

Notkun psilocybins við meðferðarþráu þunglyndi

Árný Jóhannesdóttir¹ læknir

Engilbert Sigurðsson^{1,2} læknir

¹Geðþjónusta Landspítala, ²læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Engilbert Sigurðsson, engilbs@landspitali.is

Inngangur

Tilgangur

Á síðustu árum hefur ofskynjunarefnið psilocybin verið rannsakað sem möguleg meðferð við ýmsum geðsjúkdómum, ekki síst þunglyndi.^{1,2} Niðurstöður rannsókna lofa góðu en þó skortir enn frekari rannsóknir til að sýna ótvírætt fram á virkni þess og öryggi til þess að það geti hlotið markaðsleyfi til notkunar í meðferð alvarlegs þunglyndis sem svarar illa núverandi meðferðarúræðum. COMPASS Pathways er fyrirtæki sem nýverið hefur lokið við fasa 2 rannsókn á COMP360, sem er meðferð sem samanstendur af psilocybini, fræðslu og stuðningi fagaðila. Sú rannsókn sýndi góða virkni og fáar aukaverkanir af meðferðinni og stefnt er að því að fjölþjóðleg fasa 3 rannsókn hefjist á þessu ári.^{2,3} Í þessari yfirlitsgrein verður farið yfir það helsta um psilocybin, efnabyggingu þess, mögulegan verkunarmáta og niðurstöður rannsókna á áhrifum þess í meðferð þunglyndis. Siðferðileg álitæfni verða einnig reifuð.

Aðferðir

Leitað var að fræðigreinum á Pubmed, Web of Science og Google Scholar með leitarorðunum *psilocybin*, *psilocybin & depression*, *psilocybin & adverse effects*, *psilocybin & ethics*, *psilocybin & mechanism of action* í febrúar 2022 til að finna áreiðanlegar heimildir um psilocybin, meðferð þess við þunglyndi, aukaverkanir, verkunarmáta og ýmis siðferðileg álitamál. Við val á íhlutandi rannsóknum

ÁGRIP

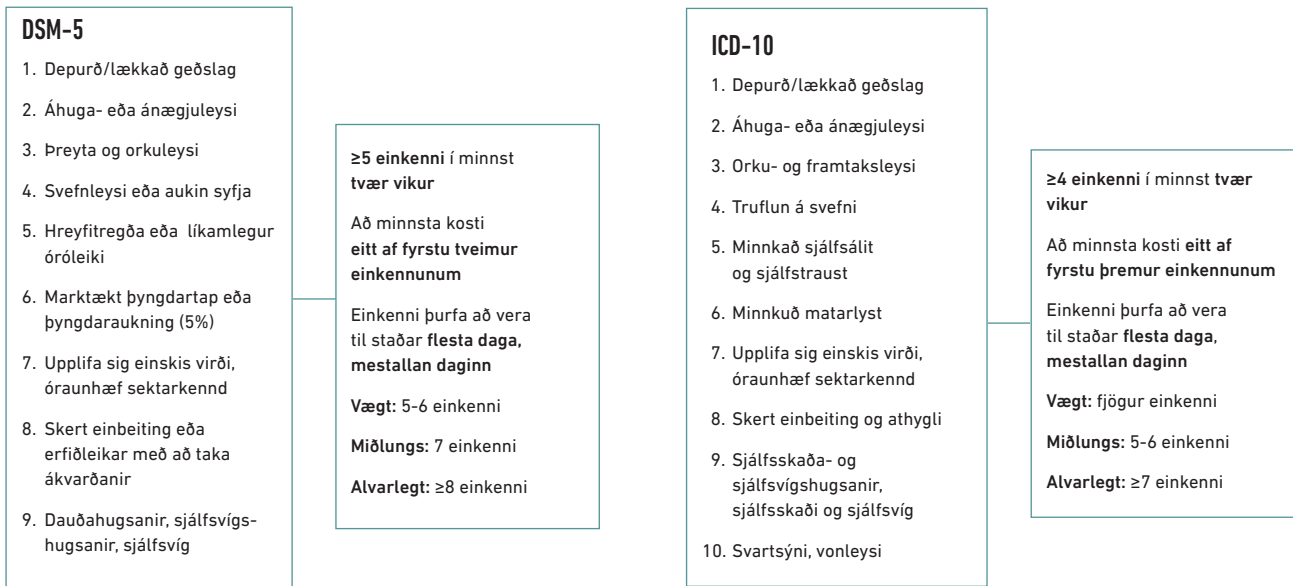
Psilocybin er ofskynjunarefni sem hefur undanfarin ár verið rannsakað sem möguleg meðferð við þunglyndi, einkum meðferðarþráu þunglyndi. Tilgangur greinarinnar er að fara yfir psilocybin og virkni þess í meðferð þunglyndis. Gerð var leit á PubMed, Web of Science og Google Scholar og farið yfir heimildir í birtum rannsóknar- og yfirlitsgreinum og á heimasíðu COMPASS Pathways.

