



Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges Arktiske Universitet, 2024

## Effekt av psilocybin i behandling av depresjon

Helene Wilhelmsen Græe

Masteroppgave i medisin, MED-3950 V-24



## **Forord**

Da jeg startet prosessen med å bestemme tema til masteroppgaven for snart to år siden, sommeren 2022, var det viktig for meg å velge noe som også andre enn meg kunne være nysgjerrige på. Det skulle være innen feltet psykiatri, og helst noe tidsaktuelt. At det falt på psilocybinbehandling mot depresjon kan ha hatt en sammenheng med at det rundt denne tiden ble sendt to dokumentarer om psykedelika i behandling av psykiske lidelser; BBCs «The Psychedelic Drug Trial: A Cure for Depression» (1) og den svært omtalte Netflix-serien «How to Change Your Mind» (2). I begge dokumentarene ble det vist personer som, etter mangeårig angst og/eller tung depresjon, opplevde en markant bedring av lidelsen etter bare én såkalt «trip» under psykologisk støtte. Noen måneder senere kom det ut en norsk dokumentar om ketamin i behandling av depresjon, «Det høres for godt ut til å være sant» (3), også her med et positivt budskap. Jeg må innrømme at jeg i etterkant av dette ble litt nysgjerrig. Et raskt google-søk, med flere artikkeltreff om emnet, viste at jeg ikke var den eneste. Det økte fokuset på psykisk helse de siste årene har gitt et inntrykk av at psykiatrien er et felt med et økende pasienttrykk, men hvor det parallelt stadig kommer flere historier om pasienter som ikke føler de får eller har fått den behandlingen de trenger. Det er dermed lett å la seg rive med når forskere hevder de kan ha funnet en behandling som kan løse dette problemet. Det er, som dokumenttittelen sier, nesten litt for godt til å være sant. Nettopp dette tror jeg var grunnen til at jeg ville gjøre en litteraturstudie om emnet – å gjøre en objektiv analyse av forskningen som er gjort hittil for deretter å lage en oversikt om det vitenskapelige grunnlaget. Dette for å se om man i dag kan si at psykedelika, i dette tilfellet psilocybin, har noen effekt i behandling av depresjon eller ikke.

Til slutt vil jeg rette en stor takk til masterveileder Anne Høye for tett og god veiledning, og som alltid har vært en kort e-post unna. Takk for innspill, korrigeringer og råd – oppgaven hadde ikke blitt den samme uten.

**Helene Wilhelmsen Græe**

*Tromsø, juni 2024*

# Innhold

1	Sammendrag .....	4
1.1	Bakgrunn .....	4
1.2	Problemstilling.....	4
1.3	Metode .....	4
1.4	Resultater .....	5
1.5	Konklusjon.....	5
2	Forkortelser .....	6
3	Innledning.....	7
3.1	Depresjon.....	7
3.2	Behandling .....	9
3.3	Psykedelika i behandling .....	10
4	Materiale og metode.....	13
4.1	Kriterier for inklusjon og eksklusjon.....	13
5	Resultater.....	14
5.1	Utvelgelse av artikler.....	14
5.2	PICO og resultater av litteraturstudien .....	15
5.2.1	Pasientgruppen .....	17
5.2.2	Behandling .....	18
5.2.3	Bivirkninger av behandlingen .....	19
5.2.4	Studier på Major Depressive Disorder (MDD) .....	20
5.2.5	Studier på kreftrelatert angst og depresjon.....	25
6	Diskusjon.....	27
7	Konklusjon .....	31
8	Referanser.....	32

# **1 Sammendrag**

## **1.1 Bakgrunn**

Det er i dag flere pasienter med depresjon som opplever mangelfull virkning av det eksisterende behandlingstilbudet, både med og uten antidepressiva. Dette gjelder både for depresjon med og uten somatisk komorbiditet. Derfor er det ønskelig å undersøke om det finnes alternative behandlingsformer som kan gi bedre effekt og et lettere behandlingsforløp for pasienter som ikke har respondert på vanlig behandling for depresjon. Allerede på 1950- og 60-tallet ble det gjort mange kliniske studier som hevdet at psykedelika, som psilocybin, kunne ha positiv effekt på pasientgruppen. Etter at stoffene er vist å ikke ha det skadepotensialet som hevdet på 70-tallet, har forskningsinteressen innen feltet i løpet av det siste tiåret igjen fått en økt interesse og det har blitt publisert flere studier om emnet.

## **1.2 Problemstilling**

Formålet med oppgaven er å undersøke kort- og langtidseffekt av psilocybin hos personer med behandlingsresistent moderat til alvorlig depresjon, både alenestående og i kombinasjon med alvorlig kreftsykdom. Hensikten er å undersøke om psilocybin kan være et trygt og effektivt behandlingsalternativ i kombinasjon med psykologisk veiledning hos personer som ikke responderer tilfredsstillende på dagens behandlingstilbud for depresjon.

## **1.3 Metode**

Litteratursøket ble gjort i PubMed med målsetting å finne randomiserte, kontrollerte studier (RCT) publisert mellom 2005-2023 som undersøkte effekten av psilocybinterapi hos personer med moderat til alvorlig depresjon, både med og uten komorbid kreftdiagnose.

Psilocybindosen skulle være moderat eller høy (>20mg/70kg). Det var et inklusjonskriterium at depresjonen hadde vært langvarig (over seks måneder), og at pasienten ikke hadde respondert tilfredsstillende på tradisjonell behandling (behandlingsresistent depresjon).

Unntak fra inklusjonskriteriet om at det skulle være RCT-studie ble gjort for todelte studier der deltakerne først hadde blitt monitorert gjennom en periode med tradisjonell behandling, for deretter å bli monitorert under psilocybinassistert terapi. Alle artiklene ble satt i et

Population, Intervention, Comparison and Outcome -skjema (PICO) for å sikre at artiklene svarte på oppgavens problemstilling med definerte kriterier for inklusjon og eksklusjon.

## **1.4 Resultater**

Tretti studier ble inkludert etter litteratursøket i PubMed. På grunnlag av eksklusjons- og inklusjonskriterier ble tolv av disse valgt ut, hvorav sju var RCT-studier. Resten var «open label»-studier. Tre av disse var oppfølgingsstudier av RCT-studiene, og undersøkte langtidseffekten av psilocybinassistert terapi. Tre av studiene omhandlet depresjon i kombinasjon med livstruende kreft. Det ble også inkludert en RCT-studie som ble omtalt i Tidsskrift for Den norske legeforening, denne kom ikke frem i søket i PubMed.

## **1.5 Konklusjon**

Litteraturstudien viser at det generelt er positive, men få resultater på effekten av psilocybinassistert terapi hos personer med moderat til alvorlig depresjon, også i kombinasjon med livstruende kreft. Det ser heller ikke ut til at det er noen vedvarende eller alvorlige bivirkninger av behandlingen i en terapeutisk setting. For å konkludere om psilocybin har noen effekt på målgruppen må det utføres flere større studier, med færre konfunderende faktorer og med tydeligere og mer presis beskrivelse av hvordan behandlingen ble gjennomført, både i intervensjons- og kontrollgrupper.

## 2 Forkortelser

ASC	Altered States of Consciousness questionnaire
BDI	Beck's depression inventory
BEAQ	Brief Experiential Avoidance Questionnaire
CEQ	Challenging Experience Questionnaire
CGI	The Clinical Global Impression
CGI-S	The Clinical Global Impression Scale
C-SSRS	The Colombia - Suicidality Severity Rating Scale
DAS	Death Anxiety Scale
DMT	N,N-Dimetyltryptamin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTS	Death Transcendence Scale
ECT	Electroconvulsive therapy
FACIT-SWB	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
FS	Flourishing Scale
GAD	Generalized anxiety disorder
GAF	The Global Assessment of Functioning Scale
GRID-HAMD-17	GRID-Hamilton Depression Rating Scale
HADS (-A-/D/-T)	Hospital Anxiety and Depression Scale-(anxiety/depression/total)
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases
LSD	Lysergsyredietylamid
MADRS	Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale
MDD	Major depression disorder
MDMA	3,4-metylendioksimetamfetamin,
MEQ30	Mystical Experience Questionnaire-30
PEQ	The Persisting Effects Questionnaire
PICO	Population, Intervention, Comparison, and Outcome
PHQ-9	9-item Patient Health Questionnaire
PRSexDQ	Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire
QUIDS-SR	The Quick Inventory of Depressive Symptomatology
RCT	Randomized controlled trial
SDS	Sheehan Disability Scale
SHAPS	Snaith Hamilton Anhedonia Pleasure Scale
SIGH-A	Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale
SSRI	Selektive serotoninreopptakshemmere
SSRS	State-Trait Anxiety Inventory
STAI	Structured Interview Guide for the Hamilton Anxiety Scale
TRD	Treatment resistant depression
WEMWBS	Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale
WSAS	Work and Social Adjustment Scale

## 3 Innledning

### 3.1 Depresjon

I henhold til diagnosesystemet International Classification of Diseases versjon 10 (ICD-10, (4)) er depresjon er en psykisk lidelse med kjernesymptomer som anhedoni, nedsatt stemningsleie og energi over en periode på mer enn 14 dager (5). Ledsagende symptomer som redusert selvtillit, skyldfølelse, søvn- og konsentrasjonsproblemer, agitasjon eller retardasjon og suicidale tanker forekommer hos mange (6). En moderat depressiv episode forutsetter, ifølge ICD-10, to kjernesymptomer og fire ledsagende symptomer. En alvorlig depressiv episode tilsvarer tre kjernesymptomer og fem ledsagende symptomer (5). I diagnosesystemet Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5, (7)), som er mest brukt i Amerika, Canada og Australia, kategoriseres depresjon på omtrent samme måte som i ICD-10, men med noe ulik avgrensning (8). En moderat depressiv episode i ICD-10 tilsvarer alvorlig depresjon, Major Depressive Disorder, MDD, i DSM-5 (9). En typisk depresjonsperiode varer vanligvis i minst fire til seks måneder, men opptil 40 % vil ha tilbakefall innen en to års periode og ca. 85 % vil ha tilbakefall i løpet av femten år (10, 11). Studier viser at personer med depresjon i gjennomsnitt gjennomgår fire depresjonsperioder. Debut tidlig i voksenlivet kan oftere få et kronisk forløp (12).

Forekomsten av depresjon har vært økende de siste tiårene, og depressive lidelser står i dag for 4,4% av den totale, globale sykdomsbyrden ifølge World Health Organization (WHO) (12). Stadig yngre personer rammes (13). Ifølge Norsk Psykologforening har mellom 6% og 12% av den norske befolkningen depresjon til enhver tid, og hver sjettede person vil ha en periode med depresjon i løpet av livet (10). Dette gjør depresjon til den nest vanligste psykiske lidelsen i Norge etter angstlidelser. I tillegg til å være en lidelse med stort tap av livskvalitet for den enkelte, har depresjon store kostnadmessige følger for samfunnet grunnet arbeidsfravær og uførhet. I 2022 koster psykiske lidelser Norge 70 milliarder i året, og depresjon står for halvparten av denne summen (12).

Det er mange risikofaktorer som kan bidra til depresjon, både genetiske og miljømessige. Belastende hendelser som dødsfall, samlivsbrudd, traumer og økonomiske problemer, men også vedvarende isolasjon, ensomhet, mobbing eller vanskelig barndom kan være utløsende faktorer. Somatisk sykdom eller komorbid psykisk lidelse øker risikoen. Hormonendringer,

særlig hos kvinner, og skadelig bruk av rusmidler kan også ha innvirkning (5, 6, 14). Man har også sett at depresjon er assosiert med lavere inntekt og flere trygdeytelser og sykedager (15).

Ut fra tvillingstudier har man påvist en genetisk disposisjon for depresjon, men man vet enda ikke hvilke gener som disponerer. Sannsynligvis er det et samspill mellom flere (5). Kvinner ser ut til å være mer disponert for å få en depresjon i løpet av livet enn menn, hhv. om lag 20% og 10% (5). På den andre siden kan genetiske faktorer være vanskelig å skille fra miljøfaktorer, da en i de fleste tilfeller vokser opp med familien sin eller en kan arve andre somatiske sykdommer som gjør en mer sårbar for å bli deprimert. Sagt på en annen måte; du kan «arve» miljø og sosioøkonomisk status av familien din (14). I en stor norsk studie med nesten 12 000 norske familier inkludert (MoBa, Den norske mor, far og barn-undersøkelsen, (16)) er det vist at det ikke er noe klart skille mellom arv og miljø ved risiko for utvikling av depresjon (17). Hvis genene til foreldrene påvirker hvordan de oppfører seg overfor barna sine, kan de innvirke på utvikling av depresjon hos barnet uten at barnet har arvet den genetiske disposisjonen. Dette ved f.eks. at det så ut til at det var en sammenheng mellom mors grad av angst- eller depresjonssymptomer og utvikling av depresjon hos barnet.

Det at mors symptomuttrykk for angst kan øke risiko for depresjon hos barnet er også interessant når en ser på epidemiologiske studier som har undersøkt sammenheng mellom angst og depresjon. Når det gjelder komorbiditet med andre psykiske lidelser er særlig angstlidelser noe som ofte forekommer samtidig med depresjon; i en skandinavisk samarbeidsstudie så en at mellom 15 og 44% av personer diagnostisert med depresjon også fikk en angstdiagnose før de var fylt 50 år (15). Dette kan muligens skyldes at lidelsene har samme underliggende genetiske og miljømessige faktorer (18). Diagnosen «blandet angst- og depresjonslidelse», det å ha symptomer på både angst og depresjon uten at det kan klassifiseres som en diagnose hver for seg, er faktisk vist å være så vanlig at det forekommer oftere enn diagnosene hver for seg (19).

Et samspill mellom miljømessige og genetiske komponenter er også til stede ved de fleste alvorlige somatiske sykdommer, som kreft. Det å få en kreftdiagnose vil dessuten, for de aller fleste, utløse en rekke følelser. Sorg, angst og uro er vanlige reaksjoner (20). I tillegg kan kreftpasienter ofte ha fysiologiske følgesymptomer på sykdommen, som energitap, søvn- og appetittforandringer. Dette er vanlige symptomer, og kan være vanskelig å skille fra «rene»



depresjonssymptomer (21). Når man skal vurdere en depresjonsdiagnose hos denne pasientgruppen, må man altså ta høyde for både den naturlige psykiske og fysiske påkjenningen det innebærer å bli diagnostisert med alvorlig og livstruende sykdom. En stor studie gjort av Mitchell et al., publisert i Lancet 2011, viste likevel at opp mot 40% av pasienter med en kreftdiagnose møtte kriteriene for en stemningslidelse (22). Det er også gjennomført studier som viser at det kan være en sammenheng mellom dårlig psykisk helse og lavere overlevelse hos kreftpasienter (23-25). Derfor kan det tenkes at bedring av psykisk helse hos denne pasientgruppen muligens kan påvirke prognosen. Da en også her ser at kombinasjon av angst og depresjon er en gjenganger, kan det være relevant å finne behandlingsformer som potensielt kan forbedre begge lidelsene parallelt.

### **3.2 Behandling**

Det er i dag to behandlingsformer som dominerer i behandling av depresjon; ulike former for samtaleterapi (særlig kognitiv terapi) og medikamentell behandling i form av antidepressiva (6). Sistnevnte er ikke førstevalg ved mild til moderat depresjon, og er anbefalt å kombinere med samtaleterapi for best effekt. Førstevalg av antidepressiva i dag er selektive serotonin reopptakshemmere, SSRI, der hovedmekanismen består i å øke serotoninivået i hjernen, oftest ved å hemme reopptaket av stoffet i synapsespaltene (26). Effekten av behandlingen kommer først etter et par uker, og behandlingen kontinueres oftest i flere måneder ved effekt. Varighet av samtaleterapi er vanligvis tre til fire måneder (6). Om de to overstående ikke har ønsket effekt kan en vurdere elektroshokkbehandling (elektrokonvulsiv terapi, ECT) (6). ECT har vist å øke nervecellefunksjoner og volum av hippocampus, en del av hjernen som er viktig for modulering av følelser, motivasjon og sortering av minner (27, 28). Sammenliknet med samtaleterapi og antidepressiva, gir denne behandlingen raskt innsettende effekt, ofte i løpet av den første uken. Parallelt med at behandlingen har blitt betydelig forbedret i både teknikk og sikkerhet de siste tiårene, har den i økende grad blitt tatt i bruk av norske pasienter. I 2022 anslo Nasjonalt kvalitetsregister for elektrokonvulsiv terapi at det ble gjennomført 2,4 til 4,3 slike behandlingsforløp per 10 000 innbyggere per år (29).

Til tross for behandlingsformer som samtaleterapi og psykofarmaka, vil rundt en tredjedel ha tilbakefall innen første året etter avsluttet behandling. Over halvparten vil ha tilbakefall i løpet av livet (12). I en artikkel publisert i Den Norske Legeforening i 2021 står det at «Omtrent halvparten av pasienter med depresjon responderer ikke på førstelinjebehandling og rundt

30 % har ingen respons etter flere typer behandling» (30). I en annen artikkel skriver de at 20% -30% av de som får behandling med SSRI, ikke respondere på behandlingen (31). I tillegg til at antidepressiva må tas daglig, kan de ha en rekke uønskede bivirkninger. Ikke bare krever dette en viss grad av etterlevelse (compliance) hos pasienten for å oppnå effekt, men forutsetter også at pasienten anser bivirkningene som tolererbare. Effekt av samtaleterapi er også varierende, og kan ta lang tid før en ser effekt. Det er påpekt at fordi venteperioden før oppstart av behandling er lang, kan effekten av behandlingen komme omtrent etter samme tid som en gjennomsnittlig depresjonsperiode (32). Ved ECT uten annen oppfølging er det vist at flesteparten har tilbakefall etter ett år (33). I tillegg inkluderer denne behandlingsformen en mulig alvorlig bivirkning i form av varig hukommelsesvansker (27). Disse begrunnelsene bidrar også til at det er ønskelig å finne andre behandlingsmetoder som kan ha en større effekt.

### **3.3 Psykedelika i behandling**

Psykedelika er hallusinogene stoffer som fører til varierende grad av endret virkelighetsoppfatning og sanseopplevelse, hovedsakelig via stimulering av serotoninreseptoren 5-hydroksytryptamin (HT)<sub>2A</sub>. Dette i form av blant annet audiovisuell synestesi, depersonalisering, endret tidsoppfatning, følelse av både angst og eufori og pseudohallusinasjoner, hvor virkelighetsoppfatningen mens en hallusinerer er bevart. Klassiske psykedelika finnes i både syntetiske former som lysergsyredimetylamid (LSD) og naturlige former som psilocybin, dimetyltryptamin (DMT) og meskalin, fra hhv. fleinsopp, ayahuasca og peyotekaktus (34). Det sentralstimulerende stoffet 3,4-metylendioksymetamfetamin (MDMA) og det dissociative legemiddelet ketamin er to stoffer som også kan ha psykedeliske effekter, og som derfor ofte blir omtalt som del av «den psykedeliske renessansen» (35). De siste har noe ulik virkningsmekanisme enn klassisk psykedelika (34).

Psilocybin, som er det psykoaktive stoffet i fleinsopp (Psilocybe), er mest kjent for sin hallusinogene virkning. Som andre psykedelika binder fungerer stoffet som en serotoninreceptoragonist, men har også den effekten at den reduserer aktivitet i thalamus og gir et hjerneaktivitetsmønster som har likhetstrekk med det man ser under drøm og dyp meditasjon (36). Dette er en egenskap som deles med LSD, men LSD er både mer kraftig og mer langtidsvirkende og rusen kommer ikke i «bølger» slik som ved psilocybin. I tillegg

stimulerer LSD dopaminreseptorer, noe psilocybin ikke gjør (37). Vanligvis inntas psilocybin oralt som tørket fleinsopp. Vanligste doser er fra 0,25 til 3 gram, der 2-3 gram typisk gir en svært sterk rus. Virkningen kommer rundt 30 minutter etter inntak og varer i alt fra fire til seks timer, avhengig av dose, følsomhet og tidspunkt fra siste måltid. Selv om psilocybin er kjent for å være hallusinogent, er det uvanlig å ikke kunne skille mellom hallusinasjonene og virkeligheten. Det er heller ikke vanlig å se objekter som ikke har rot i virkeligheten, derimot kan en oppleve endring i dybdesyn og ofte se fargerike «lysshow» og drømmesekvenser med lukkede øyne. Tidsoppfatningen blir oftest forvrent, slit at minutter kan virke som timer og motsatt. Forskning har også vist at det kan forsterke den følelsesmessige reaksjonen på musikk, noe som kan forklares med stoffets synestetiske virkning som blant annet kan gjøre at ulike sanser som lyd og synsinntrykk kan flyte over i hverandre, særlig med lukkede øyne. Dette kan blant annet få lytteren til å få en følelse av å «se» musikken eller at den beveger seg gjennom kroppen (36). Det en opplever under rusen kan utfordre virkelighetsoppfatningen og samtidig svekke jeg-perspektivet, som i høye doser kan føre til opplevelse av fenomenet «ego-død». Dette er elementer som kan fremprovosere underbevisste tanker og eksistensielle spørsmål som kan føre til en konfrontasjon med ubehagelige sider ved seg selv og måten en lever livet sitt på. Dette er en opplevelse som kan føre til grubling lenge etter at rusen er over. Forskningen har vist at personer i etterkant har fått en varig økning i personlighetstrekket åpenhet (36).

Psilocybin er verken giftig eller vanedannende, men kan gi bivirkninger i form av kvalme, fordøyelsesproblemer, skjelving og mydriasis, slik at en blir mer følsom for lys. Økt puls og blodtrykk sees også innledende i rusen. En sjelden bivirkning ved noen typer fleinsopp, er kortvarige muskellammelse, men det er usikkert om dette skyldes andre organismer som lever på disse artene eller andre stoffer enn selve psilocybinet (36). Det er også vanlig å kjenne på angst og forvirring. Prøver en psilocybin, vil en ofte ha behov for å være i trygge og rolige omgivelser. Stoffet kan gi en kraftig psykedelisk rus som kan være svært mentalt krevende og utløse følelser av både angst og forvirring, som kan utvikle seg til en såkalt «bad trip» med agitasjon, panikkangst og desorientering (38). I sjeldne tilfeller kan dette føre til vedvarende flashbacks i uker til år, en tilstand omtalt av National Institute on Drug Abuse som hallucinogen persisting perception disorder (HPPD) (39). Videre kan personer med schizofreni- eller psykoselignende lidelser, eller som er disponert for dette, ha økt risiko for å forverre symptomene, oppleve episoder med psykose som i vare tilfelle kan vare i uker. Selv

om dette er en svært sjelden bivirkning, er personer med schizofreni eller bipolar lidelse, eller som kan være genetisk disponert, for sikkerhets skyld ekskludert fra studier på psykedelia. For å skape økt opplevelse av trygghet og for å være til veiledning og støtte og roe ned når vanskelige følelser dukker opp kan en edru «trip-sitter» være til stede. Ordet «trip» refererer til opplevelsen av å være på en «reise» når virkelighetsoppfatning og sanseopplevelse blir endret under bruk av et hallusinogen (40).

Allerede på 1950- og 60-tallet ble det gjort mange kliniske studier som hevdet at psykedelika, som psilocybin, kunne ha positiv effekt på behandling ved blant annet angst og depresjon. En av tesene var at hallusinogener kan bidra positivt i en terapeutisk setting ved å få pasienten til å se ting fra et nytt perspektiv (41). Videre forskning stoppet imidlertid opp på 70-tallet grunnet politisk motstand, først og fremst i USA (42). Da psykedeliske stoffer i tillegg ble internasjonalt klassifisert som narkotika gjennom FNs Psykotropkonvensjon i 1971, ble forskning på bruk av disse stoffene lagt på is i mer enn tre tiår (43).

Det siste tiåret har det imidlertid vært en økt forskningsinteresse for bruk av psykedelika i behandling av psykiske lidelser. Som på 50- og 60-tallet tror man at psilocybin og andre psykedelika kan hjelpe pasienten ut av fastlåste negative tankemønstre ved å oppleve et nytt perspektiv, og ikke bare dempe symptomer slik som klassiske antidepressiva. På funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) ser det ut til at stoffet har mulighet til å modulere hjernen ved å øke fleksibiliteten og bygge nye nervebaner (44, 45). Forskere har også hevdet at det er observert langt færre alvorlige bivirkninger enn det ble hevdet på 70-tallet, og at psykedeliske stoffer både har lav toksisitet og høy terapeutisk indeks (34). Differansen mellom terapeutisk dose og toksisk skadelig dose er altså stor. Det er i tillegg dokumentasjon på at psykedeliske stoffer gir liten risiko for avhengighet (34), og faktisk kan være til hjelp i behandling av avhengighetslidelser (46).

Det er mange eksempler på stor interesse i forskermiljøer og organisasjoner for bruk av psykedelika i en terapeutisk setting (47-53). Om man finner dokumentert effekt, samt får større dokumentasjon av lav bivirkningsprofil, kan engangsdosebehandling bli en ny retning innenfor psykiatrien. Det er også vist interesse blant pasienter. Østfold sykehus, det eneste sykehuset i Norge som per dags dato tilbyr ketaminbehandling mot depresjon, måtte i 2022

midlertidig stoppe inntaket av nye pasienter etter de tok i bruk i 2020 på grunn av at pågangen fra pasienter ble større enn de hadde kapasitet til (54).

Likevel er det flere uavklarte problemstillinger rundt bruk av psykedelika, inkludert psilocybin. Selv om psilocybin ikke anses som et vanedannende stoff, er det i dag kategorisert som et narkotisk stoff i flere land, inkludert i Norge (55). Både bruk, plukking og oppbevaring av spiss fleinsopp (*Psilocybe semilanceata*), den psilocybin-inneholdende soppen med størst utbredelse i Norge, er per dags dato ulovlig i Norge (Narkotikaforskriftloven, 2013, §5)(56). Skepsisen på 70-tallet med forskningsforbud som følge, har trolig også påvirket mengden studier gjort på psilocybinbehandling. Det er i dag nødvendig å gjøre flere omfattende studier før man kan konkludere med at dette er et godt behandlingstilbud for psykiske lidelser. Derfor kan det være nyttig å gjennomføre en grundig litteraturstudie for å få en oversikt over dagens status når det gjelder effekten av psykedelika ved behandling av depresjon.

## **4 Materiale og metode**

Litteratursøket ble gjort i PubMed ved hjelp av MeSH-termene psilocybin» og «depression» og med filtrene «Randomised Controlled Trial», «English» og «Human». Søk ble gjort fra november til desember 2023. Det var et mål å velge ut artikler fra ulike nasjonaliteter og pasientgrupper. Dette for å undersøke effekten av psilocybin-assistert terapi på et variert utvalg personer på et globalt nivå.

### **4.1 Kriterier for inklusjon og eksklusjon**

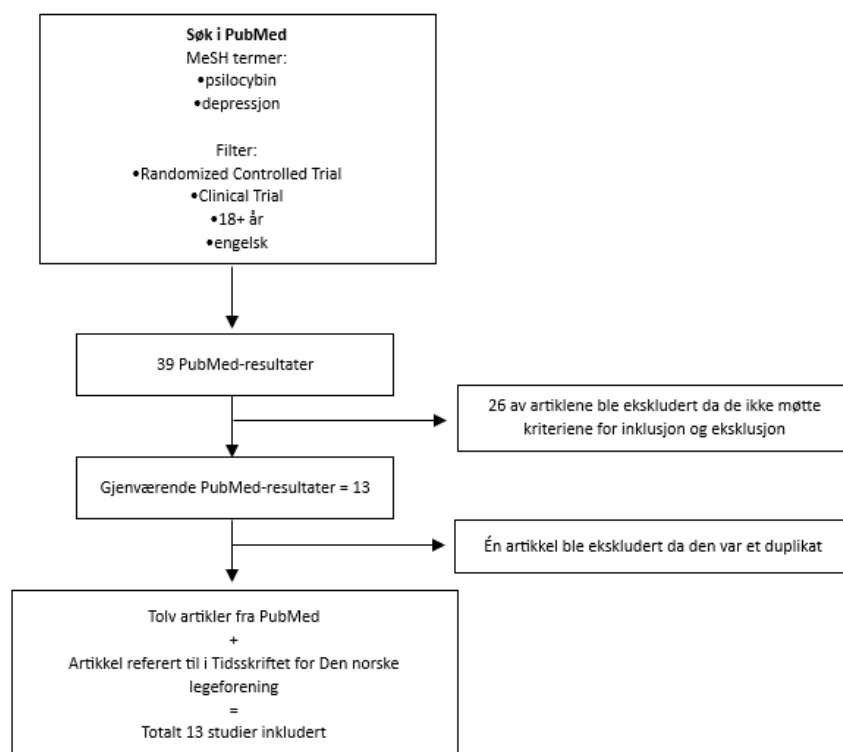
Artiklene skulle være RCT-studier publisert mellom 2005-2023. Om artikkelen ikke var en RCT-studie med en kontrollgruppe kunne den likevel inkluderes om den var «to-fasisk» hvor deltakerne ble undersøkt i både en periode med placebo og en periode med psilocybin. Artiklene skulle være på engelsk. De skulle sammenlikne psilocybin-assistert behandling med en kontrollgruppe, og begge grupper skulle være under psykologisk veiledning. Psilocybindosen skulle være moderat eller høy. Kontrollgruppen skulle enten få placebo eller et tradisjonelt psykofarmakum. Deltakerne i studiene måtte være over 18 år og være diagnostisert med langvarig moderat til alvorlig depresjon etter DSM-kriterier (IV eller V), med eller uten andre psykologiske lidelser, og ikke hatt tilfredsstillende effekt av tradisjonell

behandling. Da personer med en alvorlig kreftdiagnose er en pasientgruppe som er utsatt for både angst- og depresjonslidelser, to lidelser psilocybin er hevdet å kunne ha effekt på, er studier som inkluderte komorbid kreft også tatt med. Dette ville også kunne økte variasjonen blant deltakerne i litteraturstudien. Alle studier som undersøkte effekt på friske personer, ble ekskludert.

## 5 Resultater

### 5.1 Utvelgelse av artikler

Søket i PubMed ga 39 resultater (Figur 1). Av disse ble 14 ekskludert fordi de ikke inkluderte behandling med psilocybin eller fordi de så på microdosing, syv fordi de primært undersøkte fysiologiske endringer i hjernen og ytterligere fem fordi de undersøkte effekt på friske personer. Én av studiene var et duplikat. På grunnlag av inklusjons- og eksklusjonskriterier, sto det igjen 12 artikler, hvorav tre var oppfølgingsstudier av en RCT-studie. Av de 12 artiklene var sju RCT-studier, hvor det var ukjent for både forskere og deltakere om en fikk psilocybin eller ikke, og fem «open label»-studier, der dette var kjent for begge parter. I tillegg til dette ble det inkludert en RCT-studie som var omtalt i Tidsskriftet for Den norske legeforening (57).



Figur 1

## 5.2 PICO og resultater av litteraturstudien

For å sikre at artiklene som ble utvalgt til litteraturstudien svarte til oppgavens problemstilling og kriterier for inklusjon og eksklusjon, ble PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome) tatt i bruk (Tabell 1). Artiklene er presentert både etter pasientgruppe (personer kun med MDD og personer med komorbid kreftdiagnose) og i kronologisk rekkefølge etter publiseringsdato. Dette fordi flere av artiklene henviser til studier som er gjort tidligere som bakgrunn for studien.

Studie	Design	Population	Intervensjon	Companion	Outcome (hovedpunkter)
Carhart-Harris et al., (2016)	Open-label feasibility trial	Personer (n=12) med moderat til alvorlig MDD	To doser psilocybin, én lav (10mg) og én høy (25mg), med 7 dagers mellomrom i kombinasjon med psykologisk støtte	Ingen kontrollgruppe	Primære: *QUIDS (depresjon) (etter 1 uke - 3mnd)  Sekundære: *depresjon: BDI, HAM-D, MADRS *angst: STAI-T *velvære: SHAPS *funksjon: GAF
Carhart-Harris et al., (2017)	Open-label feasibility trial	Personer (n=20) med moderat til alvorlig MDD	-	-	Primære: *QUIDS (depresjon) (etter 6mnd)  Sekundære: *BDI (depresjon) *STAI-T (angst)
Oppfølging s-studie av C.-H. et al. (2016)					
Carhart-Harris et al., (2021)	RCT	Personer (n=59) med moderat til alvorlig MDD (TR)	To høye pilocybindoser (25mg) med tre ukers mellomrom etterfulgt av seks uker daglig placebo under psykologisk støtte	To placebodoser psilocybin (1mg) med tre ukers mellomrom etterfulgt av seks uker med daglig inntak escitalopram under psykologisk støtte	Primære: *QUIDS-SR-16 (depresjon) (etter 6 uker)  Sekundære: *umiddelbar antidepressiv effekt: QUIDS-SR-14 (dagen etter dosering) *depresjon: BDI-1A, HAM-D-17, MADRS *STAI (angst) *velvære: FS, SHAPS, WEMWBS *sosialt: BEAQ, WSAS *suicidalitet: SIDAS *seksuell dysfunksjon: PRSexDQ)
Davis et al., (2021)	RCT	Personer (n=24) med moderat til alvorlig MDD	To psilocybindoser, moderat og høy, (20mg/70kg og 30mg/70kg) med to uker mellomrom med psykologisk støtte	Ventelistegruppe med åtte ukers forsinket behandlingsstart	Primære: *GRID-HAMD (depresjon) (etter 5 uker og 8 uker)  Sekundære mål: *QUIDS-SR (umiddelbar antidepressiv effekt etter dag 1 til 4 uker) *depresjon: BDI, PHQ-9 *suicidalitet: C-SSRS *angst: HAM-A og STAI
Gukasyan et al., (2022)	RCT	Personer (n=24) med moderat til alvorlig MDD	To psilocybindoser, moderat og høy, (20mg/70kg og 30mg/70kg) med to uker mellomrom med psykologisk støtte	Ventelistegruppe med åtte ukers forsinket behandlingsstart	Primære: *GRID-HAMD (depresjon) (etter 1-12mnd)  Sekundære: *Depresjons: QUIDS-SR og BDI *Mystisk opplevelse: MEQ30 *Meningsfullhet, spirituelt viktig,
Oppfølging s-studie av D. et al. (2021)					

			støtte		psykologisk innsiktsfull og - utfordrende ved psilocybonopplevelsen *Persistent Effects Questionnaire
Goodwin et al., 2022	RCT Fase II double-blind trial	Personer (n=233) med moderat til alvorlig MDD	Høy engangsdose psilocybin (25mg) i kombinasjon med psykologisk støtte  *Syntetisk fremstilt psilocybin	To kontrollgrupper som fikk engangsdose med psilocybin (10mg eller 1 mg) i kombinasjon med psykologisk støtte	Primære: *MADRS (depresjon) (etter dag 1 til uker)  Sekundære: *Respons, remisjon og vedvarende respons (målt med MADRS)
Rotz et al., 2022	RCT	Personer (n=52) med MDD (TR)	Moderat (0,215mg/kg) engangsdose psilocybin i kombinasjon med psykologisk støtte	Mannitol.	Primære: *MARDS og BDI (depresjon) (etter dag etter 2 dager til 2 uker)  Sekundære mål: *HAM-A (angst) *CGI-S (generell psykiatrisk status) *C-SSRS (suicidalitet) *ASC (subjektiv rusopplevelse)
Sloshower et al. 2023	Exploratory placebo- controlled, within- subject, fixed- order study	Personer (n=19) med moderat til alvorlig MDD	Høy engangsdose psilocybin (0.3 mg/kg) i kombinasjon med psykologisk støtte.	Ingen kontrollgruppe	Primære: *GRID-HAM-D-17 (depresjon) (2 til 6 uker etter)  Sekundære: * QUIDS-SR-16 (vedvarende antidepressiv effekt 16 uker etter) *HAM-A (angst) *RAND 36-Item Health Survey (livskvalitet). *Umiddelbar effekt av psilocybin: MEQ-30 (mystikk) og CEQ (utfordrende opplevelse)
Raison et al., 2023	RCT	Personer (n=104) med moderat til alvorlig MDD (TR)	Høy engangsdose (25mg) psilocybin i kombinasjon med psykologisk støtte	100mg niacin	Primære: *MADRS (depresjon) (etter 43 dager)  Sekundære: *MADRS (antidepressiv effekt etter 1 uke) *SDS (daglig funksjon)
Goodwin et al., 2023	This phase II, exploratory, international, fixed-dose, open-label study	Personer (n=19) med MDD (TR) som brukte et SSRI	Høy (25mg) engangsdose psilocybin i kombinasjon med psykologisk støtte	Ingen kontrollgruppe	Primære mål: *MADRS (etter 2 dager til 3 uker)  Sekundære: *Respons og remisjon etter MADRS (depresjon) *CGI-S (generell psykiatrisk status)
Griffiths et al., 2016	RCT	Personer (n=51) med en angst eller depresjonslidelse som følge av livstruende kreft.	Høy (22mg / 70 kg) engangsdose psilocybin	Lav (1-3mg /70 kg) (plasebo-dose) engangsdose psilocybin	Primære: *GRID-HAM-D-17 (depresjon) *HAM-A, assistert med SIGH-A (angst) (etter 5 uker-6mnd)  Sekundære: *BDI (depresjon) *HADS (depresjon & angst) *STAI (angst) + 12 andre på humør, livskvalitet og holdning til døden.
Ross et al., 2016	RCT (crossover- studie)	Personer (n=29) med en angst eller depresjonslidelse som følge av livstruende kreft	Høy engangsdose psilocybin (0,3 mg /kg) i kombinasjon med psykoterapi	250mg engangsdose niacin i kombinasjon med psykoterapi	Primære: *HADS A, -D og -T (angst & depresjon) *BDI (depresjon) *STAI S- og T (angst) (etter 1 dag-6,5mnd)



					Sekundære: *kreftrelatert eksistensiell krise: DEM, HAI, DAS, DTS * livskvalitet: WHO-Bref. *spiritualitet: FACIT-SWB *mystisk opplevelse: MEQ 30 *vedvarende effekt av psilocybin: PEQ
Agin-Liebs et al., 2020	Long-term within-subjects follow-up	Personer (n=14) med en angst eller depresjonslidelse som følge av livstruende kreft	Høy engangsdose psilocybin (0,3 mg /kg) i kombinasjon med psykoterapi	250mg engangsdose niacin i kombinasjon med psykoterapi	Primære: **HADS A, -D og -T (angst & depresjon) *BDI (depresjon) **STAI S- og T (angst) (etter 3,2år og 4,5år)  Sekundære: *kreftrelatert eksistensiell krise: DEM, HAI, DAS, DTS * livskvalitet: WHO-Bref. *spiritualitet: FACIT-SWB *mystisk opplevelse: MEQ 30 *vedvarende effekt av psilocybin: PEQ
Oppfølging s-studie Ross et al. (2016)					

Tabell 1 - PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome)

### 5.2.1 Pasientgruppen

Artiklene tar for seg totalt 610 personer med depresjon og/eller angstlidelser. Siden tre av studiene er oppfølgingsstudier av de andre inkluderte studiene, er disse deltakerne kun medregnet én gang. Deltakerne var hovedsakelig etnisk hvite i alderen 21 til 64 år.

Majoriteten av studiene hadde en gjennomsnittlig medianalder på 40 til 50 år. De fleste studiene var fra UK og USA, men Tsjeckia, Danmark, Tyskland, Irland, Nederland, Portugal, Spania og Canada var også representert. Studien inkluderer personer med MDD (n=530) og personer med kreftrelatert angst og/eller -depresjon (n=80), noen i kombinasjon med andre stemningslidelser basert på diagnostikk i henhold til DSM-IV eller V. Det var kun i de tre studiene på kreftpasienter deltakerne hadde depresjon i kombinasjon med andre psykologiske lidelser. Trettisyv av disse hadde kun en form for angstlidelse, og var ikke diagnostisert med depresjon. Diagnosene inkludert var tilpasningslidelse med angst eller angst og depresjon kombinert, dystymi, generalisert angstlidelse (GAD), alvorlig depressiv lidelse eller to av de tre sistnevnte kombinert. Kreftdiagnosene representert var brystkreft (17), gastrointestinal kreft (7), kreft i øvre luftveier/øsofagus (7), hematologisk kreft (10), urogenital kreft (21) eller andre kreftformer (3). Rundt to tredjedeler hadde kreft i stadium III eller IV.

**Psykiatriske eksklusjonskriterier:** Personer med familiehistorikk, hovedsakelig førstegradsslektninger, med schizofreni, psykose eller bipolar lidelse type 1 eller 2 ble

ekskludert fra studiene. Hvor lenge antidepressiva skulle være seponert i forkant og i etterkant av studien, og om det i det hele tatt skulle seponeres, varierte mellom studiene. Som regel skulle deltakeren være avholdende fra to til seks uker i forkant av studien og helst tre til fire uker etter administrasjon (58-65). Studien til Goodwin et al. (2023) var den eneste som undersøkte effekten hos personer som samtidig gikk på et SSRI (66). Deltakerne skulle ikke ha tidligere eller nåværende rusmiddelavhengighet, og skulle ikke nylig ha brukt psykedelika.

**Medisinske eksklusjonskriterier:** Deltakere kunne ikke ha samtidig kardiovaskulær sykdom, diabetes, epilepsi, nedsatt nyrefunksjon, leversykdom, kreft som involverte CNS (for kreftpasientene), være gravide eller ammende.

## 5.2.2 Behandling

### Psykologisk veiledning

I alle studiene er psilocybinterapien blitt gjennomført i kombinasjon med «psykologisk støtte» fra en eller to terapeuter. Terapeutenes erfaring og utdanningsnivå varierte innenfor hver studie og fra studie til studie. Tidligere klinisk erfaring varierte fra ingen erfaring til å være praktiserende psykiater. Utdanningsnivået varierte fra en bachelorgrad i psykologi fra collage til PhD. Alle terapeutene måtte imidlertid ha gjennomgått et kursopplegg som «tripveileder».

Alle deltakerne hadde møter med terapeut(en) som veiledet dem gjennom psilocybintrippen, både før og etter doseringsdag. Dette ble gjort for å forberede personene på den psykedeliske «trippen», danne trygghet mellom terapeut og deltaker og for sammen å gå inn i tanker og opplevelser deltakeren hadde hatt under «trippen». Disse møtene varte som regel i 60 minutter. Den psykologiske støtten under psilocybinpåvirkning skulle være ikke-direktiv og ha fokus på deltakerens indre opplevelser. Terapeuten kunne også berolige og veilede om det skulle oppstå følelser og sanseintrykk som deltakerne opplevde som utfordrende.

### Gjennomføring av psilocybinterapien

Administrering av psilocybin (eller placebo) ble utført på omtrent samme måte i alle studiene; sesjonene ble gjennomført individuelt i et stueliknende rom med dempet belysning, inntil to veiledende terapeuter var til støtte i samme rom under hele sesjonen og ga ikke-direktiv psykologisk støtte (med unntak av korte pauser for én om gangen), deltakeren ble instruert til

å høre på utvalgt musikk mens de lå i en seng eller sofa, oppfordret til å ha på øyemaske og ble instruert i å ha fokus på den indre opplevelsen. Psilocybindosen ble gitt som en anonym gelatinkapsel og sesjonen varte fra seks til åtte timer.

### **Placebo**

Det ble brukt tre forskjellige placebo typer i de ulike artiklene. Dette var sukkerpille, 100-250mg niacin (vitamin-B<sub>3</sub>) og liten dose psilocybin (1-3mg /70 kg). De to sistnevnte skulle etterlikne effekten psilocybin har på kroppen, for å prøve å gjøre det vanskeligere for deltakerne å vite hvilken gruppe de var i. Niacin kan i høye doser bla. skape flushing med varmfølelse, kvalme og svimmelhet. Placebodosen på 3mg/70kg ble i løpet av studien senket til 1mg/70kg da forskerne i studien ble kjent med resultater fra en annen studie der en hadde funnet signifikant påvirkning ved psilocybindoser på 5mg/70kg (67).

### **Måling av effekt**

Alle studiene brukte forskjell i gjennomsnitt mellom grupper for å måle behandlingens effekt, de fleste brukte Cohen's d som mål på effektstørrelse (59, 61, 62, 68-70). Grad av depresjon ble hovedsakelig målt med QUIDS (58, 59, 61, 62), MADRS (58, 63-65), BDI (58, 59, 61, 62, 64, 68-70) og GRID-HAM (61, 62, 68). I studiene der effekt på angstlidelser ble undersøkt gikk måleinstrumentene HADS-A og STAI igjen (68-70).

### **5.2.3 Bivirkninger av behandlingen**

Alle studiene målte blodtrykk (BT) og hjerterefrekvens (HR) jevnlig under sesjonen. Både BT og HR hadde en økning med en topp to til tre timer etter dosering etterfulgt av en jevn normalisering mot slutten av sesjonen. Det var ingen rapportering om alvorlige kardiovaskulære hendelser under forsøkene, men det ble rapportert om hodepine, kvalme, angst og psykoselignende symptomer – disse ble likevel beskrevet som milde og midlertidige. Det var ikke rapportert om episoder med «bad trips» i noen av studiene.

## 5.2.4 Studier på Major Depressive Disorder (MDD)

### 5.2.4.1 *“Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study” Charhart-Harris et al. (2016)(58) & “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up” Charhart-Harris et al. (2017) (59)*

Da denne open-label studien ble publisert, var det den første kliniske studien med psilocybin i Storbritannia på 40 år (71). Tolv personer med moderat til alvorlig depresjon (MDD) (DSM IV,  $\geq 17$  HAM-D-skår) og Treatment Resistant Depression (TRD), definert som  $>2$  mislykkede behandlingsforsøk, hvor på  $>6$  uker, med antidepressiva deltok. Ti av tolv hadde en sammenlagt depresjonsvarighet på over ti år, én fjerdedel over 20 år. Alle deltakerne ble gitt én lav (10mg) etterfulgt av én høy (25mg) dose psilocybin i kombinasjon med psykologisk støtte med syv dagers mellomrom. Det primære målingsinstrumentet var QUIDS, mens det sekundært bla. ble brukt BDI, STAI-T, SHAPS, HAM-D, MADRS, GAF. QUIDS ble målt ved baseline, deretter en, to, tre og fem uker og tre måneder etter 25mg-dosen. De sekundære måleinstrumentene ble kun målt ved baseline, én uke og tre måneder etter 25mg dosen. Sammenliknet med baseline fant man en signifikant reduksjon i QUIDS etter både én uke (Cohen's  $d=2.2$ ,  $p<0.001$ ) og tre måneder (Cohen's  $d=1.5$ ,  $p<0.001$ ). Det var også signifikant reduksjon i alle sekundære mål ( $p<0.001$ , utenom SHAPS 3mnd  $p=0.005$ ).

Personene ble videre fulgt opp i en seks måneders studie, også av Charhart-Harris et al., som inkluderte åtte nye deltakere (totalt  $n=20$ ). Resultatene viste at den signifikante reduksjonen i QUIDS-SR, som var blitt observert i den forrige studien, holdt seg hos ca. en tredjedel (seks personer) ved seks måneders oppfølgingen (Cohen's  $d = 1.4$ ,  $p<0.001$ ).

### 5.2.4.2 *“Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression” Charhart-Harris et al. (2021) (60)*

Denne britiske RCT-studien sammenlikner effekten av psilocybinterapi hos 59 personer med moderat til alvorlig MDD (GIRD-HAMD-17 på  $\geq 17$ ) med behandling med escitalopram (et SSRI). Personene ble randomisert til to grupper. Psilocybingruppen ( $n=30$ ) fikk to doser på 25mg psilocybin med tre ukers mellomrom etterfulgt av seks ukers daglig placebo.

Escitalopramgruppen ( $n=29$ ) fikk to placebodoser på 1mg psilocybin etterfulgt av seks uker med daglig 10 mg escitalopram. Begge grupper mottok psykologisk støtte. Primært så man på reduksjon i QUIDS-SR-16 målt ved baseline og seks uker etter første doseringsdag.

Sekundært ble det benyttet 16 sekundære måleinstrumenter som ble målt etter seks uker. Man så da på bla. reduksjon i BDI, HAMD-D og MADRS fra baseline til seks uker, og respons- og remisjon (definert som  $\geq 50\%$  reduksjon i QUIDS fra baseline). Man fant en ikke-signifikant reduksjon i QUIDS-SR-16 mellom psilocybin- og escitalopramgruppen (hhv.  $-8.0 \pm 1$  og  $-6.0 \pm 1$ ,  $p=0.17$ ). Sekundære mål favoriserte generelt også psilocybingruppen fremfor escitalopramgruppen, men konfidensintervallet på forskjell mellom gruppene («between-group differences») var ikke justert for multipl sammenlikning. En kan derfor ikke trekke noen konklusjoner av disse resultatene.

#### **5.2.4.3 “Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder, A randomized Clinical Trial” Davis et al. (2021) (61) & «Efficiency and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up» Gukasyan et al. (2022) (62)**

I denne RCT-venteliste-studien ville forskere ved Center for Psychedelic and Consciousness Research, på Johns Hopkins Bayview Medical Center i Baltimore Maryland, undersøke effekten av psilocybinassistert terapi på personer med MDD (GRID-HAMD-skår på  $\geq 17$ ). Personene skulle ikke bruke antidepressiva i minst fem halveringstider før screening og opptil fire måneder etter tidspunkt for inklusjon. Totalt 27 personer ble randomisert til en førstegruppe ( $n=15$ ) og en venteliste-gruppe ( $n=12$ ). Psilocybinterapien besto av to doser psilocybin, en moderat dose (20mg/70kg) etterfulgt av en høy dose (30mg/70kg) med elleve dagers mellomrom, i kombinasjon med psykologisk veiledning. I forkant av dette var det utført en tre ukers forberedelsesperiode i form av samtaler med terapeutene. Ventelistegruppen fikk første dose åtte uker etter at førstegruppen hadde fått sin første dose. I denne perioden fikk de ukentlig psykologisk oppfølging. Primært så en på reduksjon av GRID-HAMD målt ved baseline, fem og åtte uker etter oppstart (en og fire uker etter andre dose for psilocybingruppen) og en og fire uker etter ventelistegruppen hadde fått sin andre dose. Det var bare ventelistegruppen som ble målt de to siste gangene. For å måle umiddelbar og vedvarende antidepressiv effekt brukte en QUIDS-SR dagen etter og fire uker etter andre dose for begge grupper. Man så signifikant reduksjon i GRID-HAMD mellom de to gruppene etter både fem uker (Cohen’s  $d=2.5$ ,  $P<0.001$ ) og åtte uker (Cohen’s  $d=2.6$ ,  $P<0.001$ ). QUIDS-SR viste at det var umiddelbar og vedvarende antidepressiv effekt (dagen etter første

dose Cohen's  $d=2.6$ ,  $p<0.001$  og etter fire uker Cohen's  $d=2.3$ ,  $p<0,001$ ). GRID-HAMD respons- og remisjon var signifikant etter fire uker (hhv. 71% og 54%)

Et år senere gjennomførte Gukasyan et al. en tolv-måneders oppfølging av studien. Måling av GRID-HAMD-skår ved én, tre, seks og tolv måneders oppfølging, viste en statistisk signifikant reduksjon ved alle tidspunkter sammenliknet med baseline (henholdsvis Cohen's  $d = 2.3, 2.0, 2.6$  og  $2.4$ , alle  $p=<0.001$ ). Respons- og remisjonssandel var ved tolv måneder var hhv. 75% og 58%.

#### ***5.2.4.4 «Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression» Goodwin et al. (2022)(63)***

Denne RCT-studien er den hittil (i desember 2023) største studien på psilocybinassistert behandling av depresjon. Personene var fra åtte europeiske land (Tsjekkia, Danmark, Tyskland, Irland, Nederland, Portugal, Spania og UK) og Nord-Amerika (Canada og USA). Studien tar for seg 233 personer med MDD (DSM V, HAM-D  $\geq 18$ ) og TRD (definert som minst to mislykkede farmakologiske behandlingsforsøk), randomisert i tre like store grupper. Alle deltakerne hadde tidligere hatt mangelfull effekt av antidepressiva, hvorav 82% hadde prøvd minst to forskjellige typer. I kombinasjon med psykologisk støtte fikk gruppene en engangsdose psilocybin på 25mg, 10mg og 1mg. Den psykologiske støtten besto av tre forberedelsestimer med en av terapeutene som skulle være til stede under doseringsdagen, non-direktiv psykologisk veiledning under påvirkning av to trente terapeuter (manualen var beskrevet i appendix), etterfulgt av to timer til bearbeiding og gjennomgang dagen etter og en uke etter dosering. Deltakerne skulle forsøke å seponere antidepressiva fra seks uker før til tre uker etter dosering, med mindre dette underveis skulle bli vurdert som nødvendig. Primært undersøkte man reduksjonen av MADRS fra baseline til tre uker etter dosering. Sekundært så man på MADRS-respons ( $\geq 50\%$  reduksjon fra baseline til uke tre), -remisjon ( $\leq 10$  ved uke tre) og vedvarende respons ved uke tolv. Least-square mean fra baseline til uke tre var for 25mg-, 10mg- og 5mg-gruppen hhv.  $-12\pm 1.3$ ,  $-7.9\pm 1.4$ ,  $-5.4\pm 1.4$ . Det var signifikant forskjell mellom 25mg- og 5mg-gruppen ( $p<0.001$ ), men ikke mellom 10mg- og 5mg-gruppen.

#### **5.2.4.5 “Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial” Rotz et al. (2022) (64)**

RCT-studien var gjennomført ved det psykiatriske universitetssykehuset i Zürich (Psychiatric University Hospital Zurich), og tar for seg 52 personer med MDD (DSM V, MADRS-skår 10-40). De som fra før av brukte antidepressiva måtte, i samarbeid med en psykiater, ha seponert medisinen i minst to uker eller fem halveringstider før doseringsdag. Behandlingen besto av én moderat psilocybindose (0,215mg/kg) under psykologisk støtte, sammenliknet med en placebo-gruppe (mannitol-placebo). I forkant hadde de gjennomført to forberedelsestimer med terapeuten som skulle være med under doseringsdagen. I etterkant skulle de møte opp til tre oppfølgingstimer med terapeuten(e) for å gjennomgå og bearbeide inntrykkene de hadde hatt under doseringen (hhv. to, åtte og fjorten dager etter). Alle samtaletimene var på 60 minutter. Det primære målingsinstrumentet var MADRS og BDI, med hovedvekt på ending fra baseline til dag 14 etter dosering. Man så også på respons og remisjon, samt brukte HAM-A, CGI, C-SSRS og ASC som sekundære mål. Sammenliknet med placebogruppen hadde psilocybingruppen en signifikant reduksjon i primære mål etter to uker (MADRS; Cohen's  $d=0.97$ ,  $P=0.0011$  og BDI; Cohen's  $d 0.67$ ,  $P=0.019$ ). Respons og remisjon for MADRS var hhv. 58% og 54% for psilocybingruppen, sammenliknet med 15% og 12% i placebogruppen ( $P<0.005$ ). Respons og remisjon for BDI var hhv. 54% og 46% for psilocybingruppen, sammenliknet med 12% og 12% for placebogruppen ( $p<0.05$ ).

#### **5.2.4.6 «Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial», Sloshower et al. (2023) (72)**

Dette beskrives som en «exploratory placebo-controlled, fixed-order trial» som hadde blitt konstruert for å unngå spesifikke svakheter som en hadde sett i tidligere studier, som mangel på placebo-kontroll og mangelfull beskrivelse av den «psykologiske støtten». Nitten personer med moderat til alvorlig MDD (DSM V, HAMD-skår  $\geq 17$ ) og med mist ett mislykket behandlingsforsøk med antidepressiva ble først fulgt opp over fem uker, hvor de etter den første uken ble gitt et placebo. Samtidig ble det gitt fire psykoterapitimer (Acceptance and Commitment Therapy, ACT, medfølgende manual), én før placebo og tre etter. Fire uker etter placebo ble de gitt en høy psilocybindose (0.3mg/kg, max 35mg), etterfulgt av fire uker med ukentlige psykoterapitimer, totalt fire. Depresjonssymptomer ble monitorert ni ganger over totalt 16 uker, i forkant av placebo- og psilocybindoseringen (uke null og fire), to ganger

mellom doseringene (uke én og tre) og fem i etterkant av psilocybindosen (uke fem, seks, åtte, tolv og seksten). Grad av depresjon ble primært målt med GRID-HAMD-17, dagen før, to uker etter hver dose, og seks uker etter første dose. Sekundært brukte en QIDS-SR-16 (målt til uke seksten) og HAM-A (målt til uke fem), sistnevnte for å se på angst. Man så en signifikant reduksjon i begge grupper, men det var ingen signifikant forskjell i antidepressiv eller anxiolytisk effekt mellom de to gruppene. Reduksjonen var dog større i psilocybingruppen i både primært og sekundære mål. GRID-HAMD-17 hadde ved uke seks en effektstørrelse ( $d'$ ) på 1.02-2.27 i psilocybingruppen, sammenliknet med placebogruppen hvor  $d'=0,65-0,99$ . Respons og remisjon var for samme mål hhv. 66,7% og 46,7%

#### ***5.2.4.7 “Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder, A Randomized Clinical Trial”, Raison et al. (2023) (65)***

I denne amerikanske RCT-studien undersøkte man effekten av en høy enkeltdose psilocybin (25mg, syntetisert) mot et aktivt placebo (100mg niacin) mellom to like store grupper (totalt  $n=104$ ) med MDD (DSM V, MADRS-skår  $\geq 28$ ). Personene var fra elleve ulike steder i USA. I ukene før studien, fikk de som brukte antidepressiva gradvis seponert doseringen. Før doseringsdagen hadde alle seks til åtte timer med to veiledere som forberedning. Selve psilocybinsesjonen varte åtte til ti timer, etterfulgt av fire timer til diskusjon og gjennomgang av opplevelsen. Primærmålingsinstrumentet var MADRS (målt ved baseline, to, 8, 15, 29 og 43 dager etter dosering), hvor en spesifikt så på endring fra baseline til 43 dager etter dosering. Sekundært ble det undersøkt endring av MADRS fra baseline til dag 8, SDS (Sheehan Disability Scale) fra baseline til dag 43 og respons og remisjon av symptomer i slutten av studien. Man så en signifikant reduksjon i MADRS både ved dag 8 (-12,0; 95% CI, -16.6 til 7.4;  $P<0.001$ ) og på dag 43 (-12.3; 95% CI, -16.6 til -7.2;  $P<0.001$ ) sammenliknet med niacingruppen. Man så også signifikant reduksjon i psilocybingruppen sammenliknet med niacingruppen i SDS (-2.31, 95% CI, -3.50-1.11,  $P<0.001$ ). Psilocybingruppen hadde signifikant vedvarende antidepressiv respons, 42% sammenliknet med 11% (95% CI 13.5-47.1,  $P=0.002$ ). Antidepressiv remisjon var høyere i psilocybingruppen, men sammenliknet med niacingruppen var den ikke signifikant høyere, 25% sammenliknet med 9% (95% CI, 1.0-11.5,  $P=0.05$ ).



#### **5.2.4.8 “Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication” Goodwin et al. (2023)(66)**

Dette open-label studien er den første studien som undersøker effekten av psilocybinterapi hos pasienter med MDD (DSM V, HAMD-skår  $\geq 18$ ) som samtidig fortsetter sin vanlige dose SSRI. 19 personer deltok i studien. Antidepressiva inkludert var citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, vilazodone, and vortioxetine. De som brukte mer enn ett antidepressiva ble ekskludert. Deltakerne måtte ha hatt mislykket effekt av to til fire tidligere behandlinger med antidepressiva, hver med en varighet på minst åtte uker. Studien undersøker effekten av en høy enkeltdose psilocybin (25mg) i kombinasjon med et SSRI og psykologisk støtte. Den psykologiske støtten besto av tre forberedelsestimer med en terapeut som skulle være der på doseringsdagen, non-direktiv veiledning med en hovedterapeut og en som var der til assistanse, samt to oppfølgingstimer til gjennomgang og bearbeidelse av psilocybin-trippen på dag to, og en uke etter dosering. Primærmål var endring i MADRS fra baseline til uke tre, sekundært CGI-S-score og respons og remisjon etter tre uker. MADRS skår etter tre uker viste en «klinisk meningsfull» endring på -14.9 (95% CI, -20.7 to -9.2). CGI-S hadde en reduksjon på -1.3 (SD=1.29). Respons og remisjon var 41.1% etter tre uker.

### **5.2.5 Studier på kreftrelatert angst og depresjon**

#### **5.2.5.1 “Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial” Griffiths et al. (2016) (68)**

I denne RCT-studien undersøkes effekten av engangsdose psilocybin i kombinasjon med psykologisk veiledning hos 51 personer med angst- og depresjonslidelse som følge av livstruende kreft. Studien ble gjennomført på Behavioral Biology Research Center ved Johns Hopkins Bayview Medical Center, Maryland USA. Det var ikke et absolutt krav om at kreften skulle være pågående, men for å bli inkludert i studien måtte det være maksimalt ett år siden diagnostisering. De psykiske lidelsene inkludert var MDD og/eller GAD (n=23), dystymi (n=6) og tilpasningslidelse med angst (n=11) eller med angst og depresjon kombinert (n=11). Seksten av deltakerne hadde altså ikke noen depresjonsdiagnose. 51% av personene hadde tidligere blitt medisinert for angst eller depresjon. Deltakerne ble randomisert til to grupper; én lavdose-placebo-gruppe (1-3mg/70kg) (n=22-2) og én høydosegruppe (22-30mg/70kg)

(n=24-1). Lavdosegruppen fikk den lave placebodosen ved første sesjon og den høye ved andre sesjon fem uker senere. Det motsatte for høydosegruppen. Psilocybindosen ble senere senket fra 30mg til 22mg/70kg etter at to av de tre første personene trakk seg fra studien, én etter å ha kastet opp kort tid etter administrering og én av personlige grunner. Placebodosen ble også senket fra 3mg til 1mg/70kg etter tolv personer ettersom forskerne ble kjent med resultater fra en annen studie der en hadde funnet signifikant påvirkning ved psilocybindoser på 5mg/70kg, og derfor fryktet 3mg ikke ville være for potent som placebo (67). Forskerne var interessert i å måle grad av depresjon, angst og opplevelse av livskvalitet, men også kort- og langsiktige endringer i holdninger og oppførsel. Graderingene ble gjort rett etter rekruttering én måned før første sesjon (baseline), fem uker etter første dose (rett før andre dose), ti uker etter første dose (fem uker etter andre dose) og seks måneder etter andre dose. Effekten av behandlingen brukte to primære skåringsapparater, GRID-HAM-17 og HAM-A assistert med SIGH-A. Etter fem uker hadde psilocybingruppen en signifikant lavere GRID-HAM-17-skår (Cohen's  $d=1.30$ ,  $p<0.001$ ) og HAM-A-skår (Cohen's  $d=1.23$ ,  $p<0.001$ ). Respons- og remisjonsrater var på hhv. 92% og 60%, sammenliknet med 32% og 16%. I seks måneders oppfølgingen vedvarte den signifikante reduksjonen i både GRID-HAM-17-skår (Cohen's  $d=2.98$ ,  $p<0.001$ ) og HAM-A-skår (Cohen's  $d=3.40$ ,  $p<0.001$ ) hos de 48 gjenværende deltakerne, med respons- og remisjonsrate på hhv. 68% og 65%. En fant også signifikant reduksjon i de sekundære målene (BDI: Cohen's  $d = 0.81$ ,  $p < 0.01$ ; HADS-D: Cohen's  $d = 0.56$ ,  $p < 0.05$ ; STAI-Trait Anxiety: Cohen's  $d = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ).

**5.2.5.2 “Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial” Ross et al. (2016) (69) & “Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer” Aigin-Liebes et al. (2020) (70)**

RTC-studien undersøker kort- og langtidseffekten av en høy engangsdose med psilocybin i kombinasjon med psykologisk veiledning hos 29 personer med en angst- og/eller depresjonslidelse som følge av livstruende kreft. DSM-IV diagnosene inkludert var GAD eller tilpasningslidelse i kombinasjon med depresjon og angst. Alle personene hadde en angstlidelse, og 59% hadde tidligere blitt behandlet med psykofarmaka for depresjon eller angst. Studien ble godkjent og monitorert av «institutional review board» ved New York

University School of Medicine. Deltakerne ble randomisert til én psilocybingruppe (0,3mg/kg) og en niacin-kontrollgruppe (250mg). Etter syv uker fikk personene som først hadde fått niacin psilocybin og omvendt. Begge grupper hadde parallelt til sammen ni psykoterapitimer på to timer; tre før første doseringsdag, tre mellom første og andre dosering og tre i etterkant av andre dosering. Primærskåringene var på grad av angst og depresjon. Sekundært målte de grad av eksistensiell krise, livskvalitet, spiritualitet og kort- og langvarig effekt av psilocybin. Målingene ble gjort ved «baseline», dagen før og etter første dose, to og seks uker etter første dose, syv uker etter første dose (dagen før andre dose), dagen etter andre dose og seks uker etter andre dose. Siste måling var 26 uker etter andre dose. Dagen etter første dose så en var det signifikant reduksjon i alle primære mål, som holdt seg signifikant sju uker etter dosen; HADS Total (Cohen's  $d=1.36$ ,  $p<0.001$ ), HADS-A (Cohen's  $d=1.07$ ,  $p<0.01$ ), HADS D (Cohen's  $d=0.98$ ,  $p<0.01$ ), BDI (Cohen's  $d=0.82$ ,  $p<0.05$ ), STAI State Anxiety (Cohen's  $d=1.18$ ,  $p<0.01$ ), STAI Trait Anxiety (Cohen's  $d=1.29$ ,  $p<0.001$ ). Antidepressiv respons hos psilocybingruppen var 83% (sammenliknet med 14% i niacingruppen) ved bruk av BDI, og anxiolytisk respons hos 58% i psilocybingruppen (sammenliknet med 14% i niacingruppen) ved bruk av HAD A. Etter seks og en halv måned, etter begge grupper hadde fått psilocybin, fant en antidepressiv og anxiolytisk respons hos 60-80%.

I en oppfølgingsstudie av Agin-Liebes et al. ble effekten igjen målt 3,2 (n=16) og 4,5 (n=14) år etter studien til Ross et al. Av de 16 gjenlevende pasientene, ble 15 inkludert i oppfølgingsstudien. Én av disse døde pga. kreftrelaterte komplikasjoner før den andre oppfølgingen, slik at kun 14 deltok i denne. Det ble målt statistisk signifikant reduksjon av HADS-A, HADS D, HADS Total, STAI State Anxiety, STAI Trait Anxiety, BDI (p-verdier  $<0.05$ ). BDI respons og -remisjon var hhv. 57% og 50%, og for HADS-D hhv. 79% og 79%.

## 6 Diskusjon

Av de 13 artiklene som ble gjennomgått, viste i alt 10 studier en klinisk signifikant reduksjon i depresjon etter én til to høydosebehandlinger med psilocybin (58, 59, 61-65, 68-70). Man målte både raskt antidepressiv effekt i løpet av den første uken (58, 64, 69), vedvarende effekt etter to til fem uker (61-65, 68) og langvarig effekt etter henholdsvis 2 måneder (61), 3

måneder (58), 6 måneder (59, 66, 68, 69), 12 måneder (62) og 4,5 år (70). Måleinstrumenter som gikk igjen var QUIDS (58, 59, 61, 62), MADRS (58, 63-65), BDI (58, 59, 61, 62, 64, 68-70) og GRID-HAM (61, 62, 68). Studiene som undersøkte effekt på angstlidelser fant signifikant reduksjon, både dagen etter (69) og på lang sikt etter over seks måneder (68, 70). Her gikk måleinstrumentene HADS-A og STAI igjen (68-70). De to studiene som undersøkte reduksjon av angstsymptomer på deltakere med MDD viste også signifikant reduksjon i STAI-skår. Det var ikke noen forskjell i resultater mellom studiene som undersøkte effekt hos personer med kun depresjon og de som undersøkte effekt hos de med komorbid kreftsykdom.

En av styrkene ved studiene er at de undersøker effekt på pasienter som har slitt med depresjon over lengre tid, i flere tilfeller i over femten år (1-5, 8), eller som har prøvd antidepressiva før uten ønsket effekt (>2 mislykkede behandlingsforsøk, hvor på >6 uker, med antidepressiva) (1,7,9,10). Likevel, i den eneste studien der en undersøkte effekt av psilocybinbehandling opp mot et SSRI var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Det var like god effekt av én psilocybinbehandling som gruppen som fikk daglig antidepressiva, noe som kan indikere at psilocybin kan være et like godt substitutt i de tilfellene der pasienter har lav compliance eller bivirkninger av SSRI.

Noen av studiene rapporterte at noen av deltakerne startet på antidepressiva under studien. I studien til Gukasyan et al. (62) ble det registrert at daglig inntak av antidepressiva av de 24 deltakerne økte fra 0% ved starten av studien til 12.5% (etter fire uker), 20.8% (etter tre måneder), 33.3% (etter seks og tolv måneder). Deltakerne som tok i bruk antidepressiva etter tolv måneder hadde imidlertid høyere, men ikke signifikant, GRID-HAMD skår ved baseline enn de som ikke brukte (25.3 sammenliknet med 21.5,  $P=0.02$ ).

### **Bivirkninger**

Ingen av studiene hadde tilfeller med alvorlige bivirkninger eller uheldige hendelser av betydning. De vanligste bivirkningene rapportert var forbigående hodepine, kvalme og angst i løpet av det første døgnet etter dosering. Studien til Goodwin et al. (63) var den eneste studien som rapporterte om alvorlige hendelser i form av suicidale tanker eller tanker om å skade seg selv, samt én sykehusinnleggelse. Disse hendelsene oppsto imidlertid i alle tre gruppene, også Img-gruppen, noe som taler mot at dette var noe som ble utløst av psilocybinbehandlingen. Ut fra studiene er det altså ikke funnet noen risiko ved behandlingen under terapeutisk setting.

Her må det likevel understrekes at dette ikke betyr at dette også gjelder for rekreasjonsbruk. Som skrevet i innledningen er trygge rolige omgivelser, og helst kombinert med en trip-sitter, faktorer som kan være avgjørende for å skille mellom en positivt meningsfull opplevelse og en traumatisk bad-trip for den som tar stoffet. Studiene har også bare undersøkt eventuelle uheldige hendelser etter engangsbruk, og har ikke undersøkt om det kan oppstå bivirkninger med repetert bruk over lengre tid eller negative effekter lang tid etter inntak.

### **Varighet**

Ut fra artiklene og annen litteratur som er vært brukt i forbindelse med litteraturstudien er psilocybinbehandling undersøkt som en engangsbehandling, men det utelukkes ikke at det kan være aktuelt å repetere behandlingen for å opprettholde effekt. Det er dog ikke funnet noen klar beskrivelse eller anbefalinger om antall ganger eller intervaller for å oppnå varig effekt, heller ikke om negative effekter ved repetert inntak. Resultatene fra studiene kan gi et bilde av at den antidepressive effekten kan vare i rundt seks måneder. Etter dette begynner resultatene å bli mer usikre på grunn av mangel på studier, samt flere konfunderende faktorer. Lange intervaller mellom oppfølging, kun registrering av symptomuttrykk og ev. gjenopptakelse av behandling av depresjon, gjør det usikkert om det er psilocybinbehandlingen eller andre livshendelser som kan ha hatt innvirkning på effekten. Dette gjelder kanskje spesielt de med komorbid kreft.

### **Svakheter**

En åpenbar svakhet ved studiene er bruk av placebo, da psilocybin har en så kraftig virkning at deltakere med stor sannsynlighet vet hvilken gruppe de er i. Det er også vanskelig å vite om det var andre konfunderende faktorer i miljøet til deltakeren som førte til bedring eller mangel på bedring, kanskje særlig hos kreftpasientene og i studiene som så på effekt over flere måneder. Det ble ikke undersøkt i hvilken grad livssituasjonen til deltakerne var den samme som i starten av studiene, noe som kan være viktig for å få oversikt på om det er andre ting som eventuelt kunne har ført til endring av resultater. Da depresjon kan utløses og vedlikeholdes av en kombinasjon av endogene og eksogene faktorer, altså om de kommer innenfra eller utenfra kroppen, må dette også tas høyde for. Psilocybin, i likhet med andre psykofarmaka, påvirker først og fremst de endogene faktorene (genetiske, somatiske og psykologiske faktorer). Om det i hovedsak er miljømessige faktorer som opprettholder depresjonen, eller om det skulle ha oppstått nye i løpet av behandlingen, kan det tenkes at

effekten kan bli dårligere om disse ikke blir reduserte eller fjernet. På samme måte kan en få et falskt positivt resultat om disse faktorene skulle bli redusert.

I alle studiene var det registrert hvorvidt deltakerne hadde forsøkt behandling for nåværende eller tidligere depresjonsepisoder, men hva behandlingen gikk ut på var i liten grad definert. I de fleste tilfellene var det skrevet om de hadde forsøkt antidepressiva eller ikke, men ikke om de hadde prøvd samtaleterapi og i tilfelle hvilken type. Det var kun tre av studiene som inkluderte tidligere prøvd psykoterapi (58-60). Dette er viktig å få undersøkt, da antidepressiva helst skal tas i kombinasjon med samtaleterapi for å få best mulig effekt. Da psilocybinbehandling ble gitt sammen med psykologisk støtte, både før, under og etter administrering av psilocybinet, blir det da usikkert i hvilken grad samtaleterapien i seg selv har ført til bedring, om dette ikke har vært tilstrekkelig prøvd tidligere.

Det må også nevnes at inklusjon av deltakere til studiene i flere tilfeller hovedsakelig skjedde via selvrekruttering (60-64, 68, 72). Holdningene deltakerne hadde til en psilocybinrus kan derfor også ha hatt en innvirkning på hvor meningsfull opplevelsen ble og øke risikoen for seleksjonsbias. Det kan tenkes at en person som hadde hatt en mer skeptisk holdning til psykedelika kunne ha opplevd det som mer skremmende og mindre meningsfullt, og dermed kunne vært mer disponert for negative bivirkninger i ettertid i tillegg til å ikke ha fått like mye ut av behandlingen.

Det er i de fleste av studiene også brukt selvrapporing av effekt, som kan ha sine svakheter. Psykologisk veiledning før, under og etter dosering var også noe mangelfullt beskrevet i flere av studiene, men trygging og nondirektiv veiledning var en gjenganger. Det var likevel stor variasjon på terapeuter og deres utdanningsnivå og erfaring, som kan tolkes som at noe variasjon i denne delen av terapien ikke har en stor innvirkning på effekt. Alle studiene gir likevel et inntrykk av at god og etablert relasjon mellom terapeut og pasient en periode før behandlingen var viktig for at gjennomføringen skulle oppleves som så behagelig og trygg som mulig for pasienten. Dette kan være relevant både i forhold til å unngå en «bad-trip» og for at prosesseringen og gjennomgangen av psilocybinopplevelsen sammen med terapeuten skal føre til meningsfulle samtaler som kan øke effekten av behandlingen.

En annen svakhet med studiene er mulig ideologisk standpunkt hos forskerne som utførte studiene, særlig i open-label studiene. Flere av hovedforfatterne av studiene er eller har

vært ledere eller medlemmer av organisasjoner som interesserer seg for bruk av psykedelika i terapeutisk setting (Charhart-Harris: MIND foundation, Slosower: APPA), i noen tilfeller psilocybinbehandling spesielt (Griffits, Davis og Gukasyan: Center for Psychedelic & Consciousness Research, Goodwin: COMPASS Pathways) Selv om åtte av studiene var RCT-studier, er psilocybinrusen så kraftig at det er vanskelig å se for seg at forskerne ikke skjønnte hvilke pasienter som hadde fått psilocybinbehandlingen. I studien til Goodwin et al. 2023 er effekten av terapien blitt definert som "klinisk meningsfull". Dette er et ikke nærmere forklart begrep, som fort kan misforstås som "klinisk signifikant". Leser man studien nærmere vil man derimot se at dette ikke er tilfelle. Dette svekker troverdigheten til resultatene noe, da det gir et inntrykk av at forskerne i litt for stor grad har ønsket å formidle et positivt resultat.

Selv om det er gjort flere studier på psilocybin de siste ti årene er utvalget som spesifikt undersøker effekten av psilocybinassistert terapi på depresjon få, særlig om en i tillegg ekskluderer studier som ikke er RCT med en definert kontrollgruppe. Dette preget utvalget av artikler fra PubMed i litteraturstudien. Studiene som er gjort er også relativt små, og variasjonen i sosiodemografiske faktorer innenfor pasientpopulasjonen var mindre enn ønsket. Selv om det var variasjon i kjønn, alder og arbeidsstatus, var deltakerne nesten utelukkende etnisk britiske eller amerikanske. Det vil derfor være nødvendig med både et større antall deltakere og et bredere utvalg for å avgjøre om effekten kan generaliseres til en større pasientpopulasjon.

## **7 Konklusjon**

Litteraturstudien viser at forskning på psilocybinassistert terapi av depresjon generelt viser positive resultater, både ved depresjon alene og ved komorbid kreftsykdom, men at den fortsatt er i en startfase. Psilocybinbehandling ser ut til å kunne ha både rask og vedvarende effekt, i flere tilfeller i over seks måneder. Det er i imidlertid få studier, antall inkluderte deltakere er lavt og studiene har flere svakheter. Beskrivelsen av hva den psykologiske delen av behandlingen går ut på er mangelfull, både i intervensjons- og kontrollgruppene. I tillegg er tidligere mislykket depresjonsbehandling hos deltakerne i liten grad definert, selvrekuttering til studiene øker risiko for seleksjonsbias og usikkerhet knyttet til placebo påvirker risiko for bias både hos deltakere og forskere. Selv om studiene som har undersøkt langtidseffekt viser flere positive resultater, blir resultatene mer usikre da det ikke er tatt tilstrekkelig høyde for konfunderende faktorer. Ingen av studiene taler for at

psilocybinbehandling av depresjon har noen varige eller alvorlige bivirkninger. For å kunne si noe sikkert om den antidepressive effekten av psilocybinbehandling og varigheten av den trengs flere og større studier, der risiko for bias reduseres.

## 8 Referanser

1. Eastall S. The Psychedelic Drug Trial: A Cure for Depression [dokumentar]. England: BBC; 2021.
2. Alder J. How to Change Your Mind [dokumentar]. USA: Netflix; 2022.
3. Steinsland T. Det høres for godt ut til å være sant [dokumentar]. Vårt lille land. Norge: TV2; 2022.
4. World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases, 10th revision [Internett]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2024 28.04.]. Available from: <file:///C:/Users/bruker/Downloads/9789241549165-V1-eng.pdf>.
5. Ødegaard KJ. T5.5 Depresjoner Oslo: Norsk Legemiddelhandbok; 2021 [updated 2017.05.11.; cited 2024 23.03]. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T5.5/Depresjoner#p-3505>.
6. Helsebiblioteket/BMJ. Depresjon hos voksne Oslo: Helsedirektoratet; 2021 [cited 2024 24.03.]. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/psykiske-lidelser/depresjon/depresjon-voksne/>.
7. American Psychiatric Association. DSM-5 [Internett]. London: American Psychiatric Publishing; 2013 [cited 2024. 27.04.]. Available from: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf).
8. Norsk barne og ungdomspsykiatrisk forening, Nøvik TS, Lea RA. Diagnosesystemene ICD og DSM Oslo: Den norske legeförening; 2019 [updated 2019.21.03.; cited 2024 23.03.]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/veiledere/veileder-i-bup/del-1-diagnostikk-og-utredning/diagnostikk-i-barne-og-ungdomspsykiatri/Diagnosesystemene-ICD-og-DSM/>.
9. American Psychiatric Association. Depressive Disorders. 2013. In: DSM-5 [Internet]. London: American Psychiatric Publishing. 5. [155-88]. Available from: [https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20\(%20PDFDrive.com%20\).pdf](https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20%20DSM-5%20(%20PDFDrive.com%20).pdf).
10. Psykologforeningen, Berge T. Hva er depresjon? Oslo2015 [cited 2022 09.10.]. Available from: <https://www.psykologforeningen.no/fag-og-politikk/psykisk-helse/psykiske-lidelser/depresjon>.
11. Røssberg JI. Depresjon Oslo: Store norske leksikon; 2024 [cited 2024. 26.04.]. Available from: <https://sml.snl.no/depresjon>.
12. NHI. Forekomst av depresjon Oslo: Norsk Helseinformatikk; 2022 [updated 2022.10.02.; cited 2022 09.10.]. Available from: <https://nhi.no/sykdommer/psykisk-helse/depresjon/depresjon-forekomst/>.



13. Bang L, Surén P, Støle HS, Odsbu I, Handal M, Furu K, et al. Psykiske plager og lidelser hos barn og unge [Nettdokument]. Oslo: Folkehelseinstituttet; [updated 2024.11.03.; cited 2024 24.03.]. Available from: <https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/psykisk-helse/psykisk-helse-hos-barn-og-unge/?term=>.
14. Borgan E. Født sånn eller blitt sånn? Dette fant forskerne ut da de undersøkte deprimerte barn Oslo: Forskning.no; 2020 [updated 2020.17.11.; cited 2024 23.02.]. Available from: <https://www.forskning.no/genetikk-psykiske-lidelser/fodt-sann-eller-blitt-sann-dette-fant-forskerne-ut-da-de-undersokte-deprimerte-barn/1770793>.
15. Pasman JA, Meijsen JJ, Haram M, Kowalec K, Harder A, Xiong Y, et al. Epidemiological overview of major depressive disorder in Scandinavia using nationwide registers. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2023;29:100621.
16. FHI. Den norske mor, far og barn-undersøkelsen (MoBa) Oslo1999 [cited 2024. 26.04.]. Available from: <https://www.fhi.no/moba>.
17. Cheesman R, Eilertsen EM, Ahmadzadeh YI, Gjerde LC, Hannigan LJ, Havdahl A, et al. How important are parents in the development of child anxiety and depression? A genomic analysis of parent-offspring trios in the Norwegian Mother Father and Child Cohort Study (MoBa). *BMC Medicine*. 2020;18(1):284.
18. Bjelland I, Dahl AA. Angst og depresjon-en vanlig blanding. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 1999 [cited 2024 26.03.]; (22). Available from: <https://tidsskriftet.no/1999/09/artikkel/angst-og-depresjon-en-vanlig-blanding>.
19. Shevlin M, Hyland P, Nolan E, Owczarek M, Ben-Ezra M, Karatzias T. ICD-11 'mixed depressive and anxiety disorder' is clinical rather than sub-clinical and more common than anxiety and depression in the general population. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(1):18-36.
20. Psykiske reaksjoner ved kreftsykdom Oslo: Kreftforeningen; [updated 22.03.2024; cited 2024 24.03.]. Available from: <https://kreftforeningen.no/rad-og-rettigheter/psykiske-reaksjoner/>.
21. Tjemsland L. Angst og depresjon hos kreftpasienter. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 1998 [cited 2024 26.03.]. Available from: <https://tidsskriftet.no/1998/02/redaksjonelt/angst-og-depresjon-hos-kreftpasienter>.
22. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The lancet oncology*. 2011;12(2):160-74.
23. Brown KW, Levy AR, Rosberger Z, Edgar L. Psychological Distress and Cancer Survival: A Follow-Up 10 Years After Diagnosis. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(4):636-43.
24. Arrieta O, Angulo LP, Núñez-Valencia C, Dorantes-Gallareta Y, Macedo EO, Martínez-López D, et al. Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1941-8.
25. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N, Mouridsen HT, Mortensen PB, Jørgensen T. Depression as a Prognostic Factor for Breast Cancer Mortality. *Psychosomatics*. 2003;44(1):24-30.
26. L5.3.1 Selektive serotoninreopptakshemmere Oslo: Norsk legemiddelhandbok; 2015 [updated 2017.05.11.; cited 2024 24.03.]. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.1/Selektive\\_serotoninreopptakshemmere](https://www.legemiddelhandboka.no/L5.3.1/Selektive_serotoninreopptakshemmere).
27. Moksnes KM, Ilnes SO. Elektrokonvulsiv terapi-virkninger og bivirkninger. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 2010 [cited 2024 26.03.]; 130(24):[2460-4 pp.].

Available from: <https://tidsskriftet.no/2010/12/originalartikkel/elektrokonvulsiv-terapi-virkninger-og-bivirkninger>.

28. Spilde I. Deprimerte har annerledes hjerne Oslo: Forskning.no; 2004 [updated 2004.30.01.; cited 2024 26.03.]. Available from: <https://www.forskning.no/depresjon-psykiske-lidelser-hjernen/deprimerte-har-annerledes-hjerne/1057402>.
29. Krokli KE, Lund-Heimark H. Årsrapport for 2022 med plan for forbedringstiltak [Rapport]. Oslo: Nasjonalt servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre; 2023 [cited 2024 24.03.]. Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2023-08/%C3%85rsrapport%202022%20Nasjonalt%20ECT-register.pdf>.
30. Kvam T-MS, Lowan H; Blomkvist, Andreas Wahl; Andreassen, Ole A. Ketamin ved depresjon – evidens og forslag til praksis. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internet]. 2021 [cited 2024 18.02.]; 141(15):[1-5 pp.]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2021/10/kronikk/ketamin-ved-depresjon-evidens-og-forslag-til-praksis>.
31. Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening, Grøhdot B, Sund A. Depressive lidelser Oslo: Den norske legeforening; 2019 [updated 2019.21.03.; cited 2022 09.10.]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/veiledere/veileder-i-bup/del-2-tilstandsbilder-kapitlene-er-oppsatt-etter-inndeling-i-icd-10/depressive-lidelser/>.
32. Spilde I, Jakobsen SE. Forskere er dypt uenige om hvor godt psykoterapi virker Oslo: Forskning.no; 2023 [updated 2023.05.09.; cited 2024 26.03.]. Available from: <https://www.forskning.no/psykiske-lidelser-psykologi/forskere-er-dypt-uenige-om-hvor-godt-psykoterapi-virker/2236213>.
33. Aslaksen P. ECT Oslo: Store norske leksikon; 2023 [updated 2023.19.10.; cited 2024 26.03.]. Available from: <https://sml.snl.no/ECT>.
34. Kvam T, Stewart L, Andreassen O. Psykedeliske stoffer i behandling av angst, depresjon og avhengighet. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internet]. 2018 [cited 2022 09.10]; 138(18). Available from: <https://tidsskriftet.no/2018/11/oversiktsartikkel/psykedeliske-stoffer-i-behandling-av-angst-depresjon-og-avhengighet>.
35. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in <sup>[1]</sup>psychiatry? <sup>[2]</sup>. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2019;21(2):139-47.
36. Fleinsopp Oslo: Rusopplysningen; [cited 2024 23.03.]. Available from: <https://rusopplysningen.no/psilocybin#submenu:details>.
37. LSD Oslo: Rusopplysningen; [cited 2024 24.03.]. Available from: <https://rusopplysningen.no/lsd>.
38. NHI. Fleinsopp Oslo: Norsk Helseinformatikk; 2022 [updated 2022.23.09.; cited 2024 06.04.]. Available from: <https://nhi.no/psykisk-helse/rus-og-avhengighet/narkotiske-stoffer/fleinsopp>.
39. Psychedelic and Dissociative Drugs North Bethesda National Institute on Drug Abuse; 2024 [updated 09.04.2024; cited 2024 16.04.]. Available from: <https://nida.nih.gov/research-topics/psychedelic-dissociative-drugs#references>.
40. Heyl JC. What Does a Trip Sitter Do? New York: Verywell Mind; 2022 [updated 2022.06.10.; cited 2024 06.04.]. Available from: <https://www.verywellmind.com/what-does-a-trip-sitter-do-6742171>.
41. Costandi M. A brief history of psychedelic psychiatry: The Guardian; 2014 [updated 2014.02.09.; cited 2024 24.03.]. Available from: <https://www.theguardian.com/science/neurophilosophy/2014/sep/02/psychedelic-psychiatry>.
42. Nichols DE. Psychedelics. Pharmacol Rev. 2016;68(2):264-355.

43. Helgesen J, Ekhaugen E, Fredwall T, Johan O, Pettersen S, Salvesen E, et al. Rusmiddelkunnskap for tilsatte i kriminalomsorgen [E-bok]. Oslo: Kriminalomsorgens utdanningscenter KRUS; 2006 [cited 2022 09.10]. Available from: [https://krus.brage.unit.no/krus-xmlui/bitstream/handle/11250/160506/handbok\\_2-2006.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://krus.brage.unit.no/krus-xmlui/bitstream/handle/11250/160506/handbok_2-2006.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
44. Olsen AS, Lykkebo-Valløe A, Ozenne B, Madsen MK, Stenbæk DS, Armand S, et al. Psilocybin modulation of time-varying functional connectivity is associated with plasma psilocin and subjective effects. *NeuroImage*. 2022;264:119716.
45. Høydaahl J. Sykehuset Østfold inviterer til folkemøte om bruk av psykedelika i behandling av depresjon: Sykehuset i Østfold; 2023 [updated 2023.17.11. Available from: <https://www.sykehuset-ostfold.no/nyheter/vitalt-bruk-av-psykedelika-i-behandling-av-depresjon/>.
46. Krebs TS, Johansen P-Ø. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. 2012;26(7):994-1002.
47. Norsk psykedelisk vitenskap. Norge2018 [cited 2024 26.04.]. Available from: <https://www.psykedeliskvitenskap.no/>.
48. Center for Psychedelic and Consciousness Research. Baltimore2019 [cited 2024 26.04.]. Available from: <https://hopkinspsychedelic.org/>.
49. MIND Foundation. Berlin2016 [cited 2024. 26.04.]. Available from: <https://mind-foundation.org/>.
50. Compass Pathways. Storbritannia 2016 [cited 2024. 26.04. ]. Available from: <https://compasspathways.com/>.
51. Psychedelic Research in Science and Medicine. Balwyn North2011 [cited 2024 26.04.]. Available from: <https://www.prism.org.au/>.
52. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Santa Cruz1986 [cited 2024. 26.04.]. Available from: <https://maps.org/>.
53. Drug Science. London2010 [cited 2024. 26.04.]. Available from: <https://www.drugscience.org.uk/>.
54. Rostad LI. Mener ketamin reddet livet hans: – Ble lagt et lokk over de tyngste tankene Oslo: NRK; 2023 [cited 2024 15.04.]. Available from: [https://www.nrk.no/tromsogfinnmark/ketamin-mot-depresjon\\_-ber-flere-sykehus-ta-det-i-bruk-1.16261279](https://www.nrk.no/tromsogfinnmark/ketamin-mot-depresjon_-ber-flere-sykehus-ta-det-i-bruk-1.16261279).
55. NHI, Kvam M. Psilocybin - fleinsopp - i behandling av depresjon: Norsk helseinformatikk; 2021 [updated 2021.18.11.; cited 2022 09.10]. Available from: <https://nhi.no/forskning-og-intervju/psilocybin-fleinsopp-i-behandling-mot-depresjon/>.
56. Forskrift om narkotika Oslo1992 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2013-02-14-199>.
57. Østensjø J. Psilocybin virker godt mot depresjon. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 2024 [cited 2024 15.02.]; 144(1). Available from: <https://tidsskriftet.no/2024/01/fra-andre-tidsskrifter/psilocybin-virker-godt-mot-depresjon>.
58. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-27.
59. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):399-408.

60. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402-11.
61. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481-9.
62. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 2022;36(2):151-8.
63. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1637-48.
64. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101809.
65. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(9):843-53.
66. Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(10):1492-9.
67. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(4):649-65.
68. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181-97.
69. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1165-80.
70. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol*. 2020;34(2):155-66.
71. Prof. Dr. Robin Charhart-Harris [Internet]. Berlin: MIND foundation; 2023 [cited 2024 15.04.]. Available from: <https://mind-foundation.org/team/prof-dr-robin-charhart-harris/>.
72. Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol*. 2023;37(7):698-706.

## FORSIDEILLUSTRSJON

The Fun Guys. African Transkei - Dried Mushroom. Vancouver, Canada; 2024.

Available from: [African Transkei - Dried Mushroom - The Fun Guys](#).

*(Skriftlig avtale om godkjent bruk i oppgaven)*

