

Propagandan mot de antidepressiva läkemedlen

Elias Eriksson, professor i farmakologi och en av Sveriges främsta experter inom området, ger sin syn på kritiken av SSRI-preparat och argumenterar mot den motvilja som finns rörande medicinsk behandling av psykiska sjukdomar. I denna artikel finns en del termer som kan vara obekanta för våra läsare. I slutet av artikeln finns därför en ordlista med förklaringar och definitioner.

***Jävsdeklaration:** Författaren har de senaste 10 åren hållit ett fåtal arvoderade föredrag vid möten som arrangerats av läkemedelsföretagen Servier, Janssen och Lundbeck och dessutom, vid ett tillfälle, deltagit i ett så kallat advisory-board-möte med Janssen. För de SSRI-medel som artikeln handlar om gäller att de sedan länge förlorat patentskydd och därför är kommersiellt ointressanta för läkemedelsindustrin.*

Antipsykiatrin

PSYKIATRISKA SJUKDOMAR kan orsaka stort lidande. Obehandlade leder de inte sällan till förtida död. Men för de flesta av dem kan man idag erbjuda effektiv farmakologisk behandling. Att vi har tillgång till hyggligt tolerabla läkemedel som lindrar symptom – och ibland eliminerar dem – vid tillstånd som schizofreni, bipolär sjukdom, de-

pression, tvångssyndrom och panikångest, utgör en av den medicinska vetenskapens största landvinningar.

Alla borde glädjas över detta. Men det finns många som inte gläder sig alls, utan tvärtom hyser en ideologiskt betingad motvilja mot psykofarmaka, och ägnar betydande tid och kraft åt att driva kampanj mot psykiatrins läkemedel. I sina mer extrema yttringar brukar denna hållning benämnas *antipsykiatri*.

Antipsykiatrin uppvisar tydliga likheter med antivaccinrörelsen. Liksom vaccinnmotståndare ogillar *alla* vaccin, och anser dem *både* överksamma *och* livsfarliga, brukar antipsykiatriska debattörer gå till storms mot *alla* typer av psykofarmaka, och tillskriva dem de mest förfärande egenskaper^{1,2,3}. Medlen framställs som helt ineffektiva, men ändå svårt beroendeframkallande och behäftade med livsfarliga biverkningar.

Antivaccinrörelsen och antipsykiatrin har också det gemensamt att man gärna hemfaller åt konspirationsteorier – man tycks mena att läkemedelsindustrin, myndigheter, läkare och forskare över hela världen *med ont uppsåt* utsätter stora delar av befolkningen för substanser man vet är ineffektiva och farliga. Båda rörelserna är mycket aktiva på internet. Man lyfter fram enskilda fall, där en tragisk utgång tidsmässigt sammanfallit med exposition för ett vaccin eller ett psykofarmakon, som bevis för farligheten hos en substans som använts av miljarder.

Gemensamt för antivaccinrörelsen och antipsykiatrin är också att man lyckats mobilisera enstaka företrädare från den medicinska professionen som med sin titel ger förment vetenskaplig legitimitet också för de mest befängda påståenden. Men medan vaccinnmotståndarna i



Sju medlemmar av den franska vaccinationskommittén skriker på Tapp, en hälsovårdare som sätter sig emot den nya upptäckten. Färglagd etsning, cirka 1800. Från Wellcome Collection.

allmänhet avfärdas som stollar i etablerade media brukar företrädare för antipsykiatri bemötas med betydande respekt.

Kritik mot den medicinskt inriktade psykiatri har förekommit alltsedan 60-talet och utgått från mycket disparata läger, som Jacques Lacan och andra franska filosofer, 68-vänstern, psykoanalysen, den akademiska sociologin och scientologin. Bland de tongivande i den aktuella debatten kan nämnas Peter Gøtzsche (dansk läkare och professor)¹, Robert Whittaker (amerikansk journalist)² och Irving Kirsch (engelsk psykolog tillika professor)⁴. Inlägg från en handfull läkare och psykologer, vars negativa in-

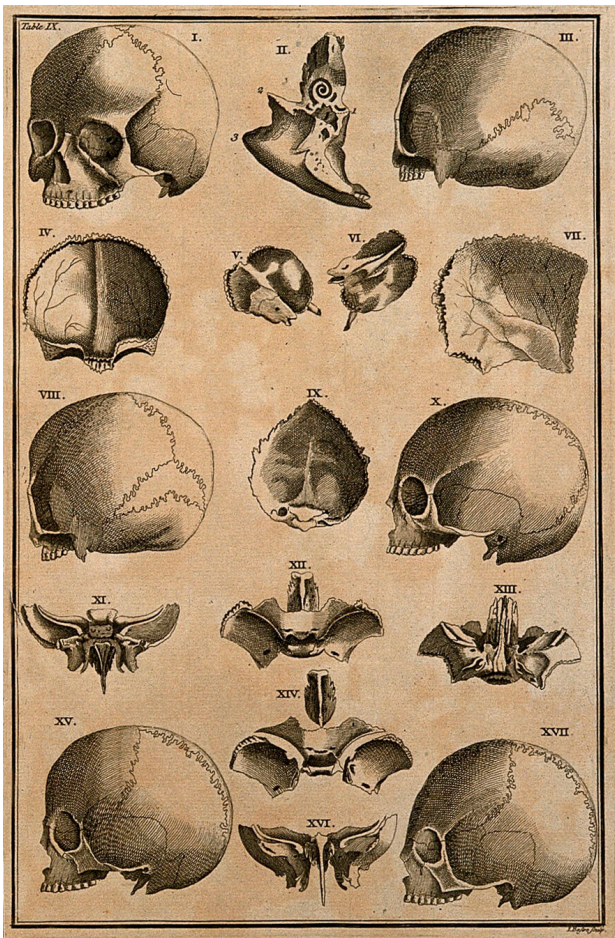
ställning till psykofarmaka tycks baseras på att den egna expertisen ligger inom området psykoterapi, är också ett återkommande inslag i svenska media.

Trots att de olika kritikernas ideologiska utgångspunkt alltså skilt sig radikalt är argumenten – av vilka några skall bemötas i denna artikel – i allmänhet ungefär desamma. Men medan ifrågasättandet under 70-, 80- och 90-talen framför allt avsåg farmaka mot schizofreni⁵, och under 00-talet i hög grad gällde ADHD⁶, är det numera framför allt de antidepressiva medlen som hamnat i skottgluggen. Av utrymmesskäl kommer diskussionen därför att begränsas till argumentationen mot dessa preparat, och då framför allt till de mest använda av dem – de selektiva serotoninåterupptagshämmarna (SSRI).

Har serotoninhypotesen falsifierats?

Ett ofta återkommande tema i kampanjen mot SSRI-medlen går ut på *i)* att användandet av dessa farmaka motiveras av antagandet att det föreligger brist på serotonin vid depression, *ii)* att denna hypotes har hittats på av läkemedelsföretagen för att öka profiten, och *iii)* att den sedan länge har falsifierats. Men alla de tre leden i resonemanget är missvisande.

För det första har hypoteser om verkningsmekanismen ingen betydelse alls för det berättigade i användandet av psykofarmaka. För många psykofarmaka gäller att de började användas innan man hade en aning om verkningsmekanismen, för vissa gäller att vi fortfarande inte har en aning om verkningsmekanismen, och för dem alla gäller att kunskapen om verkningsmekanismen är – som bäst – högst begränsad. Det viktiga är *att* de fungerar, inte *varför*.



Skallar och skallfragment som visar olika skallformer och variationer i suturer, efter Esustachius. Etsning av Basire, 1743, efter gravyr, cirka 1552. Från Wellcome Collection.

Visst hände det att företagen, när SSRI-medlen lanserades för drygt 30 år sedan, i sin marknadsföring ibland drog väl stora växlar på hypotesen att deprimerade lider brist på serotonin. Men att detta skulle ha haft någon större betydelse för den omfattande förskrivningen är osannolikt. Det finns rader av psykofarmaka som åtnjuter ett omfattande användande utan att möjlig verkningsmekanism någonsin berörts i några annonser.

Den som ändå bekymrar sig över hur SSRI-medlen en gång marknadsfördes kan dessutom trösta sig med att detta potentiella problem har upphört. Patenten för SSRI-medlen har löpt ut för länge sedan, och sedan dess har de inte marknadsförts alls. Att de likväl fortfarande åtnjuter betydande popularitet kan alltså ej skyllas på läkemedelsindustrins skurkstreck.

Att SSRI-medlen förblivit så populära måste i stället ha andra orsaker – som att de uppfattats som tolerabla och effektiva, och att de tillstånd de används för är – och alltid har varit – vanligt förekommande. Däremot kan framgången knappast förklaras av att man än idag återfinner en och annan olycklig formulering om depressionens orsaker i de finstilta bipackssedlar som medföljer några av SSRI-medlen, vilket likväl är något svenska debattörer funnit skäl att ondöra sig över^{7,8}.

För det andra är serotoninhypotesen visst inte en bluff som hittats på – eller vidmakthållits – av läkemedelsindustrin. Teorins upprinnelse kan dateras till slutet av 50-talet, då schweizaren Roland Kuhn testade huruvida molekylen *imipramin* – föregångaren till SSRI-medlen – möjligen var verksamt vid schizofreni. Det var den inte, men helt oväntat fann Kuhn att den däremot utövar en



*Sorg, version i olja av illustrationen till dikten På Vernamo
marknad. Olja på duk av Albert Edelfelt, 1894.
Från Kansallisgalleria.*

påtaglig antidepressiv verkan. Trots att man till en början inte visste något alls om verkningsmekanismen tog psykiatrin snabbt till sig detta veritabla genombrott. Det viktiga är – som sagt – att ett läkemedel fungerar, inte *varför*.

Kort senare upptäckte emellertid amerikanska forskare att imipramin blockerar den pump i hjärnans synapser som normalt inaktiverar signalämnet *noradrenalin*, och föreslog att den antidepressiva effekten kunde hänga samman med denna effekt⁹. Och några år senare visade den svenske farmakologen tillika nobelpristagaren Arvid Carlsson att imipramin påverkar även *serotonin* på motsvarande sätt¹⁰.

Om ett läkemedel som utövar antidepressiv verkan påverkar ett visst signalämne i en viss riktning är det fullt rimligt att spekulera i att signalämnet i fråga har med uppkomsten av depressiva symptom att göra. Och i synnerhet gäller detta om läkemedlet saknar humörhöjande effekt hos friska, vilket är fallet för imipramin och dess efterföljare. Under 60-talet föreslog därför akademiska forskare¹¹ att det kanske föreligger en brist på serotonin vid depression som imipramin delvis kompenserar för. Dessutom fanns det fler argument för denna teori, som till exempel att substanser som i stället ökar mängden serotonin genom att hämma signalämnets nedbrytning – så kallade MAO-hämmare – också är effektiva antidepressiva.

Detta skedde vid en tid då kunskaperna om den kemiska signalöverföringen i centrala nervsystemet var helt rudimentära. Bara ett drygt decennium tidigare hade forskarsamhället fortfarande varit oenigt om huruvida hjärnans nerver alls använder sig av signalämnena för att kommunicera med varandra. Och att aminosyrorna GABA och glutamat utgör de i särklass vanligaste av hjärnans signalämnena hade man fortfarande inte en aning om. Mot bakgrund av hur lite man på den tiden visste framstår serotoninhypotesen, i all sin enkelhet, som mycket rimlig.

För att testa om en antidepressiv effekt kunde knytas till en påverkan på serotonin – snarare än noradrenalin – tog Carlsson initiativ till utvecklandet av en substans som påverkar serotonin men inte noradrenalin – det första SSRI-medlet. Molekylen visade sig utöva antidepressiv verkan, och detsamma gäller den långa rad av SSRI-medel som därefter lanserades av olika företag, och som idag används av nästan var tionde svensk.

Serotoninhypotesen var alltså *inte* påhittad av läkemedelsföretagens marknadsavdelningar utan av oberoende forskare. Och oavsett om den är rätt eller fel var den tveklöst till gagn för psykiatrins patienter såtillvida att den ledde till utvecklandet av SSRI-medlen. Dessa substanser är visserligen inte mer antidepressivt effektiva än imipramin, men de har lindrigare biverkningar, och är långt mindre toxiska i överdos. Dessutom har de revolutionerat behandlingen av en rad kroniska ångestsjukdomar.

För det tredje är det inte så – som kritikerna hävdar – att hypotesen att serotonin spelar en viktig roll vid depression har falsifierats

^{12,13,14}. Sant är dock att den mycket preliminära hypotes som lanserades på 60-talet – den *straw man* som kritikerna fortfarande går till storms mot – sedan dess förstås har modifierats. Det är exempelvis inte säkert

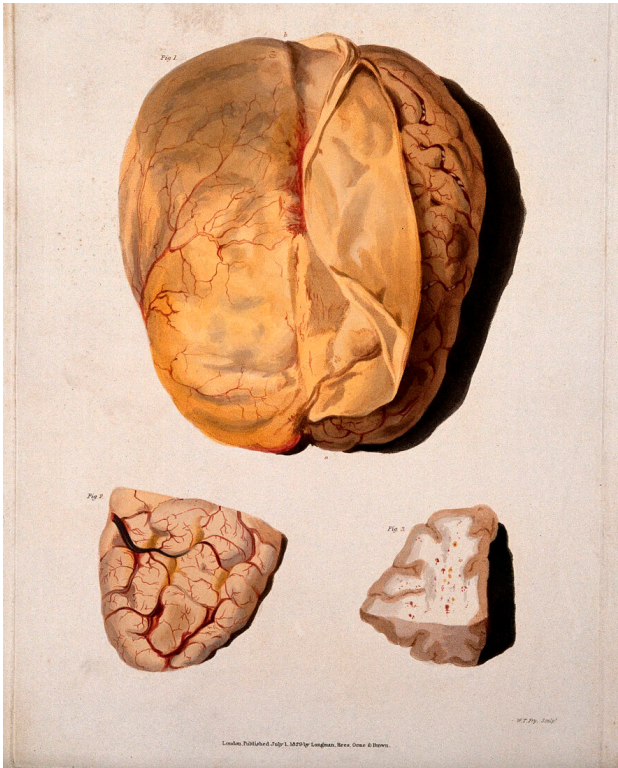
Oavsett om den är rätt eller fel var den tveklöst till gagn för psykiatrins patienter såtillvida att den ledde till utvecklandet av SSRI-medlen.

att en potentiell serotonerg avvikelse bäst beskrivs som en *brist*; i vissa delar av hjärnan kan tvärtom den serotonerga aktiviteten vara *förhöjd* vid depression och ångest, och nedregleras genom medicinering med SSRI¹⁵. Och ingen i fältet hävdar numera att depression är uttryck för en isolerad avvikelse hos ett specifikt signalämne – det trodde man knappast ens på 60-talet.

Samtidigt gäller dock att ett otal djurexperimentella och kliniska studier bekräftat vad man inte visste när effekten av imipramin på serotonerg aktivitet upptäcktes – nämligen att serotonin verkligen tycks vara en nyckelspelare i regleringen av sådana emotioner som ofta utgör del av det depressiva syndromet. Detta gäller bland annat ångestliknande beteende¹⁶, vilket är väl i linje med att SSRI-medlen visats utöva god effekt också vid ett antal ångestsjukdomar.

Två av varandra till en början oberoende forskningslinjer pekar alltså i samma riktning – *dels* studier av hur depression och ångest kan behandlas med serotoninpåverkande farmaka, *dels* studier av vilken fysiologisk roll hjärnans serotonerga nerver tycks spela hos djur och människa. Teorin att serotonin spelar en viktig roll för depressivitet och ångest är alltså i högsta grad *alive and kicking*.