Psilocybin-meðferð er fólgin í gjöf 25 mg psilocybin-hylkis, oftast í eitt skipti, samhliða stuðningi fagaðila í 5-8 klukkustundir meðan skynvíkkandi áhrif vara. Algengar aukaverkanir eru höfuðverkur, ógleði, þreyta og svefnleysi.

Nýleg safngreining sýndi marktækan árangur psilocybin-meðferðar hjá vissum hópum við þunglyndi. Nýbirt tvíblind, stembirðuð rannsókn sýndi ekki marktækan mun á virkni psilocybins og SSRI-lyfsins escitalopram í meðferð þunglyndis. Í nýlokinni fasa 2 rannsókn COMPASS Pathways leiddi psilocybin-COMP360 meðferðin til svörunar og verulegs bata hjá um þriðjungi þátttakenda þegar í lok þriðju viku. Niðurstöður úr rannsóknum benda til þess að psilocybin dragi marktækt úr þunglyndiseinkennum og polist almennt vel.

Frekari rannsóknir munu leiða í ljós hvort psilocybin hljóti markaðsleyfi gegn meðferðarþráu þunglyndi á næstu árum. Brýn þörf er á nýjum meðferðarúræðum fyrir þá sem svara ekki hefðbundinni þunglyndismeðferð.

Tafla 1. Greiningarskilmerki þunglyndis DSM-5 og ICD-10.^{8,10}



var lögð mest áhersla á greinar með þýði þunglyndra einstaklinga, fremur en þunglyndra einstaklinga með krabbamein, en slíkar greinar voru þær fyrstu sem birtar voru, og að um tvíblinda, slembiraðaða rannsókn væri að ræða. Einnig var farið yfir heimildir í birtum rannsóknar- og yfirlitsgreinum sem þannig fundust og loks farið yfir efni og fræðigreinar á heimasíðu COMPASS Pathways og tilvitnanir þar. Ákveðið var að skoða niðurstöður úr rannsóknnum COMPASS Pathways sérstaklega þar sem það er eina lyfjafyrirtækið sem hefur lokið við fasa 2 rannsókn á psilocybin við þunglyndi og gerði langstærstu rannsóknina til þessa á virkni psilocybin-meðferðar við þunglyndi.

Þunglyndi

Þunglyndi er algengur, alvarlegur og langvinnur sjúkdómur sem kemur oft snemma fram á ævinni og getur valdið mikilli þjáningu og færniskerðingu.⁴ Lífstíðaralgengi er um 20% og er almennt tvöfalt herra hjá konum en körlum.⁵ Kostnaður vegna þunglyndis fullorðinna í Bandaríkjunum, þar með talið vegna meðferðar fylgissjúkdóma (*comorbid*), var áætlaður 210 milljarðar dollara árið 2010.⁶ Meirihluti kostnaðarins hlaut af vinnutapi og reyndist þunglyndi næstalgengasta orsök örorku á heimsvísu árið 2019.⁷ Greining þunglyndis byggir á tilteknum greiningarskilmerkjum. Á Íslandi er enn stuðst við greiningarkerfi WHO, ICD-10, í heilbrigðisþjónustu, en ný flokkun ICD-11 liggur fyrir og á að taka gildi strax og heilbrigðiskerfi einstakra landa treysta sér til.^{8,9} Í Bandaríkjunum og í flestum rannsóknum er hins vegar almennt horft til greiningarkerfis bandarísku geðlæknasamtakanna, DSM-5 (tafla 1).¹⁰

Meðferðarþrátt þunglyndi

Talsverður hluti þeirra sem veikjast af þunglyndi svarar ekki fyrstu eða annarri meðferð nægilega vel. Svokallað meðferðarþrátt þunglyndi, MPP (*treatment resistant depression, TRD*) nær, eftir

skilgreiningu og þýði, yfir um 15-33% einstaklinga sem greinast og hljóta meðferð við þunglyndi.^{11,12} MPP er alvarlegt lýðheilsuvandamál sem veldur angist, vonleysi og stundum algerrri uppgjöf hjá þeim veika og hans nánustu. MPP er einnig umfangsmikið og kostnaðarsamt samfélagslegt vandamál.^{6,7} Ekki er full eining alþjóðlega um skilgreiningu á MPP, sem gerir samanburð slíkra rannsókna erfiðari en ella. Algeng skilgreining er að einstaklingur með miðlungs- eða alvarlegt þunglyndi hafi hlotið meðferð með að minnsta kosti tveimur þunglyndislyfjum í ≥6 vikur á viðurkenndum skömmtum án klínískrar svörunar, en í henni felst að einkenni hafi minnkað um helming eða meira á meðferðartímanum. Ekki er gerð krafa um að viðkomandi hafi hlotið gagnreynda sálfræðimeðferð eins og HAM í skilgreiningu MPP.¹³

Klínískar leiðbeiningar um meðferð MPP eru mismunandi milli landa. Fyrsta meðferð þunglyndis er víðast hvar þunglyndislyf á borð við SSRI-lyf, SNRI-lyf og/eða samtalsmeðferð.¹⁴ Í mjög alvarlegu þunglyndi þar sem bráð sjálfsvígshætta er viðvarandi þrátt fyrir ofangreinda meðferð, í geðstjarfa (*catatonia*), í þunglyndi með geðrofseinkennum eða þar sem sjúklingurinn er hættur að nærast, þá eru raflækningar öflugasta meðferðin til að ná bata.¹⁵⁻¹⁷ Meðferð með endurtekinni segulörvun (*repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS*) hefur einnig verið að þróast á síðustu áratugum, til dæmis hjá þeim sem þola illa lyfjameðferð og mæðrum á meðgöngu og eftir fæðingu.^{18,19} Þrátt fyrir ofangreind meðferðarræði er enn þörf á öflugri úrræðum fyrir þá sem ekki svara nægilega vel þeim meðferðum sem nú teljast gagnreyndar enda þunglyndi algengt og hefur iðulega mikil áhrif á lífsgæði og getu til náms og starfa. Á síðustu árum hafa komið fram nýjar meðferðir til að mæta þessari þörf, til dæmis ketamín-dreypi, esketamín-nefúði og örvun á skreyjtaug (*vagal nerve stimulation, VNS*).²⁰

Ein af þessum nýju meðferðum er að gefa ofskeytnunarefnið psilocybin í töfluformi í eitt til tvö skipti samhliða stuðningi

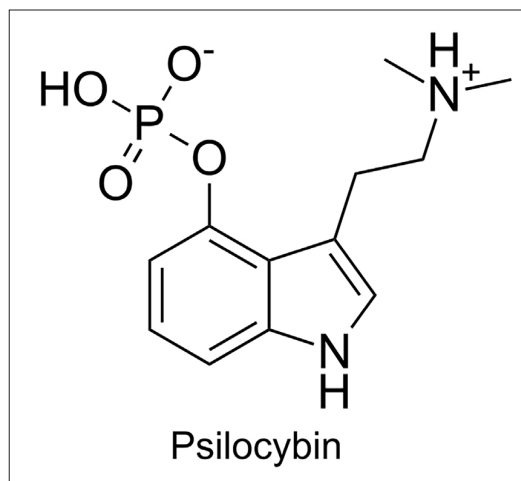


Mynd 1. Psilocybin er einangrað úr tilteknum ættkvíslum sveppa. Hér má sjá eina slíka tegund sveppa. Mynd/Wikipedia.

