Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 17 –2007
Medisinsk metodevurdering

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Bakgrunn: Depresjon er en sammensatt lidelse der vanlige symptomer blant annet er nedstemthet, initiativløshet, søvnvansker, nedsatt appetitt, psykomotorisk hemning, angst og konsentrasjonsvansker. SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) og andre nyere antidepressive legemidler er nå mye brukt i behandling av depresjon. Hensikten med gjennomgangen er å undersøke om det fins forskningsgrunnlag for å velge det ene preparatet framfor det andre. **Metode:** Rapporten gjennomgår studier som sammenlikner et nyere antidepressivt legemiddel direkte med et annet for å behandle depresjon hos voksne polikliniske pasienter. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved et systematisk litteratursøk i internasjonale, elektroniske databaser. **Resultater:** Totalt er 23 publikasjoner inkludert i rapporten. De omhandler 12 ulike legemiddelsammenlikninger av 66 mulige. Ni forskjellige legemidler ble sammenliknet. Vi fant ingen forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, med unntak av at: •Escitalopram viste signifikant bedre respons og remisjon enn citalopram. •Escitalopram viste signifikant lavere totalt frafall enn citalopram.

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978-82-8121-166-7 ISSN 1890-1298

nr 17–2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

(fortsettelsen fra forsiden)

•Citalopram viste signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaksin. •Mirtazapin viste signifikant bedre remisjon enn paroxetin. **Konklusjon:** Vi mangler direkte sammenliknende studier om effekt og sikkerhet av disse antidepressive legemidlene ved lengre tids behandling. Vi har ikke funnet forskjeller i effekt og sikkerhet ved kort tids bruk mellom ni ulike legemidler bortsett fra for sammenlikningene escitalopram–citalopram, citalopram–venlafaksin og mirtazapin–paroxetin. Dokumentasjonsgrunnlaget har vi vurdert til å være av lav til middels kvalitet.

Tittel	**Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne**
Institusjon	**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**
Ansvarlig	**John-Arne Røttingen, *direktør***
Forfattere	**Sæterdal, Ingvil, *forsker* (prosjektleder)** **Pike, Eva, *forsker*** **Ringerike, Tove, *forsker*** **Gjertsen, Marianne Klemp, *forskningsleder***
ISBN	**978-82-8121-166-7**
ISSN	**1890-1298**
Rapport	**Nr 17–2007**
Prosjektnummer	**340**
Rapporttype	**Medisinsk metodevurdering**
Antall sider	**62 (152 med vedlegg)**
Oppdragsgiver	**Statens legemiddelverk**
Sitering	**Sæterdal I, Pike E, Ringerike T, Gjertsen MK. Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne. Rapport Nr 17–2007. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2007**

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2007

Oppsummering

Bakgrunn: Depresjon er en sammensatt lidelse der vanlige symptomer er nedstemthet, initiativløshet, følelse av meningsløshet, depressivt preget tankeinnhold og eventuelle selvmordstanker. Det er også vanlig å oppleve søvnvansker, nedsatt appetitt, psykomotorisk hemning, angst og konsentrasjonsvansker. Det nevrobiologiske grunnlaget for depresjon er bare delvis kjent, men nedsatt tilgjengelighet av monoaminerge nevrotransmittere i den synaptiske spalte i visse deler av sentralnervesystemet er en av forklaringsmodellene. Antidepressive legemidler øker tilgjengeligheten av serotonin og/eller noradrenalin i disse hjerneområdene, enten ved å hemme reopptaket eller ved å hemme nedbrytningen, uten at dette fullt ut kan forklare den antidepressive effekten. Forskjellige antidepressive legemidler finnes tilgjengelig. I de senere årene er SSRI (selektive serotonin-reopptakshemmere) og andre nyere antidepressive legemidler foretrukket i behandling av depresjon. Hensikten med denne rapporten er å systematisk gjennomgå tilgjengelig dokumentasjon for denne legemiddelgruppen for å sammenlikne effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene.

Metode: Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet i direkte sammenliknende studier av SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne pasienter. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved et systematisk litteratursøk i internasjonale, elektroniske databaser. Vi mottok også supplerende litteratur fra legemiddelindustrien. Vi vurderte og sammenfattet studier som oppfylte de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene.

Resultater: Totalt er 23 publikasjoner inkludert i rapporten. De 23 studiene omhandler 12 ulike legemiddelsammenlikninger av 66 mulige. Ni forskjellige legemidler ble sammenliknet. Kunnskapsgrunnlaget er av lav kvalitet for de fleste sammenlikningene.
Vi fant ingen signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene som var sammenliknet, med unntak av:
- Escitalopram viste signifikant bedre effekt (respons og remisjonsrate) enn citalopram.
- Escitalopram viste signifikant lavere totalt frafall enn citalopram.
- Citalopram viste signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaxin.
- Mirtazapin viste signifikant bedre effekt (remisjonsrate) enn paroxetin.
- Fluoksetin viste signifikant lavere frafall pga bivirkninger enn venlafaxin.

Konklusjon: Dokumentasjonsgrunnlaget omhandler kun 12 ulike direkte sammenlikninger av 66 mulige. Ni av 12 aktuelle legemidler inngår i studiene. Vi har ikke funnet signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene bortsett fra for sammenlikningene escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaksin og mirtazapin versus paroxetin som viste signifikante forskjeller for noen av endepunktene. Vi mangler data om effekt og sikkerhet i direkte sammenliknende studier ved lengre tids behandling. Konklusjonene bygger på et samlet dokumentasjonsgrunnlag som vi har vurdert til å være av middels eller lav kvalitet.

Sammendrag

BAKGRUNN

Depresjon er en sammensatt lidelse der vanlige symptomer er nedstemthet, initiativløshet, følelse av meningsløshet, depressivt preget tankeinnhold og eventuelle selvmordstanker. Det er også vanlig å oppleve søvnvansker, nedsatt appetitt, psykomotorisk hemning, angst og konsentrasjonsvansker. Det nevrobiologiske grunnlaget for depresjon er bare delvis kjent, men nedsatt tilgjengelighet av monoaminerge nevrotransmittere i den synaptiske spalte i visse deler av sentralnervesystemet er en av forklaringsmodellene. Antidepressive legemidler øker tilgjengeligheten av serotonin og/eller noradrenalin i disse hjerneområdene, enten ved å hemme reopptaket eller ved å hemme nedbrytningen, uten at dette fullt ut kan forklare den antidepressive effekten. Forskjellige antidepressive legemidler finnes tilgjengelig. I de senere årene er det SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) og andre nyere antidepressive legemidler som i hovedsak foretrekkes i behandling av depresjon.

FORMÅL

Hensikten med denne rapporten er å systematisk gjennomgå tilgjengelig dokumentasjon for å sammenlikne effekter og sikkerhet mellom de forskjellige SSRI og andre nyere antidepressive legemidler.

METODE

Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet i direkte sammenliknende studier av SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne pasienter. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved et systematisk litteratursøk i Medline, Embase, PsychINFO, Cochrane Library og CRD databasene. Vi mottok også supplerende litteratur fra legemiddelindustrien. Relevans og studiekvalitet er vurdert i henhold til Kunnskapssenterets metodebok. Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av endepunktene ved hjelp av GRADE. De forhåndsdefinerte endepunktene er presentert i tabellform og diskutert i en beskrivende oppsummering. I tillegg har vi utført meta-analyser for sammenlikning av medikamenter der vi hadde mer enn én studie.

RESULTATER

Totalt er 23 randomiserte kontrollerte dobbelt-blinde studier inkludert i rapporten. De 23 studiene omhandler 12 ulike legemiddelsammenlikninger av 66 mulige. Ni forskjellige legemidler ble sammenliknet. Vi fant ingen studier som oppfylte våre inklusjonskriterier for mianserin, reboxetin og duloksetin, tabell A.

Tabell A Legemidler som er direkte sammenliknet for effekt og sikkerhet

Legemiddel	Fluoksetin	Citalopram	Paroxetin	Sertralin	Fluvoksamin	Escitalopram	Moklobemid	Mianserin	Mirtazapin	Venlafaxin	Reboxetin	Duloksetin
Fluoksetin												
Citalopram	1											
Paroxetin	3											
Sertralin												
Fluvoksamin	1											
Escitalopram		4		1								
Moklobemid	1											
Mianserin												
Mirtazapin			1									
Venlafaxin	5	1	1	3		1						
Reboxetin												
Duloksetin												

Vi har rapportert alle resultater ved studieslutt for den enkelte studien.

Vi fant ingen signifikante forskjeller for noen av våre endepunkt for sammenlikningene paroxetin versus fluoksetin, venlafaxin versus sertralin, citalopram versus fluoksetin, escitalopram versus sertralin, escitalopram versus venlafaxin, fluvoksamin versus fluoksetin, moklobemid versus fluoksetin og venlafaxin versus paroxetin.

Escitalopram viste signifikant bedre effekt (respons og remisjonsrate) enn citalopram. Escitalopram viste også signifikant lavere totalt frafall enn citalopram.

Citalopram viste signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaxin.

Mirtazapin viser signifikant bedre effekt (remisjonsrate) enn paroxetin.

Fluoksetin viste signifikant lavere frafall pga bivirkninger enn venlafaxin.

Kunnskapsgrunnlaget er imidlertid av lav kvalitet for de fleste sammenlikningene. Bare sammenlikningen venlafaxin versus fluoksetin og escitalopram versus citalopram samt endepunktene responsrate og frafall på grunn av bivirkninger for venlafaxin versus sertralin bygger på et kunnskapsgrunnlag av middels kvalitet.

Vi mangler data om effekt og sikkerhet for direkte sammenlikninger ved behandling utover 6 til 12 uker.

KONKLUSJON

Vi har inkludert studier for 12 ulike legemiddelsammenlikninger av i alt 66 mulige. Ni av 12 aktuelle legemidler inngår i studiene.

Vi har ikke funnet noen signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene bortsett fra for sammenlikningene escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaksin og mirtazapin versus paroxetin som viste signifikante forskjeller for noen av endepunktene. Vi mangler data om effekt og sikkerhet i direkte sammenliknende studier ved lengre tids behandling.

Konklusjonene bygger på et samlet dokumentasjonsgrunnlag som vi har vurdert til å være av middels eller lav kvalitet.

Key messages

Efficacy and safety for the newer antidepressants in adults

Background Depression is a varied illness, patients may present with symptoms such as lack of initiative, a sense of meaninglessness, depressive thoughts and/or suicidal behaviour. Problems with sleep, lack of appetite, energy, drive, anxiety and concentration are also common. Our understanding of the neurobiological causes of depression is incomplete. Reduced accessibility of monoaminerge neurotransmitters in the central nervous systems is one possible explanation. Several antidepressant drugs are available. SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) and other second generation anti depressants have been increasingly used in recent years.
Antidepressants increase the accessibility of serotonin and/or noradrenalin, either by inhibiting the reuptake or inhibiting the decomposition. This does not seem to explain the effect.

Methods We have systematically reviewed the literature for effect and safety in head-to-head studies of SSRI and other second generation antidepressants used in adults with depression. The literature was identified by a systematic search in international, electronic databases. We also received literature from the pharmaceutical industry. We assessed and summarised studies that fulfilled our predetermined criteria.

Results 23 studies are included in the report. The 23 studies deal with 12 different comparisons out of 66 possible. Nine different antidepressants were compared. The documentation is of low quality for most of the comparisons. We did not find any differences in effect and safety in the head-to-head studies we analyzed with the exception of: Escitalopram was significantly more effective (response and remission rate) than citalopram. Loss to follow up was significantly lower for escitalopram than for citalopram. Citalopram had a significantly lower adverse event rate than venlafaxin. Mirtazapin was significantly more effective (remission rate) than paroxetin. Loss to follow up due to side effects was significantly lower for fluoksetin than for venlafaxin.
.
Conclusion We have included 12 different head-to head comparisons out of 66 possible. Nine different antidepressants were involved in the comparisons. We did not find any significant differences in effect and safety between the antidepressants except for the comparisons escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaxin and mirtazapin versus paroxetin where we found significant differences for some of the outcomes. The conclusions are based on documentation of medium or low quality.

Executive summary

Efficacy and safety for the newer antidepressants in adults

BACKGROUND

Background Our understanding of the neurobiological causes of depression is incomplete. Reduced accessibility of monoaminerge neurotransmitters in the central nervous systems is one possible explanation. Several antidepressant drugs are available. SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) and other second generation anti depressants have been increasingly used in recent years.

OBJECTIVE

The report is a systematic review of the literature that compares the effect and safety between the different SSRI and other second generation antidepressants.

METHODS

We have systematically reviewed the literature for effect and safety in head-to-head studies of SSRI and other second generation antidepressants used in adults with depression. The literature was identified by a systematic search in Medline, Embase, PsychINFO, Cochrane Library and the CRD databases. We also received literature from the pharmaceutical industry. Relevance and quality was assessed according to our handbook. We used GRADE to assess the documentation for each of the outcomes. The results are presented in tables and in a descriptive summary. Meta-analyses have also been carried out.

RESULTS

23 studies are included in the report. The 23 studies deal with 12 different comparisons out of 66 possible. Nine different antidepressants were compared. We did not find any studies that fulfilled our inclusion criteria for mianserin, reboxetin and duloxetin, table A.

Table A Antidepressants in head-to-head studies of effect and safety

Anti-depressant	Fluoxetin	Citalopram	Paroxetin	Sertralin	Fluvoksamin	Escitalopram	Moklobemid	Mianserin	Mirtazapin	Venlafaxin	Reboxetin	Duloxetin
Fluoxetin												
Citalopram	1											
Paroxetin	3											
Sertralin												
Fluvoxamin	1											
Escitalopram		4		1								
Moklobemid	1											
Mianserin												
Mirtazapin			1									
Venlafaxin	5	1	1	3		1						
Reboxetin												
Duloxetin												

The results are reported at the end of each study.

We did not find any significant differences regarading selected outcomes for the comparisons paroxetin versus fluoxetin; venlafaxin versus sertralin; citalopram versus fluoxetin; escitalopram versus sertralin; escitalopram versus venlafaxin; fluvoxamin versus fluoxetin; moclobemid versus fluoxetin; and venlafaxin versus paroxetin.

Escitalopram was significantly more effective (response and remission rate) than citalopram. Loss to follow up was significantly lower for escitalopram than for citalopram.

Citalopram had a significantly lower adverse event rate than venlafaxin.

Mirtazapin was significantly more effective (remission rate) than paroxetin.

Loss to follow up due to side effects was significantly lower for fluoksetin than for venlafaxin.

The documentation is however of low quality for most of the comparisons. Only the comparisons between venlafaxin versus fluoxetin and escitalopram versus citalopram together with the outcomes response rate and drop out due to adverse events for venlafaxin versus sertralin are based on documentation of medium quality.

CONCLUSION

We have included 12 different head-to head comparisons out of 66 possible. Nine different antidepressants are involved in the comparisons.

We did not find any significant differences in effect and safety between the antidepressants, with a few exceptions: Escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaxin and mirtazapin versus paroxetin showed significant differences for some of the outcomes.

The conclusions are based on documentation of medium or low quality.

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

INNHOLD **11**

FORORD **13**

PROBLEMSTILLING **14**

INNLEDNING **15**
Historisk bakgrunn 15
Depresjon 15
Behandling av depresjon 17
Kliniske endepunkt 19

METODE **21**
Identifisering av litteratur 21
Litteratursøk 23
Vurdering av relevans 23
Vurdering av kvalitet 23
Analysering av data - effekt og sikkerhet 24

RESULTAT **26**
Litteratursøk 26
Beskrivelse av inkluderte studier 27
Dokumentasjon for venlafaxin versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for venlafaxin versus fluoksetin 28
Dokumentasjon for escitalopram versus citalopram 28
Effekt og sikkerhet for escitalopram versus citalopram 28
Dokumentasjon for paroxetin versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for paroxetin versus fluoksetin 28
Dokumentasjon for sertralin versus venlafaxin 28
Effekt og sikkerhet for sertralin versus venlafaxin 28
Dokumentasjon for citalopram versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for citalopram versus fluoksetin 28
Dokumentasjon for escitalopram versus sertralin 28
Effekt og sikkerhet for escitalopram versus sertralin 28
Dokumentasjon for escitalopram versus venlafaxin 28
Effekt og sikkerhet for escitalopram versus venlafaxin 28

Dokumentasjon for fluvoksamin versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for fluvoksamin versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for mirtazapin versus paroxetin 28
Dokumentasjon for moklobemid versus fluoksetin 28
Effekt og sikkerhet for moklobemid versus fluoksetin 28
Dokumentasjon for venlafaxin versus citalopram 28
Effekt og sikkerhet for venlafaxin versus citalopram 28
Dokumentasjon for venlafaxin versus paroxetin 28
Effekt og sikkerhet for venlafaxin versus praoxetin 28

DISKUSJON **28**
Hovedfunn 28
Avgrensing av dokumentasjonsgrunnlaget 28

KONKLUSJON **28**
Hovedfunn 28
Behov for videre forskning 28
Videre oppfølging 28

REFERANSER **28**

VEDLEGG **28**
Vedlegg 1 Søkestrategier ved databasesøk 28
Veldegg 2 Skjema for trinn 2 sortering (relevansvurdering) 28
Vedlegg 3. Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier 28
Vedlegg 4 Meta-analyser, venlafaxine versus fluoksetin 28
Vedlegg 5 Meta-analyser, escitalopram versus citalopram 28
Vedlegg 6 Meta-analyser, paroxetin versus fluoksetin 28
Vedlegg 7 Meta-analyser sertralin versus venlafaxin 28
Vedlegg 8 Ekskluderte studier 28
Vedlegg 9 Kort introduksjon til GRADE 28
Vedlegg 10 GRADE-profiler 28
Vedlegg 11 Evidenstabeller 28

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk våren 2006 i oppdrag fra Statens legemiddelverk å gjennomgå dokumentasjonsgrunnlaget for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressive legemidler.

Arbeidet med denne rapporten er utført av en prosjektgruppe med eksterne og interne medlemmer. Forsker Ingvil Sæterdal har vært prosjektleder og forskerne Eva Pike og Tove Ringerike har vært prosjektmedarbeidere. Forsker Ellen Nilsen deltok i startfasen av arbeidet. Litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Sigrun Espelien Aasen. Statistiker Jan Odgaard-Jensen har lest abstrakt og utført initiale statistiske analyser. Statistiker Torbjørn Wisløff har utført meta-analysene. Forsker Gunn Elisabeth Vist har assistert ved GRADE analysene. Forskningsleder Marianne Klemp Gjertsen har bidratt med veiledning og utarbeidelse av rapporten.

De eksterne medlemmene har kun bidratt til vurdering av enkeltartikler og gitt innspill til skriving av deler av rapporten, men har ikke vært med på å vurdere verken inklusjons- og eksklusjonskriterier, resultater, diskusjon eller helheten i det endelige dokumentet. De eksterne medarbeiderne har vært:

- Overlege, Pål Sandvik, avdeling for klinisk farmakologi, St Olavs Hospital, Trondheim
- Forsker, Jørgen Bramness, avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Overlege, Helle Schøyen, psykiatrisk klinikk, Stavanger Universitetssjukehus
- Forsker/psykolog, Fredrik Walby, Seksjon for selvmordsforskning og forebygging, Universitetet i Oslo

Rapporten har vært til intern fagfellevurdering hos forsker Hege Kornør og seniorrådgiver Øystein Eiring.
De eksterne medlemmene i prosjektgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Berit Mørland	Marianne Klemp Gjertsen	Ingvil Sæterdal
Assisterende direktør	*Forskningsleder*	*Forsker, prosjektleder*

Problemstilling

SSRI og andre nyere antidepressive legemidler benyttes av en stor pasientgruppe innen psykisk helse. Statens legemiddelverk ønsket derfor en gjennomgang av dokumentasjonen for denne legemiddelgruppen for å vurdere effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene.

Rapporten skal danne grunnlag for å vurdere om ordningen med foretrukket legemiddel kan innføres for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler (St. meld. nr 18).

Innledning

HISTORISK BAKGRUNN

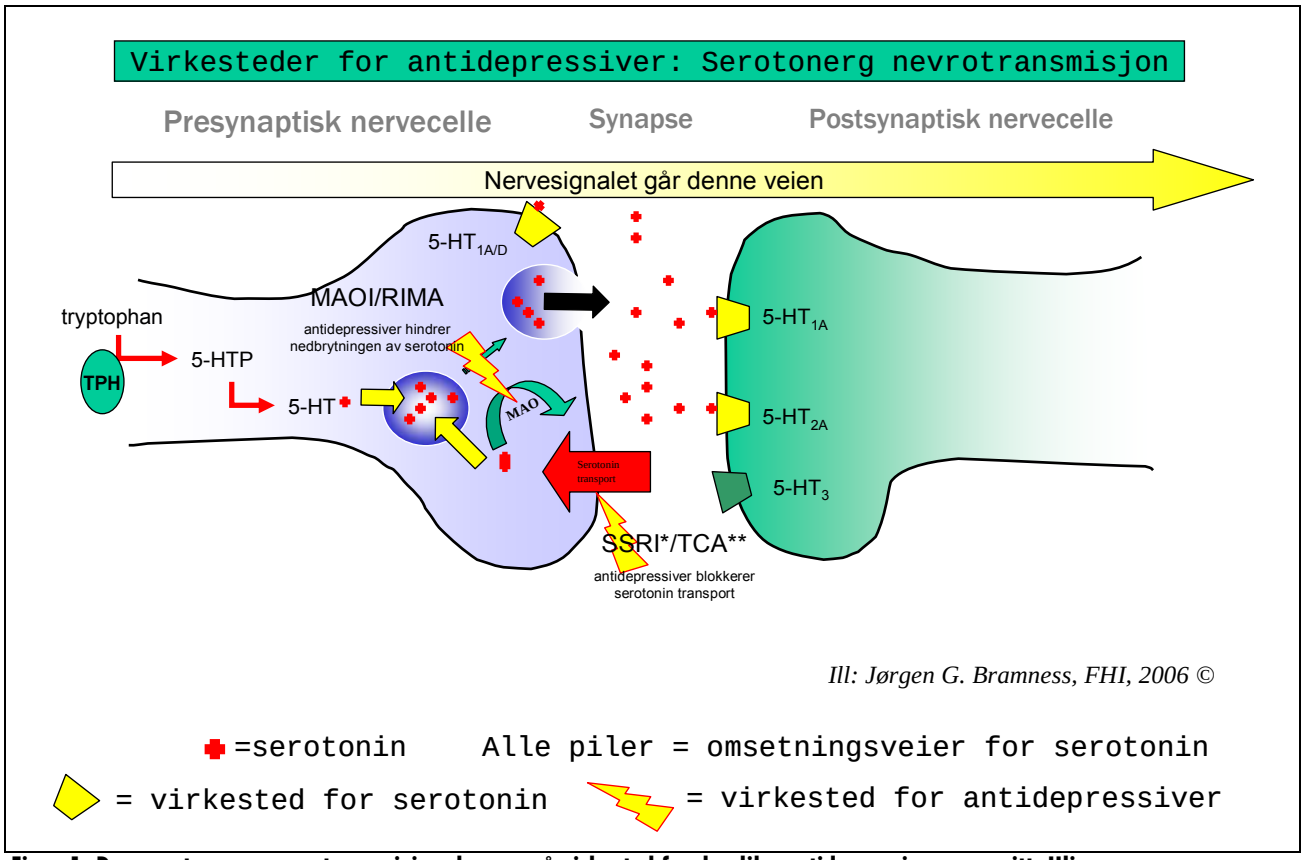
Antidepressive legemidler har lenge vært brukt i behandling av blant annet depresjon. To grupper antidepressive legemidler ble oppdaget på 1950-tallet, monoaminoksidasehemmere (MAOI) og trisykliske antidepressiver (TCA). MAOI var opprinnelig tuberkulostatika som viste seg å ha antidepressiv effekt (1). TCA ble først utviklet som antipsykotika, men viste seg å ha en bedre stemningshevende effekt (2). I 1982 kom mianserin, et tetrasyklisk antidepressivum på markedet. Nyere nevrobiologisk forskning gjorde at man på 1980-tallet utviklet medikamenter med en mer selektiv monoaminerg reseptorprofil enn de trisykliske antidepressiver. De første var selektive serotonin reopptakshemmerne ("selective serotonin reuptake inhibitors" – SSRI).

Eldre antidepressive legemidler ble brukt mindre enn dagens antidepressive legemidler bl.a. på grunn av bivirkningene. MAOI antidepressiver viste økt fare for hypertensive kriser særlig ved samtidig inntak av matvarer med høyt innhold av tyramin. TCA som ble mest brukt fra 1960- til 80-tallet hadde bivirkninger som søvnforstyrrelser, fare for omslag til hypomani, forvirringstilstander, tremor og i noen tilfeller ekstrapyramidale effekter (3). TCAs anti-histamin effekt ga sedasjon. Anticholinerge bivirkninger var bl.a. munntørrhet og forvirring, mens antiadrenerge bivirkninger ga blodtrykksproblemer med bl.a. svimmelhet. Den viktigste var imidlertid den toksiske påvirkningen av hjertets ledningssystem, som kunne gi hjerterytmeforstyrrelser og død ved overdoseringer. På bakgrunn av dette ble det sett som et framskritt da nyere antidepressive medikamenter kom på markedet på slutten av 1980-tallet (mianserin og moklobemid) og rundt 1990 (SSRI-preparatene).

DEPRESJON

Depresjon er en sammensatt lidelse. Den er ikke bare ett symptom, men en samling av flere symptomer som nedstemthet, initiativløshet, følelse av meningsløshet, depressivt preget tankeinnhold og eventuelle selvmordstanker. Det er også vanlig å oppleve søvnvansker, nedsatt appetitt, psykomotorisk hemning, angst og konsentrasjonsvansker.

Det nevrobiologiske grunnlaget for depresjon er bare delvis kjent, men nedsatt tilgjengelighet av monoaminerge nevrotransmittere i den synaptiske spalte i visse deler av sentralnervesystemet er en av forklaringsmodellene. Antidepressive legemidler øker tilgjengeligheten av serotonin og/eller noradrenalin i disse hjerneområdene, enten ved å hemme reopptaket eller ved å hemme nedbrytningen uten at dette fullt ut kan forklare den antidepressive effekten, figur 1.



Figur 1. Den serotonerge nevrotransmisjon, hvor også virksted for de ulike antidepressiver er angitt. Ulike antidepressiver kan også virke på andre nevrotransmittersystemer (se tabell 1). 5-HT er forkortelse for 5-hydroksy-tryptofan eller serotonin.

Depresjonen kan være en enkeltstående episode eller den kan være del av en mer kronisk lidelse. Depressive symptomer kan også sees ved andre psykiske lidelser. Den enkeltstående depresjonen delte man tidligere i de endogene depresjonene (som man antok hadde en biologisk årsak) og de reaktive depresjonene (hvor man kunne se en klarere årsak). Dette skillet er forlatt i moderne diagnostikk fordi det kan være vanskelig å si noe om "årsaken" til en depresjon og fordi dette heller ikke er avgjørende for den behandling som bør gis. Der hvor nedstemtheten likevel kommer som reaksjon på en krise eller et traume kaller man det i dag en tilpasningsreaksjon eller en posttraumatisk stresslidelse. Innenfor disse kategoriene finnes imidlertid også andre kjennetegn som vi ikke går inn på her. Depresjoner finnes også som en del av sykdomsbilde mer kronisk lidelse med gjentatte depressive episoder (tilbakevendende depressiv lidelse) eller som del av en bipolar lidelse hvor det også er maniske episoder. I denne undersøkelsen har vi begrenset oss til pasienter som har depressive episoder, såkalt unipolar depressiv lidelse, der episodene kan være enkeltstående eller være en av flere episoder i en tilbakevendende depressiv lidelse.

Forekomsten av depresjon i Norge er kartlagt i noen få undersøkelser. Livstidsprevalensen for depresjon er i Oslo antatt å være 24,0 % for kvinner og 9,9 % for menn, med en 12 måneders prevalens på 9,7 % for kvinner og 4,1 % for menn mellom 18 og 65 år (4). Dette er omtrent det dobbelte av det som er beskrevet i utkantstrøk (5). Oslo-tallene er også høyere enn det som finnes i sammenliknende europeiske undersøkelser (6). Prevalensen øker med alderen, mer for kvinner enn for menn (7). Ettårsprevalensen for depresjon synes å stemme godt overens med forskrivningen av antidepressiver (8).

BEHANDLING AV DEPRESJON

Det finnes en rekke behandlingsmetoder for depresjon (9). Disse kan være både medikamentelle og ikke-medikamentelle. Psykoterapier som har god effekt på behandling av mild til moderat depresjon er atferdsterapi, kognitiv terapi, kognitiv atferdsterapi og interpersonell terapi.

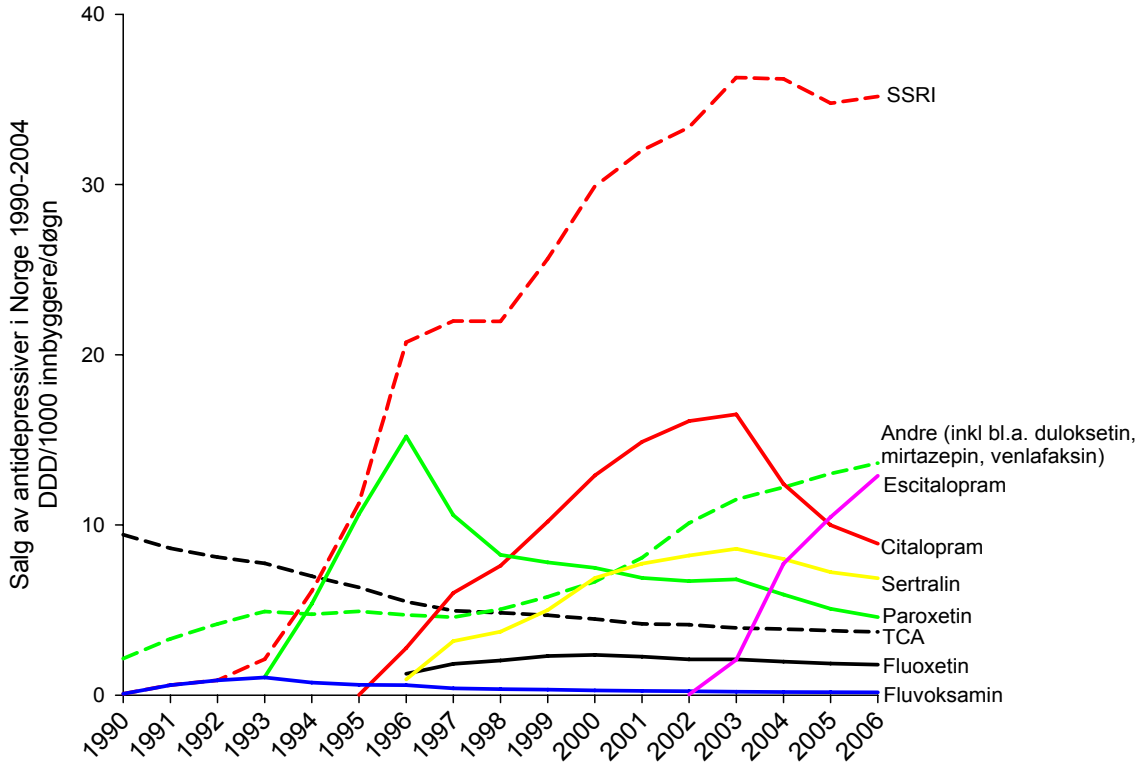
I underkant av to tredeler av antidepressive legemidler blir gitt på indikasjonen depresjon (10). Disse legemidlene har også en primæreffekt på angstsymptomer, både panikkangst, generalisert angst og sosial fobi, uavhengig av den affektive komponent. Antidepressive legemidler brukes også ved lidelser som posttraumatisk stressforstyrrelse, tvangslidelser, søvnløshet, spiseforstyrrelser (bulimia nervosa) (11), premenstruell tensjon og som tilleggsmedikasjon ved smertebehandling (12). I tabell 1 angis de ulike godkjente indikasjonene for de ulike antidepressive legemidlene som for tiden har markedsføringstillatelse i Norge. I vår rapport har vi sammenstilt dokumentasjon for gruppene N06AB (selektive serotoninreopptakshemmere), N06AG (MAO_A-hemmere) og N06AX (andre antidepressive legemidler).