Däremot har teorin aldrig baserats på att man kunnat påvisa att det faktiskt föreligger en nedsatt (eller förhöjd) serotonerg aktivitet vid depression. Och detta har en fullt naturlig förklaring – till följd av hjärnans komplexitet är våra möjligheter att avläsa den serotonerga aktiviteten hos levande människor mycket begränsad. Än så länge har därför serotoninhypotesen varken kunnat bekräftas eller falsifieras.



*En dissekerad hjärna och två sektioner av en sjuk hjärna. Färglagd punktgravyr av W.T. Fry för Richard Bright, 1829.
Från Wellcome Collection.*

Otåliga inför avsaknaden av metoder som möjliggör bestämning av halten serotonin i synapserna i hjärnans olika regioner har dock forskare genom decennierna – fullt försvarligt – undersökt en rad åtkomliga men indi-

rekta markörer som *möjligen* skulle kunna tänkas spegla någon aspekt på den serotonerga aktiviteten. Halten av nedbrytningsprodukten av serotonin i olika kroppsvätskor, förekomst av specifika varianter av några av de många gener som påverkar den serotonerga aktiviteten och densiteten av enstaka av de 14 typerna av mottagarmolekyler för serotonin utgör några exempel.

Studier av sådana markörer har ibland givit intressanta utfall, men resultaten har sällan varit entydiga och alltid svårtolkade. För hypotesen att serotonin spelar roll vid depression har de därför aldrig varit avgörande. Och bland forskare i fältet har det alltid varit självklart att ingen av dessa tekniker medger något säkert svar på frågan hur det står till med den serotonerga aktiviteten hos den undersökta individen.

Likväl utbröt otyglad förtjusning i det antifarmakologiska lägret när häromåret en gruppering ledd av en starkt farmakakritisk psykiater³ – Joanna Moncrieff – hade sammanställt utfallet av ett antal sådana studier och konstaterat att dessa inte hade bekräftat att det råder brist på serotonin vid depression¹³. ”*Depressioner beror inte på serotoninbrist*” var till exempel rubriken på den ”forskar-kommentar” i *Forskning & Framsteg* där psykiatern tillika professorn Åsa Nilsonne okritiskt kommenterade artikeln¹². Och detta var hur Moncrieffs bidrag tolkades i vida kretsar. Men även om man bortser från att studien hade påtagliga brister¹⁷, är det självklart att en *frånvaro av skillnad* avseende de ytterst indirekta och bristfälliga markörer som stått till buds aldrig kan utgöra bevis – eller ens stöd – för att den serotonerga aktiviteten skulle vara normal.



Teknikutvecklingen går dock framåt, och nyligen publicerades en studie med avancerad hjärnabbildning som indikerar att frisättningen av serotonin faktiskt är nedsatt i prefrontala kortex hos deprimerade patienter.¹⁸ Inte heller den metodik som användes i denna studie är sofistikerad nog att erbjuda någon mer detaljerad inblick i den serotonerga transmissionen, och resultaten bör tolkas med försiktighet till dess att de replikerats. Men kan de bekräftas kommer ryktet om serotoninhypotesens död att framstå som än mer förhastat.

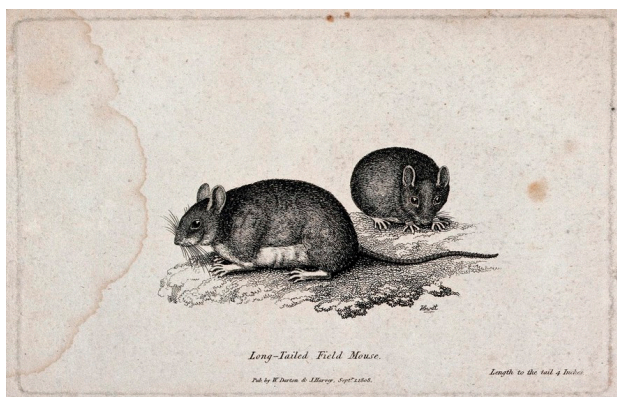
Att hypotesen alltså till nu dock främst vilat på farmakologisk argumentation är något kritikerna ofta raljerar över. En förnumstig lustighet – som ofta återanvänts – går ut på att *aspirin* kan lindra *värk*, men att man därför inte kan dra slutsatsen att värken *orsakas* av *aspirinbrist*. Analogin håltar förstås såtillvida att ingen har påstått att depression beror på brist på ett SSRI-medel utan – möjli-

gen – på en avvikelse i aktiviteten hos det signalämne som SSRI-medlen påverkar. Och för övrigt var det just studier kring aspirin och liknande läkemedel som en gång fick forskare att förstå de mekanismer och molekyler som är involverade i smärtreglering och inflammation. Att läkemedels verkningsätt kan kasta ljus över sjukdomars patofysiologi är alltså inget unikt för psykiatrin.

SSRI-kritikerna ondgör sig ofta över att medlen används trots att det inte är *bevisat* att de *korrigerar en känd avvikelse*. Som jämförelse – och exempel på hur det bör gå till – brukar anföras att man vid typ 1-diabetes minsann vet att det råder brist på insulin, och som behandling tillför den molekyl som saknas.

Om man krävde att läkemedel skall ha visats korrigera den primära sjukdomsmekanismen innan man börjar använda dem skulle man dock tvingas avskaffa de flesta mediciner (med undantag för antibiotika). Det är nämligen sällan vi på detaljnivå känner sjukdomars patofysiologi, och än mer sällan vi kan hävda att man med läkemedel korrigerar den primära avvikelsen. Inte ens vid typ-1-diabetes vet vi *varför* beta-cellerna i bukspottskörteln inte kan producera tillräckligt med insulin. Att tillföra insulin är alltså *inte* att korrigera den primära avvikelsen utan att *kompensera* för den. Sannolikt kan motsvarande sägas om många psykofarmaka.

Exemplet typ-1-diabetes illustrerar också hur svårt det är att klarlägga sjukdomars patofysiologi. De resurser som under många decennier lagts på att klargöra vari den primära dysfunktionen vid typ-1-diabetes består är mycket stora, men trots att forskarna kunnat fokusera sina studier på en enskild celltyp i bukspottskörteln har man ännu



*Två mindre skogsmöss. Etsning av W.S. Howitt.
Från Wellcome Collection.*

inte löst mysteriet. Att avslöja patofysiologin vid hjärnans sjukdomar utgör förstås en utmaning i en helt annan division – skulle psykiatriens patienter inte erbjudas farmakologisk behandling förrän så skett, skulle de få vänta länge.

Det finns i detta sammanhang också skäl att beakta kunskapsutvecklingen avseende psykosjukdomen schizofreni. Tidigt 60-tal påvisade den tidigare nämnde Arvid Carlsson att antipsykotiska läkemedel *blockerar* mottagarna för signalämnet *dopamin* hos försöksdjur, vilket ledde till hypotesen att det vid schizofreni kanske föreligger en *förhöjd* aktivitet av detta signalämne.¹⁹ I samma riktning talade dessutom det faktum att medel som *ökar* mängden dopamin i synapserna – som amfetamin i missbruksdoser och läkemedel mot Parkinsons sjukdom – kan *framkalla* eller *förvärra* psykotiska symptom. Några direkta bevis för en sådan avvikelse förelåg dock inte, och under många

decennier ondgjorde sig kritikerna över att någon kunde vara nog förmätn att försöka dra slutsatser om schizofrenisjukdomen baserat på hur möss påverkas av ett läkemedel, när man i stället – menade alltför många – borde fokusera på den förment schizofreniframkallande påverkan modern hade utövat under patientens uppväxt. (Redaktörens anmärkning: enligt psykoanalytisk/psykodynamisk teori orsakas schizofreni av brister i föräldraskapet. Något egentligt forskningsstöd för detta finns dock inte.)

Sedan dess har dock nya möjligheter att mäta den dopaminerga aktiviteten hos människan utvecklats, och idag är det välbelagt att det vid schizofreni faktiskt föreligger en ökad frisättning av dopamin i en viss del av hjärnan – associativa striatum.²⁰ Ingen tror förstås att man härmed slutligt och i detalj klarlagt sjukdomens biologi, men den teori som en gång baserades på den antagna verkningsmekanismen hos antipsykotiska medel har alltså – många decennier senare – kunnat bekräftas. Detta förhållande tycks dock inte nått det antipsykiatriska lägret – också dopaminhypotesen för schizofreni brukar nämligen fortfarande avfärdas som en bluff av debattörer som Gøtsche¹ och Whittaker.²

Föreligger det över huvud taget någon ”kemisk obalans” vid depression?

Efter att felaktigt ha konstaterat att serotoninhypotesen för depression är falsifierad tycks antipsykiatrin mena att det härmed kan fastslås att det över huvud taget inte föreligger någon ”kemisk obalans” – en formulering som framför allt används av kritikerna – vid denna sjukdom. Det är en märklig slutsats. Även om det skulle visa sig



Trepanerad människoskalle. Fotografi. Från Wellcome Collection.

att just den serotonerga aktiviteten faktiskt är fullt normal utesluter ju detta inte att denna sjukdom – i likhet med alla andra sjukdomar – är associerad med någon annan form av ”kemisk obalans”.

Alla våra tankar och emotioner har ett biokemiskt underlag. Också fullt normal glädje eller sorg är ett resultat av biokemiska processer. Och detsamma måste förstås också gälla de emotioner som präglar det depressiva syndromet eller någon av ångestsjukdomarna. Att de neurokemiska processerna hos en deprimerad patient är delvis annorlunda än motsvarande processer hos den som är symptomfri borde därför inte vara ett kontroversiellt antagande. Det är tvärtom en självklarhet.

Den aversion många uttrycker mot tanken att det skulle föreligga ett underliggande neurokemiskt korrelerat

till psykisk sjukdom är därför besynnerlig. Alla kroppens andra organ kan drabbas av maskinfel, med åtföljande symptomatologi, utan att vi vet varför. Skulle just hjärnan vara fredad från att råka i olag hade det varit förvånande. Därför är det heller ingen som ifrågasätter att de av hjärnans sjukdomar som påverkar till exempel vår motoriska förmåga – de neurologiska – har ett biologiskt underlag. Men så snart det är de neuronala kretsar som styr emotioner och tankar som genererar symptom, protesterar många mot idén att det skulle kunna röra sig om en ”kemisk obalans”.

Föreställningen att det föreligger ett biokemiskt underlag till depression utesluter förstås inte att sjukdomen i vissa fall kan utlösas av yttre, psykologiska faktorer – allt vi upplever påverkar hjärnans kemi, ibland temporärt, ibland mer permanent. Och av samma skäl motsäger förstås inte förekomsten av en ”kemisk obalans” att psykoterapi kan utgöra en framgångsrik behandling.

En fullt berättigad diskussion är dock hur man skall skilja på lindrigare former av depression, där farmaka kan vara till nytta, från sådan ledsenhet som utgör en förklarlig konsekvens av individens livssituation, och där farmaka inte kan förväntas hjälpa. Och säkert förekommer det att antidepressiva medel skrivs ut i primärvården till individer vars nedstämdhet inte är uttryck för depression. Men ingen som någon gång ställts inför en suicidal patient med djup hämningsdepression, och igen träffar samma patient efter framgångsrik farmakologisk behandling, kan ifrågasätta att depression kan vara en högst reell sjukdom, som utan minsta tvekan är associerad med någon form av underliggande ”kemisk obalans”.

Är SSRI-medlen inte mer antidepressivt effektiva än placebo?

Ett annat tema i senaste årens antipsykiatriska kampanj har avsett SSRI-medlens förmenta brist på antidepressiv verkan. Utgångspunkten har varit ett antal så kallade meta-analyser – det vill säga studier i vilka man efteranalyserat utfallet från de placebokontrollerade kliniska prövningar som läkemedelsföretagen en gång genomförde för att få sina preparat godkända.

Den som framför allt åstadkom *a major splash* inom detta område är psykologen och placeboforskaren Irving Kirsch, vars slutsats att SSRI-medlen inte är bättre än placebo mottogs med stor tillfredsställelse i psykofarmakafientliga kretsar.^{4,21} Det finns uppenbarligen många som inte *vill* att det skall finnas effektiv medicin mot depression. Men Kirschs slutsats var fel.

Hamiltons depressionsskattningsskala (HAM-D) är ett skattningssinstrument som introducerades redan på 50-talet. Skalan omfattar 17 möjliga depressionssymptom vilka skattas 0-4 eller 0-2 vad avser svårighetsgrad. I psykofarmakaerans begynnelse använde man den sammanlagda poäng patienten uppnår som mått på sjukdomens svårighetsgrad, och reduktionen i denna summapoäng som utfallsmått i kliniska studier.

Att detta är en okänslig och missvisande effektparameter är dock väldokumen-

**Det finns
uppenbarligen
många som inte
vill att det skall
finnas effektiv
medicin mot
depression.**

terat.²² Men likväl fortsatte företagen att använda den när man på 80-talet skulle jämföra SSRI-medlen med placebo. Man visste nämligen att myndigheterna, när man godkände äldre antidepressiva medel, hade accepterat detta utfallsmått, och vågade sig inte på några innovationer. Men dessutom var syftet med dessa studier aldrig att *kvantifiera* den antidepressiva effekten – kunde man bara demonstrera att skillnaden mellan aktiv substans och placebo var statistiskt signifikant kunde studien ligga till grund för ett godkännande, oavsett hur stor eller liten denna skillnad var. Och för detta syfte dög detta utfallsmått.

Trots att studierna alltså aldrig var designade för att bestämma magnituden på den antidepressiva effekten har de på senare tid kommit att användas av metaanalytiker för just detta syfte. Och trumfkortet i argumentationen från Kirsch och andra har härvid utgjorts av att skillnaden i medelvärde mellan SSRI- och placebogrupperna vad avser summapoängen på HAM-D – när man lägger samman resultaten från många studier – inte är större än 2-3 poäng. Och en skillnad om 2-3 poäng på en skala där man maximalt kan komma upp i 52 poäng är – hävdar Kirsch – alltför blygsam för att ens märkas.⁴

Argumentationen kan synas bestickande, men har avgörande brister. Den mest uppenbara är att en skillnad i *medelpoäng* mellan behandlingsgrupperna om 3 poäng förstås inte innebär att alla på SSRI blir just 3 poäng bättre än de hade blivit om de fått placebo. Cirka 30 % svarar inte på SSRI, så en genomsnittlig skillnad om 3 poäng betyder att många uppvisar betydligt större symptomreduktion än så.



*Herkules sitter på en kolonn, deprimerad.
Etsning av F. Bartolozzi, 1781. Från Wellcome Collection.*

Än viktigare är dock att Kirsch inte har beaktat skattningsskattens instrumentets väl kända brister. För de 17 *möjliga* symptom på depression man skattar med HAM-D gäller att många bara förekommer hos en minoritet av patienterna, och därför ofta skattas noll redan när studien startar. Även om man *maximalt* kan uppnå 52 poäng så är det poängantal en deprimerad patient brukar uppnå avsevärt lägre – 18 poäng brukar räcka för diagnosen ”medelsvår” depression.

Dessutom gäller att många av de symptom som skattas kan förekomma också hos den som inte är deprimerad – som till exempel ryggont. Också en icke-deprimerad kontrollpopulation skattar sig därför betydligt högre än noll²³, vilket förstås kan få effekten av framgångsrik behandling att framstå som mindre imponerande än den är.

Vad som framför allt försvårar tolkningen när summapoängen på HAM-D använts för just SSRI-studier är dock att skalan registrerar vanliga SSRI-biverkningar som vore de depressionssymptom. Störd sömn, viktning, dämpad sexualdrift och gastrointestinala besvär *kan* visserligen utgöra symptom på depression, men är också vanliga biverkningar av SSRI-medel. Hos den deltagare som under behandling med SSRI erfarit att centrala depressionssymptom helt upphört – som nedstämdhet, suicidtankar och ångest – kan förekomst av vanliga SSRI-biverkningar därför innebära att denna förbättring i hög grad maskeras.^{24,25}

I vilken omfattning ett läkemedel ger upphov till biverkningar är visserligen viktigt att undersöka, och att väga in när man gör en samlad bedömning av dess för- och nackdelar. Men tolerabilitet och effektivitet är olika kvali-

teter som bör analyseras var för sig. Att HAM-D-skalan kontamineras av SSRI-biverkningar är därför olyckligt, och en av de viktigaste anledningarna till att läkemedlen har framstått som mindre effektiva än de faktiskt är.²⁵

Vid Göteborgs universitet har vi genomfört en rad studier där vi – i likhet med Kirsch – har efteranalyserat utfallet av de studier som företagen genomfört avseende SSRI-medlen. Till skillnad från Kirsch har vi dock utgått från data på individnivå snarare än på gruppnivå, vilket ger väsentligen mer information. Och till skillnad från Kirsch har vi beaktat skattningsinstrumentets brister.

I en analys som inkluderade alla relevanta studier av någorlunda storlek där man jämfört något av de tre SSRI-medlen citalopram, paroxetin eller sertralin med placebo kunde vi bekräfta att effekten av aktiv behandling på det konventionella effektmåttet – summapoängen på HAM-D – verkligen inte är ägnad att imponera. SSRI-medlens kritiker brukar påpeka att SSRI lyckats slå placebo i endast hälften av genomförda studier, men i vårt material var utfallet ännu sämre. I enbart 40% av studierna utgick SSRI-medlet som

Att HAM-D-skalan kontamineras av SSRI-biverkningar är därför olyckligt, och en av de viktigaste anledningarna till att läkemedlen har framstått som mindre effektiva än de faktiskt är.

segrare vad avser den sammanlagda poängsumman för de 17 HAMD-D-symptomen.

När vi i stället begränsade jämförelsen till centrala depressionssymptom – och uteslöt de *items* som utgör vanliga SSRI-biverkningar – blev utfallet dock ett helt annat. Vad gäller symptomet *depressed mood* utgick SSRI som segrare i 91% av studierna.²⁴ I studie efter studie har alltså kunnat bekräftas att SSRI mer effektivt än placebo kan förbättra stämningläget hos deprimerade patienter.

Effektstorlek är ett mått på hur pass mer effektivt ett läkemedel är än placebo. 0,3 brukar ses som en blygsam, 0,5 som en medelstor och 0,8 som en stor effekt. När vi exkluderat de studier där man inte givit en optimal dos av SSRI-medlet ser vi en effektstorlek om 0,5 vad avser förbättring av den depressiva förstämningen²⁶, vilket är bättre än vad som gäller för en majoritet av de medel som används inom den somatiska medicinen²⁷. Och detta trots att det föreligger en rad faktorer i depressionsstudier – jämfört med exempelvis studier av diabetes eller högt blodtryck – som motverkar möjligheten att demonstrera skillnad mellan aktiv substans och placebo. Bristen på objektiva inklusionskriterier, ett oprecist utfallsmått, en betydande grad av spontanremission, en viss placeboeffekt och dålig följsamhet till ordinerad behandling utgör några exempel.

Att skillnaden i effektivitet mellan SSRI och placebo skulle vara för liten för att vara kliniskt relevant är alltså en myt som kunnat uppstå för att Irving Kirsch och andra inte beaktat skattningssinstrumentets begränsningar. Fokuserar man på de centrala depressionssymptomen bekräftas SSRI-medlens fördel över placebo i de allra flesta studier, och detta med fullt respektabla effektstorlekar.



Också i andra avseenden har Kirsch och andra grumlat diskussionen om de antidepressiva medlen med påståenden som saknar grund men tagits för sanna. Man har exempelvis hävdats att det för den antidepressiva effekten av SSRI inte skulle föreligga något samband mellan dos och effekt – vilket det ju bör göra för ett sant verksamt läkemedel.⁴ Men våra och andras analyser har tydligt visat att ett sådant samband visst föreligger.^{26,28}

Kirsch har också hävdats att medlens antidepressiva effekt, om den nu alls existerar, endast är relevant hos patienter med mycket djup depression. Men det stämmer inte heller – våra analyser visar att effekten av SSRI på centrala depressionssymptom är i stort sett lika uttalad vid fall som klassificerats som medelsvåra.²⁹ Att Socialstyrelsen i sina riktlinjer nedgraderat värdet av antidepressiva farmaka för behandling av medelsvår depression får därför ses som ett olyckligt missgrepp.

Kirsch och hans epigoner har vidare hävdad att det faktum att SSRI-medlen ibland slår placebo inte har med substansernas påverkan på centrala signalämnen att göra, utan på att de framkallar biverkningar. Tanken är att de patienter som i kliniska studier erfar bieffekter förstår att de lottats till aktiv behandling snarare än placebo, vilket antas förstärka den psykologiska placeboeffekten. Antidepressiva medel kan alltså – enligt Kirsch – ses som *extra-strength placebos*.⁴

Vore denna hypotes korrekt skulle ju dock alla farmaka som ger upphov till biverkningar framstå som lika antidepressivt effektiva, men så förhåller det sig inte. En lång rad potentiella nya antidepressiva farmaka har aldrig nått kliniken eftersom de – trots att de inte varit biverkningsfria – visat sig vara sämre än etablerade farmaka, eller inte bättre än placebo, i kliniska prövningar.

Att farmaka skulle utöva sin antidepressiva verkan genom en placeboeffekt motsägs också av historien. Innan ovan nämnde Kuhn råkade upptäcka den antidepressiva effekten av imipramin tillgrip man, i brist på annat, en lång rad farmaka för att försöka lindra depression – som opioider, barbiturater och amfetamin – men utan större framgång. När så imipramin dök upp var det däremot uppenbart att man äntligen fått i sin hand ett sant antidepressivt medel. Hade det bara rört sig om en placeboeffekt borde ju dock alla de farmaka man tidigare använt framstått som alldeles lika effektiva.

Kirschs hypotes att antidepressiva bara fungerar som placebo kunde därför avvisas redan vid första anblicken, men har likväl vunnit betydande genklang. I våra metaanalyser på individnivå har vi därför – för säkerhets skull –



En man attackeras av blåa djävlar, vilka representerar depression eller psykisk sjukdom. Färglagd etsning av R. Newton, 1795, efter sig själv. Från Wellcome Collection.

undersökt om SSRI är mer effektivt än placebo också hos individer som inte rapporterat några biverkningar. Inte oväntat fann vi att så var fallet.³⁰

De debattörer som ondgör sig över SSRI-medlens förmenta svårighet att prestera bättre än placebo i kontrollerade studier pläderar ofta för alternativa behandlingsformer, som exempelvis psykodynamisk psykoterapi (PDT), *mindfulness* eller fysisk aktivitet. Detta är en inkonsekvent hållning, eftersom stödet för att dessa åtgärder skulle leda till bättre resultat *än en trovärdig kontrollbehandling* är helt obefintligt. Och även för den form av psykoterapi som har bättre stöd än PDT i tillgänglig evidens, kognitiv beteendeterapi (KBT), gäller att magnituden på den skillnad i utfall som kan uppvisas när metoden jämförs med en trovärdig kontroll – snarare än med att stå på väntelista eller vara föremål för en oidentifierad *treatment as usual* – ofta är ganska blygsam. Det är svårt att förstå varför många, vad gäller just farmaka, kräver att en tydlig skillnad visavi placebo skall kunna uppvisas, men däremot tar lätt på avsaknaden av motsvarande form av evidens när det gäller de alternativa behandlingsformer man i stället förespråkar.

Under senare tid har en ny flank öppnats i attackerna mot SSRI – det hävdas att de visserligen nog trots allt kan minska en depressiv förstämning, men att detta beror på att de framkallar en *generell emotionell avtrubbning*, så att patienten varken kan känna sorg eller glädje. Det tycks verkligen som att vissa patienter kan erfara en sådan påverkan³¹, men skulle detta vara ett vanligt fenomen hade medlen förstås inte varit så populära som de är.

I en av de skattningsskalor som använts vid depressionsstudier – Montgomery Åsbergs depressionsskatt-

ningsskala (MADRS) – är *inability to feel* ett av de inkluderade symptomen. I de kliniska prövningarna *förbättras* patienten vad avser detta symptom – snarare än försämras – parallellt med att stämningsläget förbättras.^{25,32} Hypotesen att den antidepressiva effekten är sekundär till generellt avtrubbade emotioner kan därför avvisas.

Andra indikationer

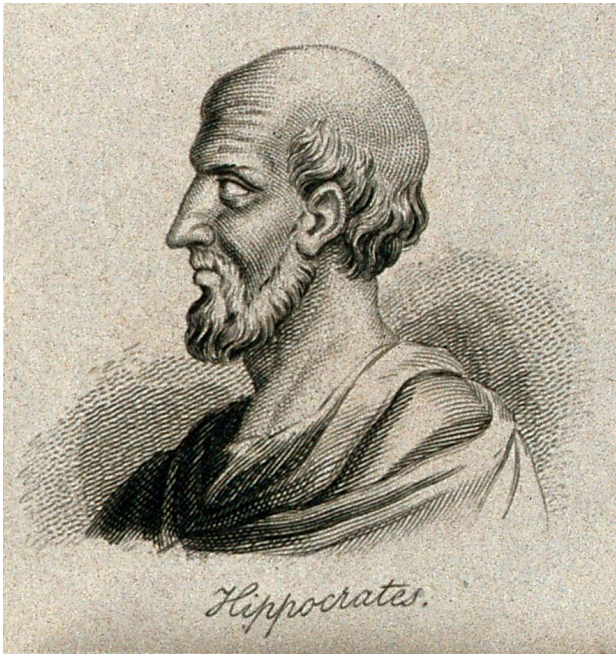
När SSRI-kritiker förfasar sig över det omfattande användandet av SSRI-medel brukar de framhålla att förskrivningen är högre än punktprevalensen för depression (det vill säga den andel av befolkningen som i ett givet ögonblick är deprimerad) – 8-10 % vs 5 %. Dock bortser man då från att individer med upprepade depressioner inte sällan väljer att fortsätta att medicinera kontinuerligt efter andra eller tredje episoden, för att förebygga nya depressioner, vilket förstås medverkar till att totala förskrivningen blir högre än punktprevalensen. Men framför allt bortser man från att SSRI-medlen utgör förstahandsbehandling också vid en rad andra indikationer vars sammantagna prevalenstal är betydligt högre än prevalensen för depression.

Det är framför allt vid olika ångestsjukdomar som SSRI har kommit att inta rollen som förstahandsmedel, men de är god-

Hypotesen att den antidepressiva effekten är sekundär till generellt avtrubbade emotioner kan därför avvisas.

kända även för behandling av tvångssyndrom, hetsätning och premenstruell dysfori. Vid paniksyndrom har de en remarkabel effekt – det är få patienter med återkommande panikattacker som inte kan befrias från dessa med hjälp av ett SSRI-preparat. Vid generaliserat ångestsyndrom och social fobi är effekten inte fullt lika dramatisk, men tydligt bättre än den av placebo. Också posttraumatiskt stressyndrom utgör en godkänd indikation, men här är effekten tyvärr ringa, och användandet därför måttligt. Att nå full symptomfrihet vid tvångssyndrom är tyvärr svårt, men effekten av SSRI, som ofta kombineras med KBT, är ostridig. Vid hetsätning är effekten inte imponerande, och vid anorexia nervosa fungerar de inte. Vid premenstruell dysfori är däremot effekten påtaglig – för reduktion av det centrala symptomet, det vill säga stegrad irritabilitet i premenstruell fas, är effektstorleken ca 1,4 (!).^{33,34}

Generellt gäller att skillnaden mellan SSRI och placebo i kliniska prövningar för de icke-depressiva indikationer där medlen brukar användas varit snarast mer robust än motsvarande skillnad i depressionsstudier. Inte ens de mest notoriska SSRI-kritikerna brukar därför finna det lönt att ifrågasätta att dessa medel utövar effekt vid dessa diagnoser. Men i stället för att glädja sig över att man numera kan erbjuda patienter med dessa ofta starkt plågsamma och begränsande tillstånd en effektiv behandling brukar man ifrågasätta även detta användande. Men här brukar kritiken i stället gå ut på att indikationen *inte finns*, utan är påhittad av läkemedelsföretagen för att öka försäljningen. Trots att exempelvis social fobi och premenstruell dysfori omnämndes redan av Hippokrates – om också inte under dessa benämningar – hävdar man



Hippokrates. Linjegravyr. Från Wellcome Collection.

att dessa och andra tillstånd utgör exempel på företagens *disease mongering*.

Att läkemedelsindustrin skulle ha gått i bräsch för att introducera SSRI för påhittade icke-depressiva indikationer är dock osant. För alla dessa tillstånd gäller att de beskrivits och varit föremål för forskning och behandlingsförsök långt innan SSRI-medlen dök upp, och att det varit enskilda läkare och forskare som först uppmärksammat de gynnsamma effekterna av SSRI. Och ofta har

det då dröjt länge innan företagen låtit sig övertalas att genomföra de studier som krävts för att den nya indikationen skulle godkännas – inom läkemedelsindustrin är man konservativ och vill gärna vara viss om att det finns pengar att tjäna innan man ger sig in på nya områden.

Är SSRI-medlen farliga?

Främsta skälet till att SSRI-medlen kom att inta positionen som förstahandsmedel vid depression var inte att de är mer effektiva än sina föregångare – vid fall av djup depression är de nog snarast något mindre effektiva. I stället var det de nya medlens relativt lindriga biverkningar som gjorde att de började förskrivas i betydande omfattning, inte bara inom psykiatri utan också inom primärvården.

Biverkningsfria är de dock inte – att SSRI-medlen kan utöva negativ påverkan på till exempel sexuellt intresse, sömn och gastrointestinal funktion är väl känt, och något som förstås bör vägas in närhelst man överväger att förskriva dem. Men det är likväl sant att de, när de lanserades, av både patienter och läkarkår uppfattades som långt mer fördragbara än tidigare antidepressiva medel. Och över 30 år senare – efter att miljarder av människor har exponerats för dem – kvarstår denna bedömning. I propagandan mot SSRI-medlen gör likväl kritikerna – genom våldsamma överdrifter – sitt bästa för att väcka oro hos patienter och anhöriga.

Professor Gøtsche hör till dem som brukar påstå att SSRI-medlen rent generellt är livsfarliga¹, och några av hans landsmän publicerade nyligen en i massmedia uppmärksammanad metaanalys som de hävdade utgjorde stöd för att SSRI ökar risken att dö³⁵. Men de hade analyserat

sina egna data slarvigt – dödligheten var tvärtom lägre hos dem som exponerats för SSRI än hos dem som fått placebo.³⁶ Författarna var alltså mer lojala med sin övertygelse att dessa preparat är i alla avseende förkastliga än med sina egna resultat.

Den notoriske professor Götzsche har också hävdat – med den psykiatrikritiske journalisten Robert Whittaker som referens – att den omfattande medicineringen med SSRI-medel och farmaka mot ADHD är skälet till att bipolär sjukdom är *250 gånger (sic!) vanligare* nu än före läkemedelseran.¹ Hypotesen hade kanske varit värd att överväga om bipolär sjukdom faktiskt hade blivit vanligare, men så är inte fallet – prevalensen för det som då kallades manodepressiv sjukdom, och numera kallas bipolär I, var ca 1 % i början på 50-talet och är ca 1 % än i dag.

Att SSRI-medlen ibland kan öka ångest och oro i behandlingens inledningsskede är däremot sant. Detta drabbar dock inte mer än kanske 10% av deprimerade patienter, och nettoeffekten på gruppnivå av SSRI på det symptom som i HAM-D-skalan kallas *psykisk ångest* är gynnsam redan första behandlingsveckan.³⁷

Hos patienter som behandlas för panikångest är initial ångestförstärkning mer vanligt men fullt hanterligt genom långsam upptrappning av dosen och eventuellt tillfälligt tillägg av något lugnande medel.

Hypotesen hade kanske varit värd att överväga om bipolär sjukdom faktiskt hade blivit vanligare, men så är inte fallet.

Att SSRI-medlen skulle öka risken för suicid är en utbredd myt. Det kan visserligen inte uteslutas att det bland de miljarder som exponerats för SSRI-medel finns enskilda fall där behandlingen, till följd av en paradoxal initial reaktion, varit medskyldig till att individen genomfört ett suicidförsök kort efter behandlingens start. Men samtidigt råder det ingen alls tvekan om att *nettoeffekten* av SSRI, redan under första veckornas behandling, tvärtom är gynnsam, det vill säga att medicineringen oftare *minskar än ökar* suicidala tankar (åtminstone hos vuxna). Kliniska prövningar och epidemiologiska studier är i detta avseende samstämmiga.^{38,39}

Mycket talar också för att den minskning av antalet självmord vi bevittnat sedan SSRI-medlens genombrott är resultatet av att fler deprimerade patienter blir föremål för behandling tidigt i sjukdomsförloppet.⁴⁰ Hade medlens nettopåverkan på suicidalitet varit den motsatta, som kritikerna hävdar, hade självmordskurvorna pekats i motsatt riktning.

Det har länge uppmärksammats i den vetenskapliga litteraturen att SSRI-medel vid abrupt utsättning kan framkalla vissa karakteristiska utsättnings symptom, som till exempel yrsel och upplevda ljusblixtar. Men dessa besvär är i de allra flesta fall milda och snabbt övergående, och bör – när de är mer uttalade och segdragna – kunna hanteras genom långsam uttrappning eller genom att man byter till det SSRI-medel som lämnar kroppen mycket långsamt (fluoxetin).⁴¹ Problemet med utsättningsbesvär skall inte förringas, men det borde heller inte finnas skäl att, som ofta skett under senare tid, utmåla problemet som mer utbrett eller mer svårhanterligt än det faktiskt är.



Tunga, hjärna, näshåla: två dissektioner. Mezzotint i färg av J.F. Gautier d'Agoty, 1748. Från Wellcome Collection.

Att det kan förekomma utsättningsbesvär bör vidare inte tolkas som att antidepressiva medel är *beroendeframkallande* – åtminstone ger de inte upphov till den typ av beroende som kan framkallas av till exempel opioider, bensodiazepiner och alkohol. Gemensamt för alla substanser som orsakar det man normalt menar med drogberoende är att intag av ämnet ger upphov till en omedelbar känsla av välbefinnande, och att det är en intensiv önskan att ånyo erfara denna upplevelse som ligger till grund för drogsuget. Men SSRI ger ingen omedelbar känsla av välbefinnande, och ej heller åtnjuter substanserna någon efterfrågan på svarta marknaden.

Ett annat inslag i kritiken mot psykofarmaka går ut på att man inte bör *mixtra* med hjärnans biologi om man

inte fullt ut kan överblicka konsekvenserna. Vad gäller SSRI-medlen har vi numera dock en hygglig sådan överblick – miljontals har medicinerat kontinuerligt med dessa farmaka under decennier utan att det dykt upp några oroande överraskningar. Och primärvårdens doktorer anser uppenbarligen fortfarande att detta är hanterliga medel som de flesta patienter fördrar väl.

Det finns ju för övrigt också många andra exempel på hur vi människor *mixtrar* med hjärnans biologi trots att vi har begränsad insikt i hur nervcellernas signalerande påverkas av detta mixtrande – som till exempel när man tar sig ett glas vin, dricker en kopp kaffe eller tändar en cigarett. Och även de olika läkemedel som används mot de neurologiska sjukdomarna innebär ett mixtrande med hjärnans kemi, ofta utan att vi vet exakt varför medlen fungerar, och utan att vi kan hävda att de rättar till en känd primär patofysiologi. Men ändå bedrivs ingen kampanj mot dessa farmaka – kanske för att de neurologiska sjukdomarna, till skillnad från de psykiatriska, betraktas som *riktiga* sjukdomar.

Det skall nämnas att resonemangen i denna artikel avseende effekter och biverkningar av SSRI-medel gäller behandling av vuxna. Vad gäller dessa medels för- och nackdelar vid behandling av depression hos barn är kunskapsläget fortfarande mer oklart, både vad avser eventuell antidepressiv effekt i olika åldrar, och vad avser den möjliga risken för en paradoxal symptomprovokation. Förhoppningsvis kommer pågående metaanalyser att kunna kasta ökat ljus över vilken eventuell roll dessa medel bör spela i yngre åldersgrupper.



Vem är mest partisk?

Att man för en vetenskapligt grundad debatt om värdet av olika behandlingsmetoder är förstås inte av ondo och inte unikt för psykiatrin. Vad som gör kampanjen mot antidepressiva medel så nedslående är dock att kritikerna sällan eller aldrig – ens i de vetenskapliga artiklar man ibland lyckas få publicerade – nämner de resultat som talar mot den egna antifarmakologiska inställningen. I stället famlar man febrilt efter nya invändningar, som antingen är grundlösa eller våldsamt överdrivna. Man har en gång för alla bestämt sig – man är *mot*. Kritikerna brukar peka ut alla forskare som någon gång samarbetat med ett läkemedelsföretag som *biased*, men mest *biased* är de själva.

För att upprätthålla glöden i denna typ av engagemang brukar krävas att där finns en ondskefull *fiende* mot vilken man kan rikta sin harm och indignation. Till skillnad från inlägg i normala vetenskapliga diskussioner rymmer inläggen från anti-SSRI-lägrät mycket riktigt ofta ett ifrågasättande av det *goda uppsåtet* hos dem man uppfattar som sina motståndare, där beskyllningar om ett korrupt samröre med läkemedelsindustrin är den anklagelse som oftast tillgrips.¹ Givet att myndigheter i de flesta av världens länder tillstyrker användandet av SSRI-medel, att de flesta psykiatrer och allmänläkare förskriver dem, och att det finns många tusen forskare som bedriver forskning rörande betydelsen av serotonin vid depression och ångest, är det dock – om kritikerna har rätt – en helt *gigantisk* konspiration man är på spåren.

Den passionerade intensiteten i angreppen kan synas förvånande. Scientologerna har länge bedrivit en hätsk kampanj mot psykiatrin, men exempelvis den tidigare nämnde professor Götzsche har inget att lära av denna sekt när det gäller att ta heder och ära av sina meningsmotståndare. Men mer förvånande än att debatten rymmer enstaka bisarra debattörer i marginalen är den respekt deras påståenden ofta åtnjuter i mer civiliserade sammanhang – Kirsch och Götzsche har således sina anhängare på så respektabla platser som Karolinska institutet^{42,43} och *Dagens Nyheters* ledarsida.⁴⁴

Kampanjen är dock Don Quijotsk. Den ondskefulla motståndare som håller SSRI-medlens fiender vakna om nätterna existerar inte. Att läkemedelsföretagen begick vissa missgrepp när dessa medel en gång marknadsfördes är visserligen lätt att hålla med om, men det var – som

nämnts – många år sedan medlen förlorade all kommersiell betydelse för läkemedelsindustrin. Att försvara SSRI-medlen ligger därför inte längre i något företags intresse – tvärtom har de bolag som försöker marknadsföra nya och dyrare antidepressiva medel goda skäl att lyfta fram SSRI-medlens brister.

Ej heller existerar det något sinistert vetenskapligt etablissemang som har skäl att förtiga obehagliga sanningar om dessa farmaka. I vetenskapliga tidskrifter och kongresser uppmärksammas ständigt – och med rätta – det faktum att en stor andel av deprimerade patienter inte svarar på behandling med SSRI. Och medlens biverkningar – inklusive utsättningsbesvären – har varit föremål för ett stort antal forskningsprojekt och inomvetenskapliga diskussioner. Ingen har något incitament att framställa dessa preparat som bättre än de faktiskt är. Men det borde heller inte finnas skäl att framställa dem som sämre än de är. 🗞

Referenser

1. Gøtzsche, P. C. *Dödlig psykiatri och organiserad förnekelse* (Karneval Förlag, 2016).
2. Whitaker, R. *Pillerparadoxon* (Karneval Förlag, 2014).
3. Moncrieff, J. *The myth of the chemical cure – a critic of psychiatric drug treatment* (Palgrave Macmillan, 2008).
4. Kirsch, I. *The Emperor's New Drugs. Exploding the Antidepressant Myth* (The Bodley Head, 2009).
5. Ohlsson, A. *Myt och manipulation – Radikal psykiatrikritik i svensk offentlig idédebatt 1968–1973*. Vol. 2008 (Acta Universitatis Sockholmiensis, 2008).
6. Kärfve, E. *Hjärnspöken. DAMP och hotet mot folkhälsan* (Symposion, 2000).
7. Mulinari, S. Varför fara med osanning om depressioners orsaker? *Läkartidningen* 38, 1839–1840 (2011).

8. Marx, A. <<https://www.equalsthlm.se/artiklar/ga-inte-pa-myten-om-kemisk-obalans-i-hjarnan/>>
9. Schildkraut, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122, 509-522 (1965).
10. Carlsson, A., Fuxe, K. & Ungerstedt, U. The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 20, 150-151 (1968).
11. Coppen, A., Shaw, D. M., Malleon, A., Eccleston, E. & Gundy, G. Tryptamine metabolism in depression. *Br J Psychiatry* 111, 993-998 (1965).
12. Nilsson, Å. <<https://fof.se/artikel/2022/8/depressioner-beror-inte-pa-serotoninbrist/>> (2022).
13. Moncrieff, J. *et al.* The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 28, 3243-3256. (2022).
14. Healy, D. Serotonin and depression. *BMJ* 350, Apr 21;350:h1771 (2015).
15. Naslund, J. *et al.* Differences in anxiety-like behavior within a batch of Wistar rats are associated with differences in serotonergic transmission, enhanced by acute SRI administration, and abolished by serotonin depletion. *Int J Neuropsychopharmacol* 18, doi:10.1093/ijnp/pyv018 (2015).
16. Harmer, C. J., Mackay, C. E., Reid, C. B., Cowen, P. J. & Goodwin, G. M. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. *Biol Psychiatry* 59, 816-820 (2006).
17. Jauhar, S. *et al.* A leaky umbrella has little value: evidence clearly indicates the serotonin system is implicated in depression. *Mol Psychiatry* 28, 3149-3152 (2023).
18. Erritzoe, D. *et al.* Brain serotonin release is reduced in patients with depression: A [(11)C]Cimbi-36 positron emission tomography study with a d-amphetamine challenge. *Biol Psychiatry* 93, 1089-1098 (2023).
19. Carlsson, A. & Lindqvist, M. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Nor-

- metanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20, 140-144 (1963).
20. McCutcheon, R. A., Abi-Dargham, A. & Howes, O. D. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 42, 205-220 (2019).
 21. Kirsch, I. *et al.* Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5, e45, doi:10.1371/journal.pmed.0050045 (2008).
 22. Bagby, R. M., Ryder, A. G., Schuller, D. R. & Marshall, M. B. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 161, 2163-2177 (2004).
 23. Zimmerman, M., Chelminski, I. & Posternak, M. A review of studies of the Hamilton depression rating scale in healthy controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *J Nerv Ment Dis* 192, 595-601 (2004).
 24. Hieronymus, F., Emilsson, J. F., Nilsson, S. & Eriksson, E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry* 21, 523-530 (2016).
 25. Hieronymus, F., Lisinski, A., Eriksson, E. & Østergaard, S. D. Do side effects of antidepressants impact efficacy estimates based on the Hamilton Depression Rating Scale? A pooled patient-level analysis. *Transl Psychiatry* 11, 249, doi:10.1038/s41398-021-01364-0 (2021).
 26. Hieronymus, F., Nilsson, S. & Eriksson, E. A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. *Transl Psychiatry* 6, e834, doi:10.1038/tp.2016.104 (2016).
 27. Leucht, S., Hierl, S., Kissling, W., Dold, M. & Davis, J. M. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 200, 97-106 (2012).

28. Furukawa, T. A. *et al.* Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 6, 601-609 (2019).
29. Hieronymus, F., Lisinski, A., Nilsson, S. & Eriksson, E. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry* 6, 745-752 (2019).
30. Hieronymus, F., Lisinski, A., Nilsson, S. & Eriksson, E. Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in the absence of side effects: a mega-analysis of citalopram and paroxetine in adult depression. *Mol Psychiatry* 23, 1731-1736 (2018).
31. Goodwin, G. M., Price, J., De Bodinat, C. & Laredo, J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 221, 31-35 (2017).
32. Hieronymus, F., Lisinski, A., Ostergaard, S. D. & Eriksson, E. The response pattern to SSRIs as assessed by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: a patient-level meta-analysis. *World Psychiatry* 21, 472-473 (2022).
33. Eriksson, E. *et al.* Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28, 195-202 (2008).
34. Landén, M. *et al.* Placebo-controlled trial comparing intermittent and continuous paroxetine in premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 32, 153-161, (2007).
35. Jakobsen, J. C. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* 17, 58, doi:10.1186/s12888-016-1173-2 (2017).
36. Hieronymus, F., Lisinski, A., Naslund, J. & Eriksson, E. Good news regarding SSRI safety in Danish meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr* 32, 54-56 (2020).

37. Naslund, J. *et al.* Incidence of early anxiety aggravation in trials of selective serotonin reuptake inhibitors in depression. *Acta Psychiatr Scand* 136, 343-351 (2017).
38. Naslund, J., Hieronymus, F., Lisinski, A., Nilsson, S. & Eriksson, E. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on rating-scale-assessed suicidality in adults with depression. *Br J Psychiatry* 212, 148-154 (2018).
39. Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., Davis, J. & Mann, J. J. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 69, 580-587 (2012).
40. Isacson, G., Rich, C. L., Jureidini, J. & Raven, M. The increased use of antidepressants has contributed to the worldwide reduction in suicide rates. *Br J Psychiatry* 196, 429-433 (2010).
41. Zajecka, J. *et al.* Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 18, 193-197 (1998).
42. Lekander M, Sachs L. Kejsarens nya kläder. *Sans* 3 (2013).
43. ABF/Gøtsche/Nilsson. <<https://www.youtube.com/watch?v=-fKp4T8CqYA>> (
44. Shachar, N. Skojares och svindlares bransch. *Dagens Nyheter* 2 januari 2014.

Förklarande ordlista

Associativa striatum: del av hjärnan som tar emot signaler från främre pannloben, där våra högre hjärnfunktioner finns.

Beta-cell (eller betaceller): de celler i bukspottskörteln som producerar insulin.

Biased: (engelska) att man har en tendens att tolka eller ta in information i enlighet med sin förutfattade mening.

Disease mongering: (engelska) ett nedsättande uttryck för en påstådd strävan från exempelvis läkemedelsföretag att öka antalet diagnostiserade för en sjukdom för att på så sätt öka sin försäljning av läkemedel eller andra behandlingsmetoder.

Gastrointestinal: något som tillhör mage eller tarm.

Hämmningsdepression: depressiv tungsighet som även kan innebära en förlångsammad motorik.

Patofysiologi: läran om sjukdomsmekanismer, om hur funktionen i olika fysiologiska system påverkas av sjukdom och kan påverkas av olika behandlingar.

Prefrontala cortex: främre delen av pannloben där högre hjärnfunktioner finns.

Premenstruell dysföri: svåra mentala premenstruella symptom.

Serotonerg: adjektiv som används om nervceller och nervcellssystem som innehåller eller utlöser serotonin.

Spontanremission: tillfrisknande "av sig själv" – utan att behandling satts in.

Symptomatologi: läran om sjukdomars symptom.