fagaðila í 5-8 klukkustundir eftir gjöf lyfsins. Rannsakendur við Johns Hopkins-háskóla í Bandaríkjunum hafa tekið mikilvæg skref í rannsóknum á þessari meðferð á síðustu árum og var þar stofnuð sérstök rannsóknareining árið 2019 til að sinna þessum rannsóknum. Svipuð skref hafa verið stigin í Kings College við South-London and Maudsley NHS Trust á síðustu árum.^{21,22} Nýbirt grein frá rannsóknarhópnum við Johns Hopkins-háskólann, þar sem 27 einstaklingum með langvinnt þunglyndi var fylgt eftir, sýndi enn marktæk áhrif meðferðar þegar 12 mánuðir voru liðnir, en 75% voru þá með að minnsta kosti helmings minnkun einkenna og 58% voru í fullum bata.²³ Psilocybin-meðferð ásamt samhliða stuðningi fagaðila í meðferð þunglyndis telst þó enn á rannsóknarstigi en ljóst er að talsverðar væntingar eru gerðar til hennar út frá þeim gögnum sem þegar liggja fyrir og verða rakin í þessari yfirlitsgrein.

Saga psilocybin-notkunar

Psilocybin er hugbreytandi efni sem finna má í svokölluðum ofskynjunarsveppum. Til eru heimildir um notkun ofskynjunarsveppa í helgisiðum í Mexíkó fyrir um 3000 árum og þeir hafa víða verið notaðir sem skynbreytandi og hugvíkkandi vímu-efni.^{24,25} Áhugi á ofskynjunarsveppum jókst mjög um miðja síðustu öld og voru þeir formlega kynntir til sögunnar í vestrænum ríkjum sem möguleg meðferð við geðröskunum af Robert Wasson árið 1957. Roger Heim var síðan sá sem einangraði psilocybin úr sveppum árið 1958 og hóf framleiðslu þess sjálfur ári síðar.²⁶ Í kjölfarið voru gerðar ýmsar rannsóknir á áhrifum psilocybins á geðraskanir.²⁷ Á sama tíma jókst notkun ofskynjunarsveppa sem vímu-gjafa þar til ákveðið var að sporna gegn því með því að flokka þá sem fíkniefni, „Schedule I drug“, árið 1970 í Bandaríkjunum.²⁸ Í kjölfarið var fjöldi rannsókna á áhrifum psilocybins á menn stöðvaður og áhugi á því dvínaði. Í lok síðustu aldar vaknaði aftur áhugi á að rannsaka það betur í tengslum við meðferð geðraskanana á borð við þunglyndi, kvíða, árattu- og þráhyggjuröskun og áfengis- og nikótínfíkn.²⁹⁻³¹



Mynd 2. Efnafraðileg gerð psilocybins. Mynd/pixabay.

Efnafraði og lyfjaform

Psilocybin hefur efnaformúluna (O-phosphoryl-4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine) og flokkast undir tryptamín-ofskynjunarefni. Það er brotið niður í psilocin (4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamine) sem er virka efnið og er það einnig að finna í ofskynjunarsveppum. Efnabygging þessara efna líkist aminosýrunni tryptófan og eru þau bæði skyld serótóníni.^{32,33} Psilocybin og psilocin á hreinu formi eru hvítt duft við stofuhita en psilocybin má leysa upp í vatni. Bæði efnin eru óstöðug í birtu og mesti stöðugleikinn fæst við lágt hitastig og í rökkri.³⁴ Við töku psilocybins dreifist psilocin um allan líkamann, meðal annars til heilans, og skilst út að fullu innan 24 klukkustunda, mest fyrstu 8 tímana. Áhrif þess koma fram um 30 mínútum eftir inntöku og vara yfirleitt skemur en 6 klukkustundir en tímallengdin er þó háð skammti.²⁵ Styrkur þess mælist hæstur í nýberki (*neocortex*), dreka (*hippocampus*), utanstrýtuhyrfikerfi (*extrapyramidal motor system*) og dreif (*reticular formation*).³⁵