Tabell 1. Antidepressive legemidler med markedsføringstillatelse i Norge

ATC-kode	Gruppe	Preparat (mengde i DDD*)	Salgsnavn	Virkningsmekanisme	Godkjent indikasjon (SPC)	Salg i DDD* i Norge i 2006
N06A	**Antidepressive legemidler**					52,5
N06AA	**Ikke selektive monaminreopptakshemmere**			Hemmer gjenopptaket av noradrenalin og serotonin, men virker også på det histaminege, dopaminerge og cholinerge nevrotransittersystem		3,71
N06AA04		Klomipramin (0,1 g)	Anafranil, Klomipramin		Depresjon, tvangslidelse, panikklidelse, narkolepsi.	0,39
N06AA06		Trimipramin (0,15 g)	Surmontil		Depresjon, rritabel mave-tarm syndrom	0,51
N06AA09		Amitriptylin (75 mg)	Sarotex		Depresjon, kronisk smerte, enuresis nocturna.	2,3
N06AA10		Nortriptylin (75 mg)	Noritren,		Depresjon	0,17
N06AA12		Doxepin (0,1 g)	Sinequan		Depresjon.	0,34
N06AB	**Selektive serotoninreopptakshemmere**			Selektiv hemmer av serotoninreopptak		35,17
N06AB03		Fluoxetin (20 mg)	Fluoxetin, Fontex		Depresjon, bulimia nervosa, tvangslidelse.	1,79
N06AB04		Citalopram (20 mg)	Citalopram, Cipramil		Depresjon, panikklidelse, tvangslidelse.	8,89
N06AB05		Paroxetin (20 mg)	Paroxetin, Seroxat		Depresjon, tvangslidelse, panikklidelse, sosial fobi, generalisert angstlidelse, posttraumatisk stresslidelse.	4,58
N06AB06		Sertralin (50 mg)	Sertralin, Zoloft		Depresjon, tvangslidelse, panikklidelse, posttraumatisk stresslidelse, sosial fobi.	6,86
N06AB08		Fluvoxamin (0,1 g)	Fevarin		Depresjon, tvangslidelse.	0,16
N06AB10		Escitalopram (10 mg)	Cipralex		Depresjon, panikklidelse, sosial fobi, generalisert angstlidelse.	12,89
N06AG	**MAO_A-hemmere**			Reversibel monoaminoksydase-A hemmer		0,28
N06AG02		Moklobemid (0,3 g)	Aurorix, Moclobemid		Depresjon	0,28
N06AX	**Andre antidepressive legemidler**					13,34
N06AX03		Mianserin (60 mg)	Mianserin, Tolvon	Øker utskillelsen av noradrenalin i synapsene	Depresjon	2,76
N06AX11		Mirtazapin (30 mg)	Mirtazepin, Remeron	Presynaptisk $alfa_2$-antagonist som øker noradrenerg og serotoninerg neurotransmisjon	Depresjon	4,08
N06AX16		Venlafaxin (0,1 g)	Efexor	Hemmer gjenopptaket av noradrenalin og serotonin	Depresjon, generalisert angstlidelse, sosial fobi, panikklidelse.	6,29
N06AX18		Reboxetin (8 mg)	Edronax	Selektiv noradrenalinreopptakshemmer	Depresjon.	0,06
N06AX21		Duloksetin (60 mg)	Cymbalta, Yentreve	Hemmer gjenopptaket av noradrenalin og serotonin	Depresjon, smerter ved perifer diabetisk neuropati, stressinkontinens	0,15

*DDD (definert daglig døgndose)

Fra 1985 til 2006 har salget av antidepressive legemidler nesten 7-doblet og i Norge bruker vi opp under 500 millioner kroner i året på antidepressive legemidler, figur 2 (13). Etter at SSRI kom på markedet, ser vi at salget av disse medikamentene ble langt større enn de tradisjonelle antidepressive legemidlene.



Figur 2. Salg av SSRI antidepressive legemidler og andre antidepressive legemidler i Norge i perioden 1990-2006. Mengde (y-aksen) er i DDD/1000 innbyggere per døgn. Kilde: Grossiststatistikken, avdeling for legemiddelepidemiologi, FHI

KLINISKE ENDEPUNKT

Depresjoner diagnostiseres i Norge ved hjelp av WHOs International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD-9 (eldre undersøkelser) eller ICD-10 kriterier (14). De fleste studier benytter imidlertid den amerikanske Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Eldre undersøkelser er utført etter DSM-III eller DSM-III-R og nyere undersøkelser benytter DSM-IV kriteriene (15). Disse diagnostiske instrumentene kategoriserer den depressive episoden som mild, moderat, alvorlig uten psykotiske symptomer eller alvorlig med psykotiske symptomer.

Depresjon kan i tillegg kvantifisere ved å bruke ulike kliniske skåringsinstrumenter for å måle depresjonsdybde og følge den kliniske utvikling. De vanligste i klinisk bruk er Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADSR) (16) og Hamilton depression ra-

ting scale (HAMD) (17). Disse er enkle å lære å raske og gjennomføre i daglig klinisk praksis, men ikke tilstrekkelige for diagnostikk av tilstanden.

MADRS innholder 10 spørsmål om de vanligste symptomer og tegn ved depresjon; synlig tristhet, opplevd tristhet, indre spenning, søvnproblemer, appetittap, konsentrasjonssvikt, initiativløshet, redusert følelsesmessig kapasitet, pessimistiske tanker og suicidalitet. Hvert spørsmål kan skåres fra 0 (ingen symptomer) til 6 (uttalte symptomer). I klinisk praksis vil en sumskåre på 20 eller mer være sikker indikasjon for antidepressiv behandling. En skåre mellom 16 og 20 vil være mulig indikasjon for behandling, men klinisk skjønn må brukes. En reduksjon i 50 % i skåre vil indikere sikker bedring, mens et fall i skår til under 7 regnes som remisjon. HAMD finnes i ulike varianter (17-, en 18- og en 21-spørsmål variant). HAMD-17 inneholder spørsmål om depressiv sinnsstemning, skyldfølelse, suicidalitet, 3 spørsmål om søvn, arbeid, psykomotorisk retardasjon, agitasjon, 2 spørsmål om angst, 4 spørsmål om somatisering, vekttap og innsikt i situasjonen. 18-spørsmålsvarianten inneholder dessuten ett spørsmål om døgnvariasjon og 21-spørsmålvarianten 2 spørsmål om psykotiske fenomener og ett om tvang. Denne skalaen vil være mer følsom overfor de somatiske sider ved depresjonen. F.eks. vil bedre søvn slå raskt ut. En skår på HAMD-17 på 18 eller mer regnes som sikker indikasjon for antidepressiv behandling. En reduksjon på 50 % i HAMD-17 skåre regnes som sikker bedring og en skår under 7 regnes også her som remisjon av den depressive episoden.

Clinical Global Impressions scale (CGI) (18) er et instrument som er i mindre vanlig klinisk bruk, men som brukes en del innefor forskning til å kvantifisere sykdomsgrad () og bedring () ved ulike psykiske lidelser CGI inneholder tre spørsmål om henholdsvis sykdommens alvorlighetsgrad (7 punkts skala fra normal (1) til veldig syk (7)), grad av bedring (7 punkts skala fra veldig mye bedret (1) til veldig mye verre (7)) og en effektivitetsindeks. De to første delene er mest i bruk. Instrumentet har relativt gode psykometriske egenskaper og er enkelt i bruk, er følsom for endringer, men krever betydelig erfaring for å skåres rett.

I denne rapporten vil vi gjennomgå studier som direkte sammenlikner en SSRI eller et annet nyere antidepressivt legemiddel med et annet for å behandle depresjon hos voksne polikliniske pasienter. Hensikten er å undersøke om det finnes forskningsmessig grunnlag for å velge det ene preparatet fremfor det andre.

Metode

Prosjektplanen for denne rapporten ble godkjent av Kunnskapssenterets ledergruppe. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge fikk mulighet til å gi tilbakemeldinger på prosjektplanen. Vi mottok ingen kommentarer til prosjektplanen.

Arbeidet med rapporten ble koordinert i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister innen psykiatri deltok.

IDENTIFISERING AV LITTERATUR

Prosjektgruppens arbeid tok utgangspunkt i en systematisk gjennomgang av publisert litteratur etter følgende inklusjonskriterier:

Populasjon: Personer ≥ 18 år med depresjon.

Intervensjon: Behandling med selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere anti depressive legemidler.
Preparatene rapporten omfatter er:

ATC gruppe
N06 AB:

- Fluoksetin
- Citalopram
- Paroxetin
- Sertralin
- Fluvoksamin
- Escitalopram

N06 AG:

- Moklobemid

N06 AX:

- Mianserin
- Mirtazapin

- Venlafaxin
- Reboxetin
- Duloksetin

Sammenlikning: Studier der minst to av preparatene blir sammenliknet med hverandre.

Endepunkt: Endepunktene er rapportert ved avslutningen av hver studie.
Responsrate: Definert som % deltakere med mer enn 50 % reduksjon av skår på en av depresjons symptom rating skalaene HAMD eller MADRS. Responsrate ble også rapportert som % deltakere med CGI-I skår på 1 eller 2.
Remisjonsrate: Definert som % deltakere med HAMD eller MADRS skår lavere enn en forhåndsbestemt verdi (verdien kan variere mellom studiene).
Totalt frafall
Frafall pga bivirkninger
Bivirkningsrate (% deltakere med > 1 bivirkning)

Studiedesign: Systematiske oversikter
Randomiserte kontrollerte dobbelt blinde studier

Språk: Engelsk og skandinavisk. Artikler på andre språk men med engelsk abstrakt.

I prosjektplanen til dette arbeidet står det at populasjonen skal inkludere pasienter med tvangslidelse, panikksyndrom, sosial angstlidelse/sosial fobi, generalisert angstlidelse, posttraumatisk stresslidelse og bulimi i tillegg til pasienter med depresjon. Arbeidet med å sammenfatte denne dokumentasjonen ble omfattende og vi har derfor avgrenset denne rapporten til å omhandle voksne pasienter med depresjon.

Vi ekskluderte studiene etter følgende kriterier:

- Studier med kortere enn 6 ukers varighet
- Studier med et deltakerfrafall på > 30 % i en eller flere av behandlingsgruppene
- Antall deltakere i studiene var < 40
- Studier som inkluderte inneliggende pasienter
- Studier der pasientene fikk litium eller en annen stemningsstabilisator i tillegg til aktuelt legemiddel. Benzodiazepiner og benzodiazepinliknende sovemedisiner ble godtatt.
- Studier med lav kvalitet etter kvalitetsvurdering ved sjekklister, vedlegg 3.

LITTERATURSØK

Vi utførte et systematisk litteratursøk i følgende databaser for å identifisere randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter:

- Medline (Ovid) 1966 – 2007 uke 1
- Embase (Ovid) 1980 – 2007 uke 1
- PsycINFO 1806 – 2007 uke 1
- Cochrane Library, Issue 1, 2007
- CRD (Center for reviews and Dissimination)

Søkene i Medline, Embase og PsychINFO ble utført 8. januar 2007. Søkene i Cochrane Library og CRD ble utført 26. mars 2007. Vi brukte søkefilter for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i Medline, Embase og Psychinfo. Søket ble utarbeidet av en bibliotekar etter diskusjon med prosjektgruppen. Søkestrategien er beskrevet i vedlegg 1.

Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke hadde identifisert ved vårt litteratursøk. Vi presiserte at vi kun ville benytte litteratur som var relevant i henhold til prosjektplanen. Aktuell litteratur måtte være publisert og offentlig tilgjengelig.

VURDERING AV RELEVANS

To personer ved Kunnskapssenteret gikk gjennom alle titler og abstrakt til referansene som ble funnet ved litteratursøket eller tilsendt fra legemiddelfirmaene. Studier som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon ble bestilt i fulltekst.

Vi gjennomgikk referansene i de systematiske oversiktene for å finne eventuelle RCT'er som ikke ble identifisert ved litteratursøket. Studier som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon ble bestilt i fulltekst.

Minst to personer i prosjektgruppen vurderte uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et eget skjema for relevansvurdering, vedlegg 2. Uenighet ble avklart ved felles diskusjon i prosjektgruppen.

VURDERING AV KVALITET

Minst to av medlemmene i prosjektgruppen vurderte kritisk alle studier som møtte inklusjonskriteriene med hensyn på metodisk kvalitet (studiekvalitet). Vi vurderte styrker og svakheter ved hver av de inkluderte studiene ved hjelp av sjekkliste for kvalitetsvurdering av randomiserte kontrollerte studier, vedlegg 3. Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav (se Håndbok for Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten, (19)).

Vi har vurdert kvaliteten til den samlede dokumentasjonen for hvert av endepunktene ved hjelp av GRADE (GRADE Working Group 2004). Vi beskriver ofte kvaliteten til den samlede dokumentasjonen slik:

- Høy kvalitet: Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene.
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem.
- Lav kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem.
- Svært lav kvalitet: Alle resultatene er veldig usikre.

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene ut fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi vurderer fire kriterier for hvert endepunkt i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene) og direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og endepunkt i de ulike studiene er i forhold til de personer, tiltak og endepunkt man egentlig er ute etter å studere). En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i vedlegg 9.

ANALYSERING AV DATA - EFFEKT OG SIKKERHET

Vi oppsummerte resultatene for de predefinerte endepunktene som et beskrivende sammendrag og i tabellform. Full dataekstraksjon er presentert i evidenstabeller, vedlegg 11.

Vi har presentert resultatene i det beskrivende sammendraget og data i evidenstabellene slik de er rapportert i hver enkelt artikkel. Oftest er disse resultatene basert på siste tilgjengelige observasjon fra antall deltakere som fikk behandling og ikke basert på antall deltakere som ble randomisert til behandling. For å vurdere den samlede dokumentasjonen i våre meta-analyser og i resultattabellene har vi valgt å rapportere resultatene basert på randomiserte deltakere (intensjon-til behandling (intetion-to-treat (ITT)) populasjonen.

Vi gjorde meta-analyser i RevMan 4.2. Analysene ble utført med metoden tilfeldige effekter (random effects). Vi gjorde analyser på utfallene respons (målt ved HAMD, MADRS eller CGI), remisjon (målt ved HAMD eller MADRS), frafall, frafall på grunn av bivirkninger og > én bivirkning. Definisjonen av respons og remisjon er noe variert i studiene. Dette er ytterligere utdypet i evidenstabellene, vedlegg 11.

Vi analyserte data basert på ITT populasjonen. Altså brukte vi det antall som ble randomisert, uavhengig av det antall som fullførte behandlingen. I de tilfeller der forfatterne av studiene har hevdet at ITT-populasjonen er mindre enn det opprinnelige antall randomiserte pasienter, har vi valgt å se bort fra forfatternes subjektive meninger.

Alle data hentet fra studiene er enten dikotome, eller dikotomiserte. Der det bare har vært oppgitt totalt antall randomiserte og en andel, har vi regnet oss fram til antall og lagt det inn i meta-analysene. I flere tilfeller stemmer ikke andelene i studiene med det

totale antall. I disse tilfellene har vi brukt det nærmeste mulige antall. Dette innebærer at vi antar at feilene baserer seg på regnefeil og ikke på uriktig rapportering.

Resultat

LITTERATURSØK

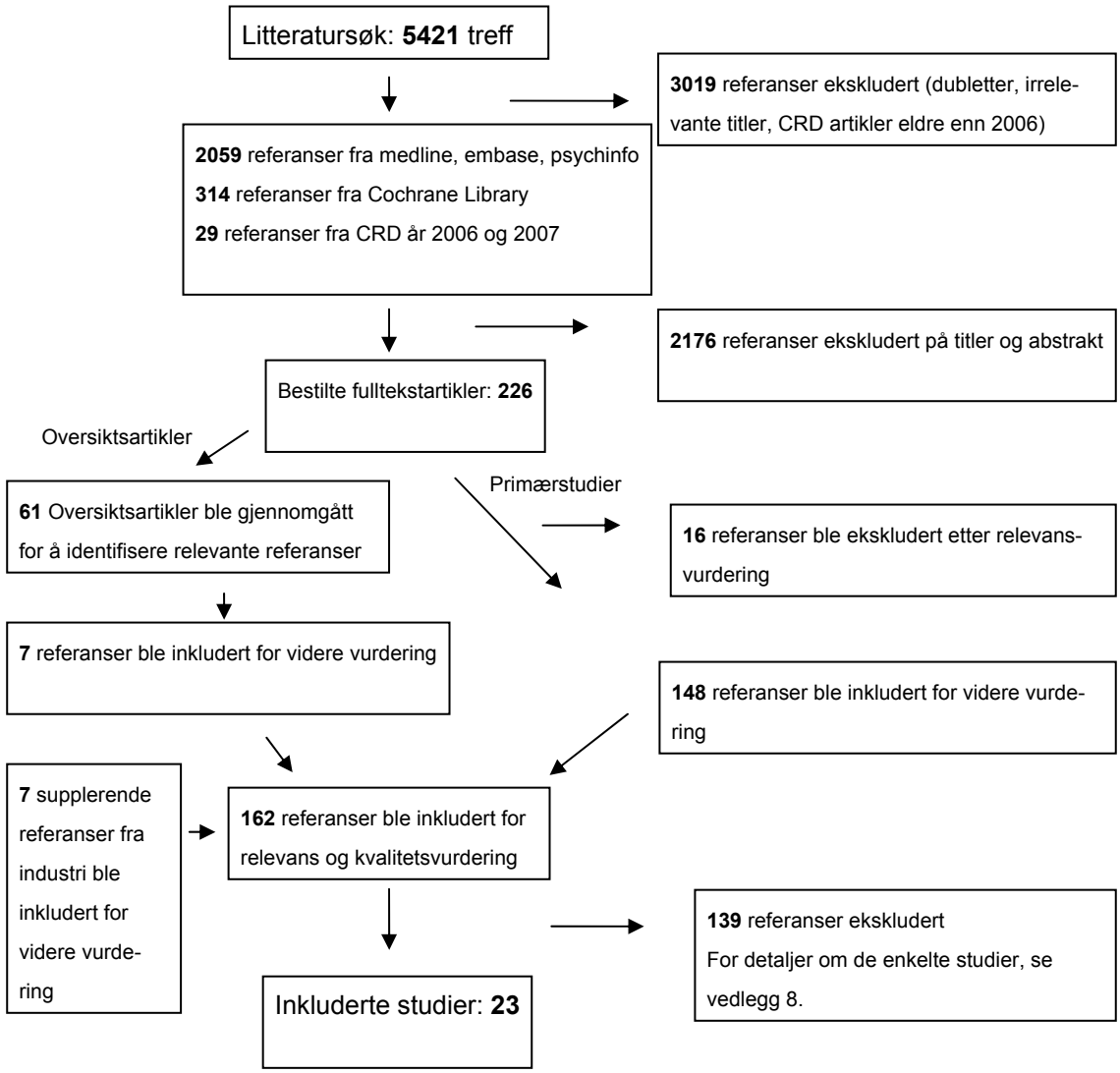
Litteratursøket i databasene Medline, Embase og Psychinfo ble utført i januar 2007 og søket i Cochrane Library og CRD databasene ble utført i mars 2007. Totalt identifiserte vi 5421 referanser, figur 3. 3019 av disse referansene ble ekskludert fordi de var dubletter eller irrelevante etter vurdering av titler. Videre ble 2176 referanser ekskludert etter vurdering av titler og abstrakt. Referanser fra 2006 og 2007 funnet ved søk i CRD databasene ble vurdert siden vi antar at eldre referanser ble fanget opp av søket i Cochrane Library. 226 av referansene ble bestilt i fulltekst og oversiktsartikler og primærstudier ble gjennomgått for seg. 155 referanser ble vurdert videre for relevans og kvalitet og 132 av disse ble ekskludert.

På bakgrunn av dokumentasjonen vi mottok fra legemiddelfirmaene bestilte vi 7 publikasjoner i fulltekst. Dette var supplerende litteratur som vi ikke hadde identifisert ved vårt litteratursøk. Ingen av disse artiklene ble inkludert i rapporten.

Vedlegg 8 viser en oversikt over de 139 publikasjonene som ble ekskludert etter relevans og kvalitetsvurdering og oppgir grunner for eksklusjon.

23 publikasjoner ble inkludert i rapporten.

Alle inkluderte publikasjoner er randomiserte kontrollerte dobbelt-blinde studier der et av de aktuelle legemidlene er sammenliknet med et annet for behandling av depresjon hos voksne.



Figur 3. Flytdiagram over identifisert litteratur

BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER

Studiene omhandler voksne polikliniske pasienter fra ≥18 år til 85 år med depresjon ("major depression") iht DSM kriterier (DSM= "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders") (15). Alle studiene rapporterte sammenliknbare demografiske og kliniske karakteristikker ved studiestart i de to intervensjonsgruppene. Det var imidlertid en studie med en noe høyere kvinneandel og noe høyere andel av pasienter som hadde hatt sin nåværende depresjon i mer enn 1 år i en av gruppene (20). Shelton et al hadde signifikant flere eldre i den ene gruppen (21).

Alle studiene hadde overvekt av kvinner, andelen kvinner var fra 54 % til 92 %.

Deltakerantallet i de inkluderte studiene (totalt antall randomiserte pasienter) varierte fra 87- 491. Ni av studiene hadde flere enn 300 pasienter.

Flertallet av studiene var utført i Europa (13 av 23). De resterende 10 var fordelt med 5 i USA, 2 i Syd-Amerika, 1 i Canada, 1 i Syd-Afrika og 1 i Tyrkia og Australia.

Elleve av studiene var publisert før 2000 og 12 fra 2000-2007. Tyve av 23 studier oppgir at de er sponset av industrien. De tre som ikke oppgir økonomisk støtte er alle de tre studiene for paroxetin vs fluoksetin. I studien av de Wilde et al. (22) er 1 av 6 forfattere fra industrien; og i studien til Gagiano (23) oppgis det at paroxetin ble levert fra SmithKline Beecham.

Studievarigheten var fra 6 til 24 uker. Det var 7 studier med 6 ukers varighet, 11 med 8 uker, 3 med 12 uker og 2 med 24 uker.

De enkelte studiene og resultatene fra disse er beskrevet i tabellene 3 til 26 og i evidenstabellene, vedlegg 11.

De 23 artiklene omhandler 12 ulike legemiddelsammenlikninger av 66 mulige, tabell 2. Av disse var det 4 sammenlikninger hvor det var ≥ 3 artikler per sammenlikningsgruppe. For de resterende 8 var det kun 1 artikkel per gruppe. Vi fant ingen studier som oppfylte våre inklusjonkriterier for mianserin, reboxetin og duloksetin.

Tabell 2 Legemidler som er direkte sammenliknet for effekt og sikkerhet

Legemiddel	Fluoksetin	Citalopram	Paroxetin	Sertralin	Fluvoksamin	Escitalopram	Moklobemid	Mianserin	Mirtazapin	Venlafaxin	Reboxetin	Duloksetin
Fluoksetin												
Citalopram	1											
Paroxetin	3											
Sertralin												
Fluvoksamin	1											
Escitalopram		4		1								
Moklobemid	1											
Mianserin												
Mirtazapin			1									
Venlafaxin	5	1	1	3		1						
Reboxetin												
Duloksetin												

Alle studiene som ble inkludert var dobbelt-blinde, randomiserte, kontrollerte studier hvor legemidlene ble sammenliknet i et parallellt design. Av de 23 artiklene som ble inkludert var det 6 med høy studiekvalitet (24-29). For de 17 andre (20-23;28;30-42) ble studiekvaliteten vurdert til å være middels. Alle de 17 studiene som ble vurdert til å ha middels kvalitet hadde mangelfull eller manglende beskrivelse av randomiseringsmetoden.

I denne rapporten har vi rapportert resultater for effekt, totalt frafall og sikkerhet målt ved studieslutt slik de er beskrevet i metodekapittelet. Alle studiene rapporterte responsrater og 18 av de 23 studiene rapporterte i tillegg remisjonsrater. Responsrater ble målt ved hjelp av skåringsverktøyene HAMD, MADRS og CGI og remisjonsrater ved hjelp av HAMD og MADRS. Respons målt ved HAMD varierte fra 45 % til 87 %, ved hjelp av MADRS fra 44 % til 93,2 % og ved hjelp av CGI fra 49 % til 93 % for alle studiearmene sett under ett. Tilsvarende varierte remisjon målt ved hjelp av HAMD fra 22 % til 73 % og ved hjelp av MADRS fra 19 % til 76 %.

Totalt frafall ble rapportert i alle studiene bortsett fra i Burke et al og Allard et al (30;32) hvor det kun ble oppgitt totalfrafall for begge armene samlet. Prosentandelen av pasientene som avbrøt før studieslutt for begge intervensjonsgruppene samlet varierte fra 6,8 % til 27,4 %.

Fjorten av de 23 artiklene rapporterte både frafall på grunn av bivirkninger og bivirkningsrate (% pasienter med mer enn én bivirkning). Syv studier rapporterte kun ett av de to sikkerhetsendepunktene. Dalery et al (34) rapporterte ingen sikkerhetsendepunkter. I studien til Allard et al (30) ble % frafall pga bivirkninger kun oppgitt for begge intervensjonsgruppene samlet og i Shelton et al (21) ble prosentandelen ikke oppgitt for frafall, og bivirkningsraten var ikke rapportert. Frafall på grunn av bivirkninger varierte fra 2 % til 21 % for alle studiearmene sett under ett. Tilsvarende varierte bivirkningsraten fra 4,9 % til 94 %.

Alle brukte doser av de ulike legemidlene er innenfor doseringsanvisningene i de norske preparatomtalene (43).

Presentasjon av reslutatene

Resultatene er oppsummert i teksten for hver sammenlikning og beskrevet i detalj i evidenstabeller, vedlegg 11. Vi har også vurdert dokumentasjonen for hvert endepunkt ved hjelp av GRADE. I denne vurderingen har vi rapportert resultatene basert på antall deltakere som ble randomisert til studiene (intetion-to-treat (ITT)) populasjonen. Disse resultatene er vist i tabeller. For respons og remisjon inngår endepunktene målt med HAMD og MADRS. En fullstendig GRADE profil for de ulike sammenlikningene er vist i vedlegg 10.

DOKUMENTASJON FOR VENLAFAXIN VERSUS FLUOKSETIN

Vi inkluderte 5 studier som sammenliknet venlafaxin versus fluoksetin (24;27;29;33;40), tabell 3.

Tabell 3 Inkluderte studier for sammenlikning av Venlafaxin (V) versus fluoksetin (F)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			V	F	
Tylee et al 1997 (29) Høy	N= 341, ≥18 år DSM-IV/ MADRS≥19	12	75	20	Responsrate: HAMD-21, MADRS, CGI. Remisjonsrate: MADRS≤6 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Costa e Silva 1998 (33) Middels	N= 382, 18-60 år DSM-III-R/ HAMD-21≥20	8	75-150	20-40	Responsrate CGI. Remisjonsrate: HAMD-17≤8. Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Alves et al 1999 (24) Høy	N= 87, 18-65 år DSM-IV/ HAMD-21≥20	12	75-150	20-40	Responsrate HAMD-21, MADRS, CGI Totalt frafall Frafall pga bivirkninger
Rudolph og Feiger 1999 (27) Høy	N= 301, ≥18 år DSM-IV/ HAMD-21≥20	8	75-225	20-60	Responsrate, HAMD-21, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD-21 ≤7. Totalt frafall Frafall pga bivirkninger
Nemeroff og Thase 2007 (40) Middels	N= 308, ≥18 år DSM-IV/ HAMD-21≥20	6	75-225	20-60	Responsrate: HAMD-21, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD-21≤8. Totalt frafall Frafall pga bivirkninger

N=antall randomiserte pasienter

Studiepopulasjon

Studiene inkluderte voksne pasienter med depresjon diagnostisert etter DSM-III og DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt vha HAMD-21 i 4 studier og MADRS i 1 studie. For MADRS var depresjonsskår ved studiestart ≥19, og der hvor HAMD-21 var brukt var det i alle de 4 studiene brukt en depresjonsskår på ≥20, tabell 3.

Pasientenes alder varierte fra 18 til 65 år. Antall deltakere i stuidene var fra 87 til 382. Fire av studiene randomiserte fler enn 300 pasienter, tabell 3.

Doseringsregimer

Tabell 3 viser en oversikt over de ulike dosene som er brukt i studiene. Venlafaxindosene varierte fra 75 mg til 225 mg daglig. En studie brukte 75 mg daglig (29). I 2 studier var

dosene 75 mg økende til 150 mg (24;33) og i 2 studier økende til 225 mg (27;40). Fluoksetindosene var fra 20 mg til 60 mg. En studie brukte 20 mg daglig (29). I 2 studier var dosene 20 mg økende til 40 mg (24;33) og i 2 studier økende til 60 mg (27;40).

Studievarighet

Studievarigheten i de 5 studiene var fra 6-12 uker, hhv 2 med 12 ukers varighet, 2 med 8 ukers varighet og 1 med 6 ukers varighet, tabell 3.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for tre av studiene og middels for to av studiene, tabell 3.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR VENLAFAXIN VERSUS FLUOKSETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudiene er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11. Resultatene er oppsummert i teksten nedenfor og en samlet oversikt er vist i tabell 4.

Responsrate

Responsraten målt med HAMD-21 varierte fra 53 til 87 % i venlafaxingruppene og 45 til 86 % i fluoksetin gruppene. Responsraten målt ved MADRS ved studieslutt varierte fra 52 til 89 % i venlafaxingruppene og 44 til 90 % i fluoksetin gruppene. Responsraten målt ved CGI ved studieslutt varierte fra 61 til 89 % i venlafaxingruppene og 53 til 93 % i fluoksetin gruppene. Vi gjorde meta-analyser på responsrate målt med HAMD-21, MADRS eller CGI, og fant ingen signifikante forskjeller, hhv p=0,98; 0,62 og 0,94 for CGI, HAMD og MADRS, vedlegg 4.

Remisjonsrate

Remisjonsraten målt med HAMD-17 ≤8 var 60 % i venlafaxingruppen og 60 % i fluoksetingruppen. Remisjonsraten målt med HAMD-21 ≤7 var 37 % i venlafaxingruppen og 22 % i fluoksetingruppen. Denne forskjellen ble rapportert til å være statistisk signifikant (p<0,05). Remisjonsraten målt med HAMD-21 ≤8 var 32 % i venlafaxingruppen og 32 % i fluoksetingruppen. Målt med MADRS≤6 var remisjonsraten 35 % i venlafaxingruppen og 34 % i fluoksetingruppen.

Vi gjorde meta-analyse på remisjonsresultatene for de tre studiene som brukte endepunktet HAMD (27;33;44) og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0,43), vedlegg 4. I meta-analysen skilte vi ikke mellom HAMD-17 og HAMD-21.

Analysen av remisjonsrate målt med MADRS (som ble rapportert av Tylee et al (29)), viste heller ikke noen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0,76), vedlegg 4.

Totalt frafall

Prosentandelen av pasienter som avbrøt før studieslutt varierte fra 14,8 % til 27 % i venlafaxingruppene og fra 9,7 % til 28 % i fluoksetingruppene. Vi gjorde meta-analyse for

total frafall med alle 5 studiene og fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,63), vedlegg 4.

Frafall på grunn av bivirkninger

Prosentandelen av pasienter som avbrøt før studieslutt pga bivirkninger varierte fra 6 til til 21 % i venlafaxingruppene og fra 2 til 14 % i fluoksetingruppene. Vi utførte meta-analyse av alle 5 studiene og fant en signifikant (p=0,03) høyere prosentandel av pasienter som avbrøt pga bivirkninger i venlafaxingruppen sammenliknet med fluoksetingruppen, vedlegg 4.

Bivirkningsrate

Bivirkningsraten varierte fra 69 til 81 % i venlafaxingruppene og 65 til 72 % i fluoksetingruppene. Vi utførte meta-analyse av disse studiene og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene, vedlegg 4.

Samlet vurdering av effekt og sikkerhet for venlafaxin versus fluoksetin

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom venlafaxin og fluoksetin bortsett fra for endepunktet frafall på grunn av bivirkninger som er i favør av fluoksetin, tabell 4. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for endepunktet frafall og middels kvalitet for de andre endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10a.

Tabell 4 Venlafaxin versus fluoksetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Fluoksetin n/N (%)	I favør av	Venlafaxin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	837 (4)	252/424 (59 %)	↔	251/413 (61 %)	1.08 (0.81 til 1.43)	Middels
Responsrate MADRS	837 (4)	262/424 (62 %)	↔	252/413 (61 %)	0.99 (0.72 til 1.35)	Middels
Remisjonsrate HAMD	789 (3)	167/391 (43 %)	↔	184/398 (46 %)	1.17 (0.79 til 1.72)	Middels
Remisjonsrate MADRS	341 (1)	58/170 (34 %)	↔	61/171 (36 %)	1.07 (0.69 til 1.67)	Lav
Totalt Frafall	1221 (5)	121/610 (20 %)	↔	128/611 (21 %)	0.92 (0.64 til 1.31)	Middels
Frafall pga bivirkninger	1219 (5)	48/610 (8 %)	←	71/609 (12 %)	0.64 (0.43 til 0.95)	Middels
Bivirkningsrate	723 (2)	243/356 (68 %)	↔	274/367 (75 %)	0.72 (0.52 til 1.00)	Middels

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR ESCITALOPRAM VERSUS CITALOPRAM

Vi inkluderte 4 studier som sammenliknet escitalaopram versus citalopram (25;26;32;36), tabell 5.

Tabell 5 Inkluderte studier for sammenlikning av Escitalopram (E) versus citalopram (C)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			E	C	
Burke et al 2002 (32) Middels	N= 491, 18 -65 år DSM-IV/ MADRS≥22 og ≥2 på item 1 i HAMD	8	10 og 20**	40	Responsrate: MADRS Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Lepola et al 2003 (36) Middels	N= 471, 18-65 år DSM-IV/ MADRS≥22 og ≤40	8	10-20	20-40	Responsrate: MADRS Remisjonsrate: MADRS<12 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Colonna et al 2005 (25) Høy	N= 357, 18-65 år DSM-IV/ MADRS≥22 og <40	24	10	20	Responsrate: MADRS Remisjonsrate: MADRS≤12 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Moore et al 2005 (26) Høy	N= 294, 18-65 år DSM-IV/ MADRS≥30	8	20	40	Responsrate: MADRS Remisjonsrate: MADRS≤12 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningrate

N=antall randomiserte pasienter

** To escitalopram grupper: 10 mg/dag (n=118) og 20 mg/dag (n=123).

Studiepopulasjon

Studiene inkluderte voksne pasienter med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ved studiestart var i tre av studiene MADRS skår ≥22. Moore et al (26) brukte MADRS≥30 hvilket vil si en sterkere depresjonsgrad (dette var den eneste studien med så høy baselineskår). Burke et al (32), Lepola et al (36) og Colonna et al (25) hadde også HAMD krav ved baseline, tabell 5.

Pasientenes alder varierte fra 18 til 65 år. Antall deltakere i studiene var fra 294 til 491.

Doseringsregimer

Tabell 5 viser en oversikt over de ulike dosene som er brukt i studiene. Escitalopramdosene varierte fra 10 mg-20 mg. Tre av studiene hadde fast dose. I studien av Lepola et al (36) kunne dosen økes fra 10 til 20 mg etter 4 uker (8 ukers studie).
Citalopramdosene varierte fra 20 mg til 40 mg. Tre av studiene hadde fast dose. I studien av Lepola et al (36) kunne dosen økes fra 20 til 40 etter 4 uker (8 ukers studie).

Studievarighet

Tre av studiene hadde 8 ukers varighet og 1 studie hadde 24 ukers varighet, tabell 5.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten ble vurdert til å være høy for to av studiene og middels for to av studiene, tabell 5. Studiene av middels kvalitet hadde ikke gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR ESCITALOPRAM VERSUS CITALOPRAM

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudiene er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11. Resultatene er oppsummert i teksten nedenfor og en samlet oversikt er vist i tabell 6.

3 av studiene gikk over 8 uker, mens Colonna et al (25) hadde 24 ukers varighet.

Responsrate

De fire studiene målte respons ved MADRS. Ved studieslutt varierte responsraten fra 50 til 80 % i esitalopramgruppene og 46 til 78 % i citalopramgruppene. Vi gjorde en meta-analyse studiene og fant en signifikant høyere respons i escitalopramgruppen sammenliknet med citalopramgruppen (p=0,02), vedlegg 5.

Remisjonsrate

Ved studieslutt varierte remisjonsraten fra 52 til 76 % i escitalopramgruppene og 43 til 71 % i citalporamgruppene. Vi gjorde en meta-analyse på disse 3 studiene og fant en signifikant høyere respons i escitalopramgruppen sammenliknet med citalopramgruppen (p=0,008), vedlegg 5.

Totalt frafall

Totalt frafall i escitalopramgruppene er fra 4,3 % til 24 % og i citalopramgruppene fra 5,0 % til 24 %. Vi gjorde en meta-analyse for totalt frafall på 3 av studiene og fant et signifikant høyere frafall i citalopramgruppen (p=0,002), vedlegg 5.

Frafall på grunn av bivirkninger

Prosentandelen av pasienter som avbrøt før studieslutt pga bivirkninger var rapportert i alle 4 studiene og varierte fra 3 til 10 % i escitalopramgruppene og 4 til 10 % i citalopramgruppene. Vi gjorde en meta-analyse og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0.10), vedlegg 5.

Bivirkningsrate

Bivirkningsraten varierte fra 15 til 86 % i escitalopramgruppene og 16 til 86 % i citalopramgruppene. Vi gjorde en meta-analyse på de 4 studiene og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0,22), vedlegg 5.

Samlet vurdering av effekt og sikkerhet for escitalporam versus citalopram

Resultatene viser signifikante forskjeller i favør av escitalopram for alle endepunkt bortsett fra for frafall på grunn av bivirkninger og for bivirkningraten, tabell 6. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste middels kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10b.

Tabell 6 Resultater ved studieslutt for escitalopram versus citalopram

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Escitalopram n/N (%)	I favør av	Citalopram n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate MADRS	1332 (4)	458/713 (64 %)	←	364/619 (59 %)	0.70 (0.52 til 0.94)	Middels
Remisjonsrate MADRS	966 (3)	281/472 (60 %)	←	253/494 (51 %)	0.70 (0.54 til 0.91)	Middels
Totalt Frafall	966 (3)	36/472 (7 %)	←	69/494 (14 %)	0.50 (0.33 til 0.77)	Middels
Frafall pga bivirkninger	1398 (4)	36/713 (5 %)	↔	42/619 (7 %)	0.67 (0.42 til 1.09)	Middels
Bivirkningsrate	1332 (4)	431/713 (60 %)	↔	362/619 (59 %)	0.86 (0.63 til 1.15)*	Middels

*Simpsons paradoks

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR PAROXETIN VERSUS FLUOKSETIN

Vi inkluderte 3 studier som sammenliknet paroxetin versus fluoksetin (20;22;23), tabell 7.

Tabell 7 Inkluderte studier for sammenlikning av Paroxetin (P) versus Fluoksetin (F)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			P	F	
de Wilde et al 1993 (22) Middels	N= 100 18 -65 år DSM-III/ HAMD-21≥18	6	20-40	20-60	Responsrate: HAMD-21, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD≤14, MADRS ≤12: Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Gagiano 1993 (23) Middels	N= 104, 18-65 år DSM-III-R/ HAMD-21≥18	6	20-40	20-60	Responsrate: HAMD-21, CGI Remisjonsrate: HAMD≤14 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate
Ontiveros og Garcia-Barriga 1997 (20) Middels	N= 122, 18-75 år DSM-III-R/ HAMD-21≥18	6	20	20	Responsrate: HAMD-21, CGI Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studiepopulasjon

Studiene inkluderte voksne pasienter med depresjon diagnostisert etter DSM-III kriteriene. Depresjonsgrad ved studiestart var i alle 3 studiene HAMD-21≥18. Pasientenes alder varierte fra 18-75 år. Antall deltakere i studiene var fra 100 til 122., tabell 7.

Doseringsregimer brukt i paroxetin-versus fluoksetinstudiene

Tabell 7 viser en oversikt over de ulike dosene som er brukt i studiene. Paroxetindosene var fra 20 til 40 mg daglig. To av studiene hadde doseøkning fra uke 2 (22;23). En studie hadde fast dose på 20 mg (20). Fluoksetindosene var fra 20 til 60 mg. To av studiene hadde doseøkning fra uke 2 (22;23). En studie hadde fast dose på 20 mg (20).

Studievarighet

Alle de 3 studiene hadde 6 ukers varighet, tabell 7.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels for alle studiene, tabell 7.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR PAROXETIN VERSUS FLUOKSETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudiene er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11. Resultatene er oppsummert i teksten nedenfor og en samlet oversikt er vist i tabell 8.

Responsrate

Responsraten målt med HAMD-21 varierte fra 68 til 71 % i paroxetin gruppene og 63 til 67 % i fluoksetingruppene. Responsraten målt med MADRS var 65 % i paroxetingruppen og 61 % i fluoksteingruppen. Responsraten målt med CGI varierte fra 60 til 65 % i paroxetingruppene og var 61 % i fluoksetingruppene. Vi gjorde meta-analyser av de tre studiene med hensyn på respons målt ved HAMD-21 og 2 av studiene målt ved CGI som endepunkt. Analysene viste ingen signifikante forskjeller mellom paroxetin- og fluoksetingruppene (p hhv =0,54 og 0,51), vedlegg 6.

Remisjonsrate

Remisjonsraten målt med HAMD varierte fra 68 til 73 % i paroxetingruppene og 61 til 73 % i fluoksetingruppene. Remisjonsraten målt med MADRS var 60 % i paroxetingruppen og 46 % i fluoksetingruppen. Meta-analysen av de to studiene med hensyn på remisjonsrate med HAMD som endepunkt viste ingen signifikant forskjell mellom paroxetin- og fluoksetingruppene (p=0,94), vedlegg 6. Analysen av remisjonsraten målt med MADRS viste heller ingen signifikant forskjell, vedlegg 6.

Totalt frafall

Totalt frafall i paroxetingruppene var fra 11,7 % til 16,2 % og i fluoksetingruppene fra 14,8 % til 22 % i de tre studiene. Meta-analyse for total frafall for de tre studiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,92), vedlegg 6.

Frafall på grunn av bivirkninger

Prosentandelen av pasienter som avbrøt før studieslutt pga bivirkninger var fra 5,4 % yil 7 % i paroxetingruppene og fra 7 % til 9,8 % i fluoksetingruppene. Meta-analyse for de tre studiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,53), vedlegg 6.

Bivirkningsrate

Bivirkningsraten var fra 11,7 % til 96 % i paroxetingruppene og fra 4,9 % til 87 % i fluoksetingruppene. Meta-analyse for de tre studiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,86), vedlegg 6.

Samlet vurdering av effekt og sikkerhet for paroxetin versus fluoksetin

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom paroxetin og fluoksetin for noen av endepunktene, tabell 8. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene bortsett fra for bivirkningsraten der kvaliteten var veldig lav. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10c.

Tabell 8 Resultater ved studieslutt for paroxetin versus fluoksetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Fluoksetin n/N (%)	I favør av	Paroxetin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	310 (3)	94/156 (60 %)	⟷	98/154 (64 %)	1.16 (0.73 til 1.84)	Lav
Responsrate MADRS	99 (1)	25/50 (50 %)	⟷	24/49 (49 %)	0.96 (0.44 til 2.11)	Lav
Remisjonsrate HAMD	189 (2)	57/95 (60 %)	⟷	57/94 (61 %)	1.02 (0.56 til 2.96)	Lav
Remisjonsrate MADRS	99 (1)	19/50 (38 %)	⟷	22/49 (45 %)	1.33 (0.60 til 2.96)	Lav
Totalt Frafall	310 (3)	22/156 (14 %)	⟷	21/154 (14 %)	1.04 (0.48 til 2.24)	Lav
Frafall pga bivirkninger	310 (3)	12/156 (8 %)	⟷	9/154 (6 %)	1.33 (0.54 til 3.29)	Lav
Bivirkningsrate	310 (3)	100/156 (64 %)	⟷	99/154 (64 %)	0.92 (0.39 til 2.16)	Veldig lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR SERTRALIN VERSUS VENLAFAXIN

Vi inkluderte 3 studier som sammenliknet sertralin vs venlafaxin (21;28;38), tabell 9.

Tabell 9 Inkluderte studier for sammenlikning av sertralin (S) versus venlafaxin (V)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			S	V	
Mehtonen et al 2000 (38) Middels	N= 147 18 -65 år DSM-IV/ HAMD-21≥18	8	50-100	75-150	Responsrate: HAMD-21, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD-21≤10 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger
Sir et al 2005 (28;38) Høy	N= 163 ≥18 DSM-IV/ HAMD–17≥18, og HAMD-17 item 1 ≥2	8	50-150	75-225	Responsrate: HAMD-17, CGI Remisjonsrate: HAMD-17≤7 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger
Shelton et al 2006 (21;38) Middels	N= 160 ≥18 DSM-IV/ HAMD–17≥18, og HAMD-17 item 1 ≥2	8	50-150	75-225	Responsrate: HAMD-17, CGI Remisjonsrate: HAMD-17≤7 Totalt frafall

N=antall randomiserte pasienter

Studiepopulasjon

Studiene inkluderte voksne pasienter med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med HAM-17 i to av studiene og HAMD-21 i en studie. Depresjonsgrad ved studiestart var HAMD≥18 i alle tre studiene, tabell 9.

Pasientenes alder varierte fra 18 til 65 år i en studie, men to av studiene viser kun ≥18 år. Antall deltakere i studiene var fra 147 til 163, tabell 9.

Doseringsregimer brukt i sertralin- versus venlafaxinstudiene

Tabell 9 viser en oversikt over de ulike dosene som er brukt i studiene. Sertralindosen var fra 50 mg til 150 mg i to av studiene og fra 50 mg-100 mg i en studie. Venlafaxindosen var fra 75 mg til 225 mg i to av studiene. I studien av Mehtonen et al (38) var det doseøkning fra dag 15, Sir et al (28) oppgav ikke tidspunkt for doseøkning og i Shelton et al (21) var det og fleksibel dosering.

Studievarighet

Alle de 3 studiene hadde 8 ukers varighet, tabell 9.

Studiekvalitet
Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels for to av studiene. Studienkvaliteten av Sir et al ble vurdert til å være høy, tabell 9.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR SERTRALIN VERSUS VENLAFAXIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudiene er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11. Resultatene er oppsummert i teksten nedenfor og en samlet oversikt er vist i tabell 10.

Responsrate

Responsraten målt med HAMD varierte fra 55 til 71 % i sertralingruppene og 65 til 83 % i venlafaxingruppene. Mehtonen et al (38) rapporterte signifikant høyere respons (målt ved HAMD-21) i venlafaxingruppen enn i sertralingruppen (p=0,05). De to andre studiene rapporterte ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i responsrate. Vi gjorde en meta-analyse av de tre studiene mhp respons målt ved HAMD og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0,39), vedlegg 7.

Responsraten målt med MADRS i Mehtonen et al (38) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene, data er ikke vist. To av studiene (Sir et al (28); Shelton et al (21)) målte respons ved CGI og rapporterte ingen forskjell mellom gruppene. Responsraten målt med CGI varierte fra 61 til 73 % i sertralingruppene og 69 til 75 % i venlafaxingruppene. Vi gjorde en meta-analyse av de 2 studiene mhp responsrate målt ved CGI og fant ingen signifikant forskjell mellom gruppene (p=0,79), vedlegg 7.

Remisjonsrate

Remisjonsraten varierte mellom 38 og 59 % for sertralin og 49 og 68 % for venlafaxin.. Mehtonen et al (38) rapporterte signifikant høyere remisjon (definert som HAMD-21≤10) i venlafaxingruppen enn i sertralingruppen (p=0,008). De to andre studiene fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i remisjonsrater. Vår meta-analyse av de tre studiene mhp remisjon ved HAMD viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,44), vedlegg 7.

Totalt frafall

Prosentandel av pasientene som avbrøt studien før studieslutt var fra 16,5 % til 23 % i sertralingruppene og fra 14 % til 29,8 % i venlafaxingruppene. Vår meta-analyse for total frafall for de tre studiene viste ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (p=0,69), vedlegg 7.

Frafall på grunn av bivirkninger

Prosentandelen av pasienter som avbrøt før studieslutt pga bivirkninger var fra 3,8 % til 7 % i sertralingruppene og fra 6,0 % til 16 % i venlafaxingruppene. Meta-analysen viste ingen signifikant forskjell i frafall pga bivirkninger i venlafaxingruppen sammenliknet med sertralingrupen (p=0,05), vedlegg 7.

Bivirkningsraten var ikke rapportert i noen av studiene.

Samlet vurdering av effekt og sikkerhet for sertraline versus venlafaxine

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom sertraline og venlafaxine for noen av endepunktene, tabell 10. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for endepunktene remisjon målt med HAMD og totalt frafall og middels for respons målt med HAMD og frafall pga bivirkninger. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10d.

Tabell 10 Resultater ved studieslutt venlafaxine versus sertralin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Sertralin n/N (%)	I favør av	Venlafaxin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	470 (3)	142/233 (61 %)	⟷	154/237 (65 %)	1.18 (0.81 til 1.72)	Middels
Remisjonsrate HAMD	470 (3)	105/233 (45 %)	⟷	120/237 (51 %)	1.25 (0.70 til 2.24)	Lav
Totalt Frafall	470 (3)	44/233 (19 %)	⟷	52/237 (22 %)	0.85 (0.38 til 1.88)	Lav
Frafall pga bivirkninger	470 (3)	9/233 (4 %)	⟷	20/237 (8 %)	0.44 (0.19 til 1.00)	Middels

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR CITALOPRAM VERSUS FLUOKSETIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet citalopram versus fluoksetin (41), tabell 11.

Tabell 11 Inkludert studie for sammenlikning av citalopram (C) versus fluoksetin (F)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			C	F	
Patris et al 1996 (41) Middels	N= 357 21 -73 år DSM-III-R/ MADRS>22	8	20	20	Responsrate: MADRS Remisjonsrate: MADRS≤12 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (21-73 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-III-R kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med MADRS og var over 22 ved studiestart. 357 pasienter ble randomisert. Citalopram og fluoksetin ble gitt som 20 mg/dag. Studien varte i 8 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR CITALOPRAM VERSUS FLUOKSETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabell, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom citalopram og fluoksetin for noen av endepunktene, tabell 12. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10e.

Tabell 12 Resultater ved studieslutt for citalopram versus fluoksetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Fluoksetin n/N (%)	I favør av	Citalopram n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate MADRS	1 (357)	122/184 (66 %)	⟷	119/173 (69 %)	1.12 (0.72 til 1.75)	Lav
Remisjonsrate MADRS	1 (357)	109/184 (59 %)	⟷	115/173 (67 %)	1.36 (0.89 til 2.10)	Lav
Totalt Frafall	1 (357)	19/184 (10 %)	⟷	21/173 (12 %)	0.83 (0.43 til 1.61)	Lav
Frafall pga bivirkninger	1 (357)	4/184 (2 %)	⟷	10/173 (6 %)	0.36 (0.11 til 1.18)	Lav
Bivirkningsrate	1 (357)	96/184 (52 %)	⟷	87/173 (50 %)	1.08 (0.71 til 1.63)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR ESCITALOPRAM VERSUS SERTRALIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet escitalopram versus sertralin (42), tabell 13.

Tabell 13 Inkludert studie for sammenlikning av escitalopram (E) versus sertralin (S)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			E	S	
Ventura et al 2007 (42) Middels	N= 215 18-80 år DSM-IV/ MADRS≥22	8	10	50-200	Responsrate: HAMD-24, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD-17≤7, MADRS≤10 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (18-80 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med MADRS og var over 22 ved studiestart. 215 pasienter ble randomisert. Escitalopram ble gitt som 10 mg/dag og sertralin ble gitt som 50-200 mg/dag. Studien varte i 8 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR ESCITALOPRAM VERSUS SERTRALIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom escitalopram og sertralin for noen av endepunktene, tabell 14. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10f.

Tabell 14 Resultater ved studieslutt for escitalopram versus sertralin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Escitalopram n/N (%)	I favør av	Sertralin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	215 (1)	75/107 (70 %)	⟷	74/108 (69 %)	0.93 (0.52 til 1.66)	Lav
Responsrate MADRS	215 (1)	78/107 (73 %)	⟷	75/108 (69 %)	0.84 (0.47 til 1.53)	Lav
Remisjonsrate HAMD	215 (1)	51/107 (48 %)	⟷	57/108 (53 %)	1.23 (0.72 til 2.10)	Lav
Remisjon MADRS	215 (1)	60/107 (56 %)	⟷	62/108 (57 %)	1.06 (0.62 til 1.81)	Lav
Totalt Frafall	215 (1)	16/107 (15 %)	⟷	15/108 (14 %)	1.09 (0.51 til 2.33)	Lav
Frafall pga bivirkninger	215 (1)	2/107 (2 %)	⟷	4/108 (4 %)	0.50 (0.09 til 2.76)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR ESCITALOPRAM VERSUS VENLAFAXIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet escitalopram versus venlafaxin (39), tabell 15.

Tabell 15 Inkludert studie for sammenlikning av escitalopram (E) versus venlafaxin (V)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			E	V	
Montgomery et al 2004 (39) Middels	N= 293 18-85 år DSM-IV/ MADRS≥18	8	10-20	75-150	Responsrate: MADRS Remisjonsrate: MADRS≤12 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (18-85 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med MADRS og var over 18 ved studiestart. 293 pasienter ble randomisert. Escitalopram ble gitt som 10-20 mg/dag og venlafaxin ble gitt som 75-150 mg/dag. Studien varte i 8 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR ESCITALOPRAM VERSUS VENLAFAXIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom escitalopram og venlafaxin for noen av endepunktene, tabell 16. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10g.

Tabell 16 Resultater ved studieslutt for escitalopram versus venlafaxin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Escitalopram n/N (%)	I favør av	Venlafaxin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate MADRS	293 (1)	113/148 (76 %)	⟷	113/145 (78 %)	1.09 (0.63 til 1.89)	Lav
Remisjonsrate MADRS	293 (1)	102/148 (69 %)	⟷	99/145 (68 %)	0.92 (0.59 til 1.59)	Lav
Totalt Frafall	293 (1)	21/148 (14 %)	⟷	19/145 (13 %)	1.10 (0.56 til 2.14)	Lav
Frafall pga bivirkninger	293 (1)	11/148 (7 %)	⟷	16/145 (11 %)	0.65 (0.29 til 1.45)	Lav
Bivirkningsrate	293 (1)	98/148 (66 %)	⟷	101/145 (70 %)	0.85 (0.52 to 1.40)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR FLUVOKSAMIN VERSUS FLUOKSETIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet fluvoksamin versus fluoksetin (34), tabell 17.

Tabell 17 Inkludert studie for sammenlikning av fluvoksamin (FLV) versus fluoksetin (FLO)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			FLV	FLO	
Dalery et al 2003 (34) Middels	N= 184 18-70 år DSM-III-R, HAMD-17≥17	6	100	20	Responsrate: HAMD-17 Totalt frafall

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (18-70 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-III-R kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med HAMD-17 og var over 17 ved studiestart. 184 pasienter ble randomisert. Fluvoksamin ble gitt som 100 mg/dag og fluoksetin ble gitt som 20 mg/dag. Studien varte i 6 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR FLUVOKSAMIN VERSUS FLUOKSETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabeller, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom fluvoksamin og fluoksetin for noen av endepunktene, tabell 18. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10h.

Tabell 18 Resultater ved studieslutt for fluvoksamin versus fluoksetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Fluvoksamin n/N (%)	I favør av	Fluoksetin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	184 (1)	52/90 (58 %)	⟷	55/94 (59 %)	1.03 (0.57 til 1.85)	Lav
Totalt Frafall	184 (1)	15/90 (17 %)	⟷	10/94 (11 %)	1.68 (0.71 til 3.96)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR MIRTAZAPIN VERSUS PAROXETIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet mirtazapin versus paroxetin (31), tabell 19.

Tabell 19 Inkludert studie for sammenlikning av mirtazapin (M) versus paroxetin (P)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			M	P	
Benkert et al 2000 (31) Middels	N= 275 18-70 år DSM-IV/ HAMD-17≥18	6	15-45	20-40	Responsrate: HAMD-17, CGI Remisjonsrate: HAMD-17≤7 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (18-70 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med HAMD-17 og var over 18 ved studiestart. 275 pasienter ble randomisert. Mirtazapin ble gitt som 15-45 mg/dag og paroxetin ble gitt som 20-40 mg/dag. Studien varte i 6 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR MIRTAZAPIN VERSUS PAROXETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabell, vedlegg 11.

Resultatene viser signifikant høyere remisjon i mirtazapingruppen sammenliknet med paroxetingruppen. For de andre endepunktene ble det ikke funnet signifikante forskjeller tabell 20. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10i.

Tabell 20 Resultater ved studieslutt for mirtazapin versus paroxetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Mirtazapin n/N (%)	I favør av	Paroxetin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	275 (1)	74/139 (53 %)	⟷	66/136 (49 %)	0.83 (0.52 til 1.33)	Lav
Remisjonsrate HAMD	275 (1)	52/139 (37 %)	←	28/136 (21 %)	0.43 (0.25 til 0.74)	Lav
Totalt Frafall	275 (1)	28/139 (20 %)	⟷	30/136 (22 %)	0.89 (0.50 til 1.59)	Lav
Frafall pga bivirkninger	275 (1)	11/139 (8 %)	⟷	9/136 (7 %)	1.21 (0.49 til 3.03)	Lav
Bivirkningsrate	275 (1)	86/139 (62 %)	⟷	78/136 (57 %)	1.21 (0.74 til 1.95)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR MOKLOBEMID VERSUS FLUOKSETIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet moklobemid versus fluoksetin (35), tabell 21.

Tabell 21 Inkludert studie for sammenlikning av moklobemid (M) versus fluoksetin (F)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			M	F	
Lapierre et al 1997 (35) Middels	N= 128 18-54 år DSM-III-R/ HAMD-17≥18	6	200-600	20-40	Responsrate: HAMD-17 Totalt frafall Frafall pga bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (18-54 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-III-R kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med HAMD-17 og var over 18 ved studiestart. 128 pasienter ble randomisert. Moklobemid ble gitt som 200-600 mg/dag og fluoksetin ble gitt som 20-40 mg/dag. Studien varte i 6 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR MOKLOBEMID VERSUS FLUOKSETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabell, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom moklobemid og fluoksetin for noen av endepunktene, tabell 22. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10j.

Tabell 22 Resultater ved studieslutt for moklobemid versus fluoksetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Moklobemid n/N (%)	I favør av	Fluoksetin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	130 (1)	33/66 (50 %)	⟷	33/62 (53 %)	1.14 (0.57 til 2.28)	Lav
Totalt Frafall	130 (1)	12/66 (18 %)	⟷	8/62 (13 %)	1.5 (0.57 til 3.96)	Lav
Frafall pga bivirkninger	130 (1)	4/66 (6 %)	⟷	4/62 (7 %)	0.94 (0.22 til 3.91)	Lav
Bivirkningsrate	130 (1)	58/66 (88 %)	⟷	58/62 (94 %)	0.50 (0.14 til 1.75)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR VENLAFAXIN VERSUS CITALOPRAM

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet venlafaxin versus citalopram (30), tabell 23.

Tabell 23 Inkludert studie for sammenlikning av venlafaxin (V) versus citalopram (C)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			V	C	
Allard et al 2004 (30) Middels	N= 151 ≥6 5 år DSM-IV/MADRS ≥20	24	37.5-150	10-30	Responsrate: MADRS, CGI Remisjonsrate: MADRS <10 i minst 2 påfølgende mnd og skåring <2/symptom på MADRS Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte eldre pasienter (≥6 5 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med MADRS og var over 20 ved studiestart. 151 pasienter ble randomisert. Venlafaxin ble gitt som 37.5-150 mg/dag og citalopram ble gitt som 10-30 mg/dag. Studien varte i 24 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR VENLAFAXIN VERSUS CITALOPRAM

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabell, vedlegg 11.

Resultatene viser signifikant lavere bivirkningsrate i citalopramgruppen sammenliknet med venlafaxingruppen. For de andre endepunktene ble det ikke funnet signifikante forskjeller, tabell 24. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10k.

Tabell 24 Resultater ved studieslutt for venlafaxin versus Citalopram

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Venlafaxin n/N (%)	I favør av	Citalopram n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate MADRS	151 (1)	68/76 (90 %)	⟷	70/75 (93 %)	1.65 (0.51 til 5.29)	Lav
Remisjonsrate MADRS	151 (1)	14/76 (18 %)	⟷	17/75 (23 %)	1.30 (0.59 til 2.87)	Lav
Bivirkningsrate	151 (1)	47/76 (62 %)	→	32/75 (43 %)	2.18 (1.14 til 4.18)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

DOKUMENTASJON FOR VENLAFAXIN VERSUS PAROXETIN

Vi inkluderte 1 studie som sammenliknet venlafaxin versus paroxetin (37), tabell 26.

Tabell 25 Inkludert studie for sammenlikning av venlafaxin (V) versus paroxetin (P)

Studier og studiekvalitet	Deltakere	Tid (uker)	Doser (mg/dag)		Endepunkt
			V	P	
McPartlin et al 1998 (37) Middels	N= 361 ≥18 år DSM-IV/ MADRS≥19	12	75	20	Responsrate: HAMD-17, MADRS, CGI Remisjonsrate: HAMD-17<7, MADRS≤6 Totalt frafall Frafall på grunn av bivirkninger Bivirkningsrate

N=antall randomiserte pasienter

Studien inkluderte voksne pasienter (≥18 år) med depresjon diagnostisert etter DSM-IV kriteriene. Depresjonsgraden ble målt med MADRS og var over 19 ved studiestart. 361 pasienter ble randomisert. Venlafaxin ble gitt som 75 mg/dag og paroxetin ble gitt som 20 mg/dag. Studien varte i 12 uker. Studiekvaliteten ble vurdert til å være middels siden det ikke var gjort rede for randomiseringsprosedyren.

EFFEKT OG SIKKERHET FOR VENLAFAXIN VERSUS PRAOXETIN

En oversikt over resultater for effekt og sikkerhet slik de er presentert i originalstudien er gitt i evidenstabell, vedlegg 11.

Resultatene viser ingen signifikante forskjeller mellom venlafaxin og paroxetin for noen av endepunktene, tabell 26. Vi brukte GRADE for å vurdere kvaliteten av det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for hvert enkelt endepunkt. Vurderingen viste lav kvalitet for alle endepunktene. En fullstendig GRADE profil er vist i vedlegg 10l.

Tabell 26 Resultater ved studieslutt for venlafaxin versus paroxetin

Endepunkt	Antall pasienter (antall studier)	Venlafaxin n/N (%)	I favør av	Paroxetin n/N (%)	Relative effekt OR (CI 95 %)	Kvalitet
Responsrate HAMD	361 (1)	135/183 (74 %)	⟷	125/178 (70 %)	0.84 (0.53 til 1.33)	Lav
Responsrate MADRS	361 (1)	135/183 (74 %)	⟷	128/178 (72 %)	0.91 (0.57 til 1.45)	Lav
Remisjonsrate HAMD	361 (1)	98/183 (54 %)	⟷	93/178 (52 %)	0.95 (0.63 til 1.43)	Lav
Remisjonsrate MADRS	361 (1)	88/183 (48 %)	⟷	82/178 (46 %)	0.92 (0.61 til 1.39)	Lav
Totalt Frafall	361 (1)	48/183 (26 %)	⟷	52/178 (29 %)	0.86 (0.54 til 1.37)	Lav
Frafall pga bivirkninger	361 (1)	22/183 (12 %)	⟷	28/178 (16 %)	0.73 (0.40 til 1.34)	Lav
Bivirkningsrate	361 (1)	128/183 (70 %)	⟷	125/178 (70 %)	0.99 (0.63 til 1.55)	Lav

n= antall pasienter som oppnådde endepunktet. N= antall pasienter som ble randomisert.

Diskusjon

Mandatet for dette prosjektet har vært å gjennomgå dokumentasjonsgrunnlaget for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler i direkte sammenliknende studier med en eller flere av legemidlene. Vi har undersøkt om det er noen kvalitative forskjeller mellom legemidlene med hensyn til effekt og sikkerhet. Vi har gjennomgått dokumentasjonsgrunnlaget for 12 ulike antidepressive legemidler. Ni av legemidlene har vært sammenliknet i direkte sammenliknende studier av høy nok kvalitet til at vi har inkludert studiene i denne rapporten. Tolv ulike sammenlikninger av 66 mulige ble funnet i de 23 artiklene vi inkluderte. Vi identifiserte ingen studier med mianserin, reboxetin og duloksetin som oppfylte våre inklusjonskrav.

