

Hur påverkar behandling med vortioxetin kognitiv funktion hos vuxna patienter med egentlig depression?



Författare:

Svetlana Semina
ST-läkare

VC Bohuslinden, Strömstad

Rapport 2023:18

FoUI-centrum Fyrbodal

Rapport 2023:18

FoU i VGR: <https://researchweb.org/is/vgr/project/280611>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Karin Mossberg, med.dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Maria Eriksson, med.dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att redovisa evidens för på vilket sätt vortioxetin påverkar kognitiv funktion vid behandling av patienter med egentlig depression (ED). Egentlig depression är en av våra största folksjukdomar. Depression förknippas ofta med kognitiva problem, däribland svårigheter med minne och koncentration. Behandlingar av depression såsom rådgivning, psykoterapi och läkemedel kan bota eller minska symptomen för depression och leder inte bara till att minska personers lidande, men också till sänkning av de samhällskostnader som depressionssjukdom medför. Antidepressiva läkemedel spelar stor roll i depressionsbehandling vid medelsvår/svår depression. Det finns olika typer av antidepressiva läkemedel med olika verkningsmekanismer. Vortioxetin (Brintellix) är ett relativt nytt antidepressivt läkemedel med multimodal verkningsmekanism som godkändes av Europeiska kommissionen (European Medicines Agency) i december 2013. I litteraturstudien ingår åtta kliniska studier som är resultatet av en sökning i PubMed. Studierna utvärderar effekter av vortioxetin på kognitiva funktioner hos vuxna patienter med egentlig depression. Resultatet talar för att behandling med vortioxetin kan påverka kognition positivt. Litteraturstudien utfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Litteraturstudien undersökte evidens för att vortioxetin förbättrar kognitiv funktion vid behandling av vuxna patienter med egentlig depression. Studien talar för att det kan finnas positiv effekt av vortioxetin på kognitiva funktioner men fler studier behövs. Studien utfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Depression. Cognitive function. Vortioxetin

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	2
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	6
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	9

Introduktion

Depressiv sjukdom (även känd som depression eller egentlig depression, ED) är en vanlig psykisk sjukdom. Detta innebär ett deprimerat humör eller förlust av njutning eller intresse för aktiviteter under minst två veckor men ofta längre perioder (1). Andra symptom, främst relaterade till kognition, t.ex. dålig koncentration, minne och uppmärksamhet, förekommer också (1). Globalt uppskattas det att 5% av vuxna och 5,7% bland vuxna äldre än 60 år lider av sjukdomen (1, 2) och ungefär 280 miljoner människor i världen har depression (1). I Sverige tillhör depression och ångestsyndrom stora folksjukdomar och ligger bakom 40% av alla sjukskrivningar (3). Mer än var tredje kvinna och nästan varje fjärde man insjuknar någon gång i livet i en depression (3). Depression är en ledande orsak till funktionshinder och bidrar i hög grad till den globala sjukdomsbördan (1, 2). En person med depression fungerar ofta dåligt på jobbet, i skolan och i familjen (1). Trots ökad kunskap om depression är det sannolikt fortfarande ett underbehandlat tillstånd (4). Målet med depressionsbehandling är remission och full återhämtning till tidigare funktionsnivå (4).

De flesta patienter med symptom på depression behandlas inom primärvård i Sverige och läkaren är ansvarig för diagnostik och val av behandling (5). Typ av läkemedelsbehandling beror på svårighetsgrad av depressionen, behandlingssvårighet och eventuell förekomst av biverkningar. Förstahandsval för läkemedelsbehandling av ED i Sverige är SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) så som escitalopram, sertralin, paroxetin (4, 5). Preparat med bredare verkningsmekanism, som är att ge i andra hand, är mirtazapin, SNRI, NDRI, melatoninagonist (4).

Vortioxetin (Brintellix ©) är ett antidepressivt läkemedel med multimodal verkningsmekanism med verkan på flera serotoninreceptorer och serotonintransportörer (4, 6). Verkningsmekanismen för vortioxetin tros vara relaterad till dess direkta modulering av serotonerg receptoraktivitet och hämning av en serotonintransportör (5-HT eller 5-hydroxytryptamin). Specifika effekter på olika serotonin-receptorer indikerar att läkemedlet leder till modulering av neurotransmissionen i flera system, inklusive främst de serotonerga, men antagligen också noradrenerga, dopaminerga, histaminerga, acetylkolinerga, GABA-nerga och glutaminerga systemen. Den multimodala aktiviteten anses svara för de antidepressiva och anxiolytiska effekterna och förbättring i kognitiv funktion, inlärning och minne (6).

