

# Förväntanseffekter vid SSRI-behandling av social ångest

**Förväntningar påverkar hur vi** upplever verkligheten och är centrala för placeboeffekter. De har lyfts fram som en viktig aspekt att studera i framtida forskning inom såväl läkemedelsbehandling som psykoterapi [1]. SSRI är förstahandsmedel vid behandling av social ångest och depression, men effekten jämfört med placebo har ifrågasatts [2, 3]. I en metaanalys av behandlingar för social ångest fann man en respons på 50–60 procent för behandling med escitalopram och 40 procent för behandling med placebo [2]. Vårt team har undersökt hur experimentell manipulation av förväntningar påverkar utfall vid SSRI-behandling av social ångest, det vill säga hur effekten av escitalopram förändras om medicinen ges öppet med korrekt information eller dolt i kapselform med informationen att medicinen saknar effekt (studie 1).

De neurala mekanismerna bakom klinisk förbättring behöver också klargöras. Sannolikt är serotoninåterupptagshämning inte den enda förklaringen till att SSRI har ångestdämpande eller antidepressiva effekter. Exempelvis kan förväntningar ha effekter på dopaminfrisättning [4]. För att undersöka detta har vi också använt positronemissionstomografi (PET) för att studera serotonin- respektive dopamintransportproteinet hos samma individer före och efter SSRI-behandling när de initiala förväntningarna manipuleras. Dessutom har vi med samma PET-metodik studerat kombinationsbehandling med SSRI och kognitiv beteendeterapi (KBT) jämfört med placebo och KBT dubbelblindat (studie 2).

**Kurt Wahlstedt**,  
med dr, psykiater,  
privatpraktiserande,  
Uppsala  
● [kurt.wahlstedt@telia.com](mailto:kurt.wahlstedt@telia.com)

**Tomas Furmark**,  
fil dr, professor, insti-  
tutionen för psykologi,  
Uppsala universitet

## HUVUDBUDSKAP

- Hälften av SSRI:s effekter vid social ångest kan bero på förväntningar förmedlade av behandlaren.
- Öppen behandling med SSRI ger dubbel effekt jämfört med om information om verksamt substans manipuleras och döljs.
- Serotoninåterupptagshämning förklarar inte klinisk förbättring, då ändrad bindning till serotonintransportörer i grupperna med öppen respektive dold SSRI behandling var på samma nivå, utan korrelation med behandlingsutfall.
- Förbättring då behandling med SSRI sker öppet korrelerar med minskad tillgänglighet av dopamintransportörer, kanske på grund av ökad dopaminfrisättning.
- SSRI och KBT är evidensbaserade behandlingar vid social ångest, men PET-data tyder på neurokemiska skillnader i deras verkningsmekanism.

En mer detaljerad beskrivning av studie 1 och 2 ges nedan. Båda studierna var initierade av forskarna själva, sponsrade av statliga och privata fonder och godkända av Läkemedelsverket och Etikprövningsnämnden i Uppsala. Samtliga artiklar som studierna bygger på [5-8] är fritt tillgängliga på internet.

## STUDIE 1

Studien utfördes 2014-15. Totalt deltog 46 personer 18-65 år med diagnostiserad social ångest (social fobi). Randomisering gjordes med hjälp av en slumpgenerator i block om 2 personer.

I den skriftliga deltagarinformationen informerades alla om det generella syftet att jämföra escitalopram mot aktiv placebo i en randomiserad prövning. En grupp fick av psykiatern muntlig korrekt information om att de skulle få Cipralex Lundbeck, 10 mg per dag första veckan och därefter 20 mg per dag i 8 veckor. De informerades även om att läkemedlet är godkänt för indikationen social ångest och att vi förväntade oss att deras tillstånd skulle förbättras. Den andra gruppen fick muntligt av psykiatern en »skenhistoria«, det vill säga inkorrekt information om att de skulle få »aktiv placebo« (en neurokinin-1-antagonist) i kapselform som inte förväntades ha någon klinisk effekt men ha samma biverkningsprofil som Cipralex. Doseringen var densamma som i den första gruppen, och i själva verket fick deltagarna också Cipralex men dolt i kapseln.

Till samtliga inskräpdes att den behandling de fått var hemlig och inte fick avslöjas för andra i teamet. En person i gruppen som fick »aktiv placebo« hoppade av direkt efter randomisering, men i övrigt fullföljde samtliga behandlingen. Psykiatern, som var den enda som hade korrekt information om medicineringen, hade telefonkontakt med samtliga efter en vecka. Därefter togs ingen kontakt förrän vid studiens slut vecka 9. Psykiatern var ovetande om försökspersonernas resultat på skattningar genom frågeformulär som gjordes mellan besöken. De som fått »aktiv placebo« kontaktades dessutom per telefon efter 6 månader för avkodning.

Förändringen i symtom mättes med ett online-frågeformulär för social ångest (Liebowitz social anxiety scale, LSAS-SR) som fylldes i hemma av deltagarna vid 5 tillfällen.

Ett PET-stickprov togs ur den större gruppen, bestående av 18 män och 9 kvinnor. Av dem fick 14 Cipralex öppet med korrekt information och 13 Cipralex dolt i kapslar tillsammans med »skenhistorian«. PET gjordes före och efter behandlingen med specifika radioligander för att bestämma bindningspotentialer för serotonin- respektive dopamintransportproteinerna [6] (Figur 1). I de statistiska analyserna togs hänsyn till multipel testning.

## Behandlingsresultat

Symtomskattningar med LSAS-SR visade förbättringar för båda grupperna i den större studien, men avsevärt större för dem som fick Cipralex öppet [5]. Skillnaden var signifikant redan vecka 3 och ökade successivt (ANOVA:  $P < 0,0001$ ; Cohens  $d = 2,24$  [öppen grupp] respektive  $1,13$  [dold grupp]) (Figur 2). Kliniskt signifikant förbättring av social ångest enligt LSAS-SR vid studieavslut uppnåddes av 12 av 24 deltagare i den öppna gruppen.

pen jämfört med 3 av 22 i den dolda ( $\chi^2$ -test,  $P = 0,009$ ) (Figur 2). Även i (det mindre) PET-stickprovet [6] var den kliniskt signifikanta förbättringen i den öppna gruppen mycket större än i den dolda (57 procent versus 15 procent; Fishers exakta test,  $P = 0,046$ ). Symtomskattningar med LSAS-SR minskade i den öppna gruppen efter behandling med 47 poäng och i den dolda med 21 (ANOVA,  $P = 0,001$ ).

## PET-resultat

Beträffande serotonintransportproteinerna förelåg ingen skillnad i bindingsgrad mellan grupperna vid studiestart eller vid studieavslutning (genomsnittlig ockupans 78 procent) (Figur 1). Detta innebär att båda grupperna tagit medicinen enligt ordination, vilket också styrktes av läkemedelskoncentrationer/metaboliter i blodet. Det fanns ingen korrelation mellan ändrad serotoninbindning, det vill säga graden av återupptagshämning, och förbättring på LSAS-SR.

Dopamintransportörerna minskade i tillgänglighet i den öppna gruppen och ökade i den dolda gruppen efter behandling (Figur 1). Minskning korrelerade med signifikant klinisk förbättring mätt med LSAS-SR ( $P < 0,001$ ;  $R = -0,61$  i putamen och pallidum) [6].

## STUDIE 2

Studien utfördes under 2011-13 med avsikt att jämföra kombinationsbehandling med Cipralext och KBT kontra placebo och KBT dubbelblindat. I PET-delen av studien [7] deltog 26 personer 18-65 år med diagnostiserad social ångest ur ett tidigare beskrivet stickprov om 48 personer [8]. En patient hoppade av före den första PET-mätningen, och en annan fullföljde inte den andra PET-mätningen. Det återstod slutligen 24 personer som genomförde hela behandlingen.

Hälften av deltagarna fick Cipralext 10 mg per dag i en vecka och 20 mg per dag i 8 veckor. Andra hälften fick placebo. Samtliga deltagare fick behandlingen dold i kapslar. Under studien, som pågick i 9 veckor, behandlades båda grupperna med ett väl utprovat internetadministrerat KBT-program [9]. Behandlingen understöddes av erfarna terapeuter varje vecka, vilka gav deltagarna uppgifter och återkoppling på utförda uppgifter via e-post. PET och ångestskattningar gjordes i början och slutet av studien.

## Behandlingsresultat

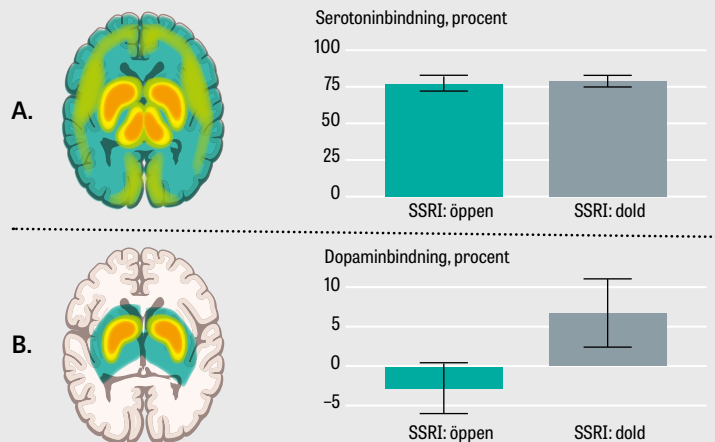
Hos de patienter som undersöktes med PET förbättrades både gruppen med Cipralext + KBT och gruppen med placebo + KBT signifikant (ANOVA,  $P < 0,001$ ), och symtomskattningarna på LSAS-SR minskade med 37 respektive 24 poäng [7]. Se Figur 2 för effektstorlekar i det större stickprovet [8]. Därutöver sågs bättre långtidseffekter mätt efter 15 månader i Cipralextgruppen jämfört med placebogruppen ( $P = 0,03$ ; Cohens  $d = 1,58$  respektive  $0,87$ ).

## PET-resultat

Efter behandlingen var serotoninbindingsgraden i Cipralextgruppen  $>80$  procent, vilket tyder på att deltagarna tagit medicinen enligt ordination. Ingen serotoninåterupptagshämning sågs efter placebo + KBT; tvärtom ökade tillgängligheten av serotonintransportörer i rafejärnorna.

I Cipralextgruppen sågs en korrelation mellan mins-

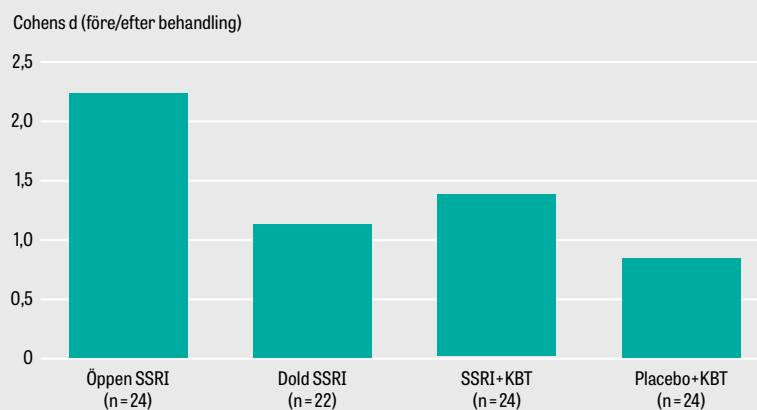
**FIGUR 1. PET-undersökning av serotonin- och dopamintransportörer**



► A. PET-undersökning av serotonintransportörer med spårämnet  $^{11}\text{C}$ -DASB före behandling (vänster) samt behandlingseffekter (höger). Efter behandling sågs lika hög genomsnittlig ockupans av serotonintransportörerna (förändrad bindning) efter öppen och dold SSRI-behandling. Ingen gruppskillnad fanns före behandling.

B. PET-undersökning av dopamintransportörer med spårämnet  $^{11}\text{C}$ -PE2I före behandling (vänster) samt behandlingseffekter i putamen och pallidum (höger). Efter behandling minskade tillgängligheten av dopamintransportörer i den öppna SSRI-gruppen, medan ökning sågs i den dolda SSRI-gruppen. Ingen gruppskillnad fanns före behandling.

**FIGUR 2. Inomgruppseffektstorlekar (Cohens d) för förbättring av primärt utfallsmått**



► Effektstorlekar för öppen och dold SSRI-behandling (studie 1) samt kombinationsbehandling SSRI + KBT respektive placebo + KBT (studie 2).

kad ångest och ökad serotoninbindning framför allt i striatum, men ingen korrelation till läkemedelskoncentration i blodet.

I Cipralextgruppen var minskad tillgänglighet av dopamintransportörer i nucleus accumbens och vänster talamus korrelerad till förbättring i social ångest, medan en korrelation i motsatt riktning sågs i placebogruppen [7].

## DISKUSSION

I huvudgruppen av studie 1 var andelen »responders« (kliniskt signifikant förbättrade) enligt LSAS-SR i den grupp som fick Cipralext öppet 50 procent, och i den

grupp som fick det dolt i kapselform 14 procent. Falsk information om vilket läkemedel som gavs till den dolda gruppen var således korrelerad till ett sämre behandlingsresultat, sett till andelen »responders«, än vi tidigare sett med placebo. I den öppna gruppen var resultatet som förväntat. I studie 2 förbättrades båda grupperna signifikant jämfört med studiestart, men med högst andel »responders« i gruppen som fick Cipralext + KBT.

Några tänkbara betydelse av dessa resultat är följande:

- Huvudförklaringen till olika (eller skilda) behandlingseffekter i studie 1 är sannolikt att grupperna fick olika information vid studiestart, vilket ledde till ökad förväntan på klinisk effekt i den öppna gruppen och minskad förväntan i den dolda. Inga studiespecifika åtgärder gjordes mellan vecka 1 och 9 som skulle ha kunnat påverka förväntningarna ytterligare. För att inte väcka misstänksamhet kring upplägget och därmed hota studiens integritet gjordes inga skattningar av förväntningar under studiens gång.
- En alternativ förklaring kan vara att försökspersonerna i den dolda SSRI-gruppen inte tog kapslarna. Mot detta talar att det inte fanns några skillnader mellan grupperna efter behandlingen beträffande bindning av serotonintransportörer eller escitalopram/escitaloprammetaboliter i blodet.
- Vad fick försökspersonerna i den dolda gruppen att ta ett läkemedel om de inte förväntade sig någon effekt? Flera orsaker är möjliga, exempelvis erbjudandet om KBT efter studieperioden, men det tyder också på en stark lojalitet med projektet och en vilja att hjälpa forskningen. Kanske har de utvecklats en form av anknytning till forskningsteamet som ytterligare förstärks av informationen att de är mycket viktiga för projektet och att behandlingen är strikt hemlig mellan läkare och försöksperson. Ingen av deltagarna berättade om sin medicinering för det övriga teamet, och ingen av dem genomskådade heller »skenhistorian«.
- Cipralext hade samma effekt i den öppna och dolda SSRI-gruppen beträffande graden av serotoninbindning. Ingen korrelation förelåg mellan serotoninbindning och förbättring av symtom, vilket tyder på att den kliniska effekten av SSRI-läkemedlet inte medieras direkt av serotoninåterupptagshämning.
- Minskad tillgänglighet av dopamintransportörerna var däremot associerad med förbättring av symtom och vid ökning med otillräcklig effekt i studie 1. Denna skillnad, som inte kan vara orsakad av Cipralext, är sannolikt resultatet av olika förväntningar på medicineringen.
- En minskad tillgänglighet av dopamintransportörer var också korrelerad till symtomförbättring efter Cipralext + KBT i studie 2. I placebogruppen var tvärtom ökad dopaminbindning korrelerad till symtomförbättring [7], det vill säga en annorlunda effekt på transportörerna vid psykologisk behandling.
- I en uppföljning efter 15 månader i studie 2 var långtidseffekten bättre hos de patienter som fått SSRI (någon gång) under studieperioden [8]. Möjligen underlättade Cipralext inlärningseffekten av KBT vid samtidig behandling.

## Slutsatser

Vi anser att nedanstående slutsatser kan dras av våra hjärnavbildningsstudier.

- Studie 1 visar att SSRI-effekten vid social ångest är starkt förknippad med förväntansfaktorer. Med låga förväntningar minskar effekten till knapp placebonivå. Skillnaden mellan öppen och dold SSRI-behandling möjliggör en bedömning av placeboeffektens storlek. Den motsvarar omkring hälften av symtomförbättringen.

---

**»Den personliga kommunikationen i kontakten med patienter är lika viktig som själva läkemedlet. Förväntansfaktorer genom korrekt information i den öppna SSRI-gruppen kan sannolikt förstärkas av upplevelsen av bemötande ...«**

---

- Den personliga kommunikationen i kontakten med patienter är lika viktig som själva läkemedlet. Förväntansfaktorer genom korrekt information i den öppna SSRI-gruppen kan sannolikt förstärkas av upplevelsen av bemötande, intresse, kontakt och engagemang som man fått av deltagande teammedlemmar, liksom av mätningar. Inga terapeutiska åtgärder förutom medicinering utfördes. Rimligen finns det även förväntanseffekter på KBT, vilket studier antyder [10], men vår studiedesign kan inte klargöra detta.
- SSRI kan bara delvis ha effekt genom serotoninåterupptagshämning, eftersom den grupp som fick SSRI öppet och den grupp som fick det dolt hade i stort sett likvärdig serotoninbindning och ändå fick signifikant olika utfall av behandlingen. Serotoninåterupptagshämning kan inte vara nödvändig för ångestlindring generellt, eftersom den inte förelåg överhuvudtaget efter placebo + KBT i studie 2, trots förbättring i denna grupp.
- Dopamin har en roll vid SSRI-behandling av social ångest. SSRI ensamt (studie 1) eller i kombination med KBT (studie 2) gav en minskad tillgänglighet av dopamintransportörer, vilket korrelerade till symtomförbättring. Den minskade transportörtillgängligheten kan bero på en ökad dopaminfrisättning.
- Såväl SSRI som KBT är evidensbaserade behandlingar vid social ångest [11], men verkningsmekanismerna i hjärnan skiljer sig åt då de är associerade med olika effekter på serotonin- och dopamintransportörerna.

## Avslutande kommentar

Att utreda hur en behandling fungerar är en grannliga uppgift, och de studier som vi har diskuterat här kan bara bidra med enstaka pusselbitar. Även om SSRI och KBT betraktas som evidensbaserade återstår det mycket forskningsarbete för att med gott samvete kunna kalla dem empiriskt välgrundade i så måtto att de också vilar på trovärdiga teorier om sjukdo-

mars orsaker och vidmakthållande faktorer och vilka verkningsmekanismer de utnyttjar. Gällande SSRI diskuterar forskare och kliniker många relevanta frågor: Hur stark är SSRI-effekten jämfört med placebo? Vilket stöd har »serotoninhypotesen»? Är serotoninåterupptagshämning förklaringen till förbättringen? Motsvarande frågor kan ställas om KBT: Hur stark är effekten? Kvarstår den då man kontrollerar för terapistgemensamma faktorer? Uppstår den genom terapi-specifika tekniker eller genom relationen mellan klient och terapeut? I studie 1 pågick ingen psykoterapi, men patienterna var nöjda med sitt deltagande i behandlingen. Kanske fanns det en terapeutisk allians med själva projektet?

Det är hur som helst tydligt att förväntanseffekter, frammanade av den information som ges, kan vara starka och mätbara i hjärnan och ligga bakom att

effekten oftast blir större i öppna studier än i dubbelblindade randomiserade kontrollerade studier. Förväntningar om förbättring kan ge tröst och hopp och sammanhånga med effekter på motivation och följsamhet i behandlingen.

Hur behandlingen presenteras av läkaren eller terapeuten kan därmed vara lika viktigt som behandlingen i sig. Det omfattar även samtal om biverkningar och hur man fångar upp negativa förväntningar. Kanske borde effekten av förväntan kallas något annat än placebo, då det lätt associeras till något verkningslöst och negativt. Förväntan påverkar förbättring och kan skapas via mellanmänsklig kontakt, vilket förstås är positivt. ○

● *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Inga uppgivna. *Citera som:* Läkartidningen. 2024;121:24007

## REFERENSER

- Rief W, Kelley JM, Nestoriuc Y. Placebo and nocebo effects in depression. In: Collaca L, Noel J, Franklin PD, et al (editors). Placebo effects through the lens of translational research. New York: Oxford University Press; 2023. p. 215-27C.
- Baldwin DS, Asakura S, Koyama T, et al. Efficacy of escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis versus placebo. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):1062-9.
- Kirsch I. The emperor's new drugs. Exploring the antidepressant myth. New York: Basic Books; 2010.
- Scott DJ, Stohler CS, Egnatuk CM, et al. Placebo and nocebo effects are defined by opposite opioid and dopaminergic responses. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(2):220-31.
- Faria V, Gingnell M, Hoppe JM, et al. Do you believe it? Verbal suggestions influence the clinical and neural effects of escitalopram in social anxiety disorder: a randomized trial. *EBioMedicine.* 2016;24:179-88.
- Hjorth OR, Frick A, Gingnell M, et al. Expectancy effects on serotonin and dopamine transporters during SSRI treatment of social anxiety disorder: a randomized clinical trial. *Transl Psychiatry.* 2021;11:(559).
- Hjorth O, Frick A, Gingnell A, et al. Serotonin and dopamine transporter availability in social anxiety disorder after combined treatment with escitalopram and cognitive-behavioral therapy. *Transl Psychiatry.* 2022;12:(436).
- Gingnell M, Frick A, Engman J, et al. Combining escitalopram and cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder: randomized controlled fMRI trial. *Br J Psychiatry.* 2016;209(3):229-35.
- Andersson G, Carlbring P, Holmström A, et al. Internet-based self-help with therapist feedback and in vivo group exposure for social phobia: a randomized controlled study. *J Consult Clin Psychol.* 2006;74(4):677-88.
- Price M, Anderson PL. Outcome expectancy as a predictor of treatment response in cognitive behavioral therapy for public speaking fears within social anxiety disorder. *Psychotherapy (Chic).* 2012;49(2):173-9.
- Uppdaterade nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Artikelnr 2021-4-7344.

## SUMMARY

### Expectancies and SSRI treatment of social anxiety disorder

The efficacy of escitalopram in treating social anxiety disorder is significantly influenced by expectations shaped through communication, contributing to about half the improvement. Overt SSRI treatment with accurate information about its effectiveness doubled the clinical outcome compared to covert treatment with misinformation about the therapeutic effect. Clinical improvements are not solely due to serotonin reuptake inhibition, as indicated by similar serotonin transporter occupancy in both treatment types, without correlation to anxiety reduction. There was, however, notable correlation between clinical improvement and reduced dopamine transporter availability in the overt SSRI group, possibly due to increased dopamine turnover. This was also observed in a study on combined CBT and SSRI treatment. Conversely, clinical improvement after CBT combined with placebo showed an inverse correlation with dopamine transporters and did not inhibit serotonin transporters.