HOVEDFUNN

For de endepunktene vi har undersøkt har vi ikke funnet noen forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene bortsett fra for enkelte av endepunktene for sammenlikningene escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaksin og mirtazapin versus paroxetin. Escitalopram viser signifikant bedre effekt når det gjelder respons og remisjonsrate målt ved MADRS enn citalopram. Escitalopram viser også signifikant lavere totalt frafall enn citalopram. Citalopram viser signifikant lavere bivirkningsrate enn venlafaxin. Mirtazapin viser signifikant bedre effekt enn paroxetin når det gjelder remisjonsrate målt ved HAMD.

I mars 2006 publiserte RTI-UNC Evidence-based Practice Center og Oregon Evidence-based pratice Centre en drug class review for andre generasjons antidepressive legemidler (45). Rapporten omhandler initial bruk av antidepressive legemidler hos polikliniske pasienter med depresjon. (Bruk av antidepressive legemidler for andre diagnoser er også omhandlet). Rapporten omhandlet alle sammenlikninger vi har rapportert bortsett fra escitalopram versus sertralin. De har ikke sett på moklobemid. I tillegg omhandler de flere sammenlikninger der vi ikke har funnet studier av høy nok kvalitet for vår rapport. Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på randomiserte kontrollerte studier og meta-analyser der et medikament er direkte sammenliknet med et annet. Hovedfunnene i denne rapporten er i overensstemmelse med våre. De fant ingen store forskjeller mellom legemid-

lene når det gjaldt effekt bortsett fra for escitalopram versus citalopram. Der konkludere de med at escitalopram har bedre effekt enn citalopram for behandling av depresjon. De kommenterer samtidig at begge legemidlene er produsert av samme firma som også har sponset alle studiene. Citalopram er tilgjengelig som et generisk legemiddel, mens escitalopram fortsatt er patentbeskyttet.

RTI-UNC/Oregon rapporten har en mer detaljert rapportering av sikkerhet enn det vi har. For sikkerhetsvurderingene har de inkludert RCT, post hoc analyser og retrospektive gjennomganger av databaser. Det er derfor vanskelig å sammenholde våre resultater med deres når det gjelder bivirkninger. De har ikke sett på bivirkningsraten (% pasienter med mer enn én bivirkning) slik vi har. Analyser som er basert på samlete estimater fra effektstudiene, antyder at venlafaxin har et statistisk signifikant høyere frafall på grunn av bivirkninger enn SSRI sett under ett. For totalt frafall rapporterer de imidlertid ingen signifikant forskjell mellom venlafaxin og SSRI.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU, Sverige) publiserte rapporten "Behandling av depressionssjukdomar" i mai 2004. De ser bl.a. på antidepressive legemidlers effekt ved depresjonsbehandling i akutt fase. Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på randomiserte kontrollerte studier. Rapporten inkluderer ikke-selektive monoaminreopptakshemmere, selektive serotoninreopptakshennere, moklobemid, mianserin, mirtazapin, venlafaxin og reboxetin. Ved behandling av polikliniske pasienter finner de at det mangler dokumentasjon for betydningsfulle forskjeller i effekt mellom ulike antidepressive legemidler. Når det gjelder sikkerhet konkluderer de med at andelen som avbryter behandling med SSRI på grunn av bivirkninger er ca 10 % lavere enn for de som behandles med trisykliske antidepressive legemidler. I vår rapport fant vi at frafall på grunn av bivirkninger var gjennomsnittlig 8 % (2 % til 21 %) for alle studiearmene sett under ett. Det var imidlertid ingen forskjeller mellom legemidlene som ble direkte sammenliknet, bortsett fra for sammenlikningen fluoksetin (8 %) versus venlafaxin (12 %). Det totale frafallet og bivirkningsraten var imidlertid lik i disse studiene.

I vår rapport har vi bare vurdert statistisk signifikante forskjeller mellom de enkelte legemidlene. Det er viktig å være oppmerksom på at små forskjeller mellom legemidlene, selv om de er statistisk signifikante, ikke nødvendigvis er klinisk relevante. Små eller ingen forskjeller mellom legemidler er av liten betydning når foretrukket legemiddel skal velges for nye pasienter som skal starte med behandling. Små forskjeller kan imidlertid være klinisk relevante for enkeltpasienter der en mer individuell behandling skal tilpasses eller for å ha et bredere tilgjengelig tilbud.

Studiene omhandler voksne polikliniske pasienter fra ≥18 år til 85 år med depresjon i henhold til DSM kriterier. (15). Alle studiene rapporterte sammenliknbare demografiske og kliniske karakteristikker ved studiestart i de to intervensjonsgruppene. Alle studiene hadde overvekt av kvinner. Selv om deltakerne i de to studiearmene var sammenliknbare innen hver studie var det likevel store forskjeller i depresjonsgrad (ofte variasjon i HAMD og MADRS skår på ± 5) og varigheten av sykdommen (fra 4 uker til flere år) i hver studiearm. Kliniske studier vil alltid foregå i et selektert pasientmateriale og vil derfor ofte ha begrenset overførbarhet til den kliniske hverdagen. Siden variasjonene i pasientmaterialet er store i de inkluderte studiene vil de antakelig være representative for den kliniske hverdag.

AVGRENSING AV DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET

Flere av de sammenliknende studiene som er publisert innen dette feltet har inkludert inneliggende pasienter eller både inneliggende og polikliniske pasienter. For denne pasientgruppen vil det å være inneliggende i seg selv kunne påvirke utfallet av behandlingen og vi har derfor kun inkludert studier med polikliniske pasienter.

Vi har inkludert studier av minimum 6 ukers varighet og endepunktene er rapportert ved studieslutt. Dette er gjort for at sammenlikningene skal bli så like som mulig mellom medikamenter som har ulik omsetningshastighet. De fleste antidepressive legemidler har nokså lik omsetningshastighet, men det er et viktig unntak. Fluoxetin har vesentlig lenger halveringstid enn andre antidepressive legemidler (46). Vanligvis vil pasienter som får antidepressive legemidler ha økende mengde i kroppen inntil blodkonsentrasjonen når et stabilt nivå etter ca en uke. Pasienter som får fluoxetin kan ha økende blodkonsentrasjoner i inntil 4 – 8 uker. Dette gjelder også etter doseøkning. I praksis betyr det at pasienter som bruker fluoxetin ikke når stabile blodkonsentrasjoner ved studier som avsluttes før det har gått 6 uker etter siste doseøkning. Studievarigheten til fluoksetinsammenlikningene i denne rapporten varierte fra 6 til 12 uker. En mulig feilkilde i medikamentstudier er fikserte doser av legemidlene som sammenliknes. Dette kan favorisere det ene legemiddelet fremfor det andre hvis et av dem underdoseres. I praksis er det vanskelig å vite hva som er ekvipotente doser av ulike antidepressive legemidler, ikke minst fordi det kan variere fra individ til individ. I realiteten vil en legemiddelstudie med fikserte doser bare sammenlikne en bestemt dose av ett legemiddel med en bestemt dose av et annet, og ikke om det ene legemiddelet generelt er bedre enn det andre. I de fleste (16 av 23) studiene i denne rapporten var det tillatt med en doseøkning i en eller begge studiearmene. Doseøkning ble gjort etter utprøvers vurdering i hensikt å øke respons.

Et annet problem er at få studier kontrollerer i hvor stor grad pasientene tar medikamentene de får utlevert, slik at det er vanskelig å vite om tilfeldige forskjeller i etterlevelse kan forklare eventuelle forskjeller mellom medikamentene.

Mange studier har et for lavt deltakerantall til at de med sikkerhet kan finne forskjeller mellom legemidlene.

Dersom det er små forskjeller i effekt mellom legemidler som sammenliknes trengs det studier med et høyt antall pasienter for å kunne påvise forskjeller. Nemeroff et al. (40) viser til at deres studie mellom venlafaxine og fluoksetin har <20 % styrke for å kunne detektere forskjeller i effekt mellom disse legemidlene. Deres studie inkluderte 308 deltakere, men ville trengt 600 flere for å oppnå en styrke på 80 % for å finne de forventede forskjellene mellom gruppen som fikk venlafaxine og gruppen som fikk fluoksetin. I vår rapport ble studier med under 40 deltakere derfor ekskludert og deltakerantallet i de ulike studiene var fra 87 til 491. Antall deltakere burde vært enda høyere for at vi med større sikkerhet skal kunne si noe om små forskjeller.

Studiekvaliteten ble vurdert ut fra et kvalitetsvurderingsskjema, vedlegg 3. Vi har lagt vekt på randomisering, blinding og frafall. Randomisering av studiedeltakere er viktig for å sikre en tilfeldig fordeling av studiedeltakere. To grupper som skal sammenliknes bør være så like som mulig med hensyn til alt som kan påvirke utfallet. Bare 6 av de 23 inkluderte studiene i denne rapporten beskriver hvordan deltakerne ble randomisert. Studiekvaliteten til studier der randomiseringsprosedyren ikke er beskrevet får lavere kvalitet. Det er også viktig at randomiseringen er skjult (blindet) både for pasienten og behandler slik at ingen av dem vet hvilken behandling som gis. Ideelt sett skal også den som måler de ulike endepunktene være blindet. I studiene som er inkludert i denne rapporten er blindingen oftest ikke beskrevet. En annen svakhet ved flere av studiene vi gjennomgikk, var at de ikke gjorde rede for alle deltakerne. Dersom heller ikke randomisering og blinding var gjort rede for ble disse studiene vurdert til å ha lav kvalitet. Studier med lav kvalitet ble ekskludert fra rapporten. Dette ble gjort for å sikre at dokumentasjonsgrunnlaget bygger på den best tilgjengelige dokumentasjonen.

Vi vurderte kvaliteten for den samlede dokumentasjonen for hvert enkelt endepunkt ved hjelp av GRADE. Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene ut i fra tilgjengelig dokumentasjon. Vi vurderte dokumentasjonsgrunnlaget til å være av lav kvalitet for de aller fleste sammenlikningene. Bare sammenlikningen venlafaxin versus fluoksetin og escitalopram versus citalopram samt endepunktene responsrate HAMD og frafall på grunn av bivirkninger for venlafaxin versus sertralin bygger på et dokumentasjonsgrunnlag av middels kvalitet. Dette betyr at for en stor del av resultatene vil det være sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem.

Frafall av pasienter underveis i studiene (definert som pasienter som blir randomisert men som ikke fullfører studien) er en potensiell kilde feiltolking av resultater. Vanligvis aksepteres et frafall på 15-20 % i kliniske studier, men i denne rapporten har vi inkludert alle studier med et frafall på mindre enn 30 %. Frafallsgrensen er satt såpass høyt fordi frafallet har vist seg å være større i psykiatriske populasjoner enn i andre studiepopulasjoner. Bare 9 av de 23 inkluderte studiene (39 %) rapporterte et frafall på under 20 %. I en tilsvarende rapport (45) ble studier med frafall over 40 % gitt lav kvalitet og ble ekskludert. Vår frafallsgrense var satt høyere enn i rapporten av Gartlehner et al slik at vi ekskluderte noen av studiene Gartlehner et al inkluderte. Likevel samsvarer våre konklusjoner med deres (diskutert tidligere).

Effekten av de antidepressive legemidlene ble vurdert ved respons og remisjon. Mange studier rapporterer respons og remisjon som forskjeller i skår på depresjons rating skalaene HAMD og MADRS. I studiene inkludert i denne rapporten er responsraten oppgitt. Den er definert som % pasienter med mer enn 50 % reduksjon av skår på en av depresjons rating skalaene HAMD eller MADRS eller CGI-I skår på 1 eller 2. Dette betyr at en pasient kan oppnå respons enten han får en reduksjon som ligger høyt eller lavt på skalaen så lenge selve reduksjonen er på over 50 %. Pasientene kan derfor oppnå respons og fortsatt ha en alvorlig depresjon. I vår rapport har vi ikke tatt hensyn til hvor på skalaene responsraten er rapportert. Dette vil jo også variere fra pasient til pasient i samme studie. Remisjon er definert som HAMD eller MADRS skår lavere enn en forhåndsbestemt verdi. Vi har rapportert remisjonsraten som er % pasienter som oppnår remisjon. Remisjonsraten gir uttrykk for hvor stor andel av pasientene som ble friske.

Data vedrørende bivirkninger er rapportert fra de 23 inkluderte studiene der effekt har vært hovedendepunktet i alle. Sikkerhet var ofte ikke definert som et eget endepunkt før studiestart. Studiene rapporterer derfor ulike bivirkninger og generelt er resultater rundt sikkerhet rapportert på forskjellige måter. I vår rapport har vi rapportert sikkerhetsdata som "andel av pasientene (%) med minst en bivirkning" (rapportert i 15 av studiene), og andel av pasientene (%) som avbrøt studien før studieslutt pga uønskede medisinske hendelser som er rapportert i 20 av studiene. Studiene var av kort varighet (6 til 24 uker), der 18 av studiene (78 %) varte i 6 eller 8 uker. Vi mangler derfor data vedrørende sikkerhet ved lengre tids behandling og data vi har for korttidsbehandling er sparsommelig. Sikkerheten til legemidlene er kjent fra preparatomtalene til hvert enkelt legemiddel (43). Vi har ikke funnet noen vesentlige sikkerhetsmessige forskjeller mellom legemidlene som har vært direkte sammenliknet.

Siden vi ikke har avdekket store kvalitative forskjeller mellom de ulike antidepressive legemidlene, betyr det at pasientenes preferanse kan tillegges vekt. Kliniske studier av grupper av pasienter tar ikke hensyn til individuelle forskjeller mellom pasienter og deres tilfredshet med sin behandling. Det som er et godt antidepressivt legemiddel for en pasient kan være et dårlig valg for en annen pasient.

Konklusjon

HOVEDFUNN

23 randomiserte kontrollerte dobbelt-blinde studier som møtte våre inklusjonskriterier har undersøkt effekt og sikkerhet ved bruk av SSRI og andre nyere antidepressive legemidler ved depresjon hos voksne pasienter.

Vi har foretatt en systematisk gjennomgang av det eksisterende kunnskapsgrunnlaget av direkte sammenliknende studier for 12 ulike legemidler. Alle resultater er rapportert ved studieslutt for den enkelte studie. Kunnskapsgrunnlaget er av lav kvalitet for de fleste sammenlikningene. Bare sammenlikningen venlafaxin versus fluoksetin og escitalopram versus citalopram samt endepunktene responsrate mål med HAMD og frafall på grunn av bivirkninger for venlafaxin versus sertralin bygger på et kunnskapsgrunnlag av middels kvalitet.

- Tolv ulike sammenlikninger av 66 mulige ble identifisert.
- Ni legemidler ble sammenliknet i studiene denne rapporten bygger på. Ingen studier med mianserin, reboxetin og duloksetin ble inkludert.
- Vi har ikke funnet noen signifikante forskjeller i effekt og sikkerhet mellom de ulike legemidlene bortsett fra for sammenlikningene escitalopram versus citalopram, citalopram versus venlafaksin og mirtazapin versus paroxetin som viste signifikante forskjeller for noen av endepunktene.
- Vi mangler data vedrørende effekt og sikkerhet i direkte sammenliknende studier ved lengre tids behandling.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

- Denne rapporten har avdekket at de enkelte sammenlikningene som er gjort er få og mangelfulle. Hvis man skulle ønske å gjøre mer forskning innen dette området, må det gjøres direkte sammenliknende studier for nye legemiddelkombinasjoner og studiene må ha stor nok styrke til å kunne avdekke forskjeller.

VIDERE OPPFØLGING

Denne rapporten skal danne grunnlag for å vurdere om ordningen med foretrukket legemiddel kan innføres for SSRI og andre nyere antidepressive legemidler (St. meld. nr. 18).

Referanser

(1) DELAY J, LAINE B, BUISSON JF. [The action of isonicotinyl-hydrazide used in the treatment of depressive states.]. Ann Med Psychol (Paris) 1952; 110(2:5):689-692.

(2) Kuhn R. [Treatment of depressive states with an iminodibenzyl derivative (G 22355).]. Schweiz Med Wochenschr 1957; 87(35-36):1135-1140.

(3) Peretti S, Judge R, Hindmarch I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000; 403:17-25.

(4) Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. Am J Psychiatry 2001; 158(7):1091-1098.

(5) Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. Mental illness in a rural area: a Norwegian psychiatric epidemiological study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006; 41(9):713-719.

(6) Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. Br J Psychiatry 2001; 179:308-316.

(7) Sandanger I, Nygard JF, Ingebrigtsen G, Sorensen T, Dalgard OS. Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 1999; 34(11):570-579.

(8) Bramness JG, Hausken AM, Sakshaug S, Skurtveit S, Ronning M. [Prescription of selective serotonin reuptake inhibitors 1990-2004]. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125(18):2470-2473.

(9) Bengtsson F, Hagberg B, Henriksson F, Håkanson I, Karlsson I, Kimbré S et al. Behandling av depressionssjukdomar. Stockholm:SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering. 2004.

(10) Henriksson S, Isacsson G. Increased antidepressant use and fewer suicides in Jamtland county, Sweden, after a primary care educational programme on the treatment of depression. Acta Psychiatr Scand 2006; 114(3):159-167.

(11) Kasper S, Fuger J, Moller HJ. Comparative efficacy of antidepressants. Drugs 1992; 43 Suppl 2:11-22.

(12) Jackson K. Pharmacotherapy for neuropathic pain. Pain Pract. 2nd ed. 2006.

(13) Rønning M, Blix H, Harr L, Litleskare I, Sakshaug S, Ullerud T. Legemiddelforbruket i Norge. Oslo: Folkehelseinstituttet. 2004.

(14) WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organisation. 1993.

(15) American Psychatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Fourth edition, Text revision (DSM-IV-TR). 2000. Arlington:American Psychiatric Association.

(16) Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134:382-389.

(17) Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6(4):278-296.

(18) Guy W. Clinical Global Impression. In Health NIoM, editor. 1976. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Rockville, MD.

(19) Bjørndal Ar. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonal kunnskapssenter for helsetjenesten. 2006.

(20) Ontiveros A, Garcia-Barriga C. A double-blind, comparative study of paroxetine and fluoxetine in out-patients with depression. British Journal of Clinical Research 1997; 8:23-32.

(21) Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RM et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67(11):1674-1681.

(22) de Wilde J, Spiers R, Mertens C, Bartholome F, Schotte G, Leyman S. A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. Acta Psychiatrica Scandinavica 1993; 87(2):141-145.

(23) Gagiano CA. A double blind comparison of paroxetine and fluoxetine in patients with major depression. British Journal of Clinical Research 1993; 4(pp 145-152):-152.

(24) Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. Primary Care Psychiatry 1999; 5(2):57-63.

(25) Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. Current Medical Research & Opinion 2005; 21(10):1659-1668.

(26) Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. International Clinical Psychopharmacology 2005; 20(3):131-137.

(27) Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. Journal of Affective Disorders 1999; 56(2-3):171-178.

(28) Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66(10):1312-1320.

(29) Tylee A, Beaumont G, Bowden MW, Reynolds A. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. Primary Care Psychiatry 1997; 3(1):51-58.

(30) Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19(12):1123-1130.

(31) Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61(9):656-663.

(32) Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63(4):331-336.

(33) Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59(7):352-357.

(34) Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. Human Psychopharmacology 2003; 18(5):379-384.

(35) Lapierre YD, Joffe R, McKenna K, Bland R, Kennedy S, Ingram P et al. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults. Journal of Psychiatry & Neuroscience 1997; 22(2):118-126.

(36) 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. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18(4):211-217.

(37) McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. Primary Care Psychiatry 1998; 4(3):127-132.

(38) Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61(2):95-100.

(39) Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50(1):57-64.

(40) Nemeroff CB, Thase ME. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. [References]. Journal of Psychiatric Research 2007; 41(3-4):351-359.

(41) Patris M, Bouchard JM, Bougerol T, Charbonnier JF, Chevalier JF, Clerc G et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. International Clinical Psychopharmacology 1996; 11(2):129-136.

(42) Ventura D, Armstrong EP, Skrepnek GH, Haim EM. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial. Curr Med Res Opin 2007; 23(2):245-250.

(43) Statens legemiddelverk. SPC. http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame____1548.aspx . 2007.

(44) Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J, Lydiard RB, Feighner J, Patterson WM et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. Depression 1995; 3(4):163-169.

(45) Gartlehner G, Hansen R, Kahwati, L. Drug class review on second generation antidepressants. 2006.

(46) Statens legemiddelverk. SPC, Fluoxetin. http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Fluoxetin%20SmPC%20FA.doc . 2007.

Vedlegg

VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER VED DATABASESØK

Ovid MEDLINE(R)

Prosjekt 340: Gjennomgang av dokumentasjon for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressiver.
Prosjektleder: Ingvil Sæterdal
Søk: Sigrun Espelien Aasen
Database: Ovid MEDLINE(R) 1966 to January Week 1 2007
Dato: 08.01.2007.
Antall treff: 291 SR, 1502 RCT
Lagret i Ovid under AASEN SSRI 00 justert 080107

1. Citalopram/ or citalopram.tw. or cytalopram.tw.
2. Escitalopram.tw.
3. Fluoxetine/ or fluoxetin$.tw.
4. Fluvoxamine/ or fluvoxamine.tw.
5. Mianserin/ or mianserin$.tw.
6. Mirtazapine.tw.
7. Paroxetine/ or paroxetin$.tw.
8. Sertraline/ or sertralin$.tw.
9. duloxetine.tw.
10. venlafaxine.tw.
11. reboxetine.tw.
12. Moclobemide/ or Moclobemide.tw.
13. (or/1-11) and 12
14. (or/1-10,12) and 11
15. (or/1-9,11-12) and 10
16. (or/1-8,10-12) and 9
17. (or/1-7,9-12) and 8
18. (or/1-6,8-12) and 7
19. (or/1-5,7-12) and 6
20. (or/1-4,6-12) and 5
21. (or/1-3,5-12) and 4
22. (or/1-2,4-12) and 3
23. (or/1,3-12) and 2
24. (or/2-12) and 1
25. or/13-24
26. or/1-12
27. (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp.

28. 26 and 27
29. 25 or 28
30. Meta-analysis/
31. meta analy$.tw.
32. metaanaly$.tw.
33. meta analysis.pt.
34. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence$) adj2 (review$1 or overview$1)).tw.
35. literature study.tw.
36. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
37. exp Review Literature/
38. cochrane.ab.
39. medline.ab.
40. embase.ab.
41. (psychlit or psyclit).ab.
42. (psychinfo or psycinfo).ab.
43. (cinahl or cinhal).ab.
44. science citation index.ab.
45. bids.ab.
46. cancerlit.ab.
47. reference list$.ab.
48. bibliograph$.ab.
49. hand-search$.ab.
50. relevant journals.ab.
51. manual search$.ab.
52. selection criteria.ab.
53. data extraction.ab.
54. 52 or 53
55. review.pt.
56. 54 and 55
57. or/30-51,56
58. comment.pt.
59. letter.pt.
60. editorial.pt.
61. animal/
62. human/
63. 61 not (61 and 62)
64. or/58-60,63
65. 57 not 64
66. 29 and 65
67. clinical trial.pt.
68. randomized controlled trial.pt.
69. controlled clinical trial.pt.
70. randomized.ab.
71. placebo.ab.
72. Clinical Trials/
73. randomly.ab.
74. trial.ti.
75. or/67-74
76. Animals/
77. Humans/
78. 76 not (76 and 77)
79. 75 not 78
80. 29 and 79

Search History Results Display

1 Citalopram/ or citalopram.tw. or cytalopram.tw. 2528 DISPLAY

2 Escitalopram.tw. 201 DISPLAY

3 Fluoxetine/ or fluoxetin$.tw. 7203 DISPLAY

4 Fluvoxamine/ or fluvoxamine.tw. 1920 DISPLAY
5 Mianserin/ or mianserin$.tw. 2562 DISPLAY
6 Mirtazapine.tw. 626 DISPLAY
7 Paroxetine/ or paroxetin$.tw. 3428 DISPLAY
8 Sertraline/ or sertralin$.tw. 2221 DISPLAY
9 duloxetine.tw. 287 DISPLAY
10 venlafaxine.tw. 1315 DISPLAY
11 reboxetine.tw. 343 DISPLAY
12 Moclobemide/ or Moclobemide.tw. 811 DISPLAY
13 (or/1-11) and 12 218 DISPLAY
14 (or/1-10,12) and 11 155 DISPLAY
15 (or/1-9,11-12) and 10 575 DISPLAY
16 (or/1-8,10-12) and 9 99 DISPLAY
17 (or/1-7,9-12) and 8 1035 DISPLAY
18 (or/1-6,8-12) and 7 1401 DISPLAY
19 (or/1-5,7-12) and 6 586 DISPLAY
20 (or/1-4,6-12) and 5 795 DISPLAY
21 (or/1-3,5-12) and 4 813 DISPLAY
22 (or/1-2,4-12) and 3 1923 DISPLAY
23 (or/1,3-12) and 2 199 DISPLAY
24 (or/2-12) and 1 1079 DISPLAY
25 or/13-24 3406 DISPLAY

26 or/1-12 17973 DISPLAY
27 (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp. 4711 DISPLAY
28 26 and 27 2270 DISPLAY

29 25 or 28 4662 DISPLAY

30 Meta-analysis/ 7712 DISPLAY
31 meta analy$.tw. 17479 DISPLAY
32 metaanaly$.tw. 634 DISPLAY
33 meta analysis.pt. 15216 DISPLAY
34 ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence$) adj2 (review$1 or overview$1)).tw. 56942 DISPLAY
35 literature study.tw. 384 DISPLAY
36 (critical adj (appraisal or analysis)).tw. 5260 DISPLAY
37 exp Review Literature/ 3250 DISPLAY
38 cochrane.ab. 7631 DISPLAY
39 medline.ab. 20833 DISPLAY
40 embase.ab. 5582 DISPLAY
41 (psychlit or psyclit).ab. 722 DISPLAY
42 (psychinfo or psycinfo).ab. 1035 DISPLAY
43 (cinahl or cinhal).ab. 2153 DISPLAY
44 science citation index.ab. 703 DISPLAY
45 bids.ab. 229 DISPLAY
46 cancerlit.ab. 387 DISPLAY

47 reference list$.ab. 3366 DISPLAY
48 bibliograph$.ab. 6347 DISPLAY
49 hand-search$.ab. 1561 DISPLAY
50 relevant journals.ab. 263 DISPLAY
51 manual search$.ab. 894 DISPLAY
52 selection criteria.ab. 8869 DISPLAY
53 data extraction.ab. 4488 DISPLAY
54 52 or 53 12693 DISPLAY
55 review.pt. 1293947 DISPLAY
56 54 and 55 8181 DISPLAY
57 or/30-51,56 103533 DISPLAY
58 comment.pt. 329958 DISPLAY
59 letter.pt. 600808 DISPLAY
60 editorial.pt. 204794 DISPLAY
61 animal/ 4172974 DISPLAY
62 human/ 10026435 DISPLAY
63 61 not (61 and 62) 3152830 DISPLAY
64 or/58-60,63 3973111 DISPLAY
65 57 not 64 97528 DISPLAY
66 29 and 65 **291** DISPLAY

67 clinical trial.pt. 470405 DISPLAY
68 randomized controlled trial.pt. 244089 DISPLAY
69 controlled clinical trial.pt. 78416 DISPLAY
70 randomized.ab. 156592 DISPLAY
71 placebo.ab. 100962 DISPLAY
72 Clinical Trials/ 140293 DISPLAY
73 randomly.ab. 112290 DISPLAY
74 trial.ti. 70021 DISPLAY
75 or/67-74 688249 DISPLAY
76 Animals/ 4172974 DISPLAY
77 Humans/ 10026435 DISPLAY
78 76 not (76 and 77) 3152830 DISPLAY
79 75 not 78 649583 DISPLAY
80 29 and 79 **1502** DISPLAY

EMBASE

Prosjekt 340: Gjennomgang av dokumentasjon for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressiver.
Prosjektleder: Ingvil Sæterdal
Søk: Sigrun Espelien Aasen
Database: EMBASE 1980 to 2007 Week 01
Dato: 08.01.2007.
Antall treff: 240 SR, 1233 RCT
Lagret i Ovid under: AASEN 0 SSRI 080107 mf Embase

1. *Citalopram/
2. *Escitalopram/

3. *Fluoxetine/
4. *Fluvoxamine/
5. *Mianserin/
6. *Mirtazapine/
7. *Paroxetine/
8. *Sertraline/
9. *Duloxetine/
10. *Venlafaxine/
11. *Reboxetine/
12. *Moclobemide/
13. or/1-12
14. (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp.
15. 13 and 14
16. (or/1-11) and 12
17. (or/1-10,12) and 11
18. (or/1-9,11-12) and 10
19. (or/1-8,10-12) and 9
20. (or/1-7,9-12) and 8
21. (or/1-6,8-12) and 7
22. (or/1-5,7-12) and 6
23. (or/1-4,6-12) and 5
24. (or/1-3,5-12) and 4
25. (or/1-2,4-12) and 3
26. (or/1,3-12) and 2
27. (or/2-12) and 1
28. or/16-27
29. 15 or 28
30. Systematic Review/
31. meta analysis/
32. metaanaly$.tw.
33. meta analy$.tw.
34. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence$) adj2 (review$1 or overview$1)).tw.
35. literature study.tw.
36. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
37. cochrane.ab.
38. medline.ab.
39. embase.ab.
40. (psychlit or psyclit).ab.
41. (psychinfo or psycinfo).ab.
42. (cinahl or cinhal).ab.
43. science citation index.ab.
44. bids.ab.
45. cancerlit.ab.
46. reference list$.ab.
47. bibliograph$.ab.
48. hand-search$.ab.
49. relevant journals.ab.
50. manual search$.ab.
51. selection criteria.ab.
52. data extraction.ab.
53. 51 or 52
54. review.pt.
55. 53 and 54
56. or/30-50,55
57. editorial.pt.
58. letter.pt.
59. Animal/
60. Nonhuman/
61. 59 or 60
62. Human/
63. 61 not (61 and 62)

64. or/57-58,63
65. 56 not 64
66. 29 and 65
67. Clinical Trial/
68. Randomized Controlled Trial/
69. Randomization/
70. Double Blind Procedure/
71. Single Blind Procedure/
72. Crossover Procedure/
73. PLACEBO/
74. placebo$.tw.
75. randomi?ed controlled trial$.tw.
76. rct.tw.
77. random allocation.tw.
78. randomly allocated.tw.
79. allocated randomly.tw.
80. (allocated adj2 random).tw.
81. single blind$.tw.
82. double blind$.tw.
83. ((treble or triple) adj blind$).tw.
84. Prospective study/
85. or/67-84
86. Case study/
87. case report.tw.
88. Abstract report/
89. Letter/
90. Editorial/
91. Note/
92. Human/
93. Nonhuman/
94. ANIMAL/
95. Animal Experiment/
96. 93 or 94 or 95
97. 96 not (92 and 96)
98. or/86-91,97
99. 85 not 98
100. 29 and 99
101. from 66 keep 1-240
102. from 100 keep 1-1233

1 *Citalopram/ 1865 DISPLAY
2 *Escitalopram/ 242 DISPLAY
3 *Fluoxetine/ 6262 DISPLAY
4 *Fluvoxamine/ 1783 DISPLAY
5 *Mianserin/ 2443 DISPLAY
6 *Mirtazapine/ 668 DISPLAY
7 *Paroxetine/ 2706 DISPLAY
8 *Sertraline/ 1936 DISPLAY
9 *Duloxetine/ 289 DISPLAY
10 *Venlafaxine/ 1276 DISPLAY
11 *Reboxetine/ 320 DISPLAY
12 *Moclobemide/ 873 DISPLAY
13 or/1-12 16962 DISPLAY

14 (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp. 5215 DISPLAY
15 13 and 14 1831 DISPLAY

16 (or/1-11) and 12 174 DISPLAY
17 (or/1-10,12) and 11 90 DISPLAY
18 (or/1-9,11-12) and 10 374 DISPLAY
19 (or/1-8,10-12) and 9 38 DISPLAY
20 (or/1-7,9-12) and 8 779 DISPLAY
21 (or/1-6,8-12) and 7 1004 DISPLAY
22 (or/1-5,7-12) and 6 161 DISPLAY
23 (or/1-4,6-12) and 5 400 DISPLAY
24 (or/1-3,5-12) and 4 730 DISPLAY
25 (or/1-2,4-12) and 3 1572 DISPLAY
26 (or/1,3-12) and 2 103 DISPLAY
27 (or/2-12) and 1 732 DISPLAY
28 or/16-27 2456 DISPLAY

29 15 or 28 3710 DISPLAY

30 Systematic Review/ 14522 DISPLAY
31 meta analysis/ 28488 DISPLAY
32 metaanaly$.tw. 923 DISPLAY
33 meta analy$.tw. 15141 DISPLAY
34 ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence$) adj2 (review$1 or overview$1)).tw. 48011 DISPLAY
35 literature study.tw. 360 DISPLAY
36 (critical adj (appraisal or analysis)).tw. 3968 DISPLAY
37 cochrane.ab. 3484 DISPLAY
38 medline.ab. 16532 DISPLAY
39 embase.ab. 2970 DISPLAY
40 (psychlit or psyclit).ab. 395 DISPLAY
41 (psychinfo or psycinfo).ab. 758 DISPLAY
42 (cinahl or cinhal).ab. 859 DISPLAY
43 science citation index.ab. 413 DISPLAY
44 bids.ab. 174 DISPLAY
45 cancerlit.ab. 253 DISPLAY
46 reference list$.ab. 1591 DISPLAY
47 bibliograph$.ab. 4849 DISPLAY
48 hand-search$.ab. 888 DISPLAY
49 relevant journals.ab. 120 DISPLAY
50 manual search$.ab. 722 DISPLAY
51 selection criteria.ab. 4003 DISPLAY
52 data extraction.ab. 3940 DISPLAY
53 51 or 52 7850 DISPLAY
54 review.pt. 699119 DISPLAY
55 53 and 54 3509 DISPLAY
56 or/30-50,55 99049 DISPLAY
57 editorial.pt. 170947 DISPLAY
58 letter.pt. 335288 DISPLAY
59 Animal/ 15855 DISPLAY

60 Nonhuman/ 2823388 DISPLAY
61 59 or 60 2828857 DISPLAY
62 Human/ 5530354 DISPLAY
63 61 not (61 and 62) 2414156 DISPLAY
64 or/57-58,63 2901659 DISPLAY
65 56 not 64 93196 DISPLAY
66 29 and 65 **240** DISPLAY

67 Clinical Trial/ 407305 DISPLAY
68 Randomized Controlled Trial/ 112369 DISPLAY
69 Randomization/ 21152 DISPLAY
70 Double Blind Procedure/ 62338 DISPLAY
71 Single Blind Procedure/ 6281 DISPLAY
72 Crossover Procedure/ 18125 DISPLAY
73 PLACEBO/ 93246 DISPLAY
74 placebo$.tw. 95847 DISPLAY
75 randomi?ed controlled trial$.tw. 22678 DISPLAY
76 rct.tw. 1659 DISPLAY
77 random allocation.tw. 557 DISPLAY
78 randomly allocated.tw. 8791 DISPLAY
79 allocated randomly.tw. 1264 DISPLAY
80 (allocated adj2 random).tw. 542 DISPLAY
81 single blind$.tw. 6467 DISPLAY
82 double blind$.tw. 75540 DISPLAY
83 ((treble or triple) adj blind$).tw. 118 DISPLAY
84 Prospective study/ 61537 DISPLAY
85 or/67-84 564195 DISPLAY
86 Case study/ 4536 DISPLAY
87 case report.tw. 101228 DISPLAY
88 Abstract report/ 71191 DISPLAY
89 Letter/ 344338 DISPLAY
90 Editorial/ 214913 DISPLAY
91 Note/ 205678 DISPLAY
92 Human/ 5530354 DISPLAY
93 Nonhuman/ 2823388 DISPLAY
94 ANIMAL/ 15855 DISPLAY
95 Animal Experiment/ 1161106 DISPLAY
96 93 or 94 or 95 3058737 DISPLAY
97 96 not (92 and 96) 2633044 DISPLAY
98 or/86-91,97 3497246 DISPLAY
99 85 not 98 503348 DISPLAY
100 29 and 99 **1233** DISPLAY

PsychINFO

Prosjekt 340: Gjennomgang av dokumentasjon for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressiver.
Prosjektleder: Ingvil Sæterdal

Søk: Sigrun Espelien Aasen

Database: PsychINFO 1806 to January Week 1 2007

Dato: 08.01.2007.