Den multimodala verkningsmekanismen för vortioxetin har lett till en frågeställning om den praktiska betydelsen av detta som motiverar till att ta reda på om det finns klinisk forskning som har studerat effekter av

vortioxetin på kognition hos patienter med ED och eventuellt jämförelse av vortioxetin med andra antidepressiva läkemedel.

Syfte

Att undersöka om det finns evidens för att vortioxetin förbättrar kognitiv funktion vid behandling av vuxna patienter med egentlig depression.

Metod

I februari 2023 gjordes en sökning i PubMed med sökorden "vortioxetin AND major depressive disorder AND cognitive function" med filter Clinical Trial, Randomized Controlled Trial. Sökningen begränsades till de senaste 10 år. Sökningarna gav 20 träffar varav alla titlar och vissa abstract lästes. Endast artiklar på engelska bedömdes. Åtta artiklar bedömdes att vara relevanta för frågeställningen. Referenslistorna och liknande artiklar till aktuella artiklar lästes igenom. Bland dessa fanns inga ytterligare relevanta artiklar för frågeställningen.

Resultat

I en internationell studie från 2014, publicerad av McIntyre et al, bedömdes inverkan av vortioxetin 10/20mg vs placebo under 8 veckor på kognitiva funktioner och depression hos vuxna patienter med återkommande måttlig eller svår egentlig depression (7). Patienter (N=602) från 12 länder randomiserades i tre grupper (10 mg, 20 mg och placebo). Kognitiv funktion bedömdes vid baslinjen, efter vecka 1 och vecka 8 med hjälp av neuropsykologiska tester för minne, inlärning, uppmärksamhet och exekutiva funktioner, samt med självskattning för kognitiva funktioner (*Perceived Deficits Questionnaire*, PDQ). Följande tester användes: *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), som mäter exekutiva funktioner, uppmärksamhet, processhastighet, *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), som mäter inlärning och minne, *Trail Making Test A/B* (TMT), som mäter processhastighet /exekutiva funktioner), *Simple reaction time task* (SRT) mäter processhastighet och *the Choice reaction time task* (CRT) som mäter uppmärksamhet. Depressionssymptom mättes med *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) och svårighetsgrad i sjukdom med *Clinical Global Impression-S* (CGI-S) samt förbättring i sjukdom med *Clinical Global Impression-improvement* (CGI-I). Studien visade statistiskt signifikant förbättring av objektivt uppmätt kognitiv prestation hos vuxna med

återkommande ED vid behandling med vortioxetin. Båda vortioxetin 10 mg och 20 mg visade signifikant förbättring vs placebo, 0.36 (CI 0.22:0.50 $p < 0,0001$) respektive 0.33 (CI 0.19:0.47 $p < 0,0001$) standardpoäng, där 1 är lika en standardavvikelse. Förbättring av kognitiva funktioner vid behandling med vortioxetin jämfört med placebo sågs också på alla subjektiva mätningar av alla kognitiva funktioner (PDQ $p < 0,001$).

