

Escitalopram

Nur zum privaten Gebrauch!
Nicht zu gewerblichen Zwecken und
nicht zur Publikation in jeglicher Form!

Dietmar Winkler und Siegfried Kasper, Wien

Escitalopram (Cipralex®), das neueste Antidepressivum aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor), ist das S-Enantiomer der chiralen Substanz Citalopram. Verglichen mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern besitzt Escitalopram die höchste Rezeptor-Spezifität für den Serotonin-Transporter. Es weist eine lineare Pharmakokinetik und ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auf. Klinische Studien haben die Wirksamkeit von Escitalopram in der Akuttherapie, aber auch in der Langzeittherapie depressiver Erkrankungen gezeigt. Weiterhin hat sich die Substanz als effektiv in der Therapie der generalisierten Angststörung, der Panikstörung und der sozialen Phobie erwiesen. Escitalopram hat insgesamt ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil, wobei sich die Abbruch-Rate aufgrund von Nebenwirkungen in doppelblinden Studien nicht von der unter Plazebo unterscheidet.

Arzneimitteltherapie 2004;22:97-102.

Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen [1]. Die Lebenszeitprävalenz von depressiven Episoden in Stichproben der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 10 bis 25 % für Frauen und 5 bis 10 % für Männer [2, 3]. Depressive Erkrankungen sind meist chronische oder rezidivierende Erkrankungen, die mit erhöhter somatischer (unter anderem kardialer) Morbidität [4–6] und teilweise gravierenden sozialen Konsequenzen [7] verknüpft sind. Unter allen Krankheiten, die ein suizidales Risiko mit sich bringen, steht die Depression mit Abstand an der Spitze [8]. Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation („Global Burden of Disease“) [9] stellen Depressionen eine größere Beeinträchtigung für Erkrankte dar als alle anderen somatischen und psychiatrischen Erkrankungen, was ihnen auch eine sehr wichtige volkswirtschaftliche Bedeutung zukommen lässt [10].

Während früher eine Langzeittherapie depressiver Erkrankungen aufgrund des hohen Nebenwirkungspotentials trizyklischer Antidepressiva oft problematisch war [11, 12], konnte durch die Entwicklung besser verträglicher, neuerer Sub-

stanzen wie der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer die für eine Rückfallsprophylaxe so wichtige *Compliance* der Patienten entscheidend verbessert werden [13].

Citalopram (Cipramil®, Sepram®) ist eine chirale Verbindung, die als Razeemat von R- und S-Citalopram (Escitalopram) vorliegt [14]. Citalopram wurde 1989 in die Therapie eingeführt und ist derzeit in 82 Ländern registriert. Über 79 Mio. Menschen wurden seither mit Citalopram behandelt. Dabei hat es sich als ein sicheres, wirksames und gut verträgliches Antidepressivum erwiesen [15–17].

Die Verbesserung eines Medikaments im Sinne einer Isolierung der wirksamen Komponente und der Entfernung der unwirksamen Bestandteile ist eine interessante Entwicklung, die sich in den letzten Jahren in verschiedenen Indikationsgebieten als sinnvoll erwiesen hat [18–20].

Eigenschaften von Escitalopram

Citalopram und Escitalopram (Abb. 1) sind chemisch nicht mit anderen Anti-

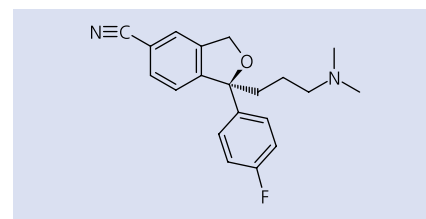


Abb. 1. Escitalopram (Cipralex®)

depressiva verwandt. Im Fertigarzneimittel wird Escitalopram als Oxalat eingesetzt. 1 mg Escitalopram entsprechen 3,1 µmol (1 mg Escitalopram-Oxalat ~ 2,4 µmol). Die Substanz steht derzeit als orale Zubereitung in Filmtabletten mit 5, 10, 15 und 20 mg zur Verfügung.

Pharmakodynamik

Escitalopram ist die therapeutisch wirksame Komponente von Citalopram. Experimente *in vitro* [21, 22] und *in vivo* [23–25] haben gezeigt, dass S-Citalopram eine rund 167fach höhere Affinität

Für die Verfasser:

Dr. med. univ. Dietmar Winkler, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-Mail: dietmar.winkler@akh-wien.ac.at

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Escitalopram nach der Gabe von Escitalopram (20 mg) bzw. Citalopram (40 mg) [nach 37]

Parameter	Escitalopram 20 mg	Citalopram 40 mg
Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration t_{\max} [h]	3,0 ± 1,5	3,2 ± 2,4
Maximale Plasmakonzentration C_{\max} [ng/ml]	18,8 ± 4,5	21,1 ± 5,5
Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0-\infty}$ [h · nmol/l]	637 ± 356	685 ± 376
Plasmahalbwertszeit $t_{1/2}$ [h]	26,7 ± 10,9	26,3 ± 10,8
Clearance [l/h]	39,6 ± 18,0	7,9 ± 4,6

tät zum Serotonin-Transporter (SERT, 5-HTT) aufweist als R-Citalopram. In Tiermodellen von Depression [26, 27] und Angst [28, 29] hat sich ebenfalls die S-Form als wirksam im Vergleich zum R-Enantiomer erwiesen. Die zusätzliche Gabe von R-Citalopram scheint dagegen die Wirkung von Escitalopram zu hemmen, was auf Rezeptor- und auf neuronaler Ebene bestätigt werden konnte [30, 31]. Im Gegensatz zu allen anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern besitzt Escitalopram eine *hohe Affinität* zu einer allosterischen Modulationsstelle am SERT, über die die Bindungsstabilität des SSRI-SERT-Komplexes und damit die Rückaufnahmehemmung erhöht wird [32].

Escitalopram weist keine oder nur eine sehr geringe Affinität zu über 140 Neurotransmitter-Rezeptoren, insbesondere den Dopamin-Rezeptoren D_1 und D_2 , den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, α_1 - und α_2 -Rezeptoren, zum Histamin-H₁-Rezeptor sowie zu den Muscarin-Rezeptoren auf [25]. Die mäßige Affinität von Citalopram zum H₁-Rezeptor ist auf das R-Isomer zurückzuführen. Insgesamt ist die Rezeptorspezifität von Escitalopram in Vergleich zu allen anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern am höchsten [33].

Die Latenzzeit bis zur Wirkung von Escitalopram wurde unter anderem im Tiermodell untersucht. Dazu bediente man sich des CMS-Modells bei Ratten (chronic mild stress – leichter chronischer Stress), womit die Fähigkeit von antidepressiver Therapie zur Verminderung von stressbedingtem Verhalten gemessen wird. Escitalopram war in

der Lage, die verminderte Sucrose-Aufnahme in gleichem Ausmaß wie andere Antidepressiva zu erhöhen, doch war die *Zeit bis zum Wirkungseintritt kürzer*: Die ersten Effekte waren nach einer Woche zu messen [34], bei anderen Substanzen wie beispielsweise Imipramin waren signifikante Resultate erst nach drei bis vier Wochen bemerkbar [35].

Pharmakokinetik

Escitalopram wird nach oraler Verabreichung rasch resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen (t_{\max}) werden nach etwa 3 Stunden erreicht; in einem Dosisbereich zwischen 10 bis 30 mg besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Dosis und Plasmakonzentration. Die Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt rund 30 Stunden, was eine tägliche Einmaldosierung erlaubt [36, 37] (Tab. 1). Die Lipophilie von Escitalopram bestimmt (wie bei Citalopram) dessen Verteilung im Gewebe: Das Verteilungsvolumen beträgt 10 bis 25 l/kg, was höhere Konzentrationen im Gewebe als im Plasma erwarten lässt. Verteilungswerte von ¹⁴C-Citalopram legen eine Anreicherung hauptsächlich in den Ausscheidungsorganen und in der Lunge mit relativ geringen Konzentrationen im Gehirn nahe. Im Tierversuch wird Escitalopram innerhalb von 24 Stunden nach Einmalgabe der Substanz nahezu vollständig aus dem ZNS eliminiert. Citalopram passiert die Blut-Plazenta-Schranke und wird in geringem Ausmaß in die Muttermilch ausgeschieden [38]. Ähnliche Resultate können für Escitalopram angenommen werden.

Escitalopram wird hauptsächlich hepatisch, aber auch renal eliminiert [39]. Der Abbau der Substanz im menschlichen Gehirn und im Rattenhirn vollzieht sich vorwiegend über die Monoaminoxidase (MAO) [40]. In-vitro-Analysen an Lebermikrosomen haben ergeben, dass Escitalopram in der Leber parallel über die P450-Isoenzyme *CYP3A4*, *CYP2C19* und *CYP2D6* zu seinem Hauptmetaboliten S-DCT (S-Desmethylycitalopram) umgewandelt wird [41, 42]. Eine weitere Demethylierung von S-DCT durch *CYP2D6* führt beim Menschen zum Nebenmetaboliten S-DDCT (S-Didesmethylycitalopram). Sowohl S-DCT als auch S-DDCT zeigen eine gewisse biologische Aktivität durch geringe Affinität zum SERT, die aber klinisch nicht ins Gewicht fällt. Durch parallele Metabolisierung über drei verschiedene Isoenzymformen soll die Wahrscheinlichkeit sinken, dass Escitalopram durch einen genetischen Polymorphismus des P450-Systems kumulieren kann. Lediglich bei Patienten, die als *Poor Metabolizer* über *CYP2C19* bekannt sind, sollte aus Sicherheitsgründen mit der halben Initialdosis begonnen werden. Die Substanz scheint die restlichen P450-Isozyme kaum zu beeinflussen, was das Risiko für Arzneimittelinteraktionen minimiert [43]. Besonders wichtig erscheint auch darauf hinzuweisen, dass eine *Interkonversion*, also ein Umbau vom S- zum R-Enantiomer (und somit die Entstehung des Razemats) wie von anderen Substanzen bekannt, in vivo nicht erfolgt.

Klinische Wirksamkeit

Seit der Markteinführung wurden insgesamt mehr als 5,7 Mio. Patienten mit Escitalopram behandelt. Mittlerweile ist die Substanz in 37 Ländern registriert. In einer Reihe von methodisch hochwertigen Untersuchungen wurden Wirkungen und Verträglichkeit der Substanz in verschiedenen Indikationen untersucht. Auch in offenen Studien an gemischten Patientenpopulationen mit Depression und Angststörungen hat sich Escitalopram bewährt [44].

Akuttherapie depressiver Störungen

Die Wirksamkeit von Escitalopram in der Akuttherapie depressiver Episoden wurde in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit einer festen Dosis von 10 mg/Tag überprüft [45]: Während der achtwöchigen Behandlung erhielten die Patienten entweder 10 mg Escitalopram oder Placebo. Escitalopram übertraf die Wirksamkeit von Placebo ab Woche 1 statistisch signifikant auf der Clinical Global Impression of Improvement Scale (CGI-I), ab Woche 2 auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) und ab Woche 3 auf der Clinical Global Impression of Severity Scale (CGI-S).

In einer weiteren Studie [46] mit fester Dosierung wurde die klinische Wirksamkeit von Escitalopram 10 oder 20 mg, Citalopram 40 mg pro Tag und Placebo verglichen (Abb. 2 und 3). Die Therapie mit Verum war dem Placebo statistisch signifikant bei allen verwendeten Messinstrumenten (Hamilton Depression Rating Scale [HAMD], CGI-Scales, Hamilton Anxiety Scale [HAMA]) überlegen. Die Wirksamkeit von Escitalopram und Citalopram unterschied sich in dieser Studie nicht statistisch signifikant, doch waren 10 mg Escitalopram mindestens so wirksam wie 40 mg Citalopram und eine Therapie mit 20 mg Escitalopram zeigte eine höhere Wirksamkeit als 40 mg Citalopram.

Bisher wurden auch zwei doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer [47] bzw. schwerer Depression [48] mit Escitalopram in flexibler Dosierung durchgeführt, was den Erfordernissen des klinischen Alltags näher kommt. In diesen Untersuchungen konnte bei vergleichbarer Methode die bessere Wirksamkeit von Escitalopram gegenüber Placebo im MADRS bzw. HAMD nachgewiesen werden. Lepola et al. [47] benutzten Citalopram als aktive Vergleichssubstanz, wobei sich ein *früherer Wirkungsbeginn* von Escitalopram gegenüber Citalopram in allen Zielvariablen zeigte. Die mittlere tägliche Dosis in dieser Untersuchung betrug 12,6 mg/Tag für Escitalopram und 25,5 mg/Tag für Citalopram.