Antall treff: 307 SR, 1285 RCT

Lagret i Ovid under: AASEN 0 SSRI Psychinfo mf 080107

1. Citalopram/ or citalopram.tw. or cytalopram.tw.
2. Escitalopram.tw.
3. Fluoxetine/ or fluoxetin$.tw.
4. Fluvoxamine/ or fluvoxamine.tw.
5. Mianserin/ or mianserin$.tw.
6. Mirtazapine.tw.
7. Paroxetine/ or paroxetin$.tw.
8. Sertraline/ or sertralin$.tw.
9. Duloxetine.tw.
10. Venlafaxine/ or venlafaxine.tw.
11. Reboxetine.tw.
12. Moclobemide/ or Moclobemide.tw.
13. or/1-12
14. (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp.
15. 13 and 14
16. (or/1-11) and 12
17. (or/1-10,12) and 11
18. (or/1-9,11-12) and 10
19. (or/1-8,10-12) and 9
20. (or/1-7,9-12) and 8
21. (or/1-6,8-12) and 7
22. (or/1-5,7-12) and 6
23. (or/1-4,6-12) and 5
24. (or/1-3,5-12) and 4
25. (or/1-2,4-12) and 3
26. (or/1,3-12) and 2
27. (or/2-12) and 1
28. or/16-27
29. 15 or 28
30. meta analysis/
31. (metaanaly$ or (meta adj analy$)).tw.
32. (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw.
33. "literature review"/
34. Meta Analysis.md.
35. literature review.md.
36. (cochrane or embase or cinahl og cinhal or psychlit or psyclit or psychinfo or science citation index or bids or cancerlit).ab.
37. reference list.ab.
38. bibliograph$.ab.
39. (handsearch$ or hand search$).ab.
40. relevant journals.ab.
41. manual search$.ab.
42. data extraction.ab.
43. selection criteria.ab.
44. or/30-43
45. comment reply.dt.
46. editorial.dt.
47. letter.dt.
48. nonclinical case study.md.
49. clinical case study.md.
50. animal.po.
51. human.po.
52. 50 not (50 and 51)
53. or/45-49,52

54. 44 not 53
55. 29 and 54
56. methodology/
57. data collection/
58. empirical methods/
59. Experimental methods/
60. Quasi experimental methods/
61. experimental design/
62. between groups design/
63. followup studies/
64. exp longitudinal studies/
65. repeated measures/
66. experimental subjects/
67. experiment controls/
68. experimental replication/
69. exp "sampling (experimental)"/
70. placebo/
71. exp treatment outcomes/
72. treatment effectiveness evaluation/
73. empirical study.md.
74. experimental replication.md.
75. followup study.md.
76. longitudinal study.md.
77. meta analysis.md.
78. prospective study.md.
79. retrospective study.md.
80. treatment outcome clinical trial.md.
81. placebo$.tw.
82. randomi?ed controlled trial$.tw.
83. rct.tw.
84. random allocation.tw.
85. (randomly adj1 allocated).tw.
86. (allocated adj2 random).tw.
87. ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw.
88. (clinic$ adj (trial? or stud$3)).tw.
89. or/56-88
90. comment reply.dt.
91. editorial.dt.
92. letter.dt.
93. clinical case study.md.
94. nonclinical case study.md.
95. animal.po.
96. human.po.
97. 95 not (95 and 96)
98. or/90-94,97
99. 89 not 98
100. 29 and 99

1 Citalopram/ or citalopram.tw. or cytalopram.tw. 1126 DISPLAY
2 Escitalopram.tw. 155 DISPLAY
3 Fluoxetine/ or fluoxetin$.tw. 3803 DISPLAY
4 Fluvoxamine/ or fluvoxamine.tw. 1149 DISPLAY
5 Mianserin/ or mianserin$.tw. 631 DISPLAY
6 Mirtazapine.tw. 488 DISPLAY
7 Paroxetine/ or paroxetin$.tw. 1934 DISPLAY
8 Sertraline/ or sertralin$.tw. 1422 DISPLAY
9 Duloxetine.tw. 119 DISPLAY
10 Venlafaxine/ or venlafaxine.tw. 954 DISPLAY
11 Reboxetine.tw. 257 DISPLAY

12 Moclobemide/ or Moclobemide.tw. 447 DISPLAY
13 or/1-12 9618 DISPLAY
14 (SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs).mp. 2819 DISPLAY
15 13 and 14 1405 DISPLAY

16 (or/1-11) and 12 122 DISPLAY
17 (or/1-10,12) and 11 127 DISPLAY
18 (or/1-9,11-12) and 10 467 DISPLAY
19 (or/1-8,10-12) and 9 54 DISPLAY
20 (or/1-7,9-12) and 8 631 DISPLAY
21 (or/1-6,8-12) and 7 795 DISPLAY
22 (or/1-5,7-12) and 6 213 DISPLAY
23 (or/1-4,6-12) and 5 135 DISPLAY
24 (or/1-3,5-12) and 4 458 DISPLAY
25 (or/1-2,4-12) and 3 1033 DISPLAY
26 (or/1,3-12) and 2 105 DISPLAY
27 (or/2-12) and 1 513 DISPLAY
28 or/16-27 1786 DISPLAY
29 15 or 28 2610 DISPLAY

30 meta analysis/ 2688 DISPLAY
31 (metaanaly$ or (meta adj analy$)).tw. 7761 DISPLAY
32 (systematic adj (review$1 or overview$1)).tw. 1800 DISPLAY
33 "literature review"/ 21971 DISPLAY
34 Meta Analysis.md. 5398 DISPLAY
35 literature review.md. 55660 DISPLAY
36 (cochrane or embase or cinahl og cinhal or psychlit or psyclit or psychinfo or science citation index or bids or cancerlit).ab. 1355 DISPLAY
37 reference list.ab. 199 DISPLAY
38 bibliograph$.ab. 12966 DISPLAY
39 (handsearch$ or hand search$).ab. 147 DISPLAY
40 relevant journals.ab. 37 DISPLAY
41 manual search$.ab. 151 DISPLAY
42 data extraction.ab. 100 DISPLAY
43 selection criteria.ab. 836 DISPLAY
44 or/30-43 78319 DISPLAY
45 comment reply.dt. 61171 DISPLAY
46 editorial.dt. 8648 DISPLAY
47 letter.dt. 12316 DISPLAY
48 nonclinical case study.md. 7639 DISPLAY
49 clinical case study.md. 38680 DISPLAY
50 animal.po. 182913 DISPLAY
51 human.po. 1833447 DISPLAY
52 50 not (50 and 51) 175414 DISPLAY
53 or/45-49,52 291747 DISPLAY
54 44 not 53 73582 DISPLAY
55 29 and 54 **307** DISPLAY

56 methodology/ 21396 DISPLAY
57 data collection/ 2746 DISPLAY
58 empirical methods/ 2028 DISPLAY
59 Experimental methods/ 6773 DISPLAY
60 Quasi experimental methods/ 68 DISPLAY
61 experimental design/ 6489 DISPLAY
62 between groups design/ 90 DISPLAY
63 followup studies/ 12354 DISPLAY
64 exp longitudinal studies/ 14491 DISPLAY
65 repeated measures/ 365 DISPLAY
66 experimental subjects/ 2188 DISPLAY
67 experiment controls/ 408 DISPLAY
68 experimental replication/ 3696 DISPLAY
69 exp "sampling (experimental)"/ 1602 DISPLAY
70 placebo/ 1691 DISPLAY
71 exp treatment outcomes/ 17425 DISPLAY
72 treatment effectiveness evaluation/ 8210 DISPLAY
73 empirical study.md. 918777 DISPLAY
74 experimental replication.md. 5235 DISPLAY
75 followup study.md. 25084 DISPLAY
76 longitudinal study.md. 43296 DISPLAY
77 meta analysis.md. 5398 DISPLAY
78 prospective study.md. 5464 DISPLAY
79 retrospective study.md. 3375 DISPLAY
80 treatment outcome clinical trial.md. 11016 DISPLAY
81 placebo$.tw. 18937 DISPLAY
82 randomi?ed controlled trial$.tw. 3548 DISPLAY
83 rct.tw. 358 DISPLAY
84 random allocation.tw. 79 DISPLAY
85 (randomly adj1 allocated).tw. 831 DISPLAY
86 (allocated adj2 random).tw. 39 DISPLAY
87 ((singl$ or doubl$ or treb$ or tripl$) adj (blind$3 or mask$3)).tw. 11293 DISPLAY
88 (clinic$ adj (trial? or stud$3)).tw. 11626 DISPLAY
89 or/56-88 978578 DISPLAY
90 comment reply.dt. 61171 DISPLAY
91 editorial.dt. 8648 DISPLAY
92 letter.dt. 12316 DISPLAY
93 clinical case study.md. 38680 DISPLAY
94 nonclinical case study.md. 7639 DISPLAY
95 animal.po. 182913 DISPLAY
96 human.po. 1833447 DISPLAY
97 95 not (95 and 96) 175414 DISPLAY
98 or/90-94,97 291747 DISPLAY
99 89 not 98 876833 DISPLAY
100 29 and 99 **1285** DISPLAY

Cochrane Library

Prosjekt 340: Gjennomgang av dokumentasjon for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressiver.
Prosjektleder: Ingvil Sæterdal
Søk: Sigrun Espelien Aasen
Database: Cochrane Library, Issue 1, 2007
Dato:26.03.2007.
Antall treff: 832, medtatt: 2 CL reviews, 4 other reviews, 797 clinical trials

MODIFIED FROM3: SSRI sigrun 080701

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor **Citalopram**, this term only	295
#2	(citalopram or cytalopram):ti and (citalopram or cytalopram):ab	211
#3	(Escitalopram):ti and (Escitalopram):ab	41
#4	MeSH descriptor **Fluoxetine**, this term only	859
#5	(Fluoxetin*):ti and (Fluoxetin*):ab	801
#6	MeSH descriptor **Fluvoxamine**, this term only	317
#7	(Fluvoxamine):ti and (Fluvoxamine):ab	302
#8	MeSH descriptor **Mianserin**, this term only	279
#9	(Mianserin*):ti and (Mianserin*):ab	176
#10	(Mirtazapine):ti and (Mirtazapine):ab	114
#11	MeSH descriptor **Paroxetine**, this term only	539
#12	(Paroxetin*):ti and (Paroxetin*):ab	455
#13	MeSH descriptor **Sertraline**, this term only	408
#14	(Sertralin*):ti and (Sertralin*):ab	396
#15	(duloxetine):ti and (duloxetine):ab	44
#16	(venlafaxine):ti and (venlafaxine):ab	217
#17	(reboxetine):ti and (reboxetine):ab	61
#18	MeSH descriptor **Moclobemide**, this term only	181
#19	(Moclobemide):ti and (Moclobemide):ab	213
#20	(#1 OR #2)	341
#21	(#3)	41
#22	(#4 OR #5)	1079
#23	(#6 OR #7)	395
#24	(#8 OR #9)	329
#25	(#10)	114

#26	(#11 OR #12)	654
#27	(#13 OR #14)	532
#28	(#15)	44
#29	(#16)	217
#30	(#17)	61
#31	(#18 OR #19)	235
#32	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31)	3440
#33	(SSRI or SSRIs or SSRID or SNRI or SNRIs or SSNRI or SSNRIs or RIMA or RIMAs or MAOI or MAOIs or NARI or NARIs or NaSSA or NaSSAs):ti,ab,kw	915
#34	(#32 AND #33)	465
#35	(#20 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	104
#36	(#21 AND (#20 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	40
#37	(#22 AND (#21 OR #20 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	214
#38	(#23 AND (#21 OR #22 OR #20 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	82
#39	(#24 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #20 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	117
#40	(#25 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #20 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	82
#41	(#26 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #20 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	175
#42	(#27 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #20 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31))	138
#43	(#28 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #20 OR #29 OR #30 OR #31))	6
#44	(#29 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #20 OR #30 OR #31))	77
#45	(#30 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #20 OR #31))	23
#46	(#31 AND (#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #20))	43
#47	(#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40)	428
#48	(#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46)	341
#49	(#34 OR #47 OR #48)	832

CRD (Center for Reviews and Dissimination)

Prosjekt 340: Gjennomgang av dokumentasjon for selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og andre nyere antidepressiver.
Prosjektleder: Ingvil Sæterdal
Søk: Sigrun Espelien Aasen
Database: CRD (Center for Reviews and Dissimination).
Dato:26.03.2007.
Antall treff: 325 totalt, DARE = 181, NHS EED= 112, HTA = 32

1 citalopram 55
2 Escitalopram 15
3 Fluoxetine 144
4 Fluvoxamine 61
5 Mianserin 42
6 Mirtazapine 17
7 Paroxetine 91
8 Sertraline 95
9 Duloxetine 10
10 Venlafaxine 54
11 Reboxetine 2
12 Moclobemide 22
13 MeSH Citalopram EXPLODE 1 2 3 17
14 MeSH Fluoxetine EXPLODE 1 34
15 MeSH Fluvoxamine EXPLODE 1 11
16 MeSH Mianserin EXPLODE 1 8
17 MeSH Paroxetine EXPLODE 1 28
18 MeSH Sertraline EXPLODE 1 2 24
19 MeSH Moclobemide EXPLODE 1 2 2

 # 23 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 **258**

 # 24 SSRI OR SSRIs OR SSRID OR SNRI OR SNRIs OR SSNRI OR SSNRIs OR RIMA OR RIMAs OR MAOI OR MAOIs OR NARI OR NARIs OR NaSSA OR NaSSAs **153**

 # 25 #23 or #24 **325** alle

VELDEGG 2 SKJEMA FOR TRINN 2 SORTERING (RELEVANSVURDERING)

Ref ID:
Førsteforfatter:
Tidsskrift: Publiseringsår:

Vurdert av: Dato:

Relevant populasjon? Pasienter med:	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
Depresjon			
Spiseforstyrrelser			
Tvangslidelse			
Panikksyndrom			
Sosial angstlidelse/sosial angst			
Generalisert angstlidelse			
Posttraumatisk stresslidelse			
Relevant intervensjon? Behandling med:			
SSRI og andre nyere antidepressiver			
Spesifiser type:			
Relevant kontrollgruppe?			
Andre SSRI og andre nyere antidepressiver			
Spesifiser type:			
Relevante endepunkt?			
MADRS (Montgomery- Åsberg depression rating scale)			
HAM-D /HAM-A (Hamilton rating scale- depression /anxiety)			
DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders)			
CGI (clinical global impression)			
Bivirkninger			
Annet, spesifiser:			
Studiedesign			
Systematisk oversikt			
Randomisert kontrollert studie			
Kontrollert studie			
Annet:			
Språk:			
Konklusjon:			
Artikkelen ekskluderes fra videre vurdering pga.:			
Ikke aktuell populasjon			
Ikke aktuell intervensjon			
Ikke aktuell kontrollgruppe			
Ikke aktuelle endepunkt			
Ikke aktuell studiedesign			
Studien inkluderes til trinn 3			
Studien kan benyttes som bakgrunnsartikkel			
Kommentarer:			

VEDLEGG 3. KRITISK VURDERING AV RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Begynte forsøksdeltakerne og kontrollgruppen studien med samme prognose?	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
Ble deltakerne randomisert til enten intervensjon eller kontroll?			
Var randomiseringsmåten skjult for dem som avgjør om pasienter skal komme med i forsøket?			
Ble deltakerne analysert som tilhørende den gruppe de ble randomisert til?			
Var gruppene like med tanke på kjente prognostiske kjennetegn?			
Er det sannsynlig at deltakere i intervensjons- og kontrollgruppe beholdt sin likeartede prognose underveis i forsøket?	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?			
Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Visste de som bedømte resultatene hvilken gruppe pasientene tilhørte?			
Var oppfølgingen komplett? (Ble alle pasientene gjort rede for?)			
Ble hovedutfallet målt i mer enn 65 % av pasienten?			
Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet):			

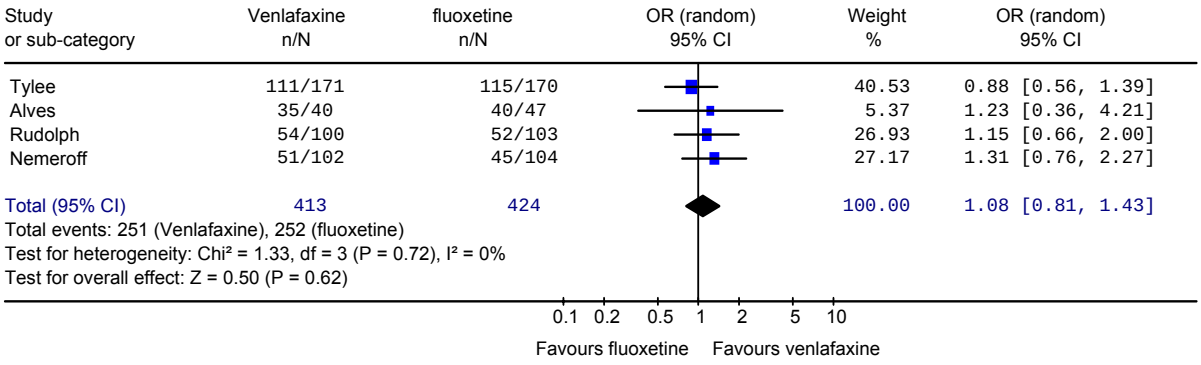
Høy kvalitet Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.[1] Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.

Middels kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

Lav kvalitet Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakhetene kan innebære at studiens konklusjon er gal.

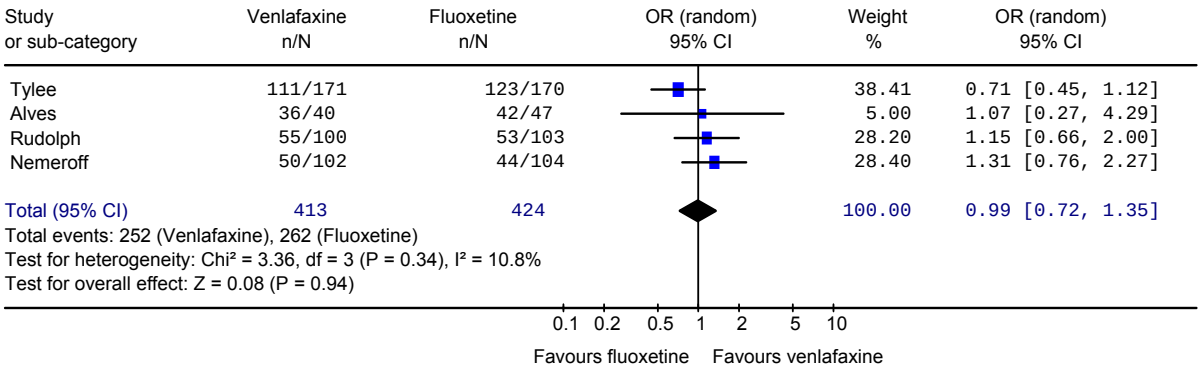
[1] Hva som er «nesten alle», «noen» og «få» kan variere noe fra oppsummering til oppsummering, men skal dokumenteres i rapporten.

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 01 Venlafaxine vs. fluoxetine
Outcome: 01 HAMD response



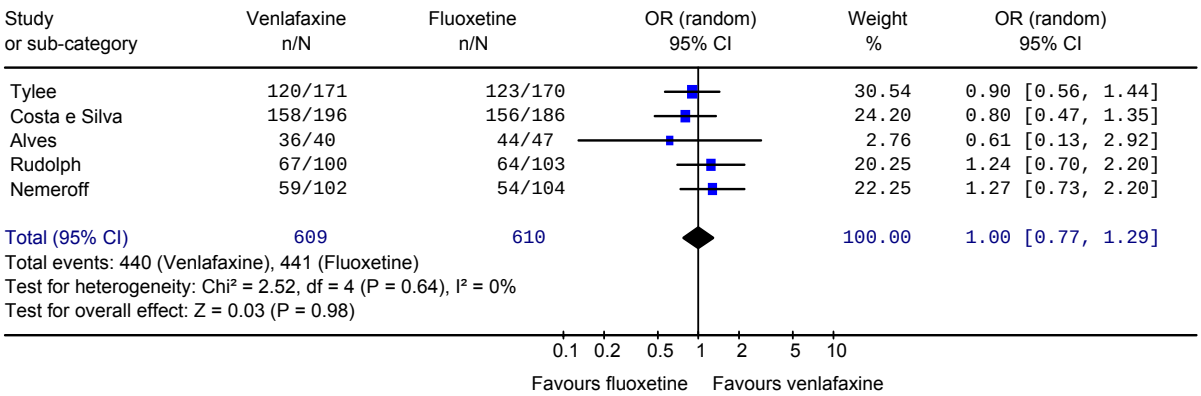
Figur MA1. Respons målt med HAMD for venlafaxine versus fluoksetin

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 01 Venlafaxine vs. fluoxetine
Outcome: 02 MADRS response

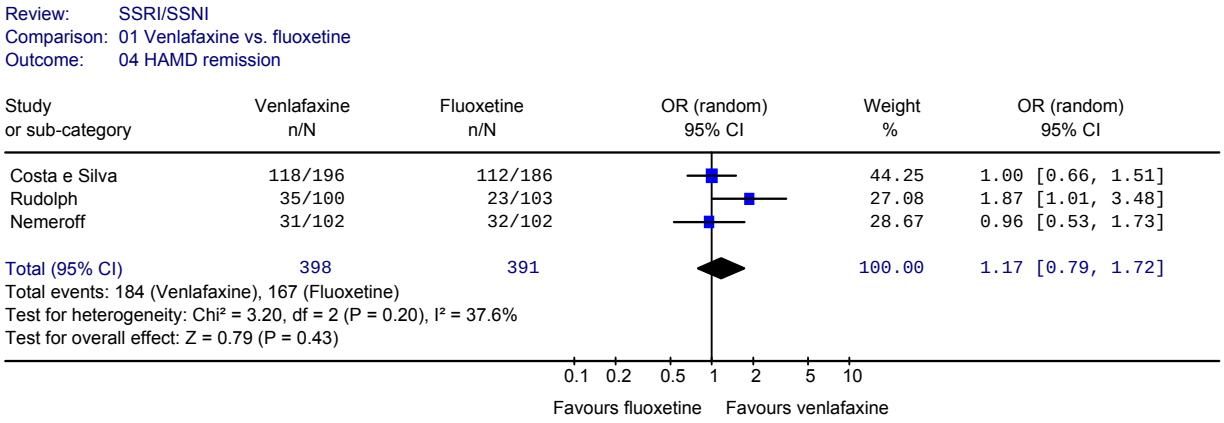


Figur MA2. Respons målt med MADRS for venlafaxine versus fluoksetin

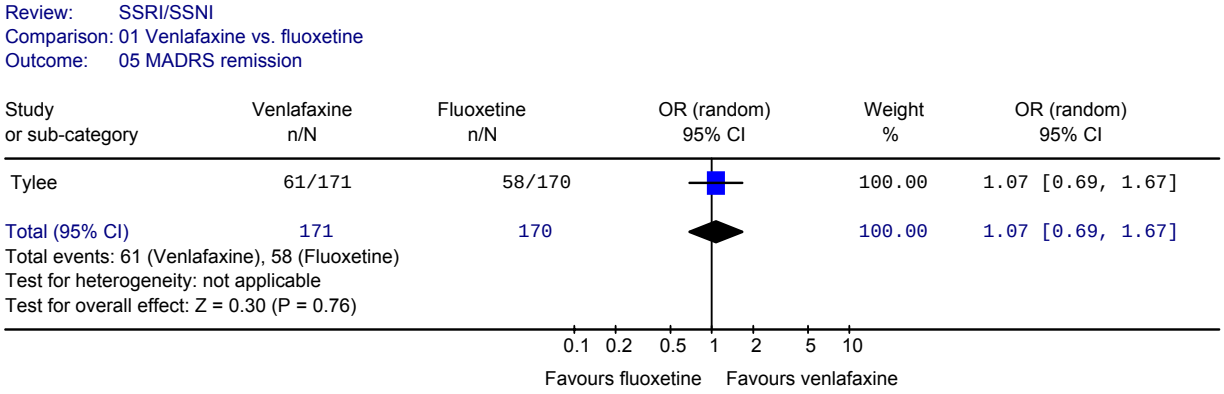
Review: SSRI/SSNI
Comparison: 01 Venlafaxine vs. fluoxetine
Outcome: 03 CGI response



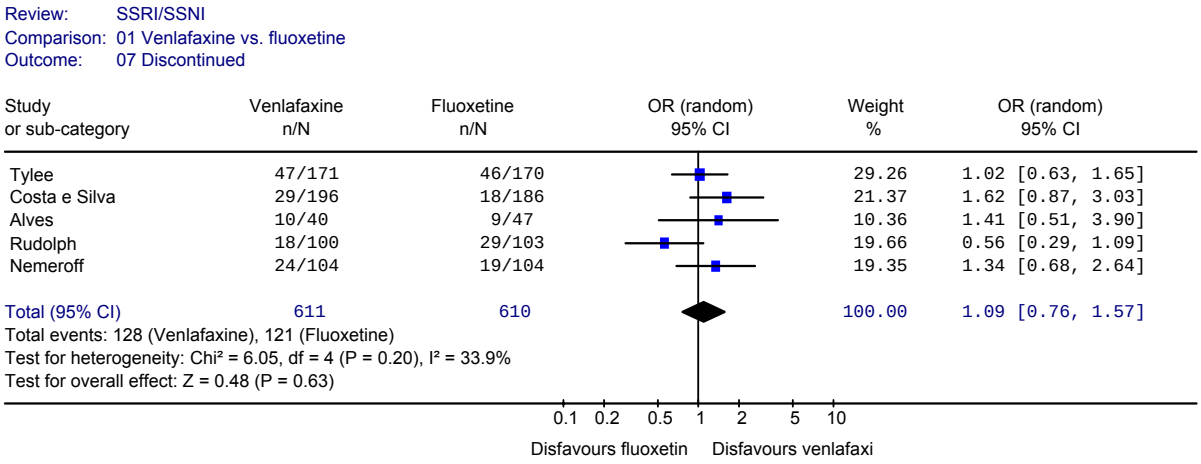
Figur MA3. Respons målt med CGI for venlafaxine versus fluoksetin



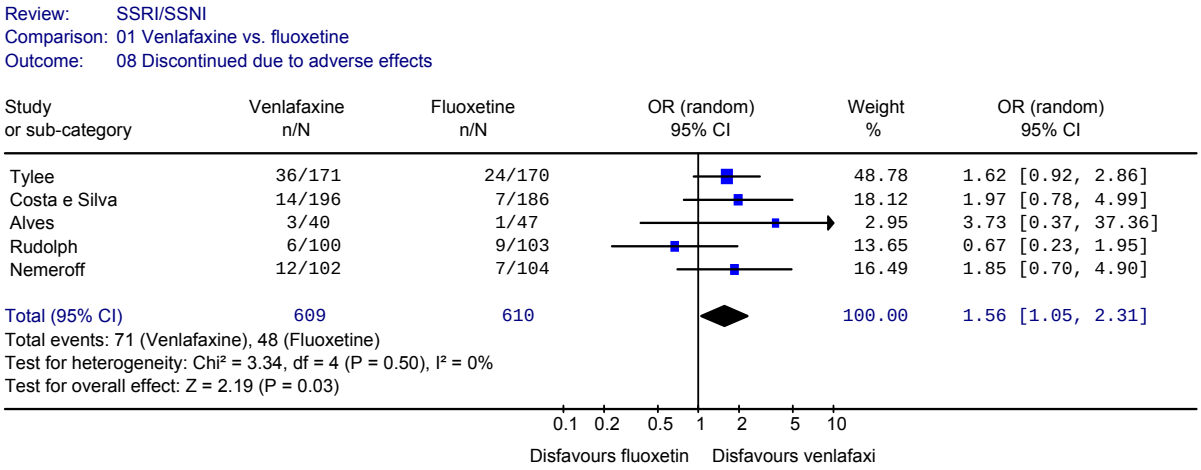
Figur MA4. Remisjon målt med HAMD for venlafaxine versus fluoksetin



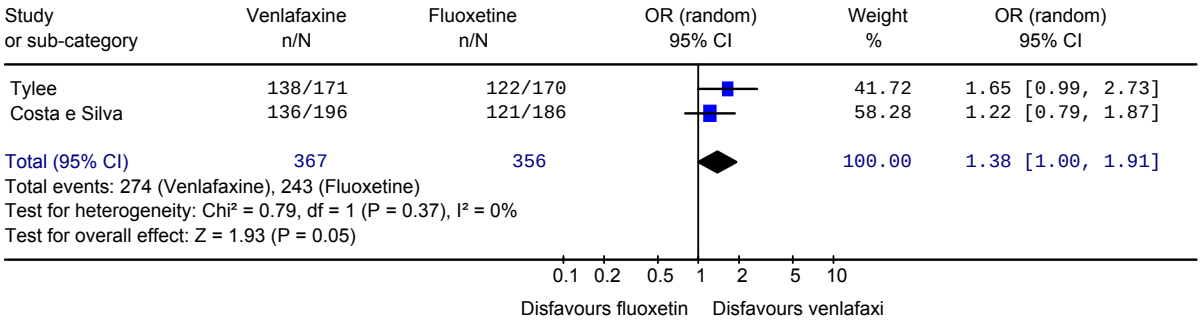
Figur MA5. Remisjon målt med MADRS for venlafaxine versus fluoksetin



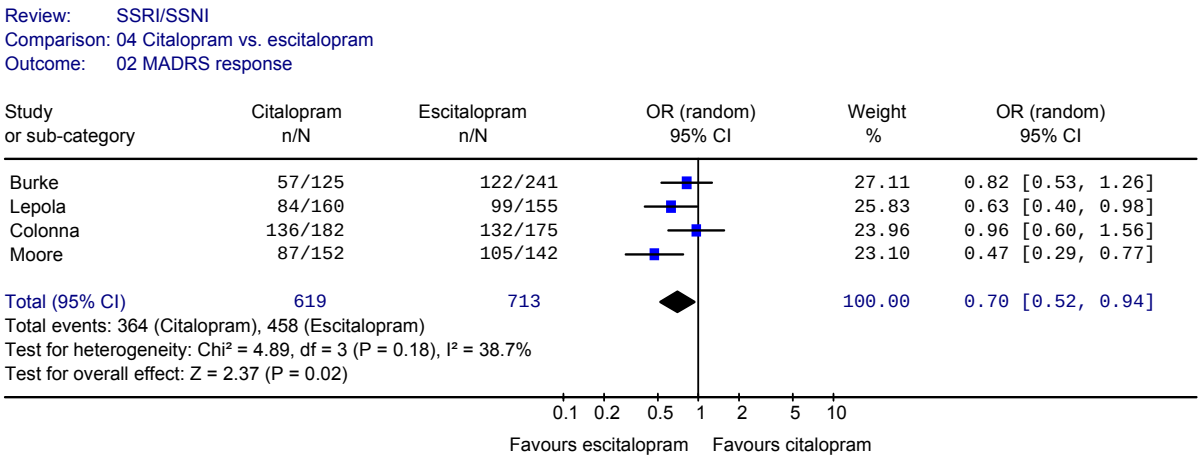
Figur MA6. Totalt frafall for venlafaxine versus fluoksetin



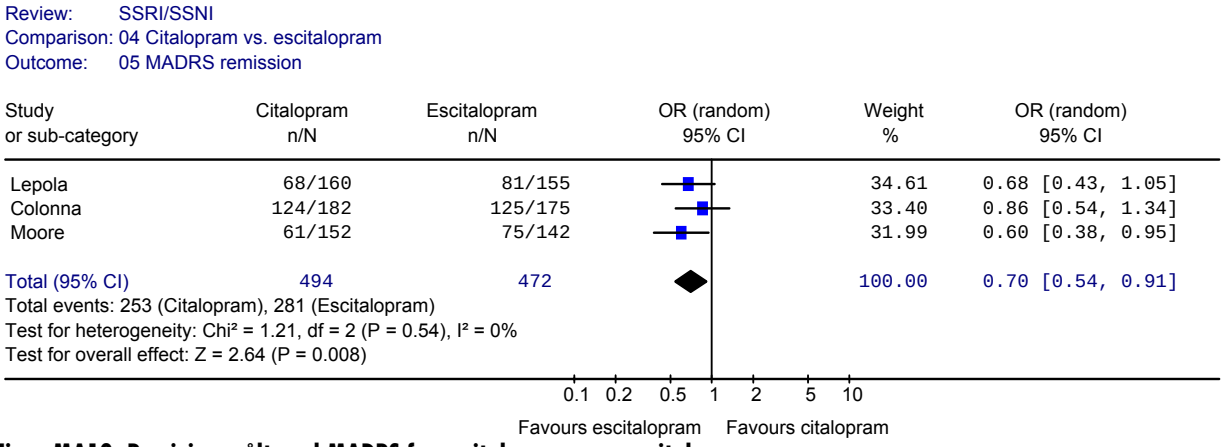
Figur MA7. Frafall på grunn av bivirkninger for venlafaxine versus fluoksetin



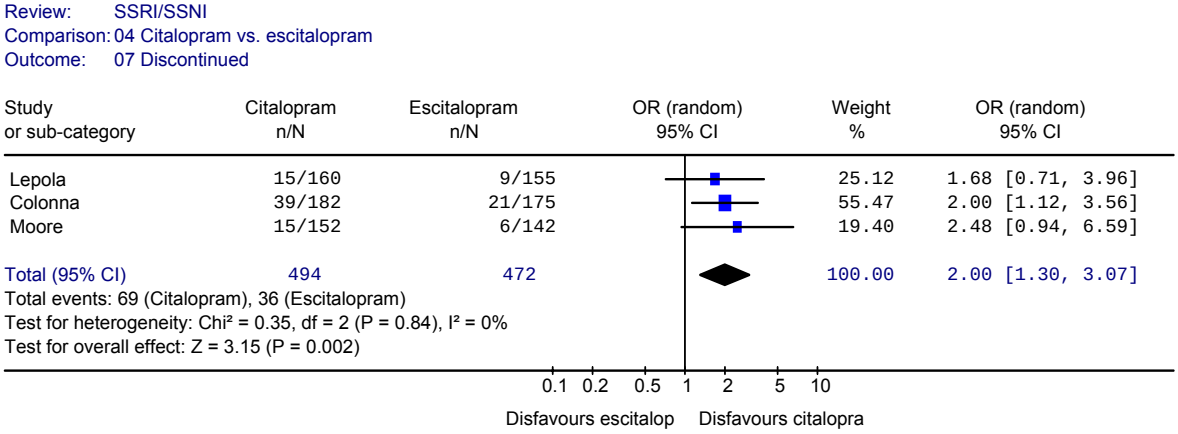
Figur MA8. Bivirkningsrate for venlafaxine versus fluoksetin



Figur MA9. Respons målt med MADRS for escitalopram versus citalopram

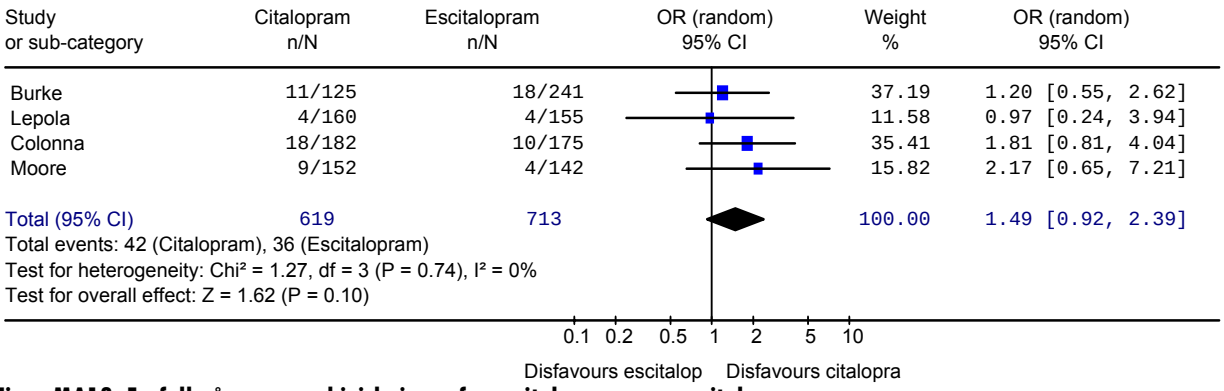


Figur MA10. Remisjon målt med MADRS for escitalopram versus citalopram



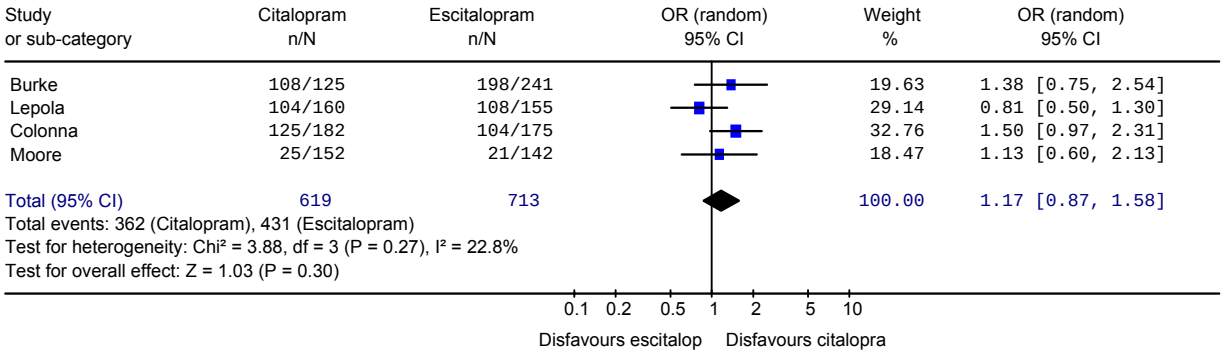
Figur MA11. Totalt frafall for escitalopram versus citalopram

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 04 Citalopram vs. escitalopram
Outcome: 08 Discontinued due to adverse effects



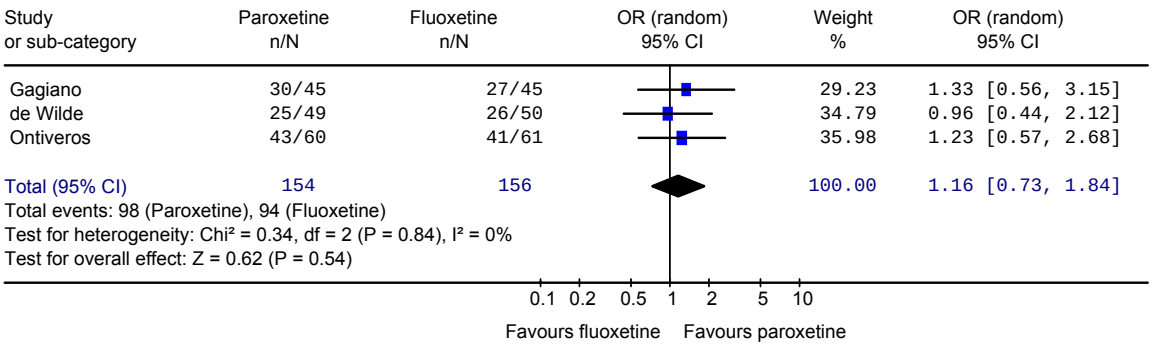
Figur MA12. Frafall på grunn av bivirkninger for escitalopram versus citalopram

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 04 Citalopram vs. escitalopram
Outcome: 09 At least one adverse effect



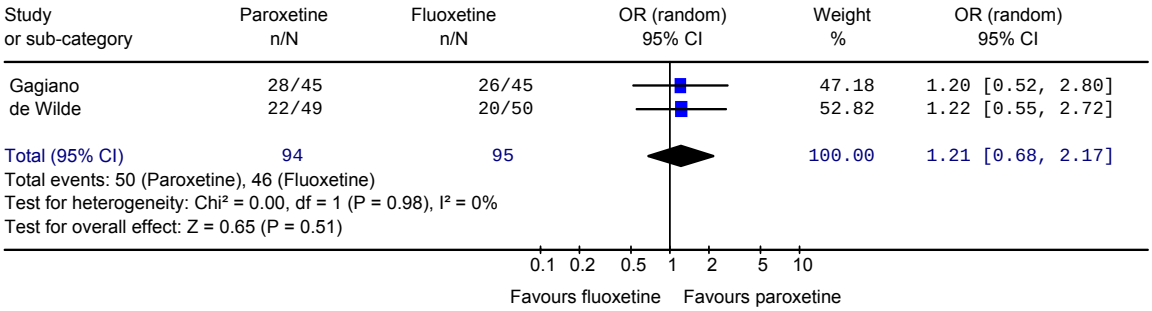
Figur MA13. Bivirkningingsrate for escitalopram versus citalopram

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 03 Paroxetine vs. fluoxetine
Outcome: 01 HAMD response



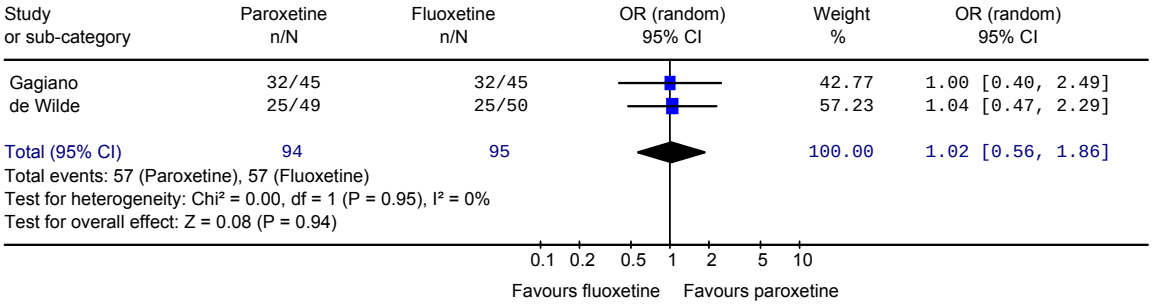
Figur MA14. Respons målt med HAMD for paroxetin versus fluoksetin

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 03 Paroxetine vs. fluoxetine
Outcome: 03 CGI response

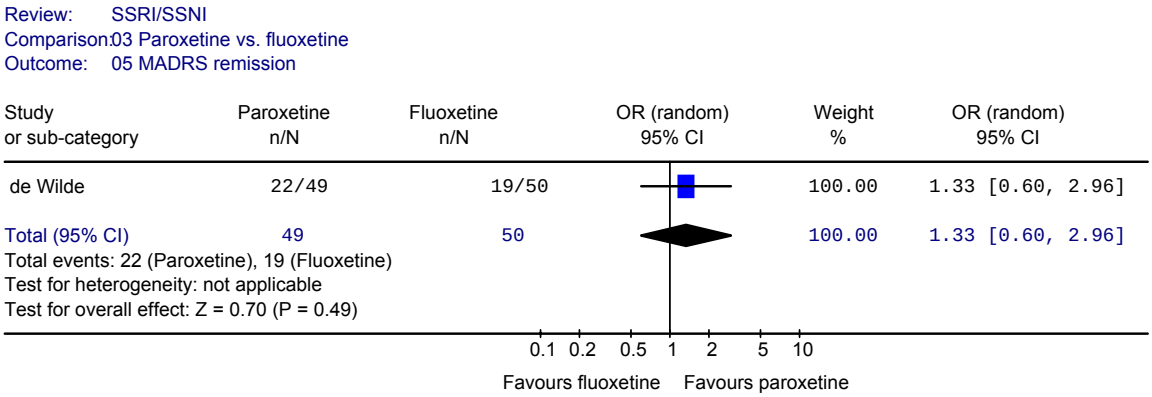


Figur MA15. Respons målt med CGI for paroxetin versus fluoksetin

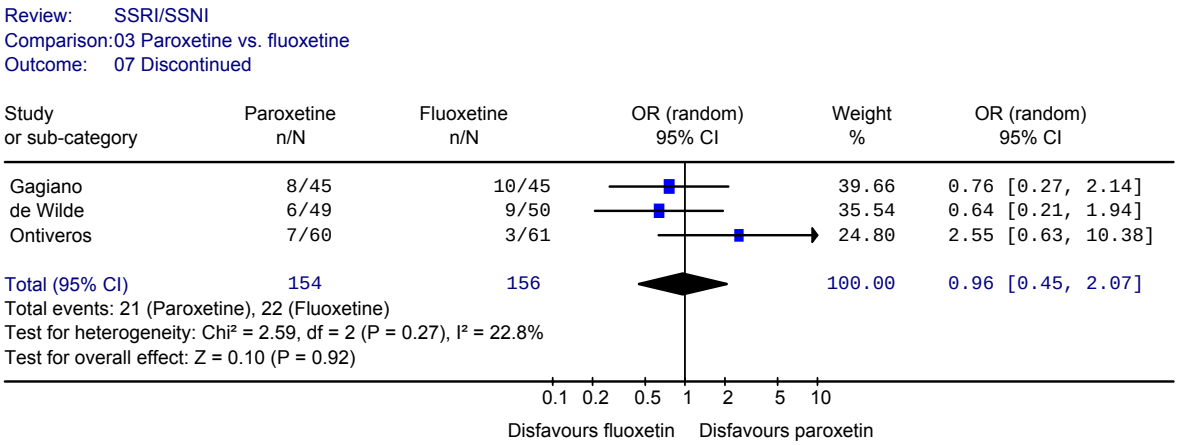
Review: SSRI/SSNI
Comparison: 03 Paroxetine vs. fluoxetine
Outcome: 04 HAMD remission



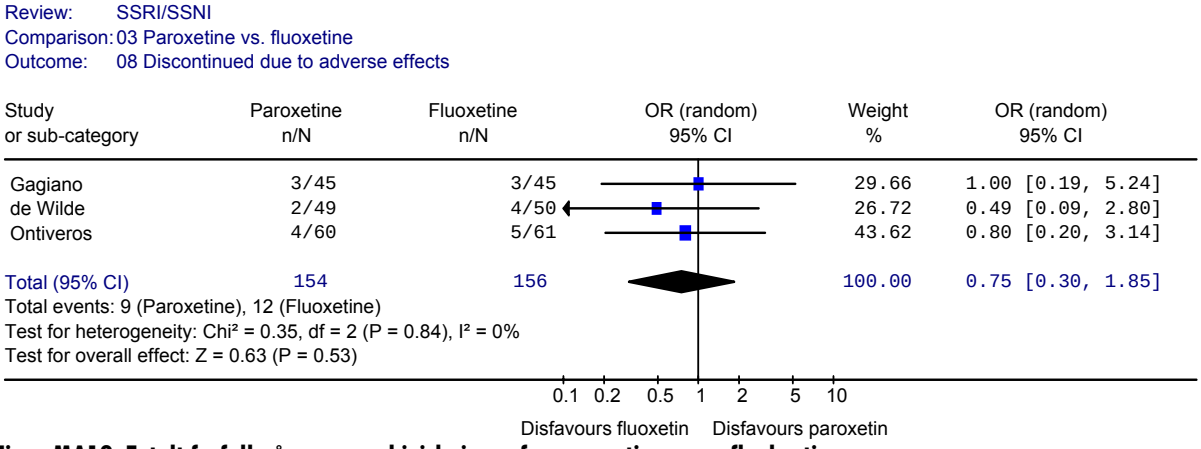
Figur MA16. Remisjon målt med HAMD for paroxetin versus fluoksetin



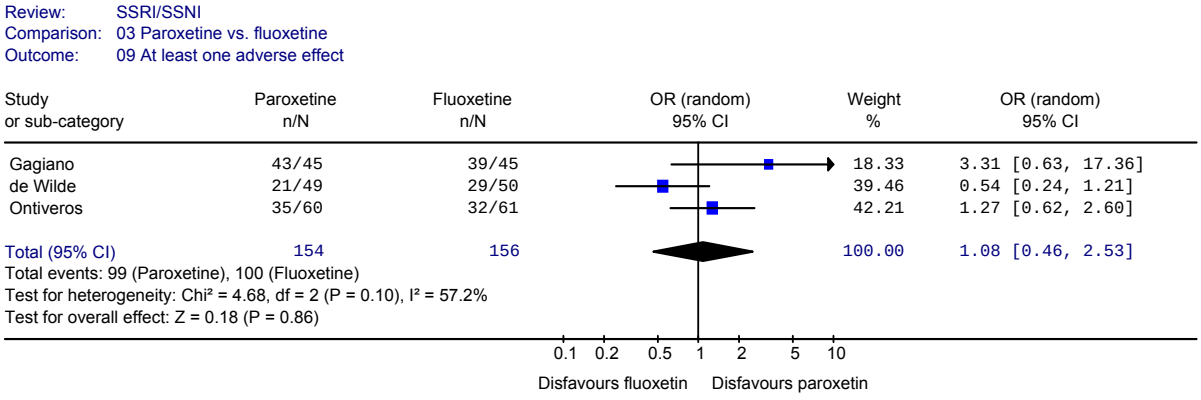
Figur MA17. Remisjon målt med HAMD for paroxetin versus fluoksetin



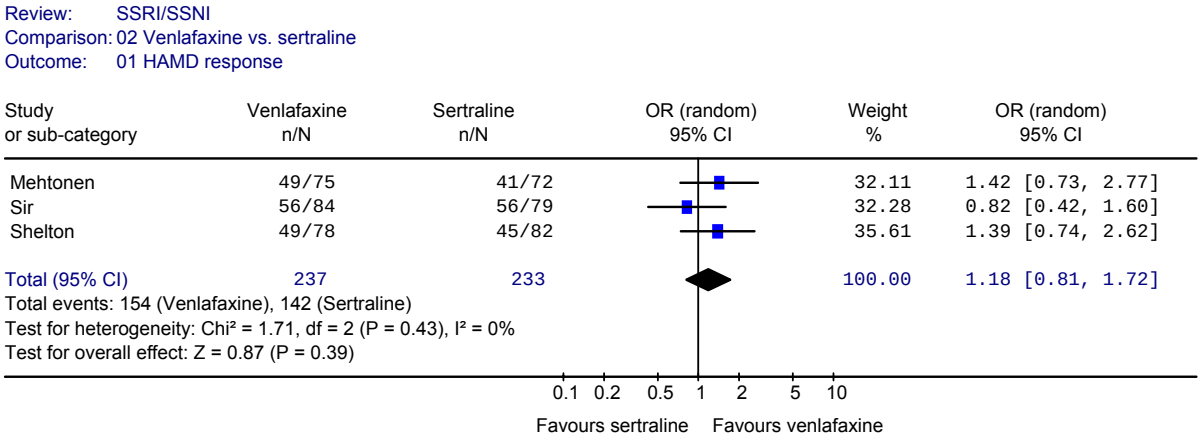
Figur MA18. Frafall for paroxetin versus fluoksetin



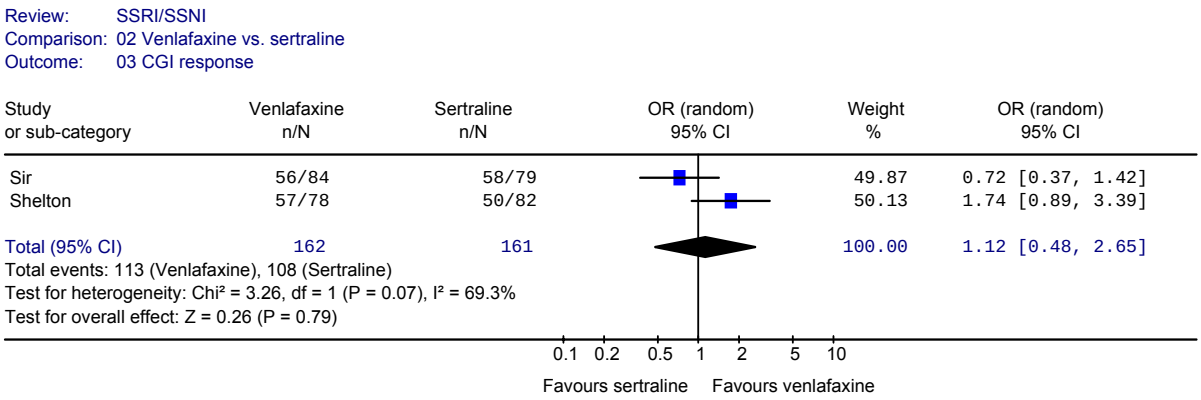
Figur MA19. Totalt frafall på grunn av bivirkninger for paroxetin versus fluoksetin



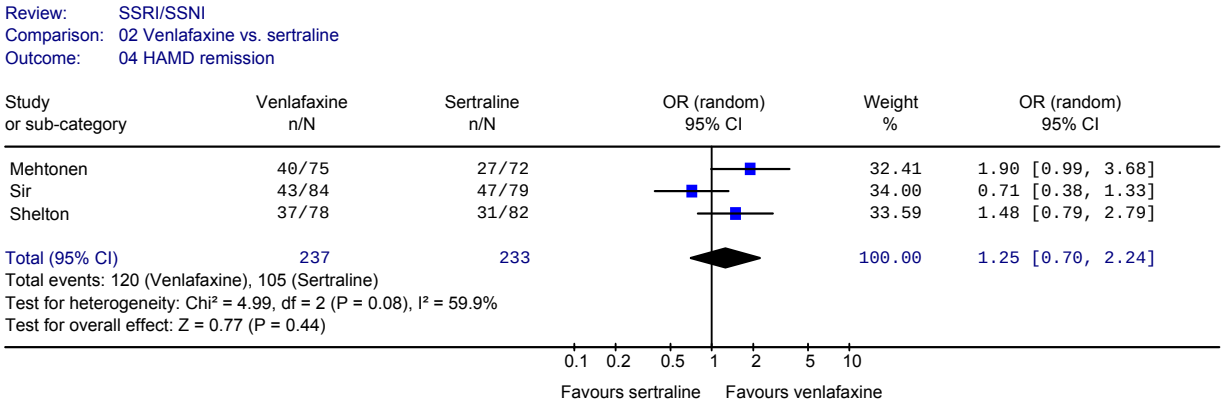
Figur MA20. Bivirkningingsrate for paroxetin versus fluoksetin



Figur MA21. Respons målt ved HAMD for sertralin versus venlafaxin

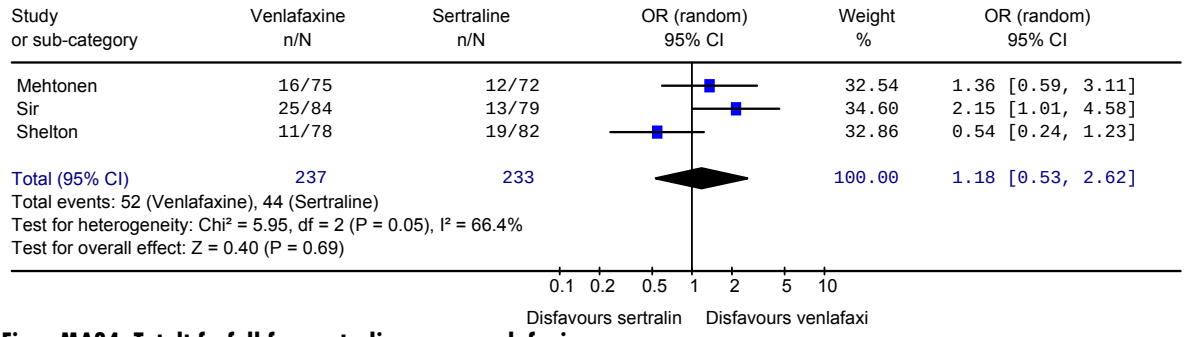


Figur MA22. Respons målt ved CGI for sertralin versus venlafaxin



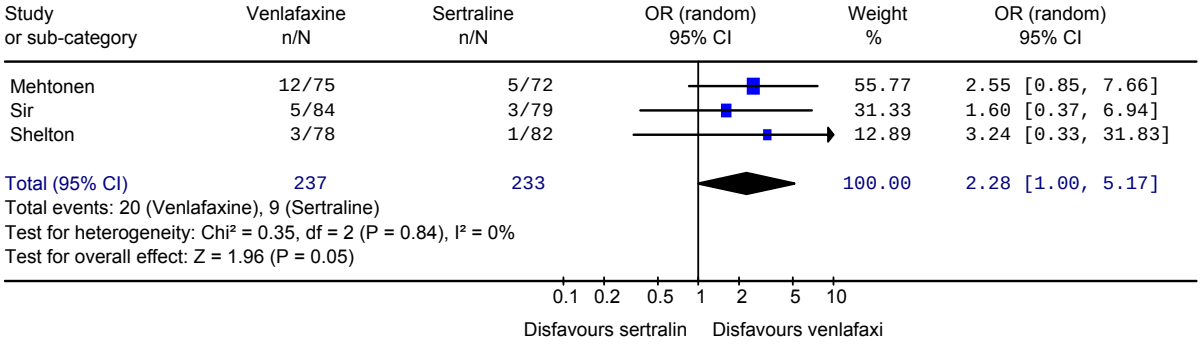
Figur MA23. Remisjon målt ved HAMD for sertralin versus venlafaxin

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 02 Venlafaxine vs. sertraline
Outcome: 07 Discontinued



Figur MA24. Totalt frafall for sertralin versus venlafaxin

Review: SSRI/SSNI
Comparison: 02 Venlafaxine vs. sertraline
Outcome: 08 Discontinued due to adverse effects



Figur MA25. Frafall på grunn av bivirkninger for sertralin versus venlafaxin

VEDLEGG 8 EKSKLUDERTE STUDIER

Oversikt over studier som ble ekskludert etter vurdering for relevans og/eller kvalitet. Grunner for eksklusjon er kommentert.

Studie	Kommentar
Aberg-Wistedt A, Agren H, Ekselius L et al. Sertraline versus paroxetine in major depression: clinical outcome after six months of continuous therapy. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 20: 645-52.	Frafall > 30 %
Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB et al. Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. International Clinical Psychopharmacology 1993; 8: 197-202.	Ikke RCT
Ahlfors UG, Elovaara S, Harma P et al. Clinical multicentre study of citalopram compared double-blindly with mianserin in depressed patients in Finland. Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift 1988; 42.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Allgulander C, Mangano R, Zhang J et al. Efficacy of venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. Human Psychopharmacology 2004; 19: 387-96.	Ikke aktuell populasjon
Amini H, Aghayan S, Jalili SA et al. Comparison of mirtazapine and fluoxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics 2005; 30: 133-8.	< 40 pasienter
Amore M, Magnani K, Cerisoli M et al. Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: Fluoxetine vs citalopram. Human Psychopharmacology 1999; 14: 435-40.	Ikke aktuell populasjon
Andreoli V, Caillard V, Deo RS et al. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22: 393-9.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Ansseau M, Gabriels A, Loyens J et al. Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. Human Psychopharmacology 1994; 9: 329-36.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ et al. Impact of pain on depression treatment response in primary care. Psychosomatic Medicine 2004; 66: 17-22.	Ikke aktuelt endepunkt
Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. Journal of Psychopharmacology 2006; 20: 91-6.	Ikke aktuelt endepunkt
Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK et al. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the	Frafall > 30 %

tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. International Clinical Psychopharmacology 2006; 21: 159-69.	
Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: Randomised, placebo-controlled, double-blind study. British Journal of Psychiatry 2006; 189: 264-72.	Ikke aktuell populasjon
Ball SG, Kuhn A, Wall D et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66: 94-9.	Ikke aktuell populasjon
Ballus C, Quiros G, De Flores T et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia. International Clinical Psychopharmacology 2000; 15: 43-8.	Frafall > 30 %
Bandelow B, Behnke K, Lenoir S et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. Journal of Clinical Psychiatry 2004; 65: 405-13.	Ikke depresjon
Barrelet L, Blajev B, Bolzani L, de Saussure C, Kasas A, Van H et al. [Multicenter study comparing efficacy and tolerance of moclobemide and fluvoxamine in hospitalized and ambulatory patients with severe depressive episodes]. Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis = Revue suisse de médecine Praxis 1991; 80(19):524-528.	Studievarighet < 6 uker
Behnke K, Sogaard J, Martin S et al. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study.[erratum appears in J Clin Psychopharmacol. 2003 Dec;23(6):682]. Journal of Clinical Psychopharmacology 2003; 23: 358-64.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Benkert O, Szegedi A, Philipp M et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: A double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2006; 26: 75-8.	Frafall > 30 %
Bennie EH, Mullin JM, Martindale JJ. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry 1995; 56: 229-37.	Studiekvalitet er lav
Bergeron R, Ravindran AV, Chaput Y et al. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22: 148-54.	Ikke aktuell populasjon
Bertani A, Perna G, Migliarese G et al. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 206-10.	Enkelt blindet studie

Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2004; 65: 1190-6.	Frafall > 30 %
Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. Annals of Clinical Psychiatry 2005; 17: 65-9.	Ikke aktuell populasjon
Bocksberger JP, Gachoud JP, Richard J et al. Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with a severe depressive episode. European Psychiatry 1993; 8: 319-24.	Inneliggende pasienter, studievarighet < 6 uker
Bougerol T, Uchida C, Gachoud JP et al. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with fluvoxamine in depressive disorder (DSM III). A French/Swiss double-blind trial. Psychopharmacology 1992; 106 Suppl: S102-S108.	Frafall > 30 %
Boulenger J-P, Huusom AKT, Florea I et al. A comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. Current Medical Research & Opinion 2006; 22: 1331-41.	Frafall > 30 %
Boyer P, Danion JM, Bisserbe JC et al. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression. A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France. Pharmacoeconomics 1998; 13: 157-69.	Studiekvalitet er lav
Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63: 396-402.	Frafall > 30 %
Chouinard G, Saxena B, Bélanger MC, Ravindran A, Bakish D, Beauclair L et al. A Canadian multicenter, double-blind study of paroxetine and fluoxetine in major depressive disorder. Journal of affective disorders 1999; 54(1-2):39-48.	Frafall > 30 %
Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM et al. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18: 151-6.	Ikke aktuelt endepunkt
Clerc GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. The Venlafaxine French Inpatient Study Group. International Clinical Psychopharmacology 1994; 9: 139-43.	Inneliggende pasienter
Corey-Lisle PK, Nash R, Stang P et al. Response, partial response, and nonresponse in primary care treatment of depression. Archives of Internal Medicine 2004; 164: 1197-204.	Ikke RCT
Corya SA, Williamson D, Sanger TM et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depression & Anxiety 2006; 23: 364-72.	Ikke aktuell intervensjon
Dalery J, Aubin V. Comparative study of paroxetine and mian-	Både inneliggende og polikliniske pasi-

serine in depression of the elderly: Efficacy, tolerance, serotonine dependence. Encephale 2001; 27(1):71-81.	enter
Dam J, Ryde L, Svejso J et al. Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. Pharmacopsychiatry 1998; 31: 48-54.	Ikke aktuell intervensjon
Davidson J, Watkins L, Owens M et al. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 2005; 25: 480-4.	Ikke aktuelt endepunkt
Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P et al. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study.[erratum appears in J Clin Psychopharmacol. 2006 Oct;26(5):473 Note: dosage error in text]. Journal of Clinical Psychopharmacology 2006; 26: 259-67.	Ikke aktuell populasjon
De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van E, I et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) 2002; 5(2):115-120.	Frafall > 30 %
de Wilde J, Mertens C, Overo KF et al. Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. Acta Psychiatrica Scandinavica 1985; 72: 89-96.	Ikke aktuelle endepunkt, inkluderer bipolar lidelse
Demyttenaere K, Albert A, Mesters P et al. What happens with adverse events during 6 months of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors? Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66: 859-63.	Medikamentene er ikke sammenliknet mhp aktuelle endepunkt
Denys D, van der WN, van Megen HJ et al. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2003; 23: 568-75.	Ikke aktuell populasjon
Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. European Neuropsychopharmacology 2004; 14: 457-70.	Ikke aktuelt endepunkt
Dichter GS, Tomarken AJ, Freid CM et al. Do venlafaxine XR and paroxetine equally influence negative and positive affect? Journal of Affective Disorders 2005; 85: 333-9.	< 40 pasienter, feil endepunkt
Dierick M, Ravizza L, Realini R et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 1920; 20: 57-71.	Endepunkt er ikke rapportert ved studieslutt
Dorman T. Sleep and paroxetine: a comparison with mianserin in elderly depressed patients. International Clinical Psychopharmacology 1992; 6 Suppl 4: 53-8.	Ikke relevant endepunkt
Duarte A, Mikkelsen H, Delini-Stula A. Moclobemide versus fluoxetine for double depression: a randomized double-blind study. Journal of Psychiatric Research 1996; 30: 453-8.	Ikke aktuell populasjon

Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. Journal of Psychopharmacology 1997; 11: S17-S23.	Ikke relevant endepunkt
Dubini A, Bosc M, Polin V. Do noradrenaline and serotonin differentially affect social motivation and behaviour? European Neuropsychopharmacology 1997; 7 Suppl 1: S49-55discussion.	Ikke relevant endepunkt
Eker SS, Akkaya C, Akgöz S, Sarandöl A, Kirli S. [Comparison of reboxetine and sertraline in terms of efficacy and safety in major depressive disorder]. Türk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry 2005; 16(3):153-163.	41 pasienter, tyrkisk artikkel
Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. International Clinical Psychopharmacology 1997; 12: 323-31.	Ikke relevant endepunkt
Ekselius L, von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with sertraline or citalopram. International Clinical Psychopharmacology 1998; 13: 205-11.	Ikke aktuell populasjon
Fava M, Amsterdam JD, Deltito JA et al. A double-blind study of paroxetine, fluoxetine, and placebo in outpatients with major depression. Annals of Clinical Psychiatry 1998; 10: 145-50.	Frafall > 30 %
Fava M, Judge R, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 863-7.	Ikke relevant endepunkt
Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL et al. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. Journal of Affective Disorders 2000; 59: 119-26.	Ikke relevant populasjon
Fava M, Hoog SL, Judge RA et al. Acute efficacy of fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder including effects of baseline insomnia. Journal of Clinical Psychopharmacology 2002; 22: 137-47.	Ikke relevant endepunkt
Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18: 9-14.	Ikke aktuell intervensjon
Flament MF, Lane RM, Zhu R, Ying Z. Predictors of an acute antidepressant response to fluoxetine and sertraline. International clinical psychopharmacology 1999; 14(5):259-275	Ikke aktuell populasjon
Franchini L, Gasperini M, Perez J et al. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. Journal of Clinical Psychiatry 1997; 58: 104-7.	Ikke relevant endepunkt
Franchini L, Gasperini M, Zanardi R et al. Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of	Ikke relevant endepunkt

unipolar subjects with high recurrence rate. Journal of Affective Disorders 2000; 58: 233-6.	
Gattaz WF, Vogel P, Kick H et al. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of inpatients with major depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 1995; 15: 35S-40S.	Inneliggende pasienter
Geerts S, Bruynooghe F, De Cuyper H, Demeulemeester F, Haazen L. Moclobemide versus fluoxetine for major depressive episodes. Clinical neuropharmacology 1994; 17 Suppl 1:S50-S57.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Geretsegger C, Bohmer F, Ludwig M. Paroxetine in the elderly depressed patient: randomized comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioural effects. International Clinical Psychopharmacology 1994; 9: 25-9.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63: 225-31.	Frafall > 30 %
Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. Journal of Clinical Psychopharmacology 2004; 24: 389-99.	
Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L et al. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. Journal of Clinical Psychopharmacology 2001; 21: 425-31.	Inneliggende pasienter
Haffmans PM, Timmerman L, Hoogduin CA. Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study. The LUCIFER Group. International Clinical Psychopharmacology 1996; 11: 157-64.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Hong C-J, Hu W-H, Chen C-C et al. A double-blind, randomized, group-comparative study of the tolerability and efficacy of 6 weeks' treatment with mirtazapine or fluoxetine in depressed Chinese patients. Journal of Clinical Psychiatry 2003; 64: 921-6.	Frafall > 30 %
Hwang J-P, Yang C-H, Tsai S-J. Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19: 189-90.	Åpen studie
Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca LC et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry 2000; 15: 295-305.	Ikke aktuell populasjon
Kasper S, de Swart H, Friis AH. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. American Journal of Geriatric Psychiatry 2005; 13: 884-91.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Kato M, Fukuda T, Wakeno M et al. Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. Neuropsycho-	Åpen studie

biology 2006; 53: 186-95.	
Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. Journal of Clinical Psychiatry 1997; 58: 146-52.	Ikke relevant endepunkt
Kim TS, Pae CU, Yoon SJ et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry & Clinical Neurosciences 2006; 60: 347-51.	Åpen studie
Kroenke K, West SL, Swindle R et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial.[see comment]. JAMA 2001; 286: 2947-55.	Åpen studie
La Pia S, Giorgio D, Ciriello R et al. Evaluation of the efficacy, tolerability, and therapeutic profile of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders in the elderly. Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental 52: 847-58.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
La Pia S, Giorgio D, Ciriello R et al. Double blind controlled study to evaluate the effectiveness and tolerability of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders among the elderly and their effects on cognitive-behavioral parameters. New Trends in Experimental & Clinical Psychiatry 1992; 8: 139-46.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: A double-blind study in patients with major depressive disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2006; 26: 121-7.	Frafall > 30 %
Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. Depression and anxiety 2004; 19(4):241-248.	Ikke aktuell populasjon
Leinonen E, Skarstein J, Behnke K et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. International Clinical Psychopharmacology 1999; 14: 329-37.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Leombruni P, Amianto F, Delsedime N et al. Citalopram versus fluoxetine for the treatment of patients with bulimia nervosa: a single-blind randomized controlled trial. Advances in Therapy 2006; 23: 481-94.	Ikke aktuell populasjon
Li Y, Zhang X-N, Wu Z-M. [Comparative study on the effects of paroxetine and venlafaxine in treating depression]. Zhongguo Linchuang Kangfu 2004; 8(21):4174-4175.	Finner ikke referansen
Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. Archives of General Psychiatry 2005; 62: 190-8.	Ikke aktuell populasjon
Lonnqvist J, Sihvo S, Syvalahti E et al. Moclobemide and fluoxetine in atypical depression: a double-blind trial. Journal of Affective Disorders 1994; 32: 169-77.	Både inneliggende og polikliniske pasienter

Lonnqvist J, Sintonen H, Syvalahti E et al. Antidepressant efficacy and quality of life in depression: a double-blind study with moclobemide and fluoxetine. Acta Psychiatrica Scandinavica 1994; 89: 363-9.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Malt UF, Robak OH, Madsbu HP et al. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study.[see comment]. BMJ 1999; 318: 1180-4.	Frafall > 30 %
Massana J, Moller HJ, Burrows GD et al. Reboxetine: a double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. International Clinical Psychopharmacology 1999; 14: 73-80.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Mertens C, Pintens H. Paroxetine in the treatment of depression. A double-blind multicenter study versus mianserin. Acta Psychiatrica Scandinavica 1988; 77: 683-8.	Ikke aktuell populasjon
Moon CA, Jesinger DK. The effects of psychomotor performance of fluvoxamine versus mianserin in depressed patients in general practice. British Journal of Clinical Practice 1991; 45: 259-62.	Studiekvalitet er lav
Muijen M, Roy D, Silverstone T et al. A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. Acta Psychiatrica Scandinavica 1988; 78: 384-90.	Frafall > 30 %
Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. Journal of Clinical Psychopharmacology 1997; 17: 267-71.	Enkel blindet studie
Nemeroff CB, Ninan PT, Ballenger J et al. Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients. Depression 1995; 3: 163-9.	Ikke relevant endepunkt
Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM et al. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 559-68.	Frafall > 30 %
Orsel DS, Turkcapar MH, Ozturk Kilic EZ et al. Moclobemide and sertraline in the treatment of depressive disorders: a comparative study. Acta Psychiatrica Belgica 1995; 95: 139-51.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Oslin DW, Ten Have TR, Streim JE et al. Probing the safety of medications in the frail elderly: evidence from a randomized clinical trial of sertraline and venlafaxine in depressed nursing home residents.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 2003; 64: 875-82.	Inneliggende pasienter
Ottevanger EA. Fluvoxamine and clomipramine in depressed hospitalised patients: results from a randomised, double-blind study. Encephale 1995; 21: 317-21.	Ikke aktuell intervensjon
Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists 2006; 21: 367-78.	Ikke relevant endepunkt

Perez A, Ashford JJ. A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive illness. Current Medical Research & Opinion 1990; 12: 234-41.	Ikke relevant endepunkt
Perna G, Bertani A, Caldirola D et al. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. Pharmacopsychiatry 2001; 34: 85-90.	Ikke aktuell populasjon
Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. Acta Psychiatrica Scandinavica 1991; 83: 476-9.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison.[see comment][erratum appears in Br J Psychiatry 1999 Oct;175:394]. British Journal of Psychiatry 1999; 175: 12-6.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Rapaport M, Coccaro E, Sheline Y et al. A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 1996; 16: 373-8.	Ikke relevant endepunkt
Reynaert C, Parent M, Mirel J et al. Moclobemide versus fluoxetine for a major depressive episode. Psychopharmacology 1995; 118: 183-7.	Tilleggsmedikamenter ble gitt
Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. Brazilian Journal of Medical & Biological Research 2001; 34: 1303-7.	Ikke aktuell populasjon
Rossini D, Serretti A, Franchini L et al. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. Journal of Clinical Psychopharmacology 2005; 25: 471-5.	Inneliggende pasienter
Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. American Journal of Geriatric Psychiatry 2006; 14: 361-70.	Frafall > 30 %
Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE et al. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. American Journal of Geriatric Psychiatry 2002; 10: 541-50.	Endepunkt er ikke rapportert ved studieslutt
Schone W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. Journal of Clinical Psychopharmacology 1993; 13: 34S-9S.	Studiekvalitet er lav
Sechter D, Troy S, Paternetti S, Boyer P. A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists 1999; 14(1):41-48.	Frafall > 30 %
Silverstone PH, Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 1999; 60: 22-8.	Frafall > 30 %

Sogaard J, Lane R, Latimer P et al. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. Journal of Psychopharmacology 1999; 13: 406-14.	Ikke aktuell populasjon
Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline.[see comment]. Biological Psychiatry 2000; 48: 894-901.	Frafall > 30 %
Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of Clinical Psychiatry 2003; 64: 1322-7.	Ikke aktuell populasjon
Stein DJ, Andersen EW, Lader M. Escitalopram versus paroxetine for social anxiety disorder: an analysis of efficacy for different symptom dimensions. European Neuropsychopharmacology 2006; 16: 33-8.	Ikke aktuell populasjon
Suri RA, Altshuler LL, Rasgon NL et al. Efficacy and response time to sertraline versus fluoxetine in the treatment of unipolar major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 942-6.	Enkelt blindet studie
Szegedi A, Muller MJ, Anghelescu I et al. Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry 2003; 64: 413-20.	Ikke relevant endepunkt
Tignol J. A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. Journal of clinical psychopharmacology 1993; 13(6 Suppl 2):18S-22S.	Frafall > 30 %
Tiller J, Maguire K, Davies B. A sequential double-blind controlled study of moclobemide and mianserin in elderly depressed patients. International Journal of Geriatric Psychiatry 1990; 5: 199-204.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide for anxiety disorders: a focus on moclobemide for panic disorder. International Clinical Psychopharmacology 1997; 12 Suppl 6: S27-S30.	Ikke aktuell populasjon
Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience 1999; 249 Suppl 1: S7-10.	Ikke aktuell populasjon
Tucker P, Potter-Kimball R, Wyatt DB et al. Can physiologic assessment and side effects tease out differences in PTSD trials? A double-blind comparison of citalopram, sertraline, and placebo. Psychopharmacology Bulletin 2003; 37: 135-49.	Ikke aktuell populasjon
Turkcapar MH, Orsel S, Iscan EN et al. Moclobemide and sertraline in the treatment of melancholic and nonmelancholic major depression: A comparative study. Human Psychopharmacology 1998; 13: 21-7.	Frafall > 30 %
Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I et al. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancho-	Både inneliggende og polikliniske pasienter

lia.[erratum appears in Int Clin Psychopharmacol 2000 Mar;15(2):120]. International Clinical Psychopharmacology 2000; 15: 29-34.	
van Moffaert M, Bartholome F, Cosyns P et al. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. Human Psychopharmacology 1995; 10: 393-405.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ, Comparative Efficacy Antidepressants Study Group. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. CNS Drugs 2005; 19(2):137-146.	Inneliggende pasienter
Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63: 508-12.	Ikke aktuell populasjon
Wade A, Crawford GM, Angus M et al. A randomized, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18: 133-41.	Frafall > 30 %
Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. Journal of Clinical Psychopharmacology 2001; 21: 556-60.	Ikke relevant endepunkt
Wheatley DP, Van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. The Journal of clinical psychiatry 1998; 59(6):306-312.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Williams R, Edwards RA, Newburn GM, Mullen R, Menkes DB, Segkar C. A double-blind comparison of moclobemide and fluoxetine in the treatment of depressive disorders. International clinical psychopharmacology 1993; 7(3-4):155-158.	Både inneliggende og polikliniske pasienter
Winokur A, DeMartinis NA, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. The Journal of clinical psychiatry 2003; 64(10):1224-1229.	Ikke relevant endepunkt
Zanardi R, Franchini L, Gasperini M et al. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression.[see comment]. American Journal of Psychiatry 1996; 153: 1631-3.	Ikke aktuell populasjon
Zanardi R, Franchini L, Serretti A et al. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 26-9.	Ikke aktuell populasjon

Oversikt over studier som ble mottatt av legemiddelfirmaene og som ble ekskludert etter vurdering for relevans og/eller kvalitet. Grunner for eksklusjon er kommentert.

Studie	Kommentar
Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. Current Medical Research and opinion, 2007; 23; 2;401-416.	Ikke relevant endepunkt
Latimer Pr, Ravindran AV, Bernatchez J-P et al. A six month compariosion of toleration and efficacy of sertaline and fluoxetine treatment in major depression. Eur Neuropsychopharmacol 1996; 6 (suppl 3):124-132.	Abstrakt
Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M et al. A randomised, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetin and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 66-74.	Ikke aktuell populasjon
Jonas J, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. Neuropsychopharmacology 2006;31:S166	Abstrakt
Lalit V, Appaya Prakash M., Hegde Rajendra P., Mital Anukant K., Mittal Sunil., Nagpal Rajesh., Palaniappun Vaiapuri, Ramsubramaniam C., Rao Gundugurti P., Roy Krishna., Trivedi Jitendra K., Vankar Ganpat K., Karan Rajesh S., Shah Sweety (2004) Escitalopram Versus Citalopram And Sertraline: A Double-Blind Controlled, Multi-centric Trial in India Patients with Unipolar Major Depression. *Indian Journal of Psychiatry* 46: 333-341.	Studievarighet < 4 uker
Mao PX, Tang YL, Jiang F, Shu L, Gu X, Li M, Qian M, Ma C, Mitchell PB, Cai ZJ. Escitalopram in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, parallel trial in a Chinese population. Depress Anxiety. 2006 Dec 5; [Epub ahead of print]	Vi har ikke funnet studien
Ozcanli T, Unsalver B, Ozdemir S, Ozmen M (2005) Sertraline- and mirtazapine-induced severe neutropenia. Am J Psychiatry.162(7):1386.	Ikke RCT

VEDLEGG 9 KORT INTRODUKSJON TIL GRADE

GRADE er en relativt ny framgangsmåte som ble utviklet etter en evaluering av andre graderingssystemer (GRADE Working Group 2004). Metoden viser tydelig hvilke kjennetegn ved studiene som er vurdert og hvilke vurderinger som er blitt gjort. En studie på et i utgangspunktet lavt nivå kan bli gradert opp, og en studie på høyt nivå kan graderes ned.

Utgangspunktet for bruk av GRADE er spørsmålet oversikten søker å besvare. Spørsmålet definerer hvilke virkemidler eller intervensjoner som sammenliknes (f.eks. massasje versus varmebehandling), hvilke mennesker intervensjonen skal testes på (f.eks. voksne med akutte korsryggsmerter), og hvilke utfall som er av interesse (f.eks. positive utfall som mindre smerte eller negative utfall som bivirkninger).

I GRADE-systemet utvikles det en profil for det spesifikke spørsmålet som skal belyses. En GRADE-profil viser graderingen av kvaliteten på dokumentasjonen for hvert utfall som er definert. I tillegg presenteres en oppsummering.

Kriterier for kvalitetsvurdering med GRADE
Studietype deles inn i to hovedkategorier: randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier.

Studiekvalitet handler om metode og utførelse. For hvert av utfallene må studiekvaliteten vurderes (dette er vanligvis allerede utført som del av den systematiske oversikten). Vi noterer hvorfor kvaliteten eventuelt blir nedgradert.

Konsistens eller samsvar mellom studiene handler om hvor like effektestimatene for hvert utfall er. Heterogenitet (manglende samsvar) kan vise seg ved at resultatene fra forskjellige studier peker i forskjellige retninger, eller at det er stor forskjell i effektstørrelse mellom ulike studier. Er det uforklarlig heterogenitet i resultatene, nedgraderer vi kvaliteten for dette utfallet. Hvis heterogenitet kan forklares ved forskjeller i pasientkarakteristika, diagnose eller risikogruppe, bør man lage egen profil for hver av disse gruppene.

Direkthet handler om hvor like studiedeltakere, intervensjon, sammenlikning og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til spørsmålet som stilles:

- Har vi grunn til å tro at studiedeltakerne ikke er representative for pasientene dokumentasjonen skal brukes på, for eksempel hvis de er sykere eller eldre, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Hvis intervensjonen er vesentlig forskjellig fra den som spørsmålet egentlig beskriver, for eksempel med hensyn til type legemiddel, dosering eller behandlingsintensitet, nedgraderes kvaliteten for dette utfallet.
- Er utfallet viktig, riktig målt og direkte relevant til spørsmålet? Bruk av surrogatutfall kan gi misvisende resultater.
- En annen form for mangel på direkthet er når det mangler direkte sammenlikning mellom de to intervensjonene som vurderes: for eksempel om man vil sammenlikne effekten av A og B, men bare finner A sammenliknet med placebo og B sammenliknet med placebo.

Andre vurderinger inkluderer om det er *for lite data* og stor usikkerhet i resultatene. Dersom vi har grunn til å tro at det foreligger *publikasjonsskjevhet* nedgraderes kvaliteten for det aktuelle utfallet. GRADE-systemet har også kriterier for å oppgradere kvaliteten på dokumentasjonen blant annet når vi finner en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall – og en dose/responseffekt (jo sterkere "dose" av intervensjonen, jo sterkere respons).

Av tabellen nedenfor fremgår det hvordan studier vurderes etter de aktuelle kriteriene.

I utgangspunktet bedømmes kvaliteten slik:	**Studietype**	**Nedgrader ved:**	**Oppgrader ved:**
Høy	Randomiserte, kontrollerte studier	**Studiekvalitet:** -1[1]: Alvorlige svakheter -2[2]: Svært alvorlige svakheter -1: Viktig **inkonsistens**	**Sterk sammenheng** +1: Sterk sammenheng, ingen konfundering, høy grad av konsistens og direkthet [3] +2: Svært sterk sammenheng, ingen validitetsbegrensninger og høy grad av direkthet[4]
Middels			

[1]Gå ned en grad (for eksempel fra høy til middels kvalitet)

[2]Gå ned to grader (for eksempel fra høy til lav kvalitet)

[3]Relativ risiko >2 basert på konsistente resultater fra to eller flere studier og det er usannsynlig at det er andre viktige forvekslingsfaktorer det ikke er kontrollert for

[4] Relativ risiko >5 basert på direkte kunnskap uten validitetsbegrensninger

Lav	Observasjonsstudier	**Direkthet** -1: Noe usikkerhet -2: Stor usikkerhet -1: **For lite (eller upresise) data** -1: Stor sannsynlighet for **publikasjonsskjevhet**	+1: **Dose-respons-effekt** +1: Alle kjente **forvekslingsfaktorer** ville ha redusert effekten
Svært lav	All annen informasjon		

I GRADE håndteres både randomiserte og ikke-randomiserte design på en nyansert måte. Sett at det dreier seg om et effektspørsmål og dokumentasjonen består av randomiserte kontrollerte studier. I utgangspunktet er det et godt grunnlag for å trekke konklusjoner om effektestimater. Dersom det imidlertid er svakheter i måten forsøkene ble utformet og gjennomført på, kan kvalitetsbedømmelsen bli nedjustert ett trinn, eller ved svært alvorlige svakheter justeres ned to trinn (til lav kvalitet). Hvis forsøkene i tillegg har relativt få observasjoner (lite data), kan kvaliteten nedgraderes ytterligere (til svært lav kvalitet).

I et annet tilfelle kan et effektspørsmål bare være bedømt ved hjelp av observasjonsstudier (kohort- eller kasus-kontrollstudier). Da vet vi at faren for å feilbedømme effekten er større (enn ved randomiserte forsøk) og i utgangspunktet vurderes dokumentasjonen til å være av lav kvalitet. Dersom det imidlertid er påvist en sterk sammenheng mellom intervensjon og utfall, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ett trinn. Hvis studiene i tillegg tyder på en klar sammenheng mellom dosering av intervensjonen og respons på utfallet, kan kvaliteten på dokumentasjonen oppgraderes ennå ett trinn og alt i alt vurderes som høy.

VEDLEGG 10 GRADE-PROFILER

Vedlegg 10a. GRADE Evidence Profile: venlafaxin versus fluoxetin

Author(s): Saterdal, Pike et al
Date: 02.05.2005
Question: Should venlafaxin vs fluoxetin be used for depression?
Patient or population: patients with major depression
Settings: out-patients, Europe (2), South America (1) and USA (2)
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of fluoxetin when the OR is < 1 and in favour of venlafaxin group when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	venlafaxin	fluoxetin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Response HAMD (HAMD, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 6-12 weeks)										
4	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	251/413 (60,8%)	252/424 (59,4%)	OR 1.08 (0.81 to 1.43)		⨁⨁⨁◯ Moderate
Response MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: : 6-12 weeks)										
4	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	252/413 (61%)	262/424 (61,8%)	OR 0.99 (0.72 to 1.35)		⨁⨁⨁◯ Moderate
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: : 6-12 weeks)										
5	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	128/611 (20,9%)	121/610 (19,8%)	OR 0.92 (0.64 to 1.31)		⨁⨁⨁◯ Moderate
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: : 6-12 weeks)										

3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	184/398 (46,2%)	167/391 (42,7%)	OR 1.17 (0.79 to 1.72)		⨁⨁⨁◯ Moderate	
remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: : 6-12 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	61/171 (35,7%)	58/170 (34,1%)	OR 1.07 (0.69 to 1.67)		⨁⨁◯◯ Low	
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: : 6-12 weeks)											
5	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	71/609 (11,7%)	48/610 (7,9%)	OR 0.64 (0.43 to 0.95)		⨁⨁⨁◯ Moderate	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: : 12 weeks)											
2	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncer-tainty	None	274/367 (74,7%)	243/356 (68,3%)	OR 0.72 (0.52 to 1.00)		⨁⨁⨁◯ Moderate	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment and losses to follow up up to 28%
2. The majority of these studies were sponsored by industry, including those who produce included comparators
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

Vedlegg 10b GRADE Evidence Profile: escitalopram versus citalopram

Author(s):
Date: 02.05.2007
Question: Should escitalopram vs citalopram be used for depression?
Patient or population:
Settings: Out-patients, Europe (),
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of escitalopram when the OR is < 1 and in favour of citalopram when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	escitalopram	citalopram	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 8 and 24 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	None	36/472 (7,6%)	69/494 (14%)	OR 0.50 (0.33 to 0.77)	/1 000 (to)	⊕⊕⊕◯ Moderate
Respons MADRS,(MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 and 24 weeks)										
4	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	None	458/713 (64,2%)	364/619 (58,8%)	OR 0.70 (0.52 to 0.94)	/1 000 (to)	⊕⊕⊕◯ Moderate
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 8 and 24 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	None	281/472 (59,5%)	253/494 (51,2%)	OR 0.70 (0.54 to 0.91)	/1 000 (to)	⊕⊕⊕◯ Moderate
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 8 and 24 weeks)										
4	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	None	36/713 (5%)	42/619 (6,8%)	OR 0.67 (0.42 to 1.09)	/1 000 (to)	⊕⊕⊕◯

										Moderate	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 8 and 24 weeks)											
4	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsisten-cy	No uncertain-ty	None	431/713 (60,4%)	362/619 (58,5%)	OR 0.86 (0.63 to 1.15)	/1 000 (to)	⨁⨁⨁◯ Moderate	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The majority of these studies were sponsored by industry, including those who produce included comparators

Vedlegg 10c GRADE Evidence Profile: fluoxetin versus paorxetin

Author(s):
Date: 21.05.2007
Question: Should fluoxetin vs paroxetin be used for depression?
Patient or population: major depression
Settings: Out-patients, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of fluoxetin when the OR is < 1 and in favour of paroxetin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	fluoxetin	paroxetin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
HAMD response (HAMD, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 6 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	94/156 (60,3%)	98/154 (63,6%)	OR 1.16 (0.73 to 1.84)		⊕⊕◯◯ Low
drop out (% of pations who discontinued prematurely Follow up: 6 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	22/156 (14,1%)	21/154 (13,6%)	OR 1.04 (0.48 to 2.24)		⊕⊕◯◯ Low
MADRS response (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[4]	25/50 (50%)	24/49 (49%)	OR 0.96 (0.44 to 2.11)		⊕⊕◯◯ Low
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: 6 weeks)										
2	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[5]	57/95 (60%)	57/94 (60,6%)	OR 1.02 (0.56 to 2.96)		⊕⊕◯◯

										Low	
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 6 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[4]	19/50 (38%)	22/49 (44,9%)	OR 1.33 (0.60 to 2.96)		⨁⨁◯◯ Low	
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 6 weeks)											
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	12/156 (7,7%)	9/154 (5,8%)	OR 1.33 (0.54 to 3.29)		⨁⨁◯◯ Low	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 6 weeks)											
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	Important inconsistency (-1)[6]	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	100/156 (64,1%)	99/154 (64,3%)	OR 0.92 (0.39 to 2.16)		⨁◯◯◯ Very low	

Footnotes:

1. The majority of these studies were sponsored by industry, including those who produce included comparators
2. Unclear allocation concealment
3. Only three small studies and CI includes important benefits for both comparators
4. Only one small study and CI includes important benefits for both comparators
5. Only two studies and CI includes important benefits for both comparators
6. Unexplained heterogeneity p<=0.10 and I squared > 50 %

Vedlegg 10d GRADE Evidence Profile: **sertralin versus venlafaxin**

Author(s):
Date: 02.05.2007
Question: Should sertralin vs venlafaxin be used for depression?
Patient or population:
Settings: Out-patients, Europe ()
Systematic review: SSRI rapport

We have presented the results so that they are in favour of sertralin when the OR is < 1 and in favour of venlafaxin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	sertralin	venlafaxin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response HAMD (HAMD-x, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2,]	No important inconsistency	No uncertainty	None	142/233 (60,9%)	154/237 (65%)	OR 1.18 (0.81 to 1.72)		⨁⨁⨁◯ Moderate
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 8 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	Important inconsistency (-1)[3]	No uncertainty	None	44/233 (18,9%)	52/237 (21,9%)	OR 0.85 (0.38 to 1.88)		⨁⨁◯◯ Low
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: 8 weeks)										
3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2,]	Important inconsistency (-1)[3,]	No uncertainty	None	105/233 (45,1%)	120/237 (50,6%)	OR 1.25 (0.70 to 2.24)		⨁⨁◯◯ Low
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 8 weeks)										

3	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertain-ty	None	9/233 (3,9%)	20/237 (8,4%)	OR 0.44 (0.19 to 1.00)		⨁⨁⨁◯ Moderate	

Footnotes:

1. The majority of these studies were sponsored by industry, including those who produce included comparators
2. Unclear allocation concealment
3. Unexplained heterogeneity, p<=0.10 and I squared > 50 %

Vedlegg 10e GRADE Evidence Profile citalopram versus fluoxetin

Author(s): æterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should citalopram vs fluoxetine be used for depression?
Patient or population: Patients with unipolar major depression
Settings: out-patient, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of fluoxetine when the OR is < 1 and in favour of citalopram when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	citalopram	fluoxetine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
respone MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[2]	119/173 (68,8%)	122/184 (66,3%)	OR 1.12 (0.72 to 1.75)		⊕⊕◯◯ Low	
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[2]	21/173 (12,1%)	19/184 (10,3%)	OR 0.83 (0.43 to 1.61)		⊕⊕◯◯ Low	
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[2]	10/173 (5,8%)	4/184 (2,2%)	OR 0.36 (0.11 to 1.18)		⊕⊕◯◯ Low	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[2]	87/173 (50,3%)	96/184 (52,2%)	OR 1.08 (0.71 to 1.63)		⊕⊕◯◯	

										Low	
remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up:)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1,]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[2]	115/173 (66,5%)	109/184 (59,2%)	OR 1.36 (0.89 to 2.10)		⨁⨁◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. Only one study and CI includes important benefits for both comparators
3. The study is sponsored by the industry

Vedlegg 10f GRADE Evidence Profile escitalopram versus sertralin

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should escitalopram vs sertralin be used for depression?
Patient or population: patients with major depressive disorder
Settings: out patient, USA?
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of escitalopram when the OR is < 1 and in favour of sertralin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	escitalopram	sertralin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response HAMD (HAMD-24?, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	75/107 (70,1%)	74/108 (68,5%)	OR 0.93 (0.52 to 1.66)		⊕⊕◯◯ Low
response MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	78/107 (72,9%)	75/108 (69,4%)	OR 0.84 (0.47 to 1.53)		⊕⊕◯◯ Low
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	16/107 (15%)	15/108 (13,9%)	OR 1.09 (0.51 to 2.33)		⊕⊕◯◯ Low
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	51/107 (47,7%)	57/108 (52,8%)	OR 1.23 (0.72 to 2.10)		⊕⊕◯◯

										Low	
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[2]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	60/107 (56,1%)	61/108 (56,5%)	OR 1.06 (0.62 to 1.81)		⨁⨁◯◯ Low	
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	2/107 (1,9%)	4/108 (3,7%)	OR 0.50 (0.09 to 2.76)		⨁⨁◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was founded by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

Vedlegg 10g GRADE Evidence Profile escitalopram versus venlafaxin

Author(s): Saterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should escitalopram vs venlafaxin be used for depression?
Patient or population: patients with major depressive disorder
Settings: out patients, Europe
Systematic review: SSRI rapport

We have presented the results so that they are in favour of escitalopram when the OR is < 1 and in favour of venlafaxin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	escitalopram	venlafaxin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	113/148 (76,4%)	113/145 (77,9%)	RR OR 1.09 (0.63 to 1.89)		⊕⊕◯◯ Low
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	102/148 (68,9%)	99/145 (68,3%)	RR OR 0.92 (0.59 to 1.59)		⊕⊕◯◯ Low
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	11/148 (7,4%)	16/145 (11%)	RR OR 0.65 (0.29 to 1.45)		⊕⊕◯◯ Low
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 8 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	98/148 (66,2%)	101/145 (69,7%)	RR OR 0.85 (0.52 to 1.40)		⊕⊕◯◯

										Low	
Drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 8 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	21/148 (14,2%)	19/145 (13,1%)	RR OR 1.10 (0.56 to 2.14)		⨁⨁◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was sponsored by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

Vedlegg 10h GRADE Evidence Profile fluvoxamin versus fluoksetin

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should fluvoxamin vs fluoksetin be used for depression?
Patient or population: patients with major depressive episode
Settings: out patient, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of fluvoksamin when the OR is < 1 and in favour of fluoksetin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings					
						No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	fluvoxamin	fluoksetin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
response HAMD (HAMD-17, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 6 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	52/90 (57,8%)	55/94 (58,5%)	RR OR 1.03 (0.57 to 1.85)		⊕⊕◯◯ Low	
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 6 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	15/90 (16,7%)	10/94 (10,6%)	RR OR 1.68 (0.71 to 3.96)		⊕⊕◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was sponsored by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

Vedlegg 10i GRADE Evidence Profile: mirtazapine versus paroxetine

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should mirtazapine vs paroxetine be used for depression?
Patient or population: patients with major depression
Settings: out-patient, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of mirtazapine when the OR is < 1 and in favour of paroxetin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	mirtazapine	paroxetine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response HAMD (HAMD-21, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	74/139 (53,2%)	66/136 (48,5%)	OR 0.83 (0.52 to 1.33)		⨁⨁◯◯ Low
Drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	28/139 (20,1%)	30/136 (22,1%)	0.89 (0.50 to 1.59)		⨁⨁◯◯ Low
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	None	52/139 (37,4%)	28/136 (20,6%)	OR 0.43 (0.25 to 0.74)		⨁⨁⨁◯ Moderate
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	11/139 (7,9%)	9/136 (6,6%)	OR 1.21 (0.49 to 3.03)		⨁⨁◯◯

										Low	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up:)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	86/139 (61,9%)	78/136 (57,4%)	RR OR 1.21 (0.74 to 1.95)		⨁⨁◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was sponsored by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators
4. Only one study with large confidence intervals

Vedlegg 10j GRADE Evidence Profile: moclobemid versus fluoxetine

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should moclobemid vs fluoxetine be used for depression?
Patient or population: patients with major depressive diorder
Settings: out-patients (Canada)
Systematic review: SSRI rapporten

We have presented the results so that they are in favour of moklobemid when the OR is < 1 and in favour of fluoksetin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	moclobemid	fluoxetine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response HAMD (HAMD-17, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	33/66 (50%)	33/62 (53,2%)	OR 1.14 (0.57 to 2.28)		⨁⨁◯◯ Low
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	12/66 (18,2%)	8/62 (12,9%)	OR 1.50 (0.57 to 3.96)		⨁⨁◯◯ Low
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	58/66 (87,9%)	58/62 (93,5%)	OR 0.50 (0.14 to 1.75)		⨁⨁◯◯ Low
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 6 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	4/66 (6,1%)	4/62 (6,5%)	OR 0.94 (0.22 to 3.91)		⨁⨁◯◯

										Low	

Footnotes:

1. Unknown allocation concealment
2. The study was sponsored by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

Vedlegg 10k GRADE Evidence Profile venlafaxine versus citalopram

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should venlafaxine vs citalopram be used for depression?
Patient or population: patients with major depression
Settings: out-patients, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of venlafaxin when the OR is < 1 and in favour of citalopram when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	venlafaxine	citalopram	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 24 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	68/76 (89,5%)	70/75 (93,3%)	OR 1.65 (0.51 to 5.29)		⊕⊕◯◯ Low
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 24 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[4]	47/76 (61,8%)	32/75 (42,7%)	OR 2.18 (1.14 to 4.18)		⊕⊕◯◯ Low
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 24 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	14/76 (18,4%)	17/75 (22,7%)	OR 1.30 (0.59 to 2.87)		⊕⊕◯◯ Low

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was sponsored by the industry

3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators
4. Only one study with large confidence intervals

Vedlegg 10l GRADE Evidence Profile venlafaxine versus paroxetine

Author(s): Sæterdal, Pike et al
Date: 08.05.2007
Question: Should venlafaxine vs paroxetine be used for depression?
Patient or population: Patients with major depression
Settings: Out-patients, Europe
Systematic review: SSRI rapporten vår

We have presented the results so that they are in favour of venlafaxine when the OR is < 1 and in favour of paroxetin when OR is >1.

Quality assessment						Summary of findings				
						No of patients		Effect		Quality
No of studies	Design	Limitations	Consistency	Directness	Other considerations	venlafaxine	paroxetine	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
response HAMD (HAMD-17, % patients who have a decrease of the HAMD score of at least 50 % from baseline Follow up: 12 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	135/183 (73,8%)	125/178 (70,2%)	OR 0.84 (0.53 to 1.33)		⊕⊕◯◯ Low
response MADRS (MADRS, % patients who have a decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline Follow up: 12 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	135/183 (73,8%)	128/178 (71,9%)	OR 0.91 (0.57 to 1.45)		⊕⊕◯◯ Low
drop out (% of patients who discontinued prematurely Follow up: 12 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	48/183 (26,2%)	52/178 (29,2%)	OR 0.86 (0.54 to 1.37)		⊕⊕◯◯ Low
Remission HAMD (HAMD score lower than a predefined value Follow up: 12 weeks)										
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	98/183 (53,6%)	93/178 (52,2%)	OR 0.95 (0.63 to 1.43)		⊕⊕◯◯

										Low	
Remission MADRS (MADRS score lower than a predefined value Follow up: 12 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	88/183 (48,1%)	82/178 (46,1%)	OR 0.92 (0.61 to 1.39)		⨁⨁◯◯ Low	
Drop out due to adverse events (% of patients who discontinued prematurely due to adverse events Follow up: 12 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	22/183 (12%)	28/178 (15,7%)	OR 0.73 (0.40 to 1.34)		⨁⨁◯◯ Low	
Adverse events (% participants with more than 1 adverse events Follow up: 12 weeks)											
1	Randomised trials	Serious limitations (-1)[1]	No important inconsistency	No uncertainty	Imprecise or sparse data (-1)[3]	128/183 (69,9%)	125/178 (70,2%)	OR 0.99 (0.63 to 1.55)		⨁⨁◯◯ Low	

Footnotes:

1. Unclear allocation concealment
2. The study was founded by the industry
3. Only one study and CI includes important benefits for both comparators

VEDLEGG 11 EVIDENSTABELLER

Study: Tylee A, Beaumont G, Bowden MW et al. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in general practice. Primary Care Psychiatry 1997; 3: 51-8. (29)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression, (DSM-IV criteria, MADRS ≥19)

Age: ≥18 years
N= 341 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine** (n=171)	**fluoxetine** (n=170)
Dose (mg/day):	75 (divided in 2 doses)	20
Duration	12 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-21 or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. **Remission/full recovery**: MADRS ≤6. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=171)	**fluoxetine** (n=170)	**P values**
Discontinued prematurely	27	27	nr
Response (HAMD-21) at end of study	*65*	*67,5*	nsd
Response (MADRS) at end of study	*65*	*72,5*	nsd
Response (CGI) at end of study	*70*	*72,5*	nsd
Remission (HAMD) at end of study	nr (but says similar results to remission according to MADRS)	Nr (but says similar results to remission according to MADRS)	nr
Remission (MADRS) at end of study	35,4	34,1	nr
Remission (CGI) at end of study	nr (but says similar results to remission according to MADRS)	nr (but says similar results to remission according to MADRS)	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=171)	**fluoxetine** (n=20)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	21	14	nr
With at least 1 AEs	80,7	71,8	nr

Comments from the group

Quality
High

Comments
The figures in cursive are taken from figure 2 in the article.

nr =not reported
nsd= no significant difference

Study: Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry 1998; 59 (7): 352-7. (33)

Study characteristics	*Results and conclusions*	*Comments from the group*

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, South -America.

Aims: Efficacy and tolerability in Latin American patients

Patient characteristics:
Diagnose: Major depresion, (DSM-III-R criteria, HAMD-21 ≥20)
Age (years): 18-60
N= 382 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine** (n=196)	**fluoxetine** (n=186)
Dose (mg/day):	75-150 (divided in 2 doses)	20-40
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD-17 ≤8.
Adverse events (AEs): Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=196)	**fluoxetine** (n=186)	**P values**
Discontinued prematurely	14,8	9,7	0,128
Response (HAMD-17) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	80,6	83,9	nr
Remission (HAMD) at end of study	60,2	60,2	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=194)	**fluoxetine** (n=185)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	7,4	3,8	0.147
With at least 1 AEs	69,4	65	nr

Quality
Medium (unknown if blinded randomization).

Comments

nr =not reported

Study: Alves C, Cachola I, Brandao J. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. Primary Care Psychiatry 1999; 5: 57-63. (24)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depresion (DSM-IV criteria, HAMD-21≥20)
Age (years):18-65
N= 87 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine** (n=40)	**fluoxetine** (n=47)
Dose (mg/day):	75-150 (given twice daily)	20-40
Duration	12 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD ≤8. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=40)	**fluoxetine** (n=47)	**P values**
Discontinued prematurely	25	19	nr
Response (HAMD-21) at end of study	*87*	*86*	nr
Response (MADRS) at end of study	*89*	*90*	nr
Response (CGI) at end of study	*89*	*93*	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=40)	**fluoxetine** (n=47)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	7	2	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
High

Comments
The figures in cursive are taken from Figure 2 and 3.

nr =not reported

Study: Rudolph RL, Feiger AD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. Journal of Affective Disorders 1999; 56(2-3):171-178. (27)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, USA

Aims: Efficacy and tolerability.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, HAMD-21 ≥20)
Age (years):≥18
N= 301 randomized

Intervention

Drug	**Venla-faxine XR** (n=100)	**fluoxetine (n=103)**	**Placebo (n=98)**
Dose (mg/day):	75-225	20-60	
Duration	8 weeks		

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD-21 ≤7. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=95)	fluoxetine (n=103)	**Placebo** (n=97)	**P values**
Discontinued prematurely	19	28	21	nr
Response (HAMD-21) at end of study	57	50	42	nr
Response (MADRS) at end of study	58	51	39	nr
Response (CGI) at end of study	71	62	52	nr
Remission at (HAMD-21) at end of study	37	22	18	p<0.05 (sd) between venlafaxine XR and the other groups
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=100)	fluoxetine (n=103)	**Placebo** (n=98)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	6	9	1	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
High

Comments
nr=not reported
sd=significant different

Study: Nemeroff CB, Thase ME. A double-blind, placebo-controlled comparison of venlafaxine and fluoxetine treatment in depressed outpatients. [References]. Journal of Psychiatric Research 2007; 41(3-4):351-359. (40)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, USA

Aims: Efficacy and safety

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, HAMD-21 ≥20)
Age (years): ≥18
N = 308 randomized

Intervention

Drug	**venla-faxine** (n=102)	**fluoxetine** (n=104)	**Placebo** (n=102)
Dose (mg/day)	75-225	20-60	
Duration	6 weeks		

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2.*Remission:* HAMD-21 ≤8 and HAMD-17 ≤7. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy: *Depression*

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=96)	**fluoxetine** (n=100)	**Placebo** (n=101)	**P values**
Discontinued prematurely	24	18	24	nr
Response (HAMD) at end of study	53	45	37	nr
Response (MADRS) at end of study	52	44	34	nr
Response (CGI) at end of study	61	53	38	nr
Remission at end of study **HAMD-21 ≤8** **and** **HAMD-17 ≤7**	 32 32	 32 28	 22 22	nr nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr	nr

Adverse events (AEs)(depression studies)

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=100)	**fluoxetine** (n=102)	**Placebo** (n=102)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	12	7	3	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization).

Comments

Remission was defined both as HAMD-21≤8 and HAMD-17≤7. In our report we have only used HAMD-21≤8 as this was the one defined in the original data analytic plan (p.353 in article).

The study is under-powered to show between group differences with 80 % power. This is discussed in the article, p 358.

nr=not reported

Study: Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. Journal of Clinical Psychiatry 2002; 63(4):331-336. (32)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, USA

Aims: Examine safety and efficacy

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, MADRS ≥22, and ≥2 on item 1 of HAMD-24 = spontaneously reported depressed mood)
Age (years):18-65
N= 491 randomized

Intervention

	Week 1	Week 2-8
placebo (n=122)	-	-
escitalopram (n=119)	10 mg/day	10 mg/day
escitalopram (n=125)	10 mg/day	20 mg/day
citalopram (n=125)	20 mg/day	40 mg/day

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline.
Adverse events (AES): Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	escitalo-pram 10 mg/d (n=118)	escitalo-pram 20 mg/d (n=123)	citalopram 40 mg/d (n=125)	P values
Discontinued prematurely	24 % discontinued, rates were similar between groups			0,73
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	50	51,2	45,6	nsd
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	escitalopram 10 mg/d (n=119)	escitalopram 20 mg/d (n=125)	citalopram (n=125)	P values
Discontinued prematurely due to AEs	4,2	10,4	8,8	nr
with at least 1 AEs	79	85,6	86,4	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization; and drop-outs was not documented for each group).

nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: 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. International Clinical Psychopharmacology 2003; 18(4):211-217. (36)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Aims: Examine the effect and tolerability of escitalopram versus citalopram and placebo**.**

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, MADRS ≥22 and ≤40)

Age (years):18-65
N= 471 randomized

Intervention

Drug	**Escitalo-pram** (n=155)	**Citalo-pram** (n=160)	**Placebo** (n=154)
Dose (mg/day):	10-20 W8 Mean 14	20-40	
Duration	8 weeks		

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline. *Remission:* MADRS<12. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=155)	**citalopram** (n=160)	**P values**
Discontinued prematurely	5,8	5,0	similar
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	63,7	52,6	0,021, sd
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	52,1	42,8	p<0,036, sd for E vs C, but neither treatment separated sign. from placebo
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=155)	**citalopram** (n=160)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	2,6	3,8	nr
With at least 1 AEs	69,7	65	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
sd=significant different

Study: Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. Current Medical Research & Opinion 2005; 21: 1659-68. (25)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Aims: Extend comparison of efficacy and tolerability from 8 to 24 weeks.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depession (DSM-IV criteria, MADRS ≥22 and <40)

Age (years):18-65
N= 357 randomized

Intervention

Drug	**escitalopram** (n=175)	**citalopram** (n=182)
Dose (mg/day):	10 Fixed dose	20 Fixed dose
Duration	24 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline. *Remission:* MADRS≤12. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=165)	**citalopram** (n=174)	**P values**
Discontinued prematurely	12,7	22,4	<0,05, sd
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	w8: 63* w24: 80	w8: 55* w24: 78	w8: p<0,05* w24: nr
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	w8: 55* w24: 76	w8: 45* w24: 71	nr* nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**escitalopram**	**citalopram**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	6	10	nr
With at least 1 AEs	62,9	72	nr

Comments from the group

Quality
High

Comments

* Study end is 24 weeks, 8 weeks results are also included since those were pre-defined endpoints.

sd=significant difference
nr=not reported

Study: Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder 57. International Clinical Psychopharmacology 2005; 20 (3):131-137. (26)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Aims: Compare efficacy and tolerability. Test if escitalopram is superior to citalopram

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV-criteria, MADRS ≥30)

Age (years): 18-65
N= 294 randomized

Intervention

Drug	**ecitalopram** (n=142)	**Citalopram** (n=152)
Dose (mg/day):	20	40
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline. *Remission:* MADRS: ≤12. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**ecitalopram** (n=142)	**citalopram** (n=152)	**P values**
Discontinued prematurely	4,3	10,6	0,047, sd
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	76,1	61,3	0,008, sd
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	54,3	43	0,06
Remission (CGI) at end of study	nr	?nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**ecitalopram** (n=142)	**citalopram** (n=152)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	2,9	6,3	0,17
With at least 1 AEs	14,8	16,4	0,70

Comments from the group

Quality
High.

Comments
sd=significant different
nr=not reported

Study: de Wilde J, Spiers R, Mertens C et al. A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. Acta Psychiatrica Scandinavica 1993; 87: 141-5. (22)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Aims: Compare clinical efficacy and safety

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-III criteria, HAMD-21 ≥18)
Age (years):18-65
N= 100 randomized

Intervention

Drug	**paroxetine** (n=37 for efficacy analysis)*	**fluoxetine** (n=41 for efficacy analysis)*
Dose (mg/day):	20-40	20-60
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD-21≤ 14 or MADRS ≤12. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**paroxetine** (n=37)	**fluoxetine** (n=41)	**P values**
Discontinued prematurely	16,2	22	nr
Response (HAMD-21) at end of study	68	63	similar
Response (MADRS) at end of study	65	61	similar
Response (CGI) at end of study	60	49	nsd
Remission (HAMD-21) at end of study	68	61	similar
Remission (MADRS) at end of study	60	46	nsd
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**Paroxetine**	**Fluoxetine**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	5,4	9,8	nr
with at least 1 AEs	43	58	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
*Number randomized to each group is lacking.

nr=not reported
nsd= no significant difference

Study: Gagiano CA. A double blind comparison of paroxetine and fluoxetine in patients with major depression. British Journal of Clinical Research 1993; 4: -152.(23)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, single centre, South-Africa.

Aims: Compare the efficacy and tolerability of paroxetine and fluoxetine.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-III-R criteria, HAMD-21 ≥18)
Age (years):18-65
N= 104 randomized

Intervention

Drug	**paroxetine** (n=45)	**fluoxetine** (n=45)
Dose (mg/day):	20-40	20-60
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy:
A decrease of the HAMD-21 score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD-21 ≤14.
Adverse events (AES): Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**paroxetine** (n=45)	**fluoxetine** (n=45)	**P values**
Discontinued prematurely	14	22	nr
Response (HAMD) at end of study	70	63	nsd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	65	61	nsd
Remission (HAMD) at end of study	73	73	nsd
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**paroxetine** (n=45)	**fluoxetine** (n=45	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	7	7	nr
With at least 1 AEs	96	87	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Ontiveros A, Garcia-Barriga C. A double-blind, comparative study of paroxetine and fluoxetine in out-patients with depression. British Journal of Clinical Research 1997; 8:23-32. (20)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, South- America.

Aims: Compare efficacy and tolerability

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive episode (DSM-III-R criteria HAMD-21 ≥18)
Age (years):18-75
N= 122 randomized

Intervention

Drug	**paroxetine** (n=60)	**fluoxetine** (n=61)
Dose (mg/day):	20	20
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-21 of at least 50 % from baseline.
Adverse events (AES): Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy: *Depression*

Endpoints (% of patients)	**paroxetin** (n=60)	**fluoxetine** (n=61)	**P values**
Discontinued prematurely	11,7	14,8	nr
Response (HAMD) at end of study	71	67	p≥0,123, nsd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	nr	nr	≥0,574, nsd
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events (AEs)(depression studies)

Endpoints (% of patients)	**paroxetin** (n=60)	**fluoxetine** (n=61)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	6,7	8,2	nr
With at least 1 AEs	11,7	4,9	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group.[see comment]. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61(2):95-100. (38)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Aims: Efficacy and tolerability.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive disorder (DSM-IV criteria, HAMD-21 ≥18)

Age (years):18-65
N= 147 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine** (n=75)	**Sertraline** (n=72)
Dose (mg/day)	75 (divided in two doses)-150 (divided in two doses)	50-100 (100 mg divided in two doses)
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-21 or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. *Remission:* HAMD-21 ≤10. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**sertraline** (n=72)	**venlafaxine** (n=75)	**P values**
Discontinued prematurely	17	21	nr
Response (HAMD-21) at end of study	68	83	0.05, sd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	0,581, nsd
Response (CGI) at end of study	nr	nr	0,332, nsd
Remission (HAMD-21) at end of study	45	68	0,008, sd
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**sertraline**	**venlafaxine**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	7	16	nr
with at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality

Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
sd=significant difference
nsd= no significant difference

Study: Sir A, D'Souza RF, Uguz S, George T, Vahip S, Hopwood M et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms. Journal of Clinical Psychiatry 2005; 66(10):1312-1320. (28)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Turkey and Australia

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, HAMD-17 ≥18 and ≥2 on item 1(depressed mood))

Age (years): ≥18
N= 163 randomized

Intervention

Drug	**sertraline** (n=79)	**venlafaxine XR** (n=84)
Dose (mg/day):	50-150	75-225
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. Remission: HAMD-17 ≤7. **Adverse events (AEs):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**sertraline** (n=79)	**venlafaxine** (n=79 for HAMD response and remission, n=81 for CGI response)	**P values**
Discontinued prematurely	16,5	29,8	nr
Response (HAMD) at end of study	70,9	70,9	0,95, nsd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	73,4	69,1	0,41, nsd
Remission (HAMD) at end of study	59,5	54,4	0,47, nsd
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**sertraline**	**venlafaxine**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	3,8	6,0	nsd
With at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
High.

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, Kiev A, Smith WT, Hirschfeld RM et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67(11):1674-1681. (21)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, USA

Aims: To compare efficacy, safety and tolerability of relative higher doses of S and V

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive disorder (DSM-IV criteria, HAMD-17 ≥18, and ≥2 on item 1(depressed mood))

Age (years): ≥18
N= 160

Intervention

Drug	**Sertraline** (n=82)	**venlafaxineXR** (n=78)
Dose (mg/day):	50-150	75-225
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 score of at least 50 % from baseline or 1 or 2 on the CGI-I scale. *Remission:* HAMD-17 ≤7. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**sertraline** 82	**venlafaxine** 76	**P values**
Discontinued prematurely	23	14	nsd
Response (HAMD-17) at end of study	55	65	nsd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	61	75	0,064
Remission (HAMD) at end of study	38	49	nsd
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**sertraline**	**venlafaxine**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	Not given in % ,n=1	Not given in % ,n=3	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality

Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nsd=no significant difference
nr=not reported

Study: Patris M. et al. 1996. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. (41)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-III-R criteria, MADRS >22)
Age (years): 21-73
N= 357 randomized

Intervention

Drug	**citalopram** (n=173)	**fluoxetine** (n=184)
Dose (mg/day):	20 mg fixed dose	20 mg fixed dose
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline. *Remission*: MADRS≤12. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**citalopram** (n=153)	**fluoxetine** (n=161)	**P values**
Discontinued prematurely	14	12	nr
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	78	76	nsd
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	**nr**	**nr**	**nr**
Remission (MADRS) at end of study	**75**	**68**	**nsd**
Remission (CGI) at end of study	**nr**	**nr**	**nr**

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**citalopram** (n=173)	**fluoxetine** (n=184)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	6	2	0,10
With at least 1 AEs	50	52	**nr**

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization).

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Ventura et al., 2007. Escitalopram versus sertraline in the treatment of major depressive disorder: a randomized clinical trial (42)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, USA

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive disorder (DSM-IV criteria, MADRS ≥22)
Age (years): 18-80
N= 215 randomized

Intervention

Drug	**escitalopram** (n=107)	**sertraline** (n=108)
Dose (mg/day):	10	50-200
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-24 or MADRS score of at least 50 % from baseline, CGI ≤2. *Remission:* HAMD-17 ≤7, MADRS ≤10. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=104)	**sertraline** (n=107)	**P values**
Discontinued prematurely	15	14	nr
Response (HAMD-24) at end of study	72	69	nsd
Response (MADRS) at end of study	75	70	nsd
Response (CGI) at end of study	72	78	nsd
Remission (HAMD) at end of study	49	53	nsd
Remission (MADRS) at end of study	58	58	nsd
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=104)	**sertraline** (n=108)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	2	4	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
Medium
(Unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. Neuropsychobiology 2004; 50(1):57-64. (39)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive disorder (DSM-IV criteria, MADRS ≥18)
Age (years): 18-85
N= 293 randomized

Intervention

Drug	**escitalopram** (n=148)	**venlafaxine XR** (n=145)
Dose (mg/day):	10-20	75-150
Duration	8 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline. *Remission:* MADRS ≤12. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**escitalopram** (n=146)	**venlafaxine XR** (n=142)	**P values**
Discontinued prematurely	14.4	13.3	nr
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	77.4	79.6	nr
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	69.9	69.7	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**Escitalopram** (n=146)	**Venlafaxine XR** (n=142)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	7.5	11.2	nr
With at least 1 AEs	67	71	nr

Comments from the group

Quality
Medium
(unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported

Study: Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. Human Psychopharmacology 2003; 18(5):379-384. (34)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive episode (DSM-III-R criteria, HAMD-17 ≥17)
Age (years): 18-70
N= 184 randomized

Intervention

Drug	**fluvoxamine** (n=90)	**fluoxetine** (n=94)
Dose (mg/day):	100	20
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 score of at least 50 % from baseline.

Results and conclusions

Efficacy: *Depression*

Endpoints (% of patients)	**fluvoxamine** (n=86)	**fluoxetine** (n=91)	**P values**
Discontinued prematurely	17,8	10,6	nr
Response (HAMD-17) at end of study	~60	~60	nr
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nsd
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events (AEs)(depression studies)

Endpoints (% of patients)	**fluvoxamine**	**fluoxetine**	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	nr	nr	nr
With at least 1 AEs	nr	nr	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61: 656-63. (31)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe

Aims: Examine if early improvement predict later stable response or remission

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, HAMD-17 ≥18)

Age (years): 18-70
N= 275 randomized

Intervention

Drug	**mirtazapine** (n=139)	**paroxetine** (n=136)
Dose (mg/day):	15-45	20-40
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 score of at least 50 % from base-line or CGI improvement scale at "much" or "very much" improved. *Remission*: HAMD-17score ≤7. **Adverse events (AES):** Dis-continued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**mirtazapine** (n=127)	**paroxetine** (n=123)	**P values**
Discontinued prematurely	22	24	nr
Response (HAMD) at end of study	58,3	53,7	nr
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	70,1	65,6	nr
Remission (HAMD) at end of study	40,9	34,1	≤0,05
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**mirtazapine** (n=127)	**paroxetine** (n=123)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	8,6	7,4	nr
with at least 1 AEs	68,1	63,4	similar

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported

Study: Lapierre YD, Joffe R, McKenna K, Bland R, Kennedy S, Ingram P et al. Moclobemide versus fluoxetine in the treatment of major depressive disorder in adults. Journal of Psychiatry & Neuroscience 1997; 22(2):118-126. (35)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Canada

Patient characteristics:
Diagnose: Major depressive disorder (DSM-III-R criteria, MADRS ≥≤; HAMD-17 ≥18)

Age (years): 18-64
N= 128 randomized

Intervention

Drug	**moclobemide** (n=66)	**fluoxetine** (n=62)
Dose (mg/day):	200-600	20-40
Duration	6 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 of at least 50 % from baseline
Adverse events (AES): Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**moclobemide** (n=61)	**fluoxetine** (n=60)	**P values**
Discontinued prematurely	19,7	12,9	nr
Response (HAMD-17) at end of study	54.2	55.1	nsd
Response (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Response (CGI) at end of study	nr	nr	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study	nr	nr	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**moclobemide** (n=66)	**fluoxetine** (n=62)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	9	11	nr
With at least 1 AEs	88	94	nr

Comments from the group

Quality

Medium
(unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference

Study: Allard P, Gram L, Timdahl K, Behnke K, Hanson M, Sogaard J. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. International Journal of Geriatric Psychiatry 1919; 19(12):1123-1130. (30)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Aims: cfr title.

Patient characteristics:
Diagnose: Major Depression (DSM-IV criteria, MADRS ≥20)

Age (years):≥65
N= 151 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine** (n=76)	**citalopram** (n=75)
Dose (mg/day):	37,5 -150	10-30
Duration	24 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement. *Remission:* MADRS <10 for at least 2 consecutive months and a score of less than 2 per symptom on MADRs scale. **Adverse events (AES):** With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=73)	**citalopram** (n=75)	**P values**
Discontinued prematurely	*	*	nr
Response (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Response (MADRS) at end of study	93,1	93,2	nr
Response (CGI) at end of study	31,5	26,7	nr
Remission (HAMD) at end of study	nr	nr	nr
Remission (MADRS) at end of study (as defined in endpoints)	19	23	nr
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine** (n=76)	**citalopram** (n=75)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	**	**	nr
With at least 1 AEs	62	43	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
* only reported for both groups together:21,9 %.

**only reported for both groups together: 6 %.

nr=not reported

Study: McPartlin GM, Reynolds A, Anderson C, Casoy J. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice. Primary Care Psychiatry 1998; 4(3):127-132. (37)

Study characteristics

Study design: Double-blind, randomized, multicentre, Europe.

Aims: Compare the efficacy and tolerability of once-daily treatment.

Patient characteristics:
Diagnose: Major depression (DSM-IV criteria, MADRS ≥19)

Age (years): ≥18
N= 361 randomized

Intervention

Drug	**venlafaxine XR** (n=183)	**paroxetine** (n=178)
Dose (mg/day):	75	20
Duration	12 weeks	

Endpoints
Efficacy: *Response:* A decrease of the HAMD-17 or MADRS score of at least 50 % from baseline, or a CGI improvement score of 1 or 2. Remission: MADRS ≤6, or HAMD-17<7. **Adverse events (AES):** Discontinued prematurely due to AEs. With at least 1 AEs.

Results and conclusions

Efficacy:

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine XR** (n=183)	**paroxetine** (n=178)	**P values**
Discontinued prematurely	26	29	nr
Response (HAMD-17) at end of study	74	70	nsd
Response (MADRS) at end of study	74	72	nsd
Response (CGI) at end of study	80	78	nsd
Remission (HAMD-17) at end of study	53,7	52,2	nsd
Remission (MADRS) at end of study	48	46	nsd
Remission (CGI) at end of study	nr	nr	nr

Adverse events

Endpoints (% of patients)	**venlafaxine XR** (n=183)	**paroxetine** (n=178)	**P values**
Discontinued prematurely due to AEs	12	16	nr
With at least 1 AEs	70	70	nr

Comments from the group

Quality
Medium (unknown if blinded randomization)

Comments
nr=not reported
nsd=no significant difference