

## Prövningsprotokoll

Version 2: 2013-12-16

# SSRI och aktiv placebo: Behandling av social fobi studerat med hjärnavbildningsmetodik

EudraCT-nummer: 2013-002962-38  
Sponsors protokollnummer: TF2013

### Sponsor och huvudansvarig forskare (kontaktperson):

Professor Tomas Furmark  
Institutionen för psykologi, Uppsala universitet  
Box 1225  
751 42 Uppsala  
Tel. 018-471 21 53  
E-post: tomas.furmark@psyk.uu.se

### Övriga deltagande forskare och kontaktinformation

Dr Kurt Wahlstedt, specialist i psykiatri (ansvarig prövare/psykiater), Drottninggatan 12, 753 10 Uppsala, 018-15 40 32, kurt.wahlstedt@telia.com

Professor Mats Fredrikson, Institutionen för psykologi, Uppsala universitet, Box 1225, 751 42 Uppsala, 018-471 2112, mats.fredrikson@psyk.uu.se

Professor Elna-Marie Larsson, Institutionen för onkologi, radiologi och klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, 751 85 Uppsala, 018- 611 4781, Elna-Marie.Larsson@radiol.uu.se

Dr Gunnar Antoni, Institutionen för läkemedelskemi, Plattformen för preklinisk PET, Uppsala Biomedicinska Centrum BMC, Box 574, 751 23 Uppsala, 070-5480305, gunnar.antoni@akademiska.se

Professor Elias Eriksson, Institutionen för farmakologi, Göteborgs universitet, Box 431, 405 30 Göteborg, 031-786 3430, Elias.Eriksson@neuro.gu.se

Ssk Ingrid Lindquist, monitor, Dr. Wahlstedts mottagning, Drottninggatan 12, 753 10 Uppsala, 076-0437784, ingridl@punkt.se

Fil.dr Vanda Faria, Institutionen för psykologi, Uppsala universitet, Box 1225, 751 42 Uppsala, 018-471 21 07, vanda.faria@psyk.uu.se

Doktorand Iman Alaie, Institutionen för psykologi, Uppsala universitet, Box 1225, 751 42 Uppsala, 018-471 25 46, iman.alaie@psyk.uu.se

## Förkortningar i protokollet

ANOVA – analysis of variance  
ANCOVA – analysis of covariance  
APL – Apoteket Produktion och Laboratorier AB  
ATC – Anatomical Therapeutic Chemical Classification  
BAI – Beck Anxiety Inventory  
BOLD – blood-oxygen-level-dependent  
CGI-I – Clinical Global Impression - Improvement  
CRF – Clinical Report Form  
DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4:th ed.  
fMRI – funktionell magnetresonanstomografi  
GCP – Good Clinical Practice  
KBT – kognitiv beteendeterapi  
KSP – Karolinska Scale of Personality  
LSAS – Liebowitz Social Anxiety Scale  
MADRS-S – Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, self-rating  
MRI – magnetresonanstomografi  
NEO-PI – Neuroticism Extraversion Openness-Personality Inventory  
NK1 – neurokinin 1  
PET – positronemissionstomografi  
QOLI – Quality of Life Inventory  
SCID I – Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders  
SIAS – Social Interaction Anxiety Scale  
SPM – Statistical Parametric Mapping  
SPS – Social Phobia Scale  
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences  
SPSQ – Social Phobia Screening Questionnaire  
SSRI – selektiva serotoninåterupptagshämmare  
STAI-T/STAI-S – Spielbergers skala för trait/state ångest  
VBM – voxelbaserad morfometri

## Synopsis

Det övergripande syftet med detta projekt är att undersöka de neurala mekanismerna bakom framgångsrik behandling med SSRI och att utvärdera vilken roll olika psykologiska förväntningar spelar för både det kliniska och neurala behandlingsutfallet vid SSRI-behandling av social fobi. Projektet undersöker hjärnans struktur och funktion samt återtransportfunktioner för serotonin och dopamin både före och efter genomgången SSRI-behandling (escitalopram, 9 veckor) hos 48 försökspersoner med diagnosticerad social fobi.

Studien är en randomiserad, kontrollerad prövning. Samtliga försökspersoner kommer att erhålla förpackningar innehållande SSRI (escitalopram) från projektets psykiater, men randomisering till två skilda behandlingsgrupper genomförs där grupperna svarar mot normalhöga (positiva) respektive låga (negativa) förväntningar om förbättring. Den ena gruppen kommer att motta korrekt information och öppet angivet/märkt läkemedel. Den andra gruppen kommer att få läkemedlet inkapslat och informeras om att de insättes på aktiv placebobehandling med en utprövad neurokinin-1 (NK1) antagonist. Korrekt information ges efter behandlingsperioden och bägge grupperna erbjuds också 9 veckors Internetbaserad kognitiv beteendeterapi efter SSRI-perioden. Förfarandet har godkänts av etikprövningsnämnd (Dnr 2013/184). I samband med insättning av SSRI kommer samtliga försökspersoner i bägge grupper att få med sig doseringsinstruktioner, där första veckans orala dos kommer att vara 10 mg escitalopram, som därefter trappas upp till 20 mg under återstoden av behandlingsperioden.

Strukturell och funktionell hjärnabbildning kommer att genomföras med hjälp av magnetkamera (MR/fMRI) före och efter genomgången SSRI-behandling, som således förknippas med antingen positiva eller negativa förväntningar om terapeutisk förbättring. Därtill genomförs undersökningar av serotonin- och dopamintransportörernas tillgänglighet (bindningspotential) i hjärnan med hjälp av positronemissionstomografi (PET). Studien syftar även till att undersöka skillnader mellan män och kvinnor avseende neurala och kliniska utfallsmått, samt att relatera skillnader i hjärnans anatomi och monoaminrelaterade genpolymorfismer till olika utfallsmått. Studien är planerad att inledas under januari-mars 2014 och att avslutas under våren 2015.

## Sammanfattande flödesschema

			PET	fMRI	Fråge- formulär	Läkar- kontakt
<b>Datinsamling A</b>						
<i>SSRI+normalhög förväntan</i>	n=12	Baslinje		x	x	x
		Behandling				x
		Eftermätning		x	x	x
		12-mån uppföljning			x	
<i>SSRI+låg förväntan</i>	n=12	Baslinje		x	x	x
		Behandling				x
		Eftermätning		x	x	x
		12-mån uppföljning			x	
<b>Datinsamling B</b>						
<i>SSRI+normalhög förväntan</i>	n=12	Baslinje	x	x	x	x
		Behandling				x
		Eftermätning	x	x	x	x
		12-mån uppföljning			x	
<i>SSRI+låg förväntan</i>	n=12	Baslinje	x	x	x	x
		Behandling				x
		Eftermätning	x	x	x	x
		12-mån uppföljning			x	

Studien innebär normalt 5 besök för deltagare i datinsamling A och 7 besök för datinsamling B. Se även deltagarinformationen.

## Bakgrund

Social fobi hör till de vanligast förekommande psykiatriska sjukdomarna. Forskning tyder på att över 12% av befolkningen, åtminstone i västvärlden, uppfyller kriterierna för social fobi någon gång under livet och fobin fortskrider ofta som ett kroniskt, handikappande tillstånd.<sup>1</sup> Förutom ett stort lidande för den enskilde individen medför social fobi också höga samhällskostnader p.g.a. dess påverkan på bl.a. arbetsliv och sjukskrivningstal.<sup>2,3</sup> Följaktligen är det av stor vikt att öka förståelsen för och utveckla effektivare behandling av denna ångestproblematik. I detta avseende är en forskningsstrategi att undersöka de neurobiologiska verkningsmekanismerna som kan förklara behandlingseffekten av ångestdämpande läkemedel. Hjärnavbildningsstudier har visat att kärngruppen amygdala i tinningloben, en central hjärnregion för att lära in och bearbeta rädsloreaktioner, är nära förknippad med problembilden vid social fobi.<sup>4</sup> Farmakologisk forskning på effekten av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), den läkemedelstyp som anses vara förstavalsbehandling vid social fobi, har visat att framgångsrikt behandlingsutfall hänger samman med minskad synapsaktivitet i amygdala.<sup>5</sup> SSRI-preparaten tros förhöja neurotransmissionen av serotonin i hjärnan genom att transportörproteinet för serotonin hämmas. Detta leder till både ett minskat återupptag och en ökad ansamling av serotonin i det extracellulära utrymmet, vilket ökar storleken och varaktigheten av serotoninets påverkan på pre- och postsynaptiska receptorer.<sup>6</sup> Men trots den utbredda användningen av SSRI-preparat är det väl belagt att en stor andel patienter inte lyckas uppnå en tillräckligt god terapeutisk effekt av denna läkemedelsbehandling.<sup>7,8</sup> En uppenbar brist i merparten av de hjärnavbildningsstudier som undersökt verkningsmekanismerna bakom SSRI-behandling är att man inte har studerat de neurofunktionella profiler som är förknippade med utebliven eller otillräcklig terapeutisk respons. Hjärnavbildningsstudier kan ge ökad förståelse för hur neurokemiska förändringar efter SSRI-behandling svarar mot förändrade hjärnaktivitetsmönster och i förlängningen en tillräcklig eller otillräcklig klinisk ångestdämpning.

Även om SSRI-preparat anses vara den farmakologiska förstavalsbehandlingen vid ångestsyndrom och depression har det på senare tid förts en livaktig debatt kring den kliniska effektiviteten och nyttan av dessa läkemedel. Man har då diskuterat hur mycket av deras verkan som kan förklaras av placeboeffekten eller av förväntningar.<sup>9-11</sup> Placeboeffekten kan definieras som en gynnsam behandlingseffekt som uppstår hos patienten trots att behandlingen i sig är verkningslös, då den saknar farmakologiska komponenter som kan inverka på det medicinska tillståndet, varför behandlingseffekten helt kan tillskrivas patientens positiva förväntan. Omdiskuterade resultat från metaanalyser av depressionsbehandling tyder på att SSRI-preparatens relativa effektivitet till anmärkningsvärt hög del kan förklaras av just placeboeffekten samt att den knappa skillnad i förbättring som ofta tillskrivs SSRI egentligen skulle kunna bero på en förhöjd placeboeffekt hos patienter som fått SSRI p.g.a. de biverkningar som läkemedlet medför.<sup>12</sup> Biverkningarna resulterar ofta i att patienterna korrekt gissar att det är SSRI-behandling som de har tilldelats, vilket antas höja förväntanseffekten att bli hjälpt av behandlingen. Termen "aktiv placebo" har införts för att beskriva preparat som ger kännbara fysiologiska effekter eller biverkningar, och därmed påverkar förväntningar, men som saknar specifik verkan för det tillstånd som behandlas. Generellt anses placeboeffekten utgöra ett viktigt inslag inom all medicinsk behandling. Numera har vår kunskap om förväntningars betydelse för fysiologiska processer ökat avsevärt och deras inverkan i medicinska behandlingar har kommit att bli ett forskningsfält i sig.<sup>13</sup> Genom att manipulera förväntningar har det visat sig vara möjligt att driva fram läkandeprocesser och att rentav blockera de faktiska effekterna av aktiv farmakoterapi. T.ex. vad gäller bensodiazepiner har man sett att en "öppen" användning av ångestdämpande diazepam resulterade i signifikant lägre ångestnivå medan en "dold" användning visade sig ineffektiv, vilket antyder att nyttan med diazepam till hög grad kan tillskrivas positiva förväntanseffekter snarare än läkemedlets farmakologiska komponenter.<sup>14</sup> Eller åtminstone att förväntningar är viktiga för att de farmakologiska komponenterna skall kunna verka.<sup>15</sup> Detta är i linje med vad metaanalyser av depressionsbehandling indikerat, där man menat att de farmakoterapier som används vid behandling av depression (inklusive SSRI-preparat) kanske inte är något annat än aktiv placebo.<sup>12</sup> Detta understryker både förväntanseffektens viktiga betydelse för klinisk praxis och behovet av att förstå de verkningsmekanismer i hjärnan som ligger bakom dessa effekter i relation till olika

behandlinger. Trots att den kliniska nyttan med SSRI-preparat har ifrågasatts i den pågående debatten finns det ännu ingen hjärnabbildningsstudie som undersökt hur manipulation av förväntningar kan inverka på behandlingsutfallet inom ramen för en SSRI-behandling.

Randomiserade kontrollerade prövningar har funnit relativt starka placeboeffekter vid behandling av social fobi.<sup>16</sup> Vår forskargrupp har tidigare rapporterat att ångestdämpning, till följd av 8 veckors placebobehandling av social fobi, var förenad med en minskad amygdalaaktivitet enbart hos de patienter som var homozygota för G-allelen av TPH2 G703-T polymorfismen.<sup>17</sup> Detta tyder på att serotonin har en modulerande funktion i placeboinducerad ångestdämpning. Vi har också tidigare funnit den största minskningen av amygdalaaktiviteten hos de patienter som svarat bra på behandling ("responders"), både vad gäller SSRI- och placebobehandling, vilket kan tyda på att patienters förväntningar om förbättring spelar en viktig roll i båda behandlingsmodaliteterna.<sup>18</sup> Med andra ord verkar det troligt att SSRI-preparatets effektivitet inte enbart beror på en specifik farmakodynamisk eller neurofysiologisk verkan utan också på psykologiska faktorer, som positiva förväntanseffekter, vilka traditionellt förknippats med placeboeffekten.

I syfte att närmare klarlägga den roll som förväntanseffekter spelar för behandlingsutfall avser föreliggande forskningsstudie att manipulera förväntansnivåer hos vuxna personer med social fobi inom ramen för en SSRI-behandling samt att utvärdera manipulationens effekter, både när det gäller klinisk effekt och neural påverkan. Genom att undersöka den roll som förväntningar spelar för responsprofilen hos SSRI-läkemedel, de underliggande neurala mekanismerna (aktiveringslandskap och transmissionssystem i hjärnan) och genetiska markörer kan vi börja reda ut vilka specifika faktorer som ligger bakom terapeutisk förbättring och skilja dem från ospecifika faktorer som inte har med symptomförbättring att göra. Sådan kunskap kan ha betydelsefulla konsekvenser inte bara för behandling av social fobi utan även för andra ångestsyndrom och depressionssjukdomar generellt. Kunskapen är viktig för behandlingsteori men även för klinisk praxis.

## Målsättning

Det övergripande syftet med denna forskningsstudie är att undersöka de kliniska och neurala effekterna av olika initiala psykologiska förväntningar inom ramen för en SSRI-behandling vid social fobi, samt att undersöka effekterna av genetiska markörer och specifika farmakodynamiska mekanismer. Mer specifikt syftar studien till att utvärdera de neurofunktionella mekanismerna bakom den terapeutiska responsen av SSRI-behandling och olika förväntningars betydelse för behandlingsutfall och neural aktivitet mätt med funktionell magnetresonanstomografi (fMRI) samt funktioner hos transportörproteinen för serotonin och dopamin mätt med positronemissionstomografi (PET). Vi kommer även att undersöka de hjärnfunktioner som överlappar och åtskiljer responders med normalhöga (positiva) respektive låga (negativa) förväntningar om förbättring. Utifrån tidigare forskning, som ovan beskrivits, förväntar vi oss att högre förväntningar om förbättring efter SSRI-behandling kommer att resultera i ångestdämpning medan låga förväntningar kommer att leda till en brist därav, trots att SSRI-behandlingen är exakt densamma för samtliga deltagare i studien. Genom att undersöka den betydelse som förväntningar har för SSRI-behandlingens effektivitet kommer vi få goda möjligheter att reda ut den roll som psykologiska och farmakodynamiska faktorer spelar för ett framgångsrikt behandlingsutfall. Studiens primära frågeställningar är:

- 1) Kommer SSRI-behandling (escitalopram) med normalhöga (positiva) jämfört med låga (negativa) förväntningar om förbättring resultera i olika kliniska utfall? Kan låg (negativ) förväntan om förbättring utradera den ångestdämpande effekten av SSRI?
- 2) Vilka är hjärnmekanismerna bakom effektiv och ineffektiv SSRI-behandling som givits med normalhöga (positiva) respektive låga (negativa) förväntningar om förbättring? Med hjärnmekanismerna avses neurala aktiveringar mätt med magnetkamera (fMRI), samt tillgängligheten av serotonin- och dopamintransportörer mätt med PET.

3) Hur mycket av den terapeutiska effekten som observeras hos SSRI-responders kan förklaras av en positiv förväntanseffekt?

4) Hur utövar monoaminerga genvarianter sin påverkan på det kliniskt (beteendemässiga) respektive neurala behandlingsutfallet?

## Tidsplan

Undersökningarna i studien beräknas kunna påbörjas så snart vederbörliga tillstånd erhållits. Studien är redan godkänd av regionala etikprövningsnämnden i Uppsala (2013-05-29, dnr 2013/184). Planerad behandlingsstart är mars 2014. Studien kommer att pågå under hela 2014 och planeras att avslutas under våren 2015.

## Prövningstyp

Studien är en randomiserad kontrollerad prövning. Försökspersoner med social fobi kommer att randomiseras till 9 veckors behandling med escitalopram i kombination med antingen normalhög eller låg förväntan om terapeutisk förbättring.

## Studiepopulation och rekrytering

Den generella studielogistiken kommer vara väsentligen densamma som i en nyligen avslutad PET-/fMRI-studie av SSRI-behandling vid social fobi (se LMV Dnr 151:2011/958; Eu-nr 2010-023007-10). Totalt kommer 48 personer med social fobi att rekryteras som deltagare, varav 24 kvinnor och 24 män. Försökspersonerna kommer att randomiseras, stratifierat på kön, till antingen behandlingsgruppen SSRI+normalhög förväntan, eller till behandlingsgruppen SSRI+låg förväntan.

### Inklusionskriterier:

1. Social fobi, enligt DSM-IV,<sup>19</sup> måste vara den huvudsakliga diagnosen efter bedömning med en strukturerad klinisk intervju för DSM-syndrom (SCID).<sup>20</sup>
2. I övrigt somatiskt frisk
3. Ålder 18-65 år
4. Försökspersonens eget samtycke till deltagande i hjärnavbildningsprovokationsstudie

### Exklusionskriterier:

1. Behandling för social fobi inom tre månader före studiens start
2. Allvarlig psykiatrisk problematik (t.ex. psykos, depression, bipolaritet)
3. Suicidrisk
4. Kronisk användning av sådan medicin som kan påverka resultaten (t.ex. antidepressiva eller ångstdämpande läkemedel, betablockerare, vissa sömnmedel och hälsokostpreparat som Johannesört)
5. Missbruk och/eller beroende av alkohol eller narkotika
6. Graviditet eller planerad graviditet under studieperioden
7. Inträtt klimakteriet
8. Tidigare genomgången PET-undersökning (gäller för datainsamling B i flödesschemat)
9. Faktorer som talar emot MRI-undersökning (t.ex. implantat eller andra metallföremål i kroppen, samt operation i huvud eller hjärta)
10. Kontraindikation för behandling med Ciprex föreligger
11. Kranskärlsjukdom, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller uttalad hjärtinsufficiens

## Rekrytering och samtycke till deltagande

Försökspersonerna kommer att rekryteras via annonser i media och institutioner. Personer som uppfyller ovanstående inklusionskriterier och ej något exklusionskriterium kommer att tillfrågas om deltagande i studien.

Information om studien ges inför och vid det första screeningbesöket samt på projektets hemsida. Samtycke till deltagande i studien inhämtas vid det första besöket. Presumptiva försökspersoner har därigenom möjlighet att i lugn och ro läsa information om studien och slutligt bestämma sig för deltagande.

För samtliga försökspersoner som deltar i studien kommer en CRF att upprättas.

## Representativitet

Den studiepopulation som rekryteras kommer att utgöras av personer som angivit intresse för deltagande i en forskningsstudie. Rekryteringen via annonser kommer sannolikt leda till rekrytering av mestadels personer från Uppsala med omnejd. Dessa rekryteringsprinciper bör emellertid inte leda till särskilda begränsningar i generaliseringsgrad.

## Etiska överväganden

Studien har godkänts av regionala etikprövningsnämnden i Uppsala (dnr 2013/184). Försökspersonerna deltar frivilligt i studien. Förfarandet med en s.k. ”cover story” för behandlingsgruppen SSRI+låg förväntan medför särskilda överväganden (diskuteras nedan). Inledningsvis har följande etiska risker identifierats:

Att befinna sig i en magnetkamera kan uppfattas som rörlighetsbegränsande, men innebär knappast någon risk. Bilderna som visas i samband med fMRI-undersökningarna orsakar, även om de är emotionsinnehållande, endast ett begränsat obehag. Obehag vid förberedelse och genomförande av ett kort muntligt anförande, i samband med fMRI-undersökningen, är en del av problematiken vid social fobi och därmed ett av undersökningens och behandlingens fokus. Detta kortvariga obehag skall dock vägas mot möjligheten att uppnå långsiktiga förbättringar av den behandling som ingår i studien.

PET innebär att en liten mängd radioaktiv spårsubstans injiceras, vilket innebär att försökspersonen utsätts för joniserande strålning. Det finns ett samband mellan joniserande strålning och risk för skada. De radioaktiva isotoper som används sönderfaller dock snabbt och har till övervägande del försvunnit ur kroppen ca 2 timmar efter avslutad undersökning. Den injicerade dosen granskas innan studien av en strålskyddskommitté. Vår föregående PET-behandlingsstudie av social fobi, som nyligen har avslutats (LMV Dnr 151:2011/958; Eu-nr 2010-023007-10) använde samma spårämnen som nu är aktuella.

Risken med att frivilligt lämna ett blodprov (10 ml) och salivprov bedöms som liten. Att lämna ett blod- och salivprov för analys av generna kan uppfattas som integritetskränkande och därför betonas att inga personer eller individuella värden kommer att vara möjliga att identifiera. Det biologiska materialet omgärdas av nödvändig sekretess. Proverna är kodade och deltagarna informeras om att alla som arbetar med proverna måste hålla forskningsuppgifter och resultat hemliga. Försökspersonerna får information om att resultatet av analyserna inte utlämnas till någon annan part, inklusive familj, läkare, försäkringsbolag eller arbetsgivare, om inte detta krävs med laglig grund. Information ges även om att de genetiska resultaten endast är till för forskning och inte används i något annat syfte.

Strukturella kliniska intervjuer och ifyllande av självrapporteringsformulär kan knappast uppfattas som obehagliga, men tar naturligtvis en viss tid att genomföra.

En annan risk är att försökspersoner med behov av specialiserade medicinska utredningar kan komma att inkluderas. Vid minsta misstanke om oklar problematik kommer försökspersonerna att uppmanas att söka läkare. Vi kommer också att informera om att projektet inte lämpar sig om man t.ex. lider av djup depression eller har suicidtankar. De individer som exkluderas från studien kan komma att uppfatta detta negativt. Samtliga som exkluderas kommer därför att få en rekommendation om hur och var de kan söka vård, samt i de fall det bedöms som lämpligt, få rekommendationer om relevant självhjälpslitteratur.



När det gäller läkemedelsbehandlingen kommer försökspersonerna att informeras om försiktighetsåtgärder och de vanligaste biverkningarna av SSRI-preparatet (escitalopram). Dessa är enligt FASS bl.a. illamående, påverkad aptit, påverkad sexuell lust eller förmåga, nästappa, viktökning, svettning, tremor, yrsel, muskelvärk, diarré eller förstoppning. SSRI-preparatet tolereras dock i allmänhet väl och det är inte säkert att personen alls upplever biverkningar.

Beträffande läkemedelsbehandlingen ges, som tidigare beskrivits, inkorrekt information till försökspersonerna om att de utifrån randomiserad fördelning till behandlingsgrupp kan komma att erhålla behandling med "aktiv placebo" bestående av en NK1-antagonist, samt att de före behandlingsstart kommer få vetskap om vilken av grupperna de har fördelats till. Ingen "aktiv placebo" kommer dock att ges då samtliga försökspersoner, oavsett behandlingsgrupp, kommer att erhålla SSRI-preparatet, även om endast den ena gruppen får veta detta på förhand. Vi är medvetna om att studien kan medföra ett etiskt dilemma då personen ges inkorrekt information under den initiala behandlingsperioden. Risken med att fingerad information används bedöms dock som liten. Detta eftersom samtliga erhåller medicinering med SSRI, som utgör bästa befintliga farmakoterapi vid social fobi, samt att deltagande i studien förutsätter att man är införstådd och gett samtycke till att SSRI-preparat kan komma att ges. Studieläkemedlet, escitalopram, är godkänt vid indikationen social fobi och har givits den högsta evidensstyrkan vid granskning av Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU. Därutöver kommer samtliga försökspersoner, direkt efter SSRI-behandlingens eftermätning (9 veckor), att erbjudas en dokumenterat effektiv KBT-behandling, helt utan kostnad, vilket torde minska risken för obehag eller integritetsintrång ytterligare. Därtill erbjuds försökspersonerna även möjlighet till fortsatt behandling hos projektpsykiatern.

Under behandlingsperioden föreligger inget behov att avblinda studien avseende behandlingstilldelning, t.ex. vid allvarliga biverkning, eftersom alla deltagare får samma behandling. Samtliga försökspersoner i båda grupperna kommer att individuellt informeras om studiens reella syfte och dess frågeställningar (debriefing) men först efter att läkemedelsbehandlingen avslutats och eftermätningarna genomförts i sin helhet, för att inte hota studiens integritet. Varje försöksperson kommer vid informationstillfället att beredas möjligheten att få ställa frågor och få studiens syfte tydliggjort. Samtliga kommer också att, vid behov, ges möjlighet att vid ett senare tillfälle ställa frågor till forskargruppen per e-post och/eller telefon. Likaså kommer samtliga att informeras om att de när som helst under eller efter studien kan avbryta sitt deltagande och att få sina data förstörda. Samtliga forskningsetiska principer som utfärdats av det amerikanska psykologförbundet (American Psychological Association, APA) och humanistisk-samhällsvetenskapliga forskningsrådet har noggrant beaktats avseende kraven på konfidentialitet, frivillighet, informerat samtycke, ingen kommersiell användning av insamlade data, att informationssamtal (debriefing) hålls med samtliga deltagare, bedrägeri (deception) samt ingen fysisk skada. Vi anser att samtliga dessa principer har efterföljts genom vår design och att risken för obehag eller andra oegentligheter har minimerats. Givet att studien primärt syftar till att undersöka betydelsen av försökspersonernas förväntningar och hur dessa inverkar på det kliniska såväl som neurala behandling utfallet anses den fingerade information som ingår i studiens "cover story" helt nödvändig. Den är central för att kunna utreda i vilken grad SSRI-effekten drivs av initiala förväntningar, vilket är en mycket angelägen och hittills obesvarad vetenskaplig fråga.

## Blindning

Eftersom studieupplägget innebär manipulation av deltagarnas förväntningar frångås delvis en traditionell farmaceutisk dubbel-blind design där även projektets personal inte känner till frågeställning eller behandlingstilldelning. För att minimera risken för reaktivitet eller att projektpersonalens förväntningar påverkar utfall kommer följande att tillämpas. 1. Hjärnabbildning med fMRI och PET samt initial klinikerbedömning genomförs innan behandlingstilldelning. 2. Projektet har personal som genomför screeningintervju, svarar för inbokningar och sköter praktisk kontakt med deltagarna som är blindade (informeras ej om huvudfrågeställning). 3. Den personal som genomför fMRI/PET och sköter kontakter med deltagarna kommer inte att ha tillgång till randomiseringslistan och vet följaktligen inte vilken grupp (escitalopram eller aktiv placebo)

deltagaren tillhör. 4. Skattningar på det primära utfallsmåttet LSAS och även sekundära kliniska utfallsmått i studien genomförs online, från deltagarens egna dator i hemmet, för att förhindra att reaktivitet från studiepersonalen påverkar. Online versionen av LSAS (LSAS-SR) kommer således att räknas som primärt mått. Skattningarna på detta kommer att jämföras med LSAS som klinikeradministrerat mått för att utvärdera ev. reaktivitet.

## Patientantal och powerberäkning

Deltagarantalet kommer att vara 48 försökspersoner som fördelas till behandling med SSRI+normalhög förväntan eller till SSRI+låg förväntan. I varje behandlingsgrupp ingår 12 kvinnor och 12 män. Projektet kommer dock inte att ha resurser att genomföra PET-undersökningar på studiens samtliga försökspersoner, utan dessa undersökningar genomförs på hälften. Deltagarna som genomgår PET väljs ut genom att från randomiseringslistan slumpa 12 personer (6 kvinnor/män från vardera behandlingsarm) från vårens datainsamling och 12 personer från höstens datainsamling.

Deltagarantalet är detsamma som i vår nyligen avslutade studie (LMV Dnr 151:2011/958; Eu-nr 2010-023007-10) och motiveras av rekommendationer i publicerade poweranalyser inom funktionell hjärnabbildning samt våra tidigare genomförda studier där vi funnit gruppskillnader på såväl beteendedata och hjärndata samt signifikanta korrelationer dem emellan. Tidigare undersökningar ger vid handen att studier med funktionell hjärnabbildningsmetodik innebär att den statistiska poweren ökar när undersökningsdeltagare adderas upp till 12 personer i varje undersökningsgrupp, men att den statistiska styrkan i normalfallet sedan knappast ökas. Att vi vill inkludera ett större antal försökspersoner, främst när det gäller fMRI-data, beror på att vi i tillägg vill kunna påvisa skillnader mellan genetiska subgrupper.

## Tidigare medicinering

Kroniskt användande av medicin som kan påverka resultaten utgör ett exklusionskriterium. Det gäller t.ex. antidepressiva eller ångstdämpande läkemedel, betablockerare, vissa sömnmedel och hälsokostpreparat som Johannesört. I övrigt kommer ingen förändring att göras av försökspersonernas ordinarie behandling.

## Studiemedicin – dos och administreringsätt

### Läkemedel

Försökspersonerna kommer att randomiseras till nio veckors behandling med antingen escitalopram förknippad med normalhög (positiv) förväntan eller escitalopram förknippad med låg (negativ) förväntan. Motivering för val av administreringsätt, dos och dosintervall baseras på vanlig dosering enligt FASS för Cipralex. Det motsvarar 10 mg under den första veckan och 20 mg under resten av behandlingsperioden. Doserna kommer att paketeras på så sätt att försökspersonerna tar en kapsel om dagen.

Escitalopram erhålls från APL (Apotek Produktion och Laboratorier AB), Prismavägen 2, 141 75, Stockholm ([www.apl.se](http://www.apl.se)). För gruppen escitalopram+positiv förväntan kommer öppet märkta piller användas, dvs. förpackningarna förses med texten "Escitalopram". Vad gäller gruppen escitalopram+negativ förväntan kommer läkemedlet att inkapslas och förpackningen förses med texten "Escitalopram/aktiv placebo". En detaljerad tilläggsinformation om inkapsling och kapslarnas innehåll och märkning kommer att inlämnas när APL genomfört och avslutat sina initiala tester och farmaceutisk dokumentation (planerad till hösten 2013).

Escitalopram+positiv förväntan: (exakt farmaceutisk dokumentation tillhandahålls av APL)

Innehåll: Escitalopram (som oxalatsalt), 10 resp. 20 mg, Mikrokrystallin cellulosa, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Talk, Kroskarmellosnatrium, Magnesiumstearat, Hypromellos, Makrogol 400, Titandioxid (E 171).

ATC-kod: N06AB10

Tillverkare: Lundbeck

Leverans: APL, Stockholm

Dosering: En tablett dagligen under nio veckor innehållande 10 mg escitalopram under den första veckan och 20 mg under resten av behandlingsperioden. APL levererar dessutom två veckors extra supply eftersom sista dos måste passa in med PET-/fMRI-eftermätningstiderna, vilka kan variera något. Det läkemedel som blir över från dessa två extra veckor kommer att användas för successiv nedtrappning för att undvika abrupt utsättning.

Escitalopram+negativ förväntan: (exakt farmaceutisk dokumentation tillhandahålls av APL)

Innehåll: Escitalopram (som oxalatsalt), 10 resp. 20 mg, Mikrokristallin cellulosa, Kolloidal vattenfri kiseldioxid, Talk, Kroskarmellosnatrium, Magnesiumstearat, Hypromellos, Makrogol 400, Titandioxid (E 171).

ATC-kod: N06AB10

Tillverkare: Lundbeck

Inkapsling och leverans: APL, Stockholm

Dosering: En kapsel dagligen under nio veckor innehållande 10 mg escitalopram under den första veckan och 20 mg under resten av behandlingsperioden. APL levererar dessutom två veckors extra supply eftersom sista dos måste passa in med PET-/fMRI-eftermätningstiderna, vilka kan variera något.

### **Övrig tillåten behandling**

Förutom de exklusionskriterier som rör behandling och som kan påverka resultaten av hjärnabbildningen finns inga restriktioner för vilka läkemedel försökspersonerna får använda under studien.

### **Icke-prövningsläkemedel**

Säkerhetsdokumentation för PET-liganderna 11C-DASB och 11C-PE2I bifogas protokollet. Dessa har tidigare använts i människor i ett stort antal studier, inklusive i vår nyligen genomförda behandlingsstudie (LMV Dnr 151:2011/958; Eu-nr 2010-023007-10).

## **Patientkod, patientidentifikationslistor och randomisering**

Vid inklusion i studien kommer varje försöksperson att tilldelas en unik patientkod. Patientidentifikationslistor kommer att föras av sponsor och förvaras i anslutning till försökspersonernas övriga handlingar (CRF).

### **Randomisering**

Fördelning av försökspersonerna till de två behandlingsgrupperna genomförs genom randomisering stratifierat utifrån kön. Randomiseringsförfarandet kommer att utarbetas av APL, Stockholm. Randomiseringslistan kommer att behållas av sjukhusapoteket vid Akademiska sjukhuset, som av APL får förseglade kuvert där randomiseringskoden för varje försöksperson är registrerad. Kuverten kommer endast brytas vid allvarliga biverkningar under studien. Datum och skäl för att bryta randomiseringskoden för en enskild försöksperson kommer att registreras.

## **Patientdata**

Data registreras och handhas enligt GCP-standard. Varje försöksperson erhåller efter inklusion en patientkod som därefter används för registrering av data och vid utlämning av läkemedel. Patientkoden har till syfte att skydda försökspersonens anonymitet. Samtliga data (labbprover, fysiska fynd, resultat av frågeformulär, skattningsskalor) registreras eller sparas i ett patientformulär (CRF) som märks med

försökspersonens kod. Sponsor handhar patientidentifikationslistor och försökspersonernas CRF förvaras inlåsta i sponsors labb fram till studien avslutats. Efter studien avslutats kommer data att förvaras i 15 år.

### **Paketering och märkning**

För märkning på varje förpackning - se farmaceutisk dokumentation från APL. Etiketterna kommer att indikera "För klinisk prövning", EudraCT-nummer samt antalet kapslar/tabletter. Vidare framgår administrationsdag (1-7, 8-63 eller extrasupply dag 64-77). Randomiseringsnummer, ansvarig provare, sponsor och doseringsanvisningar framgår, liksom satsnummer, utgångsdatum och tillverkare. För behandlingsgruppen escitalopram+positiv förväntan kommer öppet märkt escitalopram att ges. För gruppen escitalopram+negativ förväntan kommer förpackningarna med inkapslat läkemedel att märkas med Escitalopram 20 mg/Aktiv placebo (10 mg första veckan).

### **Utlämnande av läkemedel**

Läkemedel utlämnas till ansvarig psykiater från sjukhusapoteket. Ansvarig psykiater bokför att läkemedel är mottaget och att det överensstämmer med deltagarantal. Läkemedel för första veckans behandling lämnas ut till försökspersonerna av ansvarig psykiater vid besöket inför studiestart. Vid återbesök efter en vecka lämnas läkemedel för den återstående behandlingsperioden (8 veckor + 2 veckors extrasupply) ut.

### **Förvaring**

Studiepreparat kommer att förvaras i låsta skåp, skyddade från ljus, värme och fuktighet.

### **Metoder för effektregistrering**

Alla presumtiva försökspersoner kommer inledningsvis att få besvara strukturerade kliniska intervjuer, screeningformulär samt genomgå en hälsoundersökning (fysisk hälsa). Personen besvarar då först självrapporteringsformulären Social Phobia Screening Questionnaire (SPSQ)<sup>21</sup> och Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS-S).<sup>22</sup> Personerna ska uppfylla kriterierna för social fobi enligt det internationella klassifikationssystemet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). Detta fastställs initialt av SPSQ-formuläret som visats ha god sensitivitet och specificitet vid jämförelser med strukturerade diagnostiska intervjuer. I tillägg görs senare en intervju där frågor utifrån Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) angående social fobi går igenom. Försökspersonerna genomgår också en läkarkontroll efter en veckas genomförd behandling.

Serotoninåtertransport liksom dopaminåtertransport kommer att studeras med hjälp av positronemissionstomografi (PET) vid PET-centrum, Uppsala universitet (f.d. Uppsala Imanet AB). Hälften av studiens försökspersoner kommer att genomgå två PET-undersökningar, som genomförs både före och efter behandling. Försökspersonerna får ligga i PET-scannern under cirka 1 timme för vardera undersökning för att ackumulerad spårämnesbindning ska vara representativ för bindning till serotonin- respektive dopamintransportören. För serotoninåtertransport används spårämnet 11C-DASB och för dopaminåtertransport används 11C-PE2I.

Vid ett separat tillfälle kommer försökspersonerna att inbjudas till MR-avdelningen på Akademiska sjukhuset. Vid detta tillfälle genomgår de fyra delundersökningar i MR-scannern. Undersökningarna genomförs i samarbete med professor Elna-Marie Larsson. Det görs en anatomisk avbildning av hjärnans struktur samt funktionella undersökningar där försökspersonerna får titta på emotionsrelevanta bilder. Försökspersonerna kommer också att undersökas när de förbereder ett muntligt anförande, själva genomförandet av talet sker dock av tekniska skäl utan att hjärnaktiviteten mäts. Aktiviteten under förberedelseuppgiften jämförs mot ett vilotillstånd. Därutöver ingår en kognitiv betingelse där försökspersonerna skall lösa uppmärksamhetskrävande uppgifter som

presenteras på en datorskärm. Utvärderingen av blood-oxygen-level-dependent-signalen (BOLD-signalen) görs med en 3.0 Tesla scanner. Undersökningstiden i MR-scannern beräknas till ca 1 timme och 15 minuter.

Statistiska analyser av hjärnabbildningsdata görs huvudsakligen med Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8)).

Alla försökspersoner kommer att tillfrågas om de är villiga att lämna ett frivilligt blodprov (10 ml) eller salivprov för genotypbestämning. Genanalyser kommer att genomföras av professor Elias Eriksson, Inst. för farmakologi, Göteborgs universitet, som också sparar proverna i biobanken vid Sahlgrenska akademien. Efter behandling tas också ett blodprov för bestämning av läkemedelskoncentration/farmakokinetisk information, vilket utförs i samarbete med Dr Margareta Reis, Inst. för medicin och hälsa, Linköpings universitet (endast analys, prover sparas ej).

Ovanstående mätningar av hjärnfunktioner genomförs före och efter SSRI-behandling.

Före och efter behandlingen fyller försökspersonerna i självrapporteringsformulär som, utöver SPSQ och MADRS-S, består av: Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS),<sup>23</sup> Social Interaction Anxiety Scale (SIAS),<sup>24</sup> Social Phobia Scale (SPS),<sup>24</sup> Beck Anxiety Inventory (BAI),<sup>25</sup> och Quality of Life Inventory (QOLI).<sup>26</sup> Före behandlingen fyller försökspersonerna även i Karolinska Scale of Personality (KSP),<sup>27</sup> personlighetsformuläret NEO-PI,<sup>28,29</sup> samt Spielbergers skala för trait- respektive state-relaterad ångest (STAI-T och STAI-S).<sup>30</sup> Samtliga dessa formulär är internationellt etablerade och har visats ha goda psykometriska egenskaper.

Eftermätningar görs i samband med den sista hjärnabbildningssessionen efter 9 veckors SSRI-behandling, och självrapporteringsformulären återadministreras efter KBT-behandlingen som efterföljer SSRI-perioden. Uppföljningsmätningar med hjälp av självrapporteringsformulär görs 12 månader efter avslutad KBT behandling. Det sistnämnda görs för att utvärdera mer långsiktiga behandlingseffekter samt för att kunna jämföra dessa med de kortsiktiga effekterna. För-, efter-, samt uppföljningsmätningar kommer att göras med samma etablerade internationella formulär (se ovan). Vid eftermätningen får dessutom försökspersonerna träffa ansvarig psykiater igen och en bedömning av klinisk förbättring kommer då att genomföras enligt den s.k. CGI-I-skalan (Clinical Global Impression - Improvement).<sup>31</sup> Försökspersonerna har möjlighet att diskutera med psykiatern angående ev. fortsatt läkemedelsbehandling när projektet har avslutats.

Det primära utfallsmåttet för behandlingseffekt är LSAS onlineversion (även kallad LSAS-SR). Övriga självrapporterings- och klinikeradministrerade mått är sekundära. Genotyper och läkemedelskoncentrationer studeras även som sekundära mått.

### **Följsamhet till behandling**

Behandlingsföljsamhet utvärderas genom kontrollfrågor vid eftermätningens besök, räkning av tabletter i samband med att personen lämnar tillbaka ev. överblivet läkemedel samt genom farmakokinetisk analys av läkemedelskoncentration vid avslutande fMRI-undersökning (blodprov).

## **Metoder för säkerhetsregistrering**

### **Registrering och rapportering av misstänkta läkemedelsbiverkningar**

Biverkningar definieras som alla skadliga och oavsedda reaktioner eller händelser som en försöksperson kan erfara under en klinisk prövning, vare sig dessa är direkt relaterade till försökläkemedlet eller ej. Alla biverkningar av behandlingen som rapporteras spontant eller observeras av ansvarig prövare/psykiater eller övrig personal i projektet kommer att rapporteras på speciellt formulär. Graden av symptom kommer att skattas enligt följande skala:

*Mild*                      *Upplevt obehag som ej leder till avbrott i normala dagliga aktiviteter.*

*Moderat Tillräckligt obehag för att minska eller påverka normal daglig aktivitet.*  
*Svår Oförmåga att arbeta eller genomföra normala dagliga aktiviteter.*

För varje biverkan görs en bedömning om dess relation till studieläkemedlet (säker, trolig, möjlig, okänd, ingen) av ansvarig prövare. Eventuella åtgärder i samband med biverkan registreras också. Biverkan som är potentiellt fatal, livshotande, handikappande, eller som leder till hospitalisering, kommer att beskrivas som allvarlig biverkan.

Misstänkta allvarliga oväntade biverkningar kommer senast inom 15 dagar efter det att de kommit till sponsors kännedom att rapporteras till Läkemedelsverket. Biverkan som är fatal eller livshotande rapporteras snarast möjligt och senast inom 7 dagar, följt av relevant uppföljande information senast inom ytterligare 8 dagar. Det är sponsors ansvar att rapporteringen sker.

Sponsor kommer årligen att göra en sammanställning av alla misstänkta allvarliga oönskade reaktioner och utifrån dessa göra en säkerhetsanalys. Denna rapport kommer att tillsändas Läkemedelsverket och etikprövningsnämnd.

### **Uppföljning av biverkningar**

Efter biverkan kommer försökspersonen att följas till dess att symptom försvinner.

### **Avbrytande av studien**

Försökspersonerna har rätt att när som helst avsluta sitt deltagande i studien. Skäl för avbrytande av studien kommer att registreras liksom tidpunkten för avbrytandet.

Om ett medicinskt tillstånd utvecklas som bedöms kunna utgöra en risk för försökspersonen och där samband med studieläkemedlet inte kan uteslutas måste ansvarig psykiater tillse att försökspersonen avbryter studien. Skäl till avbrytande av denna anledning kommer också att registreras.

Om en försöksperson inte kommer på återbesök måste anledning till detta så långt möjligt efterhöras. Den information som ges av försökspersonen kommer att registreras i hans/hennes CRF.

Försökspersoner som avbryter studien, efter randomisering, kommer ej att ersättas med nya försökspersoner.

### **Uppföljning av försökspersoner som lämnar studien**

Försökspersoner som lämnar studien kommer att följas upp angående orsaken till avslutandet. Om försökspersonen avslutar studien på grund av en oönskad händelse eller reaktion kommer han/hon att följas till dess att denna går tillbaka eller kan bedömas. I enlighet med intention-to-treat” principer kommer personer som avbryter behandlingen i förtid att tillfrågas om att delta i den efterkommande utvärderingen av behandlingsresultatet, med sista mät punkt vid uppföljningen 12 månader efter den avslutande KBT-perioden.

### **Patientinformation och inhämtande av samtycke att delta**

Information till försökspersoner bifogas. Information till försökspersoner ges i flera steg. Inledande information om studien ges på projektets hemsida. Information ges också muntligt och skriftligt inför och vid det första screeningbesöket. I samband med det första läkarbesöket inhämtas informerat samtycke. Samtycke till deltagande i studien dokumenteras i försökspersonens patientjournal.

### **Monitorering av prövningen**

Studien har en begränsad budget och saknar sponsring från läkemedelsföretag. Monitorering kommer att göras av ssk Ingrid Lindquist som har adekvat GCP-utbildning, gedigen erfarenhet, och är f.n. anställd som monitor vid företaget Crown. Lindquist är även deltidsanställd vid Dr. Wahlstedts

mottagning i Uppsala för att bistå vid kliniska provningar. Hon kommer i övrigt inte att vara involverad i den aktuella provningen, dvs. hon är inte involverad i försökspersonernas behandling eller i andra delar av studiens genomförande.

Monitor kommer fortlöpande att utföra sedvanliga kontroller, som att kontrollera att försökspersonerna finns, att informerat samtycke undertecknats innan studiespecifik åtgärd genomförts och att studiens huvudparametrar och säkerhetsrapportering hanteras korrekt. Monitor kommer också att kontrollera att provningens protokoll följs och att verifiera att grundläggande handlingar är kompletta enligt god klinisk sed. Vidare kommer monitor att kontrollera att CRF, Case Report Forms, överensstämmer med protokoll och källdata. När det gäller källdata som står i patientjournalen kommer journalföringen att inkludera provningens namn, randomiseringsnummer, datum för informerat samtycke, uppgift om inklusions-/exklusionskriterier, uppgifter om diagnos, intag av provningsläkemedel, datum för avslutande eller ev. avbrytande av studien. Monitor kommer också att kontrollera att information, och vid behov utbildning, givits till berörd personal i studien. Försökspersonerna kommer att behöva ge skriftligt samtycke till kvalitetsgranskningen.

## **Omhändertagande efter provningens slut**

I samband med läkemedelsbehandlingens slut efter 9 veckor, träffar försökspersonen ansvarig provare/psykiater för ett avslutande samtal där fortsatt behandling diskuteras. Denna diskussion utgår ifrån försökspersonernas önskemål. Dr. Wahlstedt har möjlighet att erbjuda fortsatt läkemedelsbehandling och kan ge andra behandlingsrekommendationer. Samtliga försökspersoner, oavsett behandlingsgrupp, kommer även att erbjudas möjlighet till en dokumenterat effektiv behandling med Internetadministrerad kognitiv beteendeterapi (KBT) som pågår under max 9 veckor efter den initiala SSRI-behandlingsperioden. Deltagarna kan på eget bevåg påbörja annan behandling under KBT-perioden och likaså tills provningen avslutats helt efter 12 månaders uppföljning. Den kliniska utvärderingen då kommer att inkludera frågor om ev. annan behandling.

## **Eventuellt förtida avslutande av studien**

Sponsor kan avsluta studien vid någon tidpunkt om något av följande inträffar:

- Om säkerheten för något av preparaten kan ifrågasättas
- Svårigheter att rekrytera försökspersoner
- Bristfällig följsamhet till protokoll
- Felaktiga eller inkompleta data
- Osäkra eller oetiska förfaranden
- Administrativa beslut

Om en redan påbörjad provning skulle avslutas i förtid kommer sponsor att meddela detta senast inom 15 dagar till Läkemedelsverket och berörd etikprovningensnämnd, samt ange skälen till detta och de av säkerhetsskäl nödvändiga uppföljningsåtgärder som vidtagits.

## **Provningens avslutande**

Provningen definieras som helt avslutad när den sista uppföljningen 12 månader efter den avslutande behandlingen med KBT har genomförts.

## **Försäkringar och ekonomiska ersättningar**

Försökspersonerna erhåller 2500 kr i ersättning för sitt deltagande. För de 24 försökspersoner som enbart genomgår datainsamlingsomgång A, där PET inte ingår, kommer ersättningen att vara 1500 kr. Dessutom utgår ersättning för ev. förlorad arbetsinkomst samt resor (billigaste färdmedel) för personer som bor utanför Uppsala. Ingen kostnad utgår för läkemedel eller KBT-behandling.

## **Information av annan berörd personal**

Inför studiens start kommer vi att ha ett uppstartsmöte för deltagande aktörer under en dag i Uppsala. Vid detta möte kommer även personal från sjukhusapoteket erbjudas att medverka. Särskild vikt kommer att läggas vid information kring randomiseringsproceduren och handhavande av biverkningar och andra säkerhetsaspekter. Information som kan hota studiens integritet lämnas inte ut. De som inte kan närvara vid detta tillfälle kommer att kontaktas personligen för avstämning av studierelaterad information.

## Fördelning av ansvar

Sponsor för studien är professor Tomas Furmark.

Koordinerande prövare för studien är professor Tomas Furmark.

Ansvarig prövare (och psykiater) är Dr. Kurt Wahlstedt. Ansvarig psykiater handhar, utlämnar och återtar studieläkemedel.

PET- och MRI-undersökningar sker på respektive avdelning på Akademiska sjukhuset, Uppsala. Blod- eller salivprov samlas in i samband med PET-/MRI-undersökning.

Genanalyser utförs av professor Elias Eriksson vid Inst. för farmakologi, Göteborgs universitet.

Analys av läkemedelskoncentration efter avslutad behandling utförs av Dr. Margareta Reis, Inst. för medicin och hälsa, Linköpings universitet.

Dokument för delegering av ansvar under studiens gång kommer att finnas upprättat.

## Dataanalys

### Handhavande av data

Källdata kommer att sparas enligt arkivlagen. Datauppgifter kommer att föras in i statistikprogram för fortsatt analys. Data kommer att vara avkodade vid handhavandet och kommer att behandlas konfidentiellt och aidentifierat.

### Statistisk analys

Eftersom detta kommer att vara en forskningsstudie som undersöker relationen mellan förändrade hjärnfunktioner och beteende (social ångest), där flera responsdomäner ingår, kan inte en enda primär effektvariabel anges. De primära måtten när det gäller hjärnfunktioner är BOLD-signal mätt med fMRI (dock under flera betingelser), liksom bindningspotentialer för serotonin- och dopamintransportörer mätta med PET. När det gäller symptomförändring kommer LSAS att vara ett primärt mått i enlighet med internationella studier. Även STAI-S är viktigt då det är tydligare knutet till upplevd ångest under hjärnavbildningsmomenten. Övriga mått är att betrakta som sekundära men som ändå är angelägna, inte minst för att kunna relatera resultaten till tidigare studier som vi och andra forskargrupper har gjort.

Statistiska analyser kommer att genomföras med hänsyn taget till kön (kovariat). Hjärndata analyseras med programvaran Statistical Parametric Mapping (SPM8; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8)) och voxelbaserad statistik där hänsyn tas till multipla jämförelser, dvs. korrigerade signifikansnivåer rapporteras. Korrelationer mellan förändringsvärden (beteendedata och hjärndata) kommer också att genomföras.

Analys av beteendedata utförs huvudsakligen med SPSS (IBM Corporation, Somers, NY) där behandlingseffekter utvärderas med ANOVA-modeller, alternativt ANCOVA i den händelse gruppskillnader föreligger innan behandlingsstart. Bortfallet ersätts inte men effekten enligt "intention-to-treat" respektive "completer"-analyser kommer att jämföras. Bortfallet har i våra tidigare PET-studier på social fobi varit mycket litet. Därtill kommer icke-parametriska test, som chi-två-test, att användas för kategorivariabler. I samtliga fall kommer vi använda ett Bonferroni-förfarande för att korrigera för multipla jämförelser och därmed minska risken för falskt positiva resultat.

Nivån för säkerställd skillnad är  $p < .05$ . Det gäller således för det primära utfallsmåttet LSAS. För sekundära beteendemått avser vi göra analyser familjevis för symptomspecifika socialfobi skalor respektive övriga skalor för t.ex. depressionsnivå, allmän ångestnivå och livskvalitet och avser då



använda Bonferronikorrektion för multipla jämförelser. För hjärndata (PET och fMRI) gäller också  $p < .05$  nivå med FWE (family-wise error rate) korrektion för multipla jämförelser.

### **Selektion av försökspersoner för statistisk analys**

Alla försökspersoner som deltagit i åtminstone en PET-/fMRI-undersökning kommer att inkluderas i den statistiska analysen.

### **Policy för rapportering**

Resultat av studien kommer att publiceras i refereegranskad tidskrift. Inom 90 dagar efter provningens avslut kommer sponsor att meddela Läkemedelsverket samt etikprövningsnämnden i Uppsala att provningen avslutats på samtliga provningsställen. Efter provningens avslutande kommer en sammanfattande slutrapport att inlämnas till Läkemedelsverket senast 12 månader efter att provningen avslutats. Därutöver insänds årligen biverknings-sammanställning / säkerhetsrapport (enligt ovan). Rapportering till Läkemedelsverket kommer att skrivas på EU-gemensamt formulär, som inskickas elektroniskt.

### **Rapport av deviering från ursprungligt studieprotokoll**

Deviering från ursprungligt studieprotokoll kommer att rapporteras på blankett avsedd för ändamålet.

### **Arkivering av provningsmaterial**

Alla källdata kommer att arkiveras i vårt forskningslabb under 15 år.

### **Betydelse**

Ångest är ett vanligt förekommande inslag i psykisk ohälsa och ungefär en fjärdedel av befolkningen drabbas av en ångestsjukdom någon gång under livsloppet. Social fobi hör till de allra vanligaste ångestsjukdomarna och utgör ett allvarligt folkhälsoproblem. Det är fortfarande många drabbade som inte söker hjälp för sina besvär, och av dem som genomgår farmakologisk eller psykologisk behandling är det en otillfredsställande hög andel som inte uppnår en tillräckligt god terapeutisk förbättring. Följaktligen är det av behovet påkallat att utveckla effektivare behandling. En forskningsstrategi i denna strävan är t.ex. att undersöka de kliniska och neurobiologiska processer som ligger bakom framgångsrik behandling med ångestdämpande läkemedel. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) anses vara förstavalalternativet vid läkemedelsbehandling av ångestsjukdomar, inklusive social fobi, men har på senare tid varit föremål för en livlig diskussion inom forskarsamhället, då man ifrågasatt den reella effektiviteten hos dessa läkemedel. Framst har man diskuterat hur stor del av t.ex. SSRI-preparatens effektivitet som kan förklaras av placebo. Kärnan i placebofenomenet kan sägas bestå i en psykologisk förväntanseffekt, dvs. patientens positiva föreställningar och önskningar om att förbättras av behandling. Alltmer forskning har visat att manipulation av förväntningar kan ge upphov till kliniskt meningsfulla effekter, t.ex. en blockad eller rentav reverserad effekt av aktiva läkemedel såsom bensodiazepiner och opioider. Föreliggande projekt vill undersöka mekanismerna bakom framgångsrik behandling med SSRI och utvärdera vilken roll förväntningar spelar för både det kliniska och neurala behandlingsutfallet, då detta ännu är en obesvarad men ytterst relevant fråga i ett terapeutiskt hänseende.

## Signaturer

**Sponsor:**



---

Professor Tomas Furmark

**Koordinerande prövare:**



---

Professor Tomas Furmark

**Ansvarig prövare:**



---

Dr. Kurt Wahlstedt

23. Liebowitz, M. R. (1987). Social phobia. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry*, 22, 141-173.
24. Mattick, R. P., & Clarke, J. C. (1998). Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 455-470.
25. Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
26. Frisch, M. B., Cornell, J., Villanueva, M., & Retzlaff, P. J. (1992). Clinical validation of the quality of life inventory: A measure of life satisfaction for use in treatment planning and outcome assessment. *Psychological Assessment*, 4, 92-101.
27. Schalling, D., Åsberg, M., Edman, G., & Oreland, L. (1987). Markers for vulnerability to psychopathology: Temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 172-182.
28. Costa, P. T. Jr., & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
29. Källmén, H., Wennberg, P., & Bergman, H. (2011). Psychometric properties and norm data of the Swedish version of the NEO-PI-R. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65, 311-314.
30. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
31. Zaider, T. I., Heimberg, R. G., Fresco, D. M., Schneier, F. R., & Liebowitz, M. R. (2003). Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychological Medicine*, 33, 611– 622.

## Referenser

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
2. Comer JS, Blanco C, Hasin DS, et al. Health-related quality of life across the anxiety disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2011;72(1):43-50..
3. François C, Despiéglé N, Maman K, Saragoussi D, Auquier P. Anxiety disorders, major depressive disorder and the dynamic relationship between these conditions: treatment patterns and cost analysis. *Journal of Medical Economics*. 2010;13(1):99-109.
4. Freitas-Ferrari MC, Hallak JEC, Trzesniak C, et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological psychiatry*. 2010;34(4):565-80.
5. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, et al. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Archives of General Psychiatry*. 2002;59(5):425-33.
6. Homberg JH, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2010; 31 (2):60-5.
7. Van Ameringen M, Mancini C, Fervolden P, Oakman J. Drugs in development for social anxiety disorder: more to social anxiety than meets the SSRI. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2000;9(10):2215-31.
8. Fredman SJ, Fava M, Kienke AS, White CN, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Partial response, nonresponse, and relapse with SSRIs in major depression: A survey of current "next-step" practices. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2000;61(6):403-08.
9. Quitkin FM, Rabkin JD, Markowitz JM. et al. Use of pattern analysis to identify true drug response: a replication. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44:259-64.
10. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS medicine*. 2008;5(2):e45.
11. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*. 1998;1(1).
12. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003012.
13. Faria V, Fredrikson M, Furmark T. Imaging the placebo response: a neurofunctional review. *European Neuropsychopharmacology*. 2008;18(7):473-85.
14. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety and Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2004;3:679-84.
15. Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Current Opinion in Psychiatry*. 2012
16. Oosterbaan DB, Balkom J, Spinhoven P, et al. The placebo response in social phobia. *Journal of Psychopharmacology*. 2001;15(3):199-203.
17. Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(49):13066-74.
18. Faria V, Appel L, Åhs F, Linnman C, Pissiota A, Frans Ö, Bani M, Bettica P, Jacobsson E, Wahlstedt K, Fredrikson M, Furmark T. Amygdala subregions tied to SSRI and placebo response in patients with social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(10):2222-32.
19. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV), 4th ed*. Washington, DC: American Psychiatry Press.
20. First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J (1998). *SCID-I: Interview Protocol (in Swedish)*, Stockholm: Pilgrim Press.
21. Furmark, T., Tillfors, M., Everz, P., Marteinsdottir, I., Gefvert, O., & Fredrikson, M. (1999). Social phobia in the general population: Prevalence and sociodemographic profile. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 34, 416-424.
22. Svanborg, P., & Åsberg, M. (1994). A new self-rating scale for depression anxiety states based on the comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 21-28.