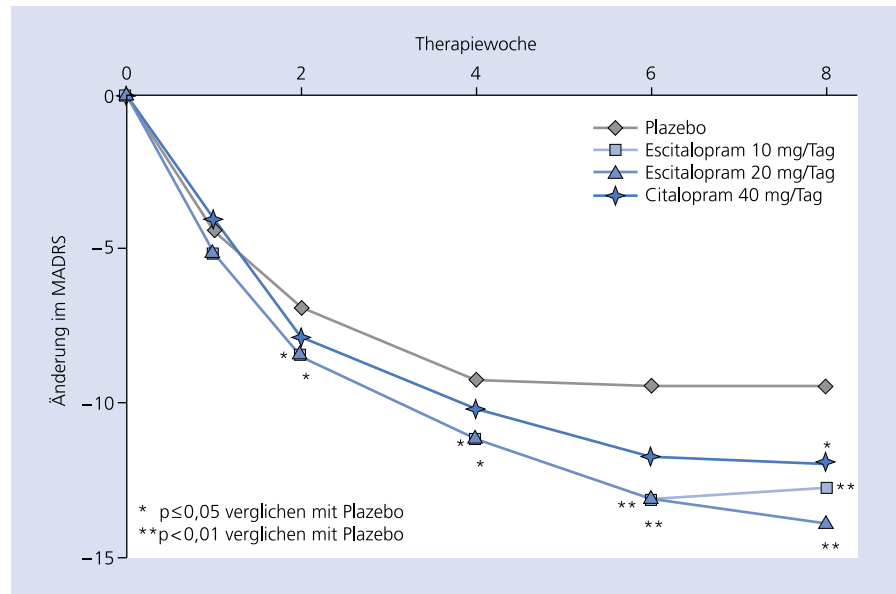


Abb. 2. Verbesserung auf der Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bei depressiven Patienten unter Escitalopram (10–20 mg/Tag), Citalopram (40 mg/Tag) oder Placebo [nach 46]

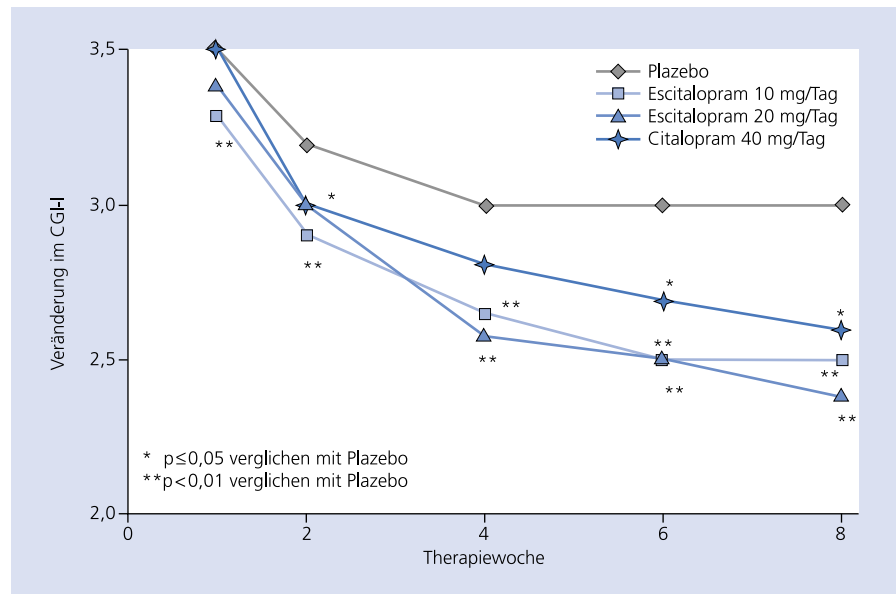


Abb. 3. Veränderung der Werte auf der Clinical Global Impressions of Improvement Scale (CGI-I) bei depressiven Patienten unter Escitalopram (10–20 mg/Tag), Citalopram (40 mg) oder Placebo [nach 46]

Keine der oben beschriebenen Studien wies allerdings eine ausreichende statistische Power auf, um einen Wirkungsunterschied zwischen Citalopram und Escitalopram zu beweisen. Gorman et al. [49] konnten jedoch drei Studien mit vergleichbarer Methode und einer Gesamtzahl von 1 321 Patienten in einer Metaanalyse zusammenfassen. Für jeden Patienten wurde zumindest eine MADRS-Messung nach der ersten Visite durchgeführt. Zielvariablen waren

MADRS, der Punkt 3 („Innere Unruhe“) dieser Skala und CGI-I. Auf diesen Rating-Skalen kam es für Escitalopram zu statistisch signifikanten Verbesserungen gegenüber Placebo nach ein bis zwei Wochen. Mit Citalopram kam es erst nach vier Wochen zu statistisch signifikanten Unterschieden im Vergleich zu Placebo. Eine derartige Latenzzeit ist auch typisch für die meisten anderen Antidepressiva. Im direkten Vergleich zwischen Escitalopram und Citalopram

ergab sich eine statistisch signifikant höhere Wirksamkeit für Escitalopram für die Wochen 1, 6 und 8.

Interessant ist auch, dass es mit Escitalopram zu einer schnelleren Reduktion der MADRS-Werte für „Innere Unruhe“ kam als mit Citalopram: Während statistisch signifikante Unterschiede zu Placebo in der Escitalopram-Gruppe schon nach einer Woche messbar waren, wurde mit Citalopram dieser Therapieerfolg erst nach vier Wochen erreicht. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Escitalopram *Angstsymptome* im Rahmen von Depressionen *schneller vermindert* als Citalopram.

Besondere Aufmerksamkeit verdienen zwei Untersuchungen, in denen Escitalopram mit Venlafaxin XR (XR = extended release = retard) verglichen wurde: Montgomery et al. [50] führten eine doppelblinde randomisierte Studie mit 293 Patienten durch, die eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden Antidepressiva nach acht Wochen ergab, wobei Escitalopram (10/20 mg) in Bezug auf Therapieabbrüche durch Nebenwirkungen (8 % vs. 11 %) oder Absetzphänomene (15 % vs. 31 %) besser verträglich war als Venlafaxin XR (75/150 mg). Eine jüngst durchgeführte Untersuchung von Bielski et al. [51] mit 195 Patienten (Escitalopram 20 mg bzw. Venlafaxin 225 mg pro Tag in fixer Dosierung nach initialem Hochtitrieren) ergab ein signifikant besseres Ansprechen in der Subgruppe von Patienten mit schwerer Depression im Escitalopram-Arm.

Langzeittherapie der Depression

Die Wirksamkeit von Escitalopram in der Rückfallsprophylaxe depressiver Störungen konnte in einer offenen 12-Monats-Therapiestudie mit Escitalopram (10 oder 20 mg pro Tag) an einer großen Kohorte (n = 588) gezeigt werden [52].

In einer weiteren doppelblinden Placebo-kontrollierten Untersuchung [53] wurden 274 Männer und Frauen (18–80 Jahre alt) nach achtwöchiger Therapie in eine 36-wöchige Erhaltungstherapie eingeschlossen. Die ersten acht Wochen der Erhaltungstherapie bestanden aus einer offenen Therapiephase mit 10 bis

20 mg/Tag Escitalopram, dann wurden die Therapie-Responder in einem Verhältnis von 2:1 entweder zu Escitalopram (in derselben Dosis) oder Placebo randomisiert. Die Zeit bis zu einem depressiven Rückfall war unter Escitalopram-Behandlung signifikant länger und die Rückfallshäufigkeit beinahe nur halb so groß (Risikorate = 0,56) wie mit Placebo. Die Zeit bis zu einem depressiven Rückfall war nicht mit Alter, Geschlecht oder Anzahl der depressiven Phasen in der Anamnese korreliert. Unter der Erhaltungstherapie mit Escitalopram kam es zu einer weiteren Reduktion des mittleren MADRS-Score, entsprechend einer Verminderung der depressiven Restsymptomatik.

Vor kurzem wurden die Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Studie über 24 Wochen vorgestellt, in der Escitalopram 10 mg mit Citalopram 20 mg pro Tag in der Erhaltungstherapie depressiver Störungen verglichen wurde [54]. Beide Substanzen waren wirksam und gut verträglich: Patienten im Escitalopram-Arm sprachen aber schneller an (MADRS ≤ 12: 5,5 vs. 7,3 Wochen), nach acht Wochen hatten 75 % der Patienten unter Escitalopram- und nur 53 % unter Citalopram-Gabe angesprochen. Signifikant mehr Patienten mit Escitalopram beendeten die Studie (88 % vs. 69 %), was ein Hinweis auf eine höhere Langzeit-Tolerabilität sein könnte.