I en amerikansk randomiserad kontrollerad dubbelblindad studie som publicerades 2015, evaluerade Mahableshwarkar et al. effekter av vortioxetin (10-20 mg) på kognitiv funktion hos vuxna patienter med återkommande ED som självrapporterade kognitiv dysfunktion jämfört med placebo (8). Duloxetine 60 mg var aktiv referens i studien. Studiedeltagarna var 602 vuxna (18-65 år) från 80 psykiatriska enheter, både öppen och slutenvård i USA och Europa. Alla deltagare hade minst 26 poäng på MADRS vid screening och duration av depression på minst tre månader. För dom inkluderade rapporterades symtom på kognitiv dysfunktion (PDQ) med fokus på svårighet med koncentration, långsamt tänkande, oförmåga att lära nya saker eller memorera dem. Alla studiedeltagarna bedömdes med hjälp av DSST samt med CGI-S och *University of California, San-Diego Performance-based Skills Assessment* (UPSA). Studien hade 3 armar: vortioxetin, duloxetine och placebo. Effekten utvärderades vid baslinjen och efter åtta veckor och baserades på antal av objektiva tester på kognitiv funktion (exekutive funktion, uppmärksamhet, visuell scanning, minne, visuell lärande, processorhastighet) - mätt med DSST, TMT-A, TMT-B, UPSA, PDQ. DSST var primärtutfallsmått. Medelvärde för DSST vid baslinjen för hela populationen var 43,1. Förändring i DSST från baslinjen till vecka 8 var 2,85 för placebo, 4,06 för duloxetine och 4,6 för vortioxetin. Skillnaden i förändring i kognitiv funktion mätt med DSST mellan vortioxetin och placebo var statistisk signifikant ($\Delta: +1,75$, CI 0.28: 3,21 $p = 0,019$), men inte mellan duloxetine och placebo. Sekundär analys för jämförelse mellan vortioxetin och duloxetine mätt med DSST visade ingen statistisk skillnad mellan vortioxetin och duloxetine ($p = 0,46$). Resultaten visade statistisk signifikant överlägsenhet för förändring i kognitiv funktion under behandlingsperioden för vortioxetin med placebo, (PDQ – $p < 0,01$, CGI-I $p < 0,001$, UPSA- $P < 0,001$). Duloxetine var inte signifikant bättre än placebo i UPSA, men var bättre än placebo i PDQ och CGI-I.

I en ukrainsk randomiserad klinisk prövning från 2019 studerade Levada et al. samband mellan kognitiv dysfunktion och daglig funktion hos patienter med ED och jämförelse av effekter på kognition vid behandling med vortioxetin vs escitalopram (9). 66 psykiatripatienter med ED och kognitiv dysfunktion randomiserades i två grupper för 8 veckors behandling med antingen vortioxetin (10-20 mg) eller escitalopram (10-20 mg). 35 deltagare från vortioxetin gruppen och 20 deltagare från escitalopram gruppen slutförde studien. Neurokognitiva tester (RAVLT,

DSST, TMT-B och patientskattningen *Sheehan Disability Scale* (SDS), som mäter global funktion och funktionsnedsättning i arbete, familj och socialt) utfördes vid baslinjen och efter vecka 8 av behandlingen. Vortioxetingruppen hade statistiskt signifikant bättre resultat för verbalt minne mätt med RAVLT jämfört med escitalopramgruppen. Det var ingen skillnad mellan dom två grupperna för DSST (p-värde=0,07). SDS visade att både vortioxetin- och escitalopramgruppen hade förbättrad funktionsnivå vid vecka 8, men vortioxetine var signifikant bättre (SDS *arbete* p=0,02, SDS socialt p=0,008, SDS *familj* p=0,028, SDS *totalt* p=0,04).

I en kanadensisk studie från 2019 fokuserade Subramanaiapillai et al. på association mellan kognitiv funktion och förmåga att fatta beslut (inklusive belöning och motivation) hos psykiatripatienter med återkommande ED under behandling med vortioxetin (10). Detta var en post-hoc analys av den primära studien från 2017, THINC-it Vortioxetine. I post-hoc studien ingick 21 deltagare med ED (medelålder= 38) som fick behandling med 10-20 mg vortioxetin under 8 veckor och 20 friska volontärer (medelålder= 41). Testet *Effort Expenditure for Reward Task* (EefRT) var den huvudsakliga mätningen av motivation och belöning. Testen mäter deltagares vilja att anstränga sig för att få en monetär belöning under olika betingelser. Resultatet visade en positiv korrelation mellan generella kognition och motivation för studiepersoner som fått vortioxetin. Större ansträngningar och önskan att välja hårda uppgifter med bättre belöning demonstrerades oftare av personer från vortioxetingrupp. Forskarna kunde inte hitta relationer mellan EEfRT prestation och kognitiv prestation hos friska volontärer.

I en kanadensisk studie publicerad av Chokka et al. undersökte man arbetsproduktivitet i samband med kognitiva symtom hos patienter som haft ED under minst 3 månader och fick behandling med vortioxetin (11). Detta var en kohortstudie med 216 primärvårds- och psykiatripatienter med ED från 26 olika orter i Kanada. En grupp av patienter (N=107) fick vortioxetin som förstahandsbehandling för aktuell depressiv episod och en annan grupp (N=109) som hade haft otillräckligt svar på andra antidepressiva med minst 6 veckor behandling innan fick switch/second behandling. Alla deltagare var vuxna och arbetade minst halvtid eller studerade. Studien visade att förbättring i kognitiv funktion var starkt relaterad till förbättring i arbetsproduktivitet hos anställda patienter med ED efter vortioxetinbehandling under 12 veckor i båda grupper (p<0,001). Den största förändringen innan och efter behandlingen observerades i tidsplanering, mentala interpersonella krav och produktionskrav. Dessutom rapporterades att antal patienter som förlorade sitt arbete på grund av depression var mindre hos patienter som hade stått på vortioxetin under 12 veckor jämfört med antalet vid baslinjen (22% efter vecka 12 med behandling och 57% vid baslinjen).

Att studera effekter av vortioxetin på kognitiv prestation hos arbetande patienter med ED var syftet i en åtta veckors, randomiserad, dubbelblindad forskningsstudie, publicerad av Baune et al. 2017 (12). Vuxna, arbetande patienter (18-65år, N=152) med ED under minst 3 månader (MADRS score mer 26p) inkluderades från fyra europeiska länder. Deltagarna randomiserades i tre grupper- placebo (N=48) och två var behandlingsgrupper – vortioxetin, 10 mg (N=48) och paroxetin 20mg (N= 54). Det primära utfallsmåttet var DSST (uppmärksamhet, exekutiv funktion, bearbetningshastighet). Det sekundära utfallsmåttet var funktionell kapacitet mätt med UPSA-B, ett rollspellsbaserat test bestående av två subskalor ”hantera ekonomi och kommunikation”. Sekundära utfall bedömdes också med hjälp av kognitiva tester (TMT-A, B, *Simple Reaction Time*) och självskattingsinstrumentet PDQ-D. Studien visade förbättring i DSST och UPSA-B mätning vid vecka 8 i alla tre grupper, men inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna vs placebo. Vortioxetin förbättrade kognitiv funktion mätt med de sekundära kognitiva testerna vs placebo. PDQ-D visade större förbättring för grupperna som fick behandling jämfört med placebogruppen (p=0,012 för vortioxetin och p=0,010 för paroxetin).

I en spansk kortsiktig randomiserad dubbelblindad klinisk studie från 2017 jämförde Vieta et al., effekter av vortioxetin vs escitalopram på kognitiv funktion hos patienter med återkommande ED och inadekvata svar på andra antidepressiva (13). Studiedeltagarna (vuxna 18-65 år, N=101) med diagnos ED och med otillräckligt svar på monoterapi med SSRI eller SNRI i minst 6 veckor (paroxetine, sertralin, duloxetin, citalopram eller venlafaxin), lottades till två grupper med antingen behandling med vortioxetin 10-20 mg/dag eller escitalopram 10-20 mg /dag för 8 veckor behandling. Bedömning av effekter på kognitiva prestationer evaluerades med DDST-test, UPSA-B vid baslinjen och efter vecka 8 och analyserades med en blandad modell för upprepad mätning. Efter vecka 8 noterades man att DSST och UPSA-B hade förbättrats i båda behandlingsgrupperna men ingen statistiskt signifikant skillnad sågs mellan grupperna.

En dubbelblindad multicenterstudie från 2017 publicerad av Christensen et al, visade att vortioxetin förbättrar symptom och funktion vid ED (14). Studiedeltagarna var 602 vuxna patienter från öppenvårdspsykiatri i sju länder med måttlig/svår depression med duration på minst 3 månader. Patienterna blev indelade i 3 grupper, vortioxetin (10-20 mg/dag, N= 198), duloxetine (60 mg/dag, N=210) och placebo (N=194). Alla studiedeltagare fick vid baslinjen självrapportera kognitiva svårigheter (svårigheter med koncentration, inlärning av nya saker, minne och långsamt tänkande) samt hade genomgått UPSA. Funktionell kapacitet bedömdes efter vecka 8 med hjälp av olika varianter av UPSA. Resultat från studien visade att efter

8 veckors behandling hade signifikant fler patienter i vortioxetingruppen positiv förändring i UPSA jämfört med placebo (klinisk relevant skillnad 27% vs 14,5%, $p=0,004$) medan duloxetin inte skilde sig från placebo avseende UPSA ($p=0,056$).

Diskussion

Denna icke-systematisk litteraturstudie syftar till att undersöka om vortioxetin har positiv påverkan på kognitiva funktioner hos vuxna patienter med ED. Åtta studier inkluderades i litteraturstudien. Fem studier i denna analys visade att behandling med vortioxetin förbättrade kognitiv funktion hos patienter med återkommande ED respektive ED under minst 3 månader, varav tre (7,8,14) visade statistiskt signifikant förbättring vs placebo; en visade en positiv korrelation mellan kognition och motivation hos vortioxetinbehandlade patienter (10) och en (11) visade bättre arbetsproduktivitet relaterad med förbättring i kognitiv funktion. Tre studier kunde inte visa statistisk signifikans av förbättring vid vortioxetinbehandling jämfört med andra antidepressiva (9,12,13).

Resultatet gäller inte personer över 65 år. Studierna genomfördes främst i öppen psykiatrisk vård (9-14) men också i både öppen och sluten psykiatrisk vård (7,8) i flera länder.

Det får ses som en styrka att fyra studier i denna litteraturstudie (7,8,11,14) har stora populationer av studiepersoner. Fast det finns studierna (Levada et al och Subramanaipillai et al.) med ett litet antal deltagare. Alla studierna rekryterade vuxna patienter (18-65år) med måttlig eller svår depression som motsvarar kriterierna för återkommande ED el ED under minst 3 månader som haft kognitiv dysfunktion. Kognition evaluerades i studierna med hjälp av objektiva neuropsykologiska tester: DSST, UPSA, TMT- A, TMT- B, RAVLT, SRT, CRT och subjektiva PDQ. Depressiva symtom bedömdes med MADRS, CGI-S och CGI-I-testerna. Detta ses som en styrka, att studierna använder samma mätninginstrument och det går att jämföra dom med varandra. Mahableshwarkar et al hade inte formaliserade inkluderingskriterier för kognitiv dysfunktion. Det skulle kunna ha ledat till inklusion av pasienter utan relevant kognitiv deficit.

Kognitiva tester genomfördes vid baslinjen och efter åtta veckor (7-14) eller efter 12 veckor (11). Nästan alla studier hade samma uppföljningstid vilket kan ses som en styrka för mätningar av resultat. Då blir studierna jämförbara mellan varandra, men möjligtvis kan 8-12 veckor som uppföljningstid vara en kort tid för ED.

En stor internationell studie (McIntyre et al.) var den första, stora placebokontrollerade studie, som rapporterade statistiskt signifikant förbättring i objektivt uppmätt kognitiva prestationer för vuxna med

återkommande ED under behandling med vortioxetin vs placebo. Det finns dock brist på bevis för att förbättring i kognition sker oberoende av själva antidepressiva effekter. Man skulle kunna spekulera kring att detta är svårt att värdera mot placebo, eftersom de som får placebo inte heller blir bättre i depression på samma sätt. Det blir då svårt att veta om den positiva effekten på kognitiv funktion beror på att depressionen blir bättre eller om det är en effekt av vortioxetin.

I två av studierna (11,12) utvärderades hur vortioxetin påverkar kognitiva prestationer hos arbetande patienter med ED. Chokka et al. visade att det fanns en tydlig förbättring i kognitiv funktion, bättre arbetsproduktion hos anställda patienter med ED som fick vortioxetin som första antidepressiva behandling, och också hos de som fick byta till vortioxetin pga bristfällig effekt av andra antidepressiva (11). Det finns dock brister i studien som att det fattas en kontrollgrupp eller jämförande behandling vilket kan betyda att förbättringen kan ha uppstått av andra skäl. När kontrollgrupp saknas måste man se detta som en svaghet i studien. Baune et al. konkluderade att det inte fanns statistisk signifikant skillnad mellan vortioxetin eller paroxetin vs placebo (i DSST och UPSA-B) (12). Alla grupper visade kognitiv förbättring vid vecka 8. Författarna fann att vortioxetin hade större positiv effekt på kognitiva funktioner jämfört med paroxitin i de sekundära kognitionsmätningarna. Brist i studien var att relativt små grupper (N=48, N= 48, N=52) vilket kan medföra begränsad statistisk styrka. Det finns också en möjlighet för att högre styrka än 10 mg av vortioxetin skulle kunna ge andra resultat.

Några studier i denna litteraturstudie visade en positiv effekt av vortioxetin på kognition hos vuxna patienter med ED. Inte alla studier visade statistiskt signifikanta skillnader mellan vortioxetin och placebo. Ingen av studierna visade statistiskt signifikant skillnad jämförd med andra antidepressiva i de primära analyserna. Detta leder till många frågetecken som skulle motivera att fler studier krävs för att kunna svara på frågan. Det skulle vara värdefullt med ytterligare forskning för att jämföra vortioxetin med andra antidepressiva med fokus på kognition. Längre uppföljningstider kan också vara aktuellt i studier framöver. Man kan också föreslå att utforska sjukskrivningsbehov vid behandling med vortioxetin jämfört med andra antidepressiva och kostnadseffektiviteten av de olika antidepressiva läkemedel och behandlingar med hänsyn till många gånger högre pris på vortioxetin.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie talar för att det kan finnas positiv påverkan av vortioxetin på kognitiva funktioner vid behandling av vuxna patienter med

egentlig depression men fler studier behövs. Litteraturstudien utfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Referenser

1. World Health Organisation Depression (who.int)
URL:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d78odffbe8a381b25e1416884959e88b> (Accessed 1 May 2021).
3. Olivia Wigsell. Ångest och depression ökar bland våra unga, debattartikel, publicerad: 2019-05-15 på Aftonbladets webbplats. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/debattartiklar/angests-och-depression-okar-bland-vara-unga/Angest-och-depression-okar-bland-vara-unga-Socialstyrelsen>
4. Internetmedicin. Kunskapsdatabas för läkare.
URL:<https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/psykiatri/depression-hos-vuxna/> (åtkomst 2023-02-18).
5. Viss.nu. Ett kunskapsstöd för läkare som arbetar i primärvården.
URL:
<https://www.viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/depression-hos-vuxna> Depression hos vuxna - Viss.nu Uppdaterad oktober 2018
6. Fass.se . Brintellix© Farmakodynamikverkningsmekanism. Brintellix Fass Vårdpersonal ¹
7. Roger S McIntyre ¹, Soeren Lophaven ², Christina K Olsen · A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacology 2014 Oct;17(10):1557-67.(doi: 10.1017/S1461145714000546). Epub 2014 Apr 30.
8. Atul R Mahableshwarkar ¹, John Zajecka ², William Jacobson et al. A randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference Double-Blind, Flexible-Dose study of Efficacy of Vortioxetine On Cognitive Function in Major Depressive Disorder. Neuropsychopharmacology 2015Jul;2025-37 (doi:10.1038/npp.2015.52. Epub 2015Feb 17.)
9. Oleg A. Levada, Alexandra S. Troyan. Cognitive-functional relationship in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. J. Affective Disorders. 2019 May 1; 250:114-122 doi: 10.1016/j.jad.2019.03.040.Epub 2019Mar5.
10. Subramaniapillai M, Mansur RB, Zuckerman H, Park K et al. Association between cognitive function and performance on Effort based decision making in patients with major depressive disorder treated with vortioxetine. J. Comprehensive Psychiatry.2019 Oct;94:152113.(doi:10.1016/j.comppsy.2019.07.006)

11. Chokka P, Bougie J, Rampakakis E et al. Assessment in work productivity and the relationship with cognitive symptoms (AtWoRc): primary analysis from a Canadian open-label study of Vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *J. CNS Spectrums*. 2019 Jun; 24(3):338-347. (doi:10.1017/S1092852918000913). Epub 2018 May 24.
12. Baune BT, Sluth LS, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *Journal of affective disorder*. 2018 Mar 15; 229:421-428 (doi:10.1016/j.jad.2017.12.056). Epub 2017 Dec 28.
13. Vieta E, Sluth LB, et al. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Feb; 227:803-809. (doi: 10.1016/j.jad.2017.11.053) Epub 2017 Nov 15.
14. Christensen MC, Loft H, McIntyre R. Vortioxetine improves Symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: a novel dual outcome measure in depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2018 Feb; 227:787-794. (doi:10.1016/j.jad.2017.11.081) Epub 2017 Nov 16.



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal