolsed. α -väärtuseks võeti 5%.

Tundlikkuse analüüsid teostati uurimaks võimalike segavate tegurite mõju summaarsele analüüsile. Peamiseks analüüsiks oli raviefekti erinevus uuringu lõpus, mis kaheksa uuringu puhul oli 8 nädalat ning kahe uuringu puhul vastavalt 24 ja 27 nädalat. Tundlikkuse analüüsidesega uuriti raviefekti erinevust 8. nädalal kõigis uuringutes, ebaõnnestunud uuringute võtmist analüüsi, raviefekti erinevust meestel ja naistel, platseeborühma võtmist uuringusse, ravimiannuseid, fikseeritud annustamist võrreldes paindliku annustamisega ja uuringu kestust. Kaks uuringut (uuritud nr 3 ja 8 tabelis 1) olid tehniliselt ebaõnnestunud, sest need ei olnud võimelised demonstreerima uuri-tava ravi (aktiivse ravimi) efektiivsust platseebo suhtes.



Joonis 1. Raviefekti hinnanguline erinevus uuringu lõpus MADRSi üldskoori alusel koos 95% usalduspiiridega (A) kõigi patsientide osas ja (B) raske depressiooniga patsientide (lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30) osas. Positiivsed väärtused näitavad estsitalopraami paremust ja negatiivsed väärtused võrdlusravimite paremust. CIT – tsitalopraam, ESC – estsitalopraam, EU – Euroopas korraldatud uuring, FLU – fluoksetiin, LT – pikaajaline uuring, MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, PAR – paroksetiin, SER – sertraliin, US – Ameerikas korraldatud uuring, VLF – venlafaksiin XR.

Tulemused

Kümne uuringu ravikavatsuslik (ITT) populatsioon hõlmas kokku 2743 patsienti; 2687 (98%) olid võetud estsitalopraami (n = 1345), konventsionaal-

sete SSRId (n = 1102) ja venlafaksiin XR (n = 240) ravikavatsuslikku efektiivsuse analüüsi. Patsientide keskmine vanus oli 47 (standardhälve 16) aastat ning lähtetaseme depressiooni raskusastmes ei

Tabel 2. Metaanalüüsi lülitatud ravikavatsusliku populatsiooni (ITT) lähtetaseme näitajad

Näitaja	Ravirühm		
	estsitalopraam (n = 1345)	SSRI (n = 1102)	venlafaksiin XR (n = 240)
Keskmine vanus (\pm SD), aastates	47 (17)	47 (17)	43 (14)
Naised (%)	68,6	68,1	61,2
Keskmine MADRSi üldskoor (\pm SD)	29,2 (4,4)	29,3 (4,5)	29,4 (5,3)
MADRSi üldskoor ≥ 30 (%)	45,7	45,1	51,7

MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SD – standardhälve, SSRI – selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, XR – pikendatud toimeajaga

esinevad uuringurühmade vahel olulist erinevust (vt tabel 2). Kõigis uuringutes olid aktiivravirühma ravimite ööpäevased annused võrreldavad, põhinudes üldiselt soovitatud annustel (vt tabel 1).

Umbes 2/3 uuringus osalenud patsientidest olid naised. Ühes uuringus oli juhuvaliku alusel estsitalopraami saanud patsientide seas oluliselt enam naisi (69%) kui juhuvaliku alusel venlafaksiin XRi saanud patsientide seas (47%, $p < 0,01$). Samas näitas *post hoc* analüüs, et naiste suurem osakaal estsitalopraami rühmas võrreldes venlafaksiin XR rühmaga ei mõjutanud efektiivsuse andmeid estsitalopraamile soodsamas suunas (4).

Keskmine MADRSi üldskoor topeltpimeda raviperioodi lõpus

Üldine raviefekt estsitalopraami rühmas oli statistiliselt oluliselt parem võrreldes teiste aktiivsete võrdlusravimitega, raviefekti hinnanguline erinevus MADRSi üldskoori alusel oli 1,07 punkti (95% CI 0,42–1,73, $p < 0,01$) (vt jn 1). Estsitalopraam oli statistiliselt oluliselt efektiivsem kui konventsionaalsed SSRId (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin või sertraliin), raviefekti erinevus MADRSi üldskoori alusel oli 1,22 punkti (95% CI 0,50–1,94, $p < 0,001$) (vt jn 2A). Estsitalopraami ja venlafaksiin XR võrdlemisel statistiliselt olulist erinevust ei leitud, raviefekti erinevus oli 0,38 punkti (95% CI –1,18 kuni 1,94) (vt jn 2A).

Depressiooni lähtetaseme raskusastme mõju raviefekti erinevusele

Ülal toodud tulemused leidsid kinnitust ka raske depressiooniga patsientide populatsioonis, kus raviefekti hinnangulised erinevused MADRSi üldskooride alusel olid suuremad kui kogu uuringupopulatsioonis ning raviefekti erinevus estsitalopraami ja võrdlusravimite vahel MADRSi üldskoori alusel oli 2,34 punkti (95% CI 1,22–3,47, $p < 0,001$) (vt jn 1B). Raske depressiooniga patsientide alarühmas oli estsitalopraam statistiliselt oluliselt efektiivsem kui konventsionaalsed SSRId (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin või

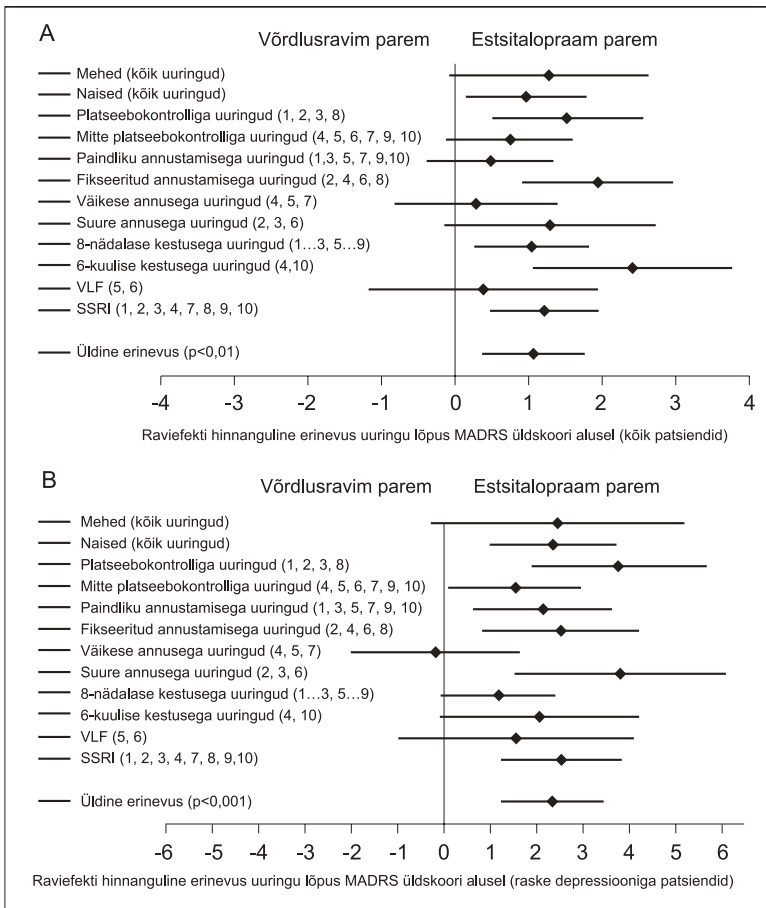
sertraliin), kusjuures raviefekti hinnanguline erinevus MADRSi üldskoori alusel oli 2,54 punkti (95% CI 1,22–2,81, $p < 0,001$) (vt jn 2B). Erinevus estsitalopraami ja venlafaksiin XRi vahel oli numbriliselt parem estsitalopraami kasuks, kuid ei olnud statistiliselt oluline. Raviefekti hinnanguline erinevus MADRSi üldskoori alusel oli 1,57 punkti (95% CI –0,90–4,05) (vt jn 2B).

Joonisel 3 on näha, et mida raskem oli patsientide depressioon uuringusse kaasamisel, seda suurem oli raviefekti erinevus estsitalopraami ja võrdlusravimite vahel.

Et ebaõnnestunud uuringud ei ole põhimõtteliselt võimelised demonstreerima aktiivsete võrdlusravimite efektiivsust platseebo suhtes, siis ei ole nad tõenäoliselt võimelised näitama ka erinevust erinevate aktiivsete võrdlusravimite vahel. Seetõttu on põhjendatud tundlikkuse analüüsi tegemine, milles sellised uuringud on välja jäetud. Kui metaanalüüsist jäeti välja kaks ebaõnnestunud uuringut (uuringud nr 3 ja 8 tabelis 1), saadi raviefekti hinnanguliseks erinevuseks 0,98 punkti (95% CI 0,25–1,70, $p < 0,01$) üldises uuringu populatsioonis ja 1,95 punkti (95% CI 0,72–3,19, $p < 0,01$) raske depressiooniga patsientidel, mõlemal juhul estsitalopraami kasuks. Raviefekti hinnangulise erinevuse vähenemise põhjuseks oli uuringu nr 8 väljajätmine analüüsist, milles estsitalopraam oli statistiliselt olulisel määral efektiivsem kui fluoksetiin. Tundlikkuse analüüs teostati ka raviefekti hindamiseks kaheksanda uuringunädala andmetega, sest kaheksa uuringut kümnest olid kaheksanädalase kestusega. Üldiselt saadi uuringu populatsioonis tundlikkuse analüüsis raviefekti hinnanguliseks erinevuseks 0,78 punkti (95% CI 0,14–1,42, $p < 0,05$) ja raske depressiooniga patsientidel 1,66 punkti (95% CI 0,56–2,76, $p < 0,01$), mõlemal juhul estsitalopraami kasuks.

Ravile reageerimise määr topeltpimeda raviperioodi lõpus

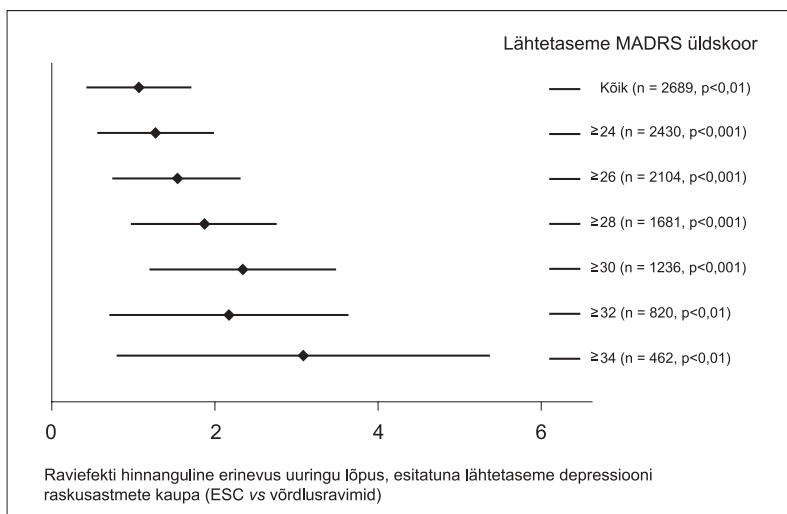
Joonisel 4 on esitatud raviefekti hinnanguline erinevus ravile reageerimise (defineeritud kui MADRSi üldskoori vähenemine $\geq 50\%$ võrreldes



Joonis 2. Uuringu tulemust mõjutada võivate tegurite eksploratiivne analüüs (A) kõigi patsientide osas ja (B) raske depressiooniga patsientide (lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30) osas. Sulgudes toodud numbrid viitavad uuringu numbrile (vt tabel 1). Positiivsed väärtused näitavad estsitalopraami paremust ja negatiivsed väärtused võrdlusravimite paremust. MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SSRI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor, VLF – venlafaksiin XR.

lähtetasemega) osas. Uuringu üldpopulatsioonis (vt jn 4A) oli üldine ravile reageerimise tõenäosus suhe 1,29 (95% CI 1,07–1,56, $p < 0,01$), mis näitab statistiliselt olulisel määral suuremat ravile reageerimise määra estsitalopraamiga ravitud patsientide rühmas (65,8% vs 61,6%). Ravile reageerimise tõenäosus suhe estsitalopraami võrdlemisel teiste SSRIdega oli 1,31 (95% CI 1,06–1,60, $p < 0,05$), samal ajal kui ravile reageerimise tõenäosus suhe estsitalopraami võrdlemisel venlafaksiin XRiga oli 1,23 (95% CI 0,80–1,89, $p = 0,35$).

Ka raske depressiooniga patsientide hulgas täheldati estsitalopraami rühmas statistiliselt olulisel määral suuremat ravile reageerimise määra (67,6% vs 57,8%), kusjuures ravile reageerimise tõenäosus suhe oli 1,93 (95% CI 1,41–2,64, $p < 0,001$) (vt jn 4B). Estsitalopraam oli statistiliselt olulisel määral tõhusam kui teised SSRId, kusjuures ravile reageerimise tõenäosus suhe oli 2,03 (95% CI 1,42–2,92, $p < 0,001$), samal ajal kui ravile reageerimise tõenäosus suhe estsitalopraami võrdlemisel venlafaksiin XRiga oli 1,61 (95% CI 0,85–3,04, $p = 0,15$).



Joonis 3. Raviefekti hinnanguline erinevus (koos 95% usalduspiiridega) esitsitalopraami ja võrdlusravimite vahel MADRSi üldskoori alusel uuringu lõpus esitatuna lähtetaseme depressiooni raskusastmete kaupa. ESC – esitsitalopraam, MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

Remissiooni saavutamise määr topelt-pimeda uuringuperioodi lõpus

Joonisel 4 on esitatud ka raviefekti hinnangulised erinevused remissiooni saavutamise määra (MADRSi üldskoor ≤ 12 uuringu lõpus) osas. Kogu uuringupopulatsioonis (vt jn 4A) oli üldine remissiooni saavutamise tõenäosussuhe 1,21 (95% CI 1,01–1,46, $p < 0,05$), mis näitab statistiliselt olulisel määral suuremat remissiooni saavutamise määra esitsitalopraamiga ravitud patsientide rühmas (58,1% vs 55,0%). Remissiooni saavutamise tõenäosussuhe esitsitalopraami võrdlemisel teiste SSRIdega oli 1,20 (95% CI 0,97–1,47, $p = 0,09$), samal ajal kui remissiooni saavutamise tõenäosussuhe esitsitalopraami võrdlemisel venlafaksiin XRiga oli 1,29 (95% CI 0,84–1,98, $p = 0,24$).

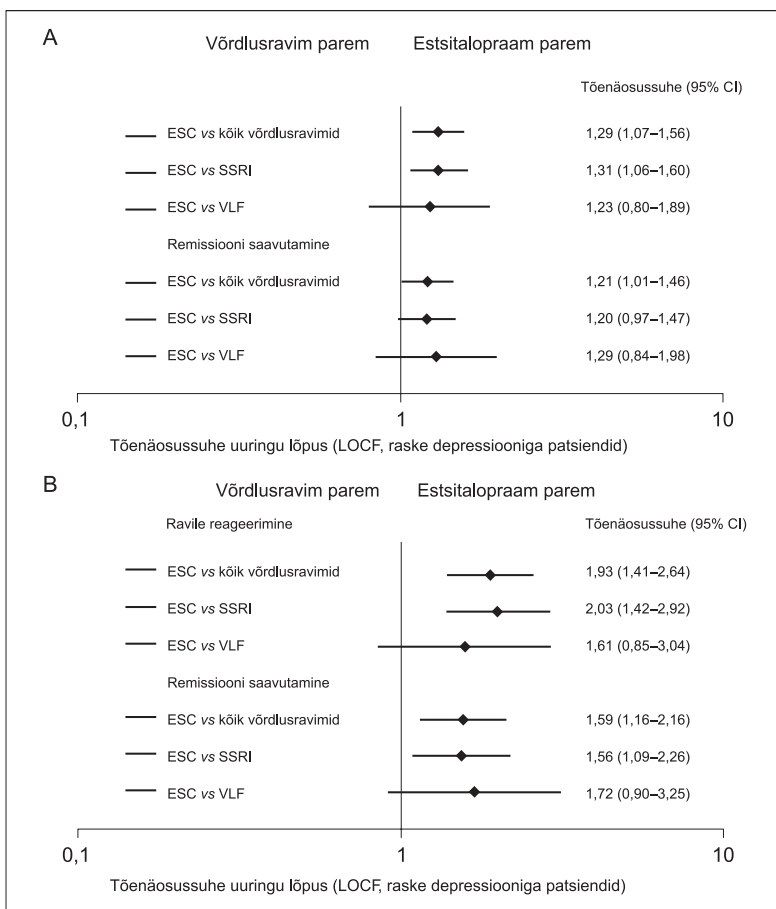
Ka raske depressiooniga patsientide populatsioonis täheldati esitsitalopraami rühmas statistiliselt olulisel määral suuremat remissiooni saavutamise määra, kusjuures remissiooni saavutamise tõenäosussuhe oli 1,59 (95% CI 1,16–2,16, $p < 0,01$) (vt jn 4B) (53,8% vs 45,9%). Esitsitalopraam oli statistiliselt olulisel määral efektiivsem kui teised SSRId, kusjuures remissiooni saavutamise tõenäosussuhe

oli 1,56 (95% CI 1,09–2,26, $p < 0,05$), samal ajal kui remissiooni saavutamise tõenäosussuhe esitsitalopraami võrdlemisel venlafaksiin XRiga oli 1,72 (95% CI 0,91–3,25, $p = 0,10$).

Segavate muutujate võimalik mõju

Võimalike uuringu lõpus raviefekti hinnangulist erinevust MADRSi üldskoori alusel mõjutada võivate tegurite analüüs näitas, et patsientide sugu ei mõjutanud uuringu tulemusi, samal ajal kui platseebokontrolliga, fikseeritud annustega ja suuremate annustega korraldatud uuringutes täheldati võimalikku suuremat erinevust esitsitalopraami ning aktiivsete võrdlusravimite vahel kui mitte-platseebokontrolliga, paindliku annustega või väiksemate annustega korraldatud uuringutes (vt jn 2A). Uuringutes, milles võrreldi esitsitalopraami mõne teise SSRIdga, täheldati tulemuste suuremat erinevust kui uuringutes, kus esitsitalopraami võrreldi venlafaksiin XRiga.

Ka raske depressiooniga patsientide populatsioonis täheldatud tulemused olid sarnased, välja arvatud paindliku vs fikseeritud annustamisega uuringute osas, kus täheldatud erinevus raviviiside vahel ei olnud nii suur kui uuringu üldpopulatsioonis (vt jn 2B).



Joonis 4. Ravile reageerimise (defineeritud kui lähtetaseme MADRSi üldskoori vähenemine $\geq 50\%$; LOCF) ja remissiooni saavutamise (defineeritud kui MADRSi üldskoor ≤ 12 ; LOCF) määrad pärast ravi uuringu lõpus (A) kõigi patsientide osas ja (B) raske depressiooniga patsientide (lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30) osas. Positiivsed väärtused näitavad estsitalopraami paremust ja negatiivsed väärtused võrdlusravimite paremust. Andmed on esitatud tõenäosussuhtena koos 95% usalduspiiridega (CI). ESC – estsitalopraam, LOCF – viimase hindamise andmed (*last-observation-carried-forward*), MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SSRI – selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor, VLF – venlafaksiin XR.

Hinnati ka uuringu kestuse võimalikku mõju raviefekti erinevusele uuringu lõpus. Kaheksa nädalat kestnud uuringute puhul oli raviefekti hinnanguline erinevus kõigi patsientide osas 1,03 (95% CI 0,27–1,79) ja raske depressiooniga patsientide osas 1,19 (95% CI –0,08–2,46). Kahes pikema kestusega uuringus (kestus umbes 6 kuud) oli raviefekti hinnanguline erinevus kõigi patsientide osas 2,41 punkti (95% CI 1,09–3,73) ja raske depressiooniga patsientide osas 2,08 punkti (95% CI –0,08–4,24) (vt jn 2).

Uuringu katkestamise määr

Üldine uuringu katkestamise määr kõigi patsientide osas oli 17,8% estsitalopraami rühmas võrrelduna 20,6%-ga võrdlusravimite rühmas ($p < 0,05$). Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu 6,7% patsientidest estsitalopraami rühmas ja 9,1% patsientidest võrdlusravimeid saavas rühmas ($p < 0,05$). Erinevus estsitalopraami (6,9%) ja teiste SSRIde (9,4%) vahel ei olnud statistiliselt oluline, ent muutus statistiliselt oluliseks, kui võrdlusravimite hulgast jäeti

välja tsitalopraam (6,8% vs 10,7%, $p < 0,01$). Statistiliselt oluline erinevus uuringu katkestamises kõrvaltoimete tõttu esines ka estsitalopraami ja venlafaksiin XRi vahel (6,8% vs 13,5%, $p < 0,05$).

Arutelu

Præguseni puuduvad avaldatud andmed ulatuslike randomiseeritud kliiniliste uuringute kohta, milles samasse või erinevasse klassidesse kuuluvaid antidepressante oleks omavahel võrreldud piisavalt suurel hulgal patsientidel, et kindlaks teha väike-seid, ent kliiniliselt olulisi erinevusi nende vahel. Selliste uuringute puudumisel on püütud kasutada erinevaid metaanalüüsi meetodeid tegemaks kindlaks erinevusi antidepressantide klasside vahel (näiteks vt Anderson (21)).

Käesolev metaanalüüs kujutab endast läbilõiget Euroopa ja Ameerika Ühendriikide depressiooniga patsientidest, kes osalesid kümnes topeltpimedas randomiseeritud uuringus, kus oli kasutatud ühe võrdlusravimina estsitalopraami. Umbes 2/3 uuringupopulatsiooni kuulunud patsientidest olid naised ja ligemale pooltel patsientidest võis depressiooni klassifitseerida "raskeks" (defineeritud kui lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30). Need uuringud kujutavad endast tasakaalustatud ülevaadet eriarstiabi ja esmatasandi arstiabi kontekstis tehtud uuringutest (neli uuringut esmatasandi arstiabis, neli uuringut eriarstiabi tasandil ja kaks uuringut mõlemal tasandil) ning hõlmavad hulgaliselt aktiivseid võrdlusravimeid (neljas uuringus tsitalopraam, kahes uuringus fluoksetiin, ühes uuringus paroksetiin, ühes uuringus sertraliin ja kahes uuringus venlafaksiin XR). Uuringupopulatsioon oli piisavalt suur, et võimaldada eraldi analüüsi raske depressiooniga patsientide populatsioonis iga eelnevalt defineeritud tulemusnäitaja osas, aga ka selleks, et teha uuringu tulemusi potentsiaalselt mõjutada võivate muutujate (nagu fikseeritud või paindlik annustamine, platseeborühma olemasolu või puudumine uuringus) eksploratiivne analüüs.

Käesoleva metaanalüüsi peamiseks tulemuseks on, et estsitalopraam oli järjepidevalt tõhusam (hinnatuna MADRSi üldskoori alusel) kui võrdlus-

ravimid hulga tulemusnäitajate osas nagu MADRSi üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega, ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määr. MADRSi üldskoori paranemine estsitalopraami saanud patsientidel oli 1,22 punkti võrra suurem kui konventsionaalsete SSRIdel rühmas. Täheldatud erinevuse magnituud on võrreldav 1,2-punktilise erinevusega HAM-D skoori osas, mida on leitud metaanalüüsides, milles venlafaksiini on võrreldud konventsionaalsete SSRIdel (11). Estsitalopraami suurem efektiivsus võrreldes teiste SSRIdel on kolme avaldatud ulatusliku kliinilise uuringu tulemustele ja neljanda uuringu (13) esialgsetele andmetele tuginedes olnud küsitav (22). Nelja uuringu koondanalüüs näitas estsitalopraami olulisemalt suuremat efektiivsust võrreldes tsitalopraamiga (9). Selline tulemus on leidnud kinnitust estsitalopraami ja tsitalopraami otsesel võrdlemisel raske depressiooniga patsientidel (23).

Metaanalüüs leiti lähtetaseme raskema depressiooniga patsientidel suurem raviefekti hinnanguline erinevus estsitalopraami ja teiste ravimite vahel. Nii näiteks oli raske depressiooniga patsientidel (lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30) raviefekti erinevus estsitalopraami ja teiste antidepressantide vahel 2,34 punkti estsitalopraami kasuks. Sama kehtis ka ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määra kohta, kus erinevus estsitalopraami ning võrdlusravimite vahel oli raske depressiooniga patsientidel oluliselt suurem kui kogu uuringupopulatsioonis. Ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määr olid metaanalüüsis teised tulemusnäitajad, seega tuleb nende tulemuste tõlgendamisse suhtuda teatava ettevaatusega. Siiski on ka varasemad raske depressiooniga patsientide uuringud näidanud, et antidepressantide efektiivsus ja ravile reageerimise määr raske depressiooni korral on üldiselt väiksemad kui kergema depressiooniga patsientidel (24). Platseebole reageerimise tase on raske depressiooniga patsientidel üldreeglina väiksem (25), seetõttu on raske depressiooniga patsientide randomiseeritud uuringud antidepressantide efektiivsuse tõestamise suhtes tundlikumad. Ülaltoodud arvesse võttes võib

võimalike segavate tegurite mõju olla väiksem ja täheldatud erinevus raviefektis võib täpsemalt väljendada ravimi tõelist antidepressiivset toimet. Käesolevas ulatuslikus koondanalüüsis leitud esitsitalopraami suurem efektiivsus raske depressiooniga patsientide populatsioonis (kusjuures raske depressioon oli uuringus defineeritud vastavalt üldaktsepteeritud kriteeriumile (26)), kinnitab varasemate uuringute tulemusi, milles esitsitalopraam leiti olevat efektiivsem kui tsitalopraam (25). Uuringu tulemused lubavad oletada, et SSRId klassi kuuluvate antidepressantide seas eksisteerib antidepressiivse toime erinevuse osas teatav heterogeensus (27).

Millised on esitsitalopraami ilmselgelt suurema efektiivsuse võimalikud selgitused võrreldes konventsionaalsete SSRIdega – seda eriti raske depressiooniga patsientide ravis? Üks hiljuti välja pakutud selgitus on leitud esitsitalopraami ja tsitalopraami võrdlemisel: see on serotoniini transporteri allosteeriline modulatsioon pärast esitsitalopraami manustamist (28). Lisaks esmasele kõrge afiinsusega seondumiskohale, mis vahendab serotoniini tagasihaarde inhibeerimist, eksisteerib veel madala afiinsusega allosteeriline seondumiskoht, mis moduleerib ligandi afiinsust esmases seondumiskohas (29). Hiljutised uuringud on näidanud, et esitsitalopraam, seondudes allosteerilise seondumiskohaga, võimendab iseenda seondumist esmase seondumiskohaga. Ka R-tsitalopraam võimendab esitsitalopraami seondumist esmase seondumiskohaga, ent vähemal määral kui esitsitalopraam (28).

Esitatud tulemused annavad alternatiivse selgituse hüpoteesile, mille kohaselt peetakse venlafaksiini suurema efektiivsuse põhjuseks võrreldes SSRIdega kahe neurotransmitteri – serotoniini ja noradrenaliini – tagasihaarde inhibeerimist. Esitsitalopraam vähendab iseenda dissotsiatsiooni määra serotoniini transporterist, võimalik, et allosteerilise seondumiskoha vahendusel (28), mis tagab transporteri pikemaajalise inhibeerimise ja suurema ekstratsellulaarse serotoniini kontsentratsiooni. Serotoniinitaseme pidev tõus võib olla

antidepressiivse toime põhjenduseks. Seega, kuigi venlafaksiin võib olla tõhusam kui enamik SSRId, aitab esitatud esitsitalopraami toimemehhanism selgitada, miks esitsitalopraam on niisama efektiivne kui venlafaksiin, olles samal ajal paremini talutav kui SSRId (4, 5).

Üheks käesoleva metaanalüüsi võimalikuks puuduseks võivad olla erineva kestusega raviperioodid analüüsitud uuringutes. Ehkki enamikul juhtudest pärinesid efektiivsuse andmed 8. ravinädalast (8 uuringus 10-st), kasutati kahes pikemas uuringus vastavalt 24. nädala ja 27. nädala efektiivsuse andmeid. Kuigi nimetatud pikaajalised efektiivsuse andmed olid veidi paremad, näitas kõigi kümne uuringu kaheksanda nädala andmetega tehtud tundlikkuse analüüs, et need andmed on siiski kehivad. Sama tulemus saadi ka juhul, kui pikaajaliste uuringute andmed metaanalüüsist välja jäeti.

Hinnates *ad hoc* analüüsi, peame arvestama küsimusega, kas platseebo kasutamine või mittekasutamine uuringus võis mõjutada uuringu tulemusi patsientide uuringusse valiku vigade ja patsientide ootuste tõttu (30). Seega, ehkki analüüs näitas esitsitalopraami paremust võrreldes aktiivsete võrdlusravimitega nii platseebokontrolliga uuringutes, fikseeritud annustamisega uuringus kui ka suurte annustega tehtud uuringutes, ei ole neid tegureid statistiliselt võrreldud ja neid saab hinnata üksnes eksploratiivsest aspektist. Samas omavad need tegurid tähendust üksnes randomiseeritud kliinilistes uuringutes ja neid ei saa otseselt üldistada depressiooni ravile esmatasandi arstiabi kontekstis.

Nagu teiste avaldatud metaanalüüsides (10, 11) puhul, esineb ka käesolevas analüüsis eba-proportsionaalne arvuline kallutatatus ühe või kahe võrdlusravimi suhtes. Uuringus sai enamik patsiente aktiivse võrdlusravimina (SSRI) tsitalopraami ($n = 577$), millele järgnesid arvuliselt fluoksetiin ($n = 262$), paroksetiin ($n = 156$) ja sertraliin ($n = 107$). Seetõttu ei pruugi uuringu üldised tulemused ilmingimata näidata statistiliselt olulist erinevust esitsitalopraami ja iga konkreetse SSRI vahel. Samas võib öelda, et ühe või enama uuringu arvulise eba-proportsionaalsuse võimalik mõju

on siiski suhteliselt piiratud, sest patsientide arv uuringutes oli võrdlemisi sarnane, kõikudes 194-st (uuring nr 9) kuni 339-ni (uuring nr 4). Lõpetuseks tuleb veel märkida, et ehkki metaanalüüs hõlmas ühte spetsiaalselt eakamatel depressiooniga patsientidel tehtud uuringut ja mõned üle 65aastased patsiendid osalesid ka teistes uuringutes, on käesoleva metaanalüüsi andmed selles populatsioonis siiski liiga piiratud, et neid vanemale generatsioonile üle kanda.

Milline on saadud tulemuste kliiniline tähendus? Üldreeglina peetakse MADRSi üldskoori 2punktilist erinevust aktiivse ravimi ja platseebo vahel ravi tõhususe hindamisel kliiniliselt oluliseks erinevuseks. Käesolevas koondanalüüsis leitud hinnanguline raviefekti keskmiselt 1,07-punktiline erinevus MADRSi üldskooris on küll väike, ent statistiliselt oluline erinevus. Raske depressiooniga patsientidel (lähtetaseme MADRSi üldskoor ≥ 30), kes moodustasid ligemale poole metaanalüüsi võetud patsientidest, oli raviefekti keskmine hinnanguline erinevus 2,34 punkti. Viies depressiooniga patsientidel korraldatud platseebokontrolliga uuringus (6–8, 12, 31) oli kohandatud keskmine raviefekti erinevus estsitalopraami ja platseebo rühma vahel MADRSi üldskoori alusel 3,0 punkti, ravile reageerimise määr (LOCF) pärast kaheksanädalast ravi platseeborühmas keskmiselt 37,3% ($n = 738$) ja estsitalopraamirühmas keskmiselt 52,9% ($n = 851$).

Raske depressiooniga patsientidel oli vastav kohandatud keskmine raviefekti erinevus estsitalopraami ja platseebo rühma vahel MADRSi üldskoori alusel 3,3 punkti, ravile reageerimise määr platseeborühmas keskmiselt 34,5% ($n = 333$) ja estsitalopraamirühmas keskmiselt 50,8% ($n = 384$). See vastab ravile reageerimise määra enam kui 15%-lisele erinevusele, mida peetakse üldiselt kliiniliselt oluliseks erinevuseks (32). Raske depressiooniga patsientidel tehtud uuringus vastab

2,1-punktiline kohandatud keskmine raviefekti erinevus MADRSi üldskoori alusel 14,6%-lisele erinevusele ravile reageerimise määra osas (76,1% estsitalopraami rühmas ja 61,5% tsitalopraami rühmas) (23). On leitud, et juba väike erinevus remissiooni saavutanud patsientide osakaalus eri raviviiside vahel on tõenäoliselt seotud eelistega, mis "reaalse maailma" kontekstis on olulised (30).

Kokkuvõttes võib öelda, et tehtud metaanalüüsis oli estsitalopraam suurema efektiivsusega kui võrdlusravimid (tsitalopraam, fluoksetiin, paroksetiin, sertraliin ja venlafaksiin XR) hinnatuna MADRSi üldskoori alusel hulga tulemusnäitajate osas, nagu MADRSi üldskoori muutus võrreldes lähtetasemega, ravile reageerimise ja remissiooni saavutamise määr. Estsitalopraami suuremat efektiivsust võrreldes konventsionaalsete SSRIdega võib selgitada tema eeltoodud toimemehhanism. Arvestades estsitalopraami soodsat kõrvaltoimete profiili, mis põhineb väiksel kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaalul, võib väita, et estsitalopraamil on parem riski/kasu suhe kui teistel antidepressantidel.

Tänuavaldus. Täname pr Beata Eisfeldi ja hr David Simpsonit meile osutatud tehnilise abi eest.

Võistlevad huvid. Dr Kennedy ja dr Lam on saanud H. Lundbeck ASilt uuringutoetusi ja aeg-ajalt konsultatsioonitasu. Dr Kennedy on saanud esinemis- ja konsultatsioonitasusid ning uuringutoetusi veel järgmistelt ettevõtetelt: AstraZeneca, Biovail, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Merck Frosst, Organon, Pfizer, Servier ja Wyeth. Dr Lam on saanud esinemis- ja konsultatsioonitasusid ning uuringutoetusi veel järgmistelt ettevõtetelt: Astra Zeneca, Biovail, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Litebook Company, Inc., Merck, Roche, Servier, Shire ja Wyeth. Hr Andersen on H. Lundbeck ASi töötaja ja tal on ettevõttes aktsiaoptsoone.

Artikkel on avaldatud autori loal.

Kirjandus

1. Coryell W, Scheffner W, Keller M, et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiatry* 1993;150:720–7.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–504.
3. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
4. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram with venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1190–6.
5. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57–64.
6. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–6.
7. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.
8. Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated on a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95–102.
9. Auquier P, Robitail S, Llorca PM, et al. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003;7:259–68.
10. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234–41.
11. Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002;180:396–404.
12. Rapaport MH, Bos A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:44–9. Vt ka: www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id= scsr/SCSR_SCT-MD-02_final.pdf (accessed 2006 Feb 15).
13. Colonna I, Andersen HF, Reines EH. A randomised, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1659–68.
14. Alexopoulos GS, Privitera W, Ventura D, et al. Fixed dose of escitalopram (10 mg/day) and a flexible dosing regimen of sertraline (50–200 mg/day) in a randomised, double-blind comparison in depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 2004;5(Suppl 1):97.
15. Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:884–91.
16. Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine compared to placebo in the treatment of generalised anxiety disorder (GAD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(Suppl 3):S311–2.
17. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
18. Bech P, Tanghøj P, Cialdella P, et al. Escitalopram dose-response revisited: an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of escitalopram compared to citalopram and placebo in patients with major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:283–90.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders (DSM-IV). 4th ed. Washington: the Association; 1994.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56–62.
21. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.
22. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 2004;73:10–6.
23. Moore N, Verdoux H, Fantinoe B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131–7.
24. Thase ME. Treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 1):17–25.
25. Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, et al. Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract* 2005;59:268–75.
26. Montgomery SA, Lecrubier Y. Is severe depression a separate indication? European College of Neuropsychopharmacology Consensus Meeting, September 20, 1996, Amsterdam. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:259–64.
27. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999;57:507–33.
28. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:163–76.
29. Plenge P, Møllerup ET, Laursen H. Affinity modulation of [³H]imipramine, [³H]paroxetine and [³H]citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur J Pharmacol* 1991;206:243–50.
30. Lieberman JA, Greenhouse J, Hamer RM, et al. Comparing the effects of antidepressants: consensus guidelines for evaluating quantitative reviews of antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:445–60.

31. Ninan PT, Ventura D, Wang J. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of severe depression (poster). Presented at the Congress of the American Psychiatric Association, May 17–22, 2003, San Francisco, CA.

32. Bech P, Tanghøj P, Andersen HF, et al. Citalopram dose-response revisited using an alternative psychometric approach to evaluate clinical effects of four fixed citalopram doses compared to placebo in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:20–5.

Summary

Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis

Objective. Escitalopram is the most selective of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Previous studies have suggested that escitalopram is superior to citalopram in efficacy. We conducted a meta-analysis of studies in which escitalopram was compared with other antidepressants to assess the relative efficacy of these agents.

Methods. Data from all randomized, double-blind studies of major depression in which escitalopram was compared with active controls (citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline and venlafaxine XR (extended release)) were pooled. Ten studies were conducted both in specialist settings and in general practice. The patients met the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition (DSM-IV), for major depressive disorder and were at least 18 years old. In all but 2 studies, patients were required to have a score of 22 or more on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). The primary outcome measure was the estimated difference in the effect of treatment on the MADRS total score at the end of the study. Secondary outcome measures were response to treatment (defined as a 50% reduction in the baseline MADRS total score)

and remission rate (defined as MADRS total score ≤ 12 at end of study).

Results. A total of 2687 patients were included in the analyses (escitalopram $n = 1345$, conventional SSRIs $n = 1102$, venlafaxine XR $n = 240$). Escitalopram was superior to all comparators in overall treatment effect, with an estimated difference of 1.07 points in the effect of treatment (95% confidence interval [CI] 0.42–1.73, $p < 0.01$), and in response (odds ratio [OR] 1.29, 95% CI 1.07–1.56, $p < 0.01$) and remission (OR 1.21, 95% CI 1.01–1.46, $p < 0.05$) rates. In analysis by medication classes, escitalopram was significantly superior to the SSRIs and comparable to venlafaxine, although the overall results do not necessarily reflect a significant difference between escitalopram and individual SSRIs. These results were similar in the severely depressed population (patients with baseline MADRS 30). The withdrawal rate due to adverse events was 6.7% for escitalopram compared with 9.1% for the comparators ($p < 0.05$).

Conclusions. In this meta-analysis, escitalopram showed a significant superiority in efficacy compared with active controls.

sidney.kennedy@uhn.on.ca

Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(2):122–31.