Therapie von Angststörungen

Escitalopram ist mittlerweile auch in der Therapie von Angststörungen gut untersucht.

In einer achtwöchigen doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie bei 252 Patienten mit generalisierter Angststörung (GAD), die Escitalopram 10 mg oder 20 mg/Tag erhielten, wurden die Hamilton Anxiety Scale (HAMA) als primäre Zielvariable und die Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) sowie der CGI-S als sekundäre Messinstrumente verwendet [55]. Escitalopram zeigte ab Woche 4 und bei Therapieende signifikant niedrigere Scores auf allen Skalen als Placebo. Bei einer weiteren Untersuchung [56] mit ähnlicher

Methode unterschied sich Escitalopram in einer Dosis von 10 mg (ab Woche 4 fakultativ 20 mg) pro Tag ab Woche 1 signifikant von Placebo. Diese beiden Studien wurden mit einem dritten Datensatz (Daten bei Lundbeck, n = 281) gepoolt [57]: Insgesamt wurden 419 Patienten in der Placebo-Gruppe mit 421 Patienten in der Escitalopram-Gruppe verglichen. Die Überlegenheit einer Therapie mit Escitalopram zeigte sich mit hoher Signifikanz in allen primären und sekundären Zielvariablen ab Woche 1.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie an 237 Patienten mit Panikstörung [58] konnte die Wirksamkeit von Escitalopram in dieser Indikation nachgewiesen werden. Verglichen mit Placebo kam es zu einer statistisch signifikanten Verminderung der Schwere und Frequenz der Panikattacken, weiterhin zu einer Reduktion der Erwartungsangst, des phobischen Vermeidungsverhaltens und einer Verbesserung der Lebensqualität sowie der gesamtklinischen Beurteilung.

In einer Studie mit ähnlicher Methode wurde die Wirksamkeit von Escitalopram und Placebo an 358 Patienten mit sozialer Phobie verglichen [59]. Nach einer zwölfwöchigen doppelblinden Therapiephase kam es zu einer gegenüber Placebo signifikanten Verbesserung auf der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) und zu Verringerungen von CGI-S und CGI-I. Auch 2 von 3 Punkten der Sheehan Disability Scale zeigten nach Therapieende einen größeren therapeutischen Effekt als Placebo. Erwähnenswert sind auch die Ergebnisse einer 24-wöchigen Placebo-kontrollierten Untersuchung zur Rückfallsprophylaxe bei sozialer Phobie nach 12 Wochen offener Therapie mit Escitalopram 10 oder 20 mg (n = 371) [60]: In der Verum-Gruppe hatten weniger Patienten einen Rückfall, und die Zeit bis zum Rückfall war länger. Signifikant mehr Patienten beendeten die Studie (66 % vs. 44 %). Escitalopram war gut verträglich, nur 4 % der Patienten beendeten die Untersuchung vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen.

Tab. 2. Die häufigsten Nebenwirkungen unter der Therapie mit Escitalopram (10–20 mg/Tag), die bei mehr als 5 % der Patienten und häufiger als unter Plazebo-Gabe auftraten [nach 62]

Nebenwirkung	Escitalopram (n = 592)	Plazebo (n = 715)
Nausea	15 %	7 %
Insomnie	9 %	4 %
Ejakulationsverzögerung*	9 %	0 %
Diarrhö	8 %	5 %
Somnolenz	7 %	2 %
Trockener Mund	6 %	5 %
Schwindel	6 %	4 %
Grippe-ähnliche Symptome	5 %	4 %

* Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl männlicher Patienten (Escitalopram: n = 225, Plazebo: n = 225)

Nebenwirkungen

Escitalopram hat sich in klinischen Studien in einer Dosierung von 10 mg bzw. 20 mg als ausgezeichnet verträglich erwiesen [61]. Die häufigsten Nebenwirkungen, die Patienten in der Verum-Gruppe angaben, waren *Übelkeit, Schlafstörungen und Durchfall* [62] (Tab. 2). Diese Nebenwirkungen traten gewöhnlich zu Beginn der Therapie auf und klangen bei allen Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen ab. Die Rate an sexuellen Nebenwirkungen war gering, Ejakulationsverzögerungen wurden beobachtet, während Anorgasmie und Libidoverlust nicht häufiger als mit Plazebo auftraten. Standard-Laborparameter, Blutdruck, EKG-Parameter und Körpergewicht änderten sich nicht signifikant. Anticholinerge Nebenwirkungen, wie sie mit trizyklischen Antidepressiva auftreten, wurden nicht beobachtet. Im Vergleich zu Citalopram weist Escitalopram durch fehlende Beeinflussung des H₁-Rezeptors ein verbessertes Nebenwirkungsprofil auf.

Literatur

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, et al. Lifetime and 12 month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorder in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51: 8–19.
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). Int Clin Psychopharmacol 1997;12:19–29.
- Glassman AH. Depression, cardiac death, and the central nervous system. Neuropsychobiology 1998;37:80–3.
- Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318:1460–7.
- Knardahl S. Cardiovascular psychophysiology. Ann Med 2000;32:329–35.
- Coryell W, Scheftner W, Keller M, Endicott J, et al. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. Am J Psychiatry 1993;150:720–7.
- Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry 1970;117: 437–8.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436–42.
- Berndt ER, Koran LM, Finkelstein SN, Gelenberg AJ, et al. Lost human capital from early-onset chronic depression. Am J Psychiatry 2000;157:940–7.
- Hirschfeld RM. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand 2000;403(Suppl): S35–8.
- Mendlewicz J, Lecrubier Y. Antidepressant selection: proceedings from a TCA/SSRI Consensus Conference. Acta Psychiatr Scand 2000;403(Suppl):S5–8.
- Winkler D, Tauscher J, Kasper S. Maintenance treatment in depression. The role of pharmacological and psychological treatment. Curr Opin Psychiatry 2002;15:63–8.
- Kasper S. Citalopram. Profil eines modernen Antidepressivums. Psychopharmakotherapie 1996;4:146–51.
- Keller MB. Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials. J Clin Psychiatry 2000;61:896–908.
- Feighner JP, Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. J Clin Psychiatry 1999;60:824–30.
- Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. Depress Anxiety 1999;9:54–60.
- Hutt AJ, Tan SC. Drug chirality and its clinical significance. Drugs 1996;52:1–12.
- Tucker GT. Chiral switches. Lancet 2000;355: 1085–7.
- Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology – A critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. Eur Neuropsychopharmacol 2002;12:433–444.
- Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C. The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer. J Neural Transm 1992;88:157–60.
- Sanchez C, Brennum LT. Escitalopram is a highly selective and potent serotonin reuptake inhibitor. In vitro studies. SCNP 1st Annual Meeting, Juan Les Pins, Frankreich, 18. bis 21. April 2001.
- Sanchez C, Hogg S. The antidepressant effect of citalopram resides in the S-enantiomer (Lu 26-054). 55th Annual Scientific Conference of the Society of Biological Psychiatry, Chicago, IL, USA, 11. bis 13. Mai 2000.
- Bergqvist PBF, Brennum LT, Sanchez C. Escitalopram mediates citalopram inhibition of DRN-5HT neural activity. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, LA, USA, 5. bis 10. Mai 2001.
- Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. Psychopharmacology 2003;167:353–62.
- Mitchell PJ, Hogg S. Escitalopram: behavioral model predicts antidepressant activity. 56th Annual Scientific Conference of Biological Psychiatry, New Orleans, LA, USA, 3. bis 5. Mai 2001.
- Sanchez C, Gruca P, Papp M. R-citalopram counteracts the antidepressant-like effect of escitalopram in a rat chronic mild stress model. Behav Pharmacol 2003;14:465–70.
- Sanchez C, Gruca P, Bien E, Papp M. R-citalopram counteracts the effect of escitalopram in a rat conditioned fear stress model of anxiety. Pharmacol Biochem Behav 2003;75: 903–7.
- Hogg S, Jessa M. Effects of escitalopram in the dorsal peri-aqueductal grey matter stimulation model of panic anxiety. Biol Psychiatry 2002;51(Suppl 1):S362.
- Storustovui S, Sanchez C, Pörzgen P, Brennum LT, et al. R-citalopram functionally antagonizes escitalopram in vivo and in vitro: Evidence for kinetic interaction at the transporter. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13(Suppl 4):S205.

31. Mork A, Kreilgaard M, Sanchez C. The R-enantiomer of citalopram counteracts escitalopram-induced increase in extracellular 5-HT in the frontal cortex of freely moving rats. *Neuropharmacology* 2003;45:167–73.
32. Wiborg O, Chen F, Larsen MB, Sanchez C. The S-enantiomer of citalopram increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S215–6.
33. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001;50:345–50.
34. Montgomery SA, Loft H, Sanchez C, Reines EH, et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol* 2001;88:282–6.
35. Sanchez C, Papp M. The selective sigma₂ ligand Lu 28-179 has an antidepressant-like profile in the rat chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol* 2000;11:117–24.
36. Gutierrez M, Mengel H. Pharmacokinetics of escitalopram. 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, FL, USA, 10. bis 13. Juni 2002.
37. Drewes P, Tjijssen I, Mengel H, Larsen F. A single-dose cross-over pharmacokinetic study comparing racemic citalopram (40 mg) with the S-enantiomer of citalopram (escitalopram, 20 mg) in healthy male subjects. 41th Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU), Phoenix, AZ, USA, 28. bis 31. Mai 2001.
38. Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP, Paech MJ, et al. Citalopram and demethylcitalopram in human milk: distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:263–8.
39. Rochat B, Amey M, Baumann P. Analysis of enantiomers of citalopram and its demethylated metabolites in plasma of depressive patients using chiral reverse-phase liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1995;3:272–9.
40. Kosel M, Gnerre C, Voirol P, Amey M, et al. In vitro biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram, its enantiomers and demethylated metabolites by monoamine oxidase in rat and human brain preparations. *Mol Psychiatry* 2002;7:181–8.
41. Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, Granda BW, et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001;8:1102–9.
42. Rochat B, Kosel M, Boss G, Testa B, et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998;56:15–23.
43. Gutierrez M, Rosenberg J, Abramowitz W. Lack of a pharmacokinetic interaction between escitalopram and the CYP3A4 inhibitor ritonavir. Society of Biological Psychiatry (SOBP), New Orleans, USA, 3. bis 5. Mai 2001.
44. Klein N, Wiesegger G, Winkler D, Attarbaschi T, et al. Escitalopram for treatment of depression and anxiety disorder in adult outpatients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S237.
45. Wade A, Lemming OM, Hedegaard KB. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95–102.
46. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–6.
47. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.
48. Ninan PT, Ventura D, Wang J. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of severe depression. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco, USA, 17. bis 22. Mai 2003.
49. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrum* 2002;7(Suppl):S40–4.
50. Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. Escitalopram is a new and highly efficacious SSRI in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3):S254.
51. Bielski R, Ventura D, Chang C, Korotzer A. Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S262.
52. Wade A, Despiegel N, Reines E. Long-term treatment of depression with escitalopram is safe and well-tolerated. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12(Suppl 3):S232–3.
53. Rapaport M, Bose A, Zheng H, Korotzer A. Escitalopram prevents relapse of depressive episodes. *Eur Psychiatry* 2002;17(Suppl 1):S97.
54. Menard F, Colonna L, Andersen HF. Escitalopram versus citalopram: More efficacious and well tolerated in long-term treatment of moderately depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):215.
55. Davidson J, Bose A, Su G. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
56. Davidson JRT, Bose A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, flexible dose study. 23rd Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America (ADAA), Toronto, Canada, 27. bis 30. März 2003.
57. Goodman WK, Bose A, Wang Q, Carver JH. Escitalopram 10 mg/day is effective in the treatment of generalized anxiety disorder. 23rd Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America (ADAA), Toronto, Canada, 27. bis 30. März 2003.
58. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
59. Kasper S, Loft H, Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder. 12th World Congress of Psychiatry (WCP), Yokohama, Japan, 24. bis 29. August 2002.
60. Montgomery SA, Dürr-Pal N, Nil R. Relapse prevention by escitalopram treatment of patients with social anxiety disorder (SAD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(Suppl 4):S364.
61. Rosenbaum JF, Hakkarainen H, Su G. Comparison of safety in placebo-controlled trials of escitalopram and citalopram. 42nd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) Meeting, Boca Raton, FL, USA, 10. bis 13. Juni 2002.
62. Gergel I, Hakkarainen H, Zornberg G, Korotzer A. Escitalopram is a well tolerated SSRI. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Philadelphia, PA, USA, 18. bis 23. Mai 2002.