Verkunarmáti

Líkt og með ýmis lyf sem verka á miðtaugakerfið er ekki að fullu vitað hver verkunarháttur psilocybins er. Vitað er að psilocybin binst 5-HT_{2A} viðtökum sem eru víðs vegar í heilanum og eru ofskynjunaráhrifin talin stafa af virkjun þessara viðtaka.³⁶ Psilocybin er einnig talið auka óbeint dópamínvirgni með auknu framboði serótóníns þar sem mikil tengsl eru milli serótónín- og dópamínkerfa.³⁷ Haloperidol er dópamín-hemill og dregur úr virkni psilocybins, sem styður við þá tilgátu.³⁸ Margar rannsóknir hafa einnig skoðað áhrif psilocybins á persónuleikaþætti á borð við kvíðahneigð (*neuroticism*) og samviskusemi (*conscientiousness*) þar sem taka efnisins virðist draga úr neikvæðni og auka á hjálpssemi og sækni í félagslíf.³⁹ Psilocybin eykur síðan virkjun möndlungs (*amygdala*) við örvun jákvæðra tilfinninga⁴⁰ en dregur úr virkjun við örvun neikvæðra tilfinninga og þegar tilfinningagildi áreita er hlutlaust.⁴¹ Þannig virðist það auka á jákvæðar upplifanir einstaklinga.³⁸ Allt gæti þetta átt þátt í virkni psilocybins í meðferð þunglyndis.

Tafla II. Algengar aukaverkanir hjá þátttakendum sem fengu 25 mg, 10 mg og 1 mg af psilocybinu úr fasa 2 rannsókn á COMP360.⁴⁴

Algengar aukaverkanir	COMP360 25 mg %	COMP360 10 mg %	COMP360 1 mg %	Samtals %
Höfuðverkur	34	21	25	27
Svefnleysi	10	15	18	14
Ógleði	23	9	5	12
Preyta	15	7	9	10
Kvíði	9	17	4	10
Ofsagleði	5	7	5	6
Punglyndi	5	8	6	6
Sjálfsvígshugsanir	6	7	5	6
Breytt liðan	9	4	1	5
Depurð	4	7	5	5

Skammtar

Í psilocybin-rannsóknnum hafa mismunandi skammtastærðir verið prófaðar og þátttakendur fá ýmist eina eða tvær psilocybin-gjafir. Þetta kom vel fram í safngreiningu þar sem mismunandi skammtar voru notaðir í öllum fjórum rannsóknum, allt frá 0,20-0,43 mg/kg og í einni var 25 mg skammtur notaður.⁴² Í annarri rannsókn var borin saman meðferð með escitalopram og psilocybinu. Þar voru notuð 25 mg af psilocybinu sem voru gefin tvisvar, óháð svörum, í upphafi og að þremur vikum liðnum.⁴³ Í COMP360 fasa 2 rannsókninni var gefinn einn skammtur af ýmist 25 mg, 10 mg eða 1 mg sem notað var sem lyfleysa. Þar sást einungis marktæk meðferðarsvörum við notkun 25 mg skammts.³ Út frá niðurstöðum COMP360 fasa 2 rannsóknarinnar er líklegt að 25 mg verði sá skammtur sem fyrir valinu verður sem virk meðferð í fasa 3 rannsóknum í nánustu framtíð.

Aukaverkanir

Í rannsóknum er aukaverkunum psilocybins yfirleitt lýst sem vægum og skammvinnum.^{43,44} Hins vegar kunna þær að vera fleiri og alvarlegri utan öruggs umhverfis þar sem aðstæður eru vel skilgreindar. Í vefkönnun árið 2016 svöruðu til dæmis 1193 manns sem höfðu notað sveppi sem innihéldu psilocybin spurningum er vörðuðu aukaverkanir.⁴⁵ Þar sögðu 39% að þetta hefði verið ein af 5 mest krefjandi reynslum lífs síns og 11% töldu sig hafa verið sjálfum sér eða öðrum hættuleg meðan áhrifin stóðu yfir, en áhætta jókst við hærri skammt, lengri notkun, meiri erfiðleika tengda upplifuninni og skort á félagslegum stuðningi meðan áhrifin vörðu. Af þeim sem höfðu notað sveppina meira en einu ári áður höfðu 7,6% leitað meðferðar við viðvarandi geðrænum einkennum og þar af höfðu þrír verið með viðvarandi geðrofseinkenni og þrír gert tilraun til sjálfsvígs.⁴⁵

Í COMP360 fasa 2 rannsókninni voru aukaverkanir þátttakenda yfirleitt metnar vægar eða miðlungsmiklar. Algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur, ógleði, þreyta og svefnleysi (tafla II). Um 5% þátttakenda tilkynntu alvarlegri aukaverkanir á borð við sjálfsvígshugsanir og sjálfskaða. Nánast sami fjöldi var

með sjálfsvígshugsanir í öllum meðferðarhópum, sem bendir til þess að það sé frekar tengt þunglyndi þeirra en psilocybin-meðferð í skynbreytandi skömmtum.⁴⁴ Í safngreiningu voru helstu aukaverkanir tímabundinn kvíði, höfuðverkur, ógleði, aðsóknar-kennnd, hugsanatrufun, hækkaður blóðþrýstingur og aukin hjartsláttartíðni.⁴² Enn er óljóst hverjar langtímaafleiðingar meðferðarinnar munu verða. Breytingar á tilteknum persónuleikabáttum hjá einstaklingum sem hafa þegið meðferð með psilocybinu eru ólíkar því sem almennt sést í rannsóknum á annarri þunglyndismeðferð. Þunglyndismeðferð dregur almennt úr kvíðahneigð og eykur á samviskusemi en psilocybin virðist einnig auka á úthverfu (*extraversion*) og hreinskilni miðað við aðrar þunglyndismeðferðir.⁴⁶ Þrátt fyrir að vera skilgreint sem vímuefni, þá er ávanahætta af psilocybinu lág.⁴⁷

Í þeim klínísku rannsóknum þar sem einstaklingar með þunglyndi hafa fengið psilocybin og sálfræðilegan stuðning hefur enginn þátttakandi farið í alvarlegt geðrof sem krafist hefur meðferðar. Ástæðan kann að vera sú að þýðið er þá jafnan skoðað vel og þau útilokuð frá rannsókninni sem hafa sögu eða ættarsögu um geðrof. Þetta gæti þó orðið meira vandamál fái meðferðin ábendinguna MPP samþykka og notkunin verður algengari.³¹ Rannsóknir hafa sýnt að notkun ofskynjunarefna getur valdið geðrofi og er áhættuþáttur fyrir þróun geðklofa⁴⁸ og því þarf að fylgjast vel með þeirri áhættu í framtíðarrannsóknum. Ofskömmun er sjaldgæf en háir skammtar af psilocybinu geta valdið einkennum á borð við ofsahræðslu og geðrof. Dauðsföll eru nánast óþekkt.⁴⁹ *Hallucinogen-persisting perception disorder* (HPPD) getur komið í kjölfar notkunar psilocybins og einkennist af viðvarandi eða tímabundnum sjónrænum mis- og ofskynjunum.⁵⁰

Meðferð með psilocybinu

Psilocybin hefur undanfarin ár mest verið rannsakað sem möguleg meðferð við þunglyndi, ekki síst MPP. Rannsóknum fjölga nú ört en árið 2020 var gefin út safngreining (*meta-analysis*) sem skoðaði fjórar rannsóknir á psilocybinu. Þýðið var smátt í öllum rannsóknunum og rannsóknir voru aðeins fjórar. Þátttakendur voru að meðaltali 29 í hverri rannsókn og samtals 117. Skilyrði fyrir þátttöku voru marktækt klínískt þunglyndi og/eða kvíði. Í þremur rannsóknum voru þátttakendurnir einstaklingar með krabbamein á lokastigi. Í öllum rannsóknunum var stuðningur fagaðila til staðar samhliða gjöf psilocybins, en hann var mismunandi og varði í mislangan tíma eftir rannsóknum, oftast 5-8 klukkustundir í senn eftir gjöf psilocybins. Þótt hægt væri að koma í veg fyrir að matsaðili sem metur þunglyndiseinkenni í kjölfar meðferðar vissi hver fékk virka meðferð (25 mg) og hver fékk lágskammtameðferð (1 mg), þá er ekki hægt að koma í veg fyrir hugsanlega bjögun. Þátttakandinn er oftast nær nokkuð viss um hvort hann hafi fengið virka háskammtameðferð eða lágan samanburðarskammt vegna skynvikkandi áhrifa sem fylgja virkum meðferðarskammti en ekki lágskammtameðferð. Þeir aðilar sem eru þátttakandanum til stuðnings meðan á meðferð stendur taka einnig oft eftir því hvort um ræðir. Því er bæði hætta á eftirtektarbjögun (*detection bias*) og frammistöðubjögun (*performance bias*). Einnig er viss valbjögun (*selection bias*) til staðar þar sem þátttakendur voru allir reiðubúnir til að taka inn efni sem flokkast undir „Schedule I drug“.⁴²

Áhrif psilocybins á einkenni þunglyndis voru mæld í Hedges sem er reiknað út frá mun á meðaltali breytingar sem deilt er í

Tafla III. Upplýsingar um tegund rannsókna, greiningar, aldur og fjölda þátttakenda og aukaverkanir í rannsóknum úr safngreiningu Goldberg et al.⁴³

	Tegund rannsókna	Greiningar	Aldur	Psilocybin (fjöldi)	Lyfleysa (fjöldi)	Aukaverkanir
Carhart-Harris 2018	EH	Punglyndi	44	20	0	Kvíði, höfuðverkur, ógleði, aðsóknarkennd
Griffiths 2016	ST	Krabbamein Punglyndi Kvíði	56	29	27	Kvíði, höfuðverkur, ógleði, aðsóknarkennd, hækkaður blóðþrýstingur
Grob 2011	ST	Krabbamein Kvíði	47	6	6	Hækkaður blóðþrýstingur og puls
Ross 2016	ST	Krabbamein Kvíði	56	14	15	Kvíði, höfuðverkur, ógleði, aðsóknarkennd, hækkaður blóðþrýstingur og puls

ST: Stembirðuð, tvíblind rannsókn með lyfleysusamanburði. EH: Einföld hóprannsókn.

með leiðréttu staðalfrávik. Áhrif teljast lítil ef $g=0,2$, miðlungs ef $g=0,5$ og mikil ef $g\geq 0,8$. Áhrifin á punglyndi voru mikil samkvæmt þessum mælikvarða, Hedges' g reyndist 1,16-1,47 og héldust mikil þegar búið var að leiðréttu fyrir lyfleysu, en Hedges' g var þá 0,82-0,83 í þremur rannsóknum. Misleitni (*heterogeneity*) var mikil sem bendir til þess að það sé kerfisbundinn breytileiki milli rannsókna.⁴² Helstu aukaverkanir voru tímabundinn kvíði, höfuðverkur, ógleði og aðsóknarkennd (tafla III).⁴²

COMPASS Pathways er ungt lyfjafyrirtæki sem stefnir að því að koma fyrstu gagnreyndu psilocybin-meðferðinni á markað innan nokkurra ára. Meðferð þeirra er kölluð COMP360 og felst í gjöf psilocybins samhliða vel skilgreindum sálfræðilegum stuðningi og fræðslu. Þátttakendur mæta fyrst í tíma til að kynna sálfræðingnum sínum og til að leggja drög að meðferðartengslum meðan á meðferð stendur, en mæta síðar í psilocybin-meðferðina sjálfa. Þar leggjast þeir upp í rúm með svefngrímu, fá hylki með psilocybin og hlusta á tónlist í heyrnartólum. Áhrifin vara yfirleitt í 5-8 klukkustundir og á meðan er fagaðili, oftast sálfræðingur, á staðnum. Eftir meðferðina eru þátttakendur hvattir til að ræða upplifunina með það í huga að fá nýjar hugmyndir og innsýn í kjölfar meðferðar til að bæta líðan og samskipti. Formi stuðnings fagaðila er ekki lýst nákvæmlega.⁵¹ Fyrirtækið hefur nú lokið við fasa 1 og 2 rannsóknir á þessari meðferð og stefnir að því að hefja umfangsmikla fasa 3 rannsókn á þessu ári.⁵²

Í fasa 2 rannsókninni, sem er jafnframt stærsta rannsókn sem hefur verið gerð á psilocybin í meðferð þunglyndis, voru 233 þátttakendur sem fengu ýmist 25 mg, 10 mg eða 1 mg af psilocybin. Notað var 1 mg sem ígildi lyfleysu, enda liggja engar rannsóknir fyrir sem styðja áhrif slíks skammts í meðferð þunglyndis. Stakur 25 mg skammtur af psilocybin ásamt stuðningi fagaðila sýndi skjótan og marktækan árangur við að draga úr þunglyndiseinkennum sem entist í að minnsta kosti 12 vikur. Svörin við meðferð var metin með þunglyndisskala Montgomery og Ásberg (MADRS, 0-60 stig) sem metur fjölda og alvarleika þunglyