

Läkemedelsverket:

Serotoninhypotesen är en av flera förklaringsmodeller för depression och ångest

■ Shai Mulinari riktar i LT 38/2011 (sidorna 1839-40) kritik mot att sjukvården och läkemedelsbolagen fortsätter att sprida bilden av att depression beror på en serotonin obalans. För att exemplifiera hur serotoninhypotesen framhålls som enda förklaringsmodell hänvisar författaren till skrivningar hämtade från bipacksedeln för SSRI-läkemedlet Fevarin, texten i patient-Fass gällande Fontex samt den ordlista under länken «Fass.se» där serotonin beskrivs med orden: »en signalsubstans som förekommer framför allt i hjärnan men också i mag- och tarmkanalen och i blodet. I hjärnan har serotonin en viktig funktion då det reglerar vårt stämningsläge och där en brist kan leda till depression«.

Läkemedelsverket vill genom detta svar kommentera denna kritik och också ge några kommentarer till nytta-riskbedömningen av SSRI-läkemedlen föranlett av flera läsarkommentarer till artikeln på «Läkartidningen.se».

Verkningsmekanismen bakom SSRI-läkemedel vid depression är komplex och innefattar interaktion mellan here-ditära/biologiska faktorer och miljöfaktorer i varierande grad för den enskilde, och är alltså ofullständigt klarlagd. Givet den intrikata interaktion som råder mellan olika transmittorreglerande system i hjärnan kan denna komplexitet antas inbegripa även andra transmittorsystem än serotoninssystemet.

Det vi ändå kan konkludera är att de SSRI- och SNRI-läkemedel som i dag finns på marknaden visat sig ha en signifikant bättre klinisk effekt än placebo, och att nyttan med behandlingen bedömts väga tyngre än risker-



Foto: Colourbox

Serotoninhypotesen är inte den enda gällande (evidensbaserade) förklaringsmodellen beträffande förstärknings- och ångestsyndrom. Evidensläget ger däremot stöd för att serotonin utgör en väsentlig faktor, sannolikt en av flera, för uppkomsten av klinisk depression och ångest.

na, vilket är en förutsättning för att läkemedel ska godkännas av läkemedelsmyndigheterna i Europa [1].

Det vi också har kunskap om är hur behandlingseffekter och säkerhetsprofiler ser ut genom det fortsatta fleråriga effekt- och säkerhetsuppföljningsarbete som sker kring varje läkemedelsprodukt. Vi vet också att behandlingseffekten inträder med ofta upp till två veckors latens och att långt ifrån alla patienter svarar på behandlingen med SSRI-läkemedel.

Försök att potentiella effekter inkluderar kombinationsläkemedel (SNRI) och tillägg av läkemedel med andra mekanismer än monaminerga, såsom lamotrigin, vilka antas sammanhålla med interaktion med spänningsstyrda natriumkanaler, eller atypiska antipsykotika vid prevention av depressiva episoder vid bipolär sjukdom. De potentiella effekter som

uppnås med adjuvans indikerar åter komplexiteten i den bakomliggande patofysiologin vid egentlig depression.

I sökandet efter bakomliggande biologiska dysfunktionella system, som helt eller delvis skulle kunna förklara den bakomliggande patofysiologin, har forskningsfältet med viss framgång sedan länge kommit att rymma djur- och humanmodeller innefattande samtliga monoaminer, dvs förutom serotonin även dopamin och noradrenalin.

Hormonella faktorerers samverkan med stressfaktorer, liksom könshormoners växlingar över tid och melatonin-nivåers cirkadianska variation, har studerats och visat sig korrelera med förstärkningsyndrom.

En rad metodologiska ansatser har genom åren prövats och används alltjämt för att finna ny kunskap om depressionens bakomliggande orsaker. Elektrofysiologiska djurmodeller, humana kortisol-/inhibitionsstudier, bilddiagnostik (PET-radioligand- och läkemedelsbindningsstudier i hjärnan) av obehandlade och läkemedelsbehandlade deprimerade patienter samt belastningsstudier med frisättning respektive uttömning av prekursordepåer av tryptofan ingående i serotoninsyntesen har i flera fall gett stöd för serotoninhypotesens relevans vid förstärkningsyndrom [2, 3].

Under senare år har stora forskningsinsatser riktats mot klarläggande av genetiska markörer exempelvis för serotonintransportören, och studier gällande sekundära intracellulära mekanismer har alltmer uppmärksamats, inkluderande neuroprotektiva neurotrofa faktorer vars

effekter vi fortfarande har begränsad kunskap om [4, 5].

Parallellt med fokus på serotonin och övriga monoaminers betydelse för depression och ångest har på senare år uppmärksamhet riktats mot betydelsen av stress och stresshormonnivåer, dess inverkan på HPA-axeln och dess neurotoxiska effekter på hippocampus och sekundär kognitiv dysfunktion [6, 7].

Samtidigt pågår forskning om andra centralt verkande transmittorer såsom glutamat, och antidepressiv effekt har påvisats vid exempelvis behandling med ketamin. Andra verkningsmekanismer har under senare år resulterat i nya läkemedel baserade på substansen agomelatin (jfr melatonin ovan). Andra utvecklingsspår baseras på modulering av glutamaterg neurotransmission där ketaminstudier gett stöd för induktion av en antidepressiv effekt hos patienter som inte responderat på SSRI- eller SNRI-läkemedel [8, 9].

Av ovanstående framgår att serotoninhypotesen inte kan framhållas som den enda gällande (evidensbaserade) förklaringsmodellen beträffande förstärknings- och ångestsyndrom. Evidensläget i dag ger däremot stöd för att serotonin utgör en väsentlig faktor, sannolikt en av flera, för uppkomsten av klinisk depression och ångest. Serotoninets betydelse för hjärnans utmognad och nyvunnen kunskap kring serotonintransportörens polymorfi vid depression påvisar relevansen av fortsatt utforskande av »serotoninhypotesen« [10].

Vad avser de exempel som författaren hänvisar till och som hämtats ur bipacksedlar



eller Patient-Fass håller vi med om att de är alltför kategoriska och förenklande och att det vore önskvärt med en mera nyanserad skrivning.

Vanligtvis uppdateras produktinformationen för ett läkemedel när ny kunskap genererats som har betydelse för patientsäkerheten. De exempel som författaren anger faller dock inte inom ramen för en säkerhetsrisk.

Däremot görs regelbundet en översyn av produktinformationen för grupper av läkemedel, en s.k. harmonisering av läkemedel som marknadsförs inom EU [11]. Detta arbete kan vara mycket omfattande och omfatta ett stort antal produkter, inklusive generika. En sådan harmonisering har inletts för SSRI-läkemedlen, där man sett ett särskilt behov av översyn av texterna, inte minst mot bakgrund av att SSRI-läkemedlen funnits på marknaden under ca 30 år.

Bengt André

klinisk utredare,
Läkemedelsverket;
specialist i allmänpsykiatri,
med dr, leg psykiater
bengt.andree@mpa.se

REFERENSER

1. Melander H, Salmonson T, Abadie E, et al. A regulatory Apologia – a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:623-7.
2. Lundberg J, Tiger M, Landen M, et al. Serotonin transporter occupancy with TCAs and SSRIs: a PET study in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(8):1167-72.
3. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*. 2011;476:458-61.
4. Nordquist N, Orelund L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders – a review. *Ups J Med Sci*. 2010;115:2-10.
5. Ljungberg B, Salmonson T. Godkännande av läkemedel. I: *Läkemedelsboken 2011–2012*; 1406-15. http://www.lakemedelsboken.se/godkannande_av_lakemedel.html?toc10377

LÄS MER Fullständig referenslista Lakartidningen.se

REPLIK:

Slapp hantering av läkemedelsindustrin skadar Läkemedelsverkets trovärdighet

■ I LT 38/2011 (sidorna 1839-40) kritiserade jag Läkemedelsverket för att tillåta industrin att sprida depressions teorier utan evidens. Det är glädjande att Läkemedelsverket genom Bengt André nu ger mig rätt i sak. De kritiserade skrivningarna »är alltför kategoriska och förenklande och att det vore önskvärt med en mera nyanserad skrivning«. Mindre glädjande är att man inte tänker agera i frågan eftersom ingen säkerhetsrisk anses föreligga.

André har rätt i att en förändrad serotonin signalering kan få neuropatofysiologiska konsekvenser. Djurstudier, där man på farmakologisk eller genetisk väg rubbat serotonin signaleringen, har påvisat ett sådant samband. Tillförsel av SSRI-läkemedel till dräktiga råttor eller möss ger, likt kronisk neonatal exponering för SSRI, irreversibla hjärnskador hos avkomman, vilket leder till vad forskarna tolkar som depressionsliknande beteenden [1].

Motsvarande resultat på människa har dock varit svåra att uppnå, eventuellt beroende på svårigheterna med kontrollerade humanexperiment. Vikten av de genetiska belägg som André citerar har också ifrågasatts utifrån den hittills största metaanalysen av humangenetiska data [2]. Dessa och liknade fynd har föranlett ett sökande efter andra faktorer som, eventuellt tillsammans med monoaminer, kan förklara sjukdomens patofysiologi [3]. André's försvar av serotoninhypotesen sker dessutom genom att den omdefinieras från en hypotes om låga serotonin nivåer i den vuxna hjärnan till hur störningar i serotonin signaleringen under utvecklingsstadiet senare i livet bidrar till depression eller ångest, utan att

serotoninnivåerna i den vuxna hjärnan är förändrade. Följande är viktigt att påpeka:

1. Den nya serotoninhypotesen är diametralt skild från serotoninhypotesen i bipacksedlarna, som ju behandlar serotoninnivåerna i den vuxna hjärnan. Påståendet att skrivningarna i bipacksedlarna ger »en av möjliga förklaringar till depression« håller alltså inte.

2. En ny serotoninhypotes formuleras på bekostnad av att antalet hypoteser med oklart förklaringsvärde prolifererar. André nämner hypoteser kring dopamin, glutamat, serotonin, noradrenalin, melatonin, stresshormoner och könshormoner. Faran är överhängande att mängder av data och åtföljande hypoteser produceras utan att syntetiseras till en testbar och falsifierbar teori.

3. Mot bakgrund av detta teoretiska vakuum har merparten av de stora läkemedelsbolagen lagt ner forskningen på antidepressiva preparat bland annat eftersom man inte kunnat identifiera rimliga »läkemedelsmål«.

Den för debatten viktigare

frågan är att Läkemedelsverket låter industrin sprida teorier utan evidens. Detta speglar en förlegad syn på spridning av medicinsk kunskap, där allmänhetens kunskap bejakas endast om detta stöder gängse behandlingsrekommendationer. Det irländska läkemedelsverket har gjort en annan bedömning. Redan år 2003 tog man bort serotoninhypotesen från bipacksedlar [4]. Noteras bör att spridning av felaktig information om sjukdomar eller läkemedel, oavsett om de utgör en patientrisk, är ett brott mot industrins etiska regelverk.

Mer uppseendeväckande är att detta går tvärsamt Läke-

medelsverkets tidigare utsagor. Exempelvis konstaterade verket i sitt remissvar på EU-kommissionens regelförslag om läkemedelsinformation till patienter att »information on drugs should be objective, unbiased and reliable and give basic information on the disease and available treatment alternatives« samt att »patients should not be withheld from information but should be protected from commercial promotion about prescribed medicines« [5].

Patienter måste kunna lita på att Läkemedelsverket i både i skrift och handling ställer deras rätt till korrekt information över läkemedelsindustrins intressen. Risken är annars överhängande att verkets trovärdighet i läkarnas och allmänhetens ögon urholkas, något som i förlängningen kan få allvariga medicinska konsekvenser.

Shai Mulinari

fil dr i utvecklingsbiologi,
institutionen för experimentell
medicinsk vetenskap, medicinska
fakulteten, Lunds universitet;
forskare vid Centrum för genus-
vetenskap, Lunds universitet
shai.mulinari@genus.lu.se

REFERENSER

1. Homberg JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(2):60-5.
2. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012;17(1):36-48.
3. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci*. 2012;23:366-92.
4. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med*. 2012;2(12):e392.
5. The Medical Products Agency's comments on the EC legal proposal on Information to patients as invited for public consultation. Uppsala: Läkemedelsverket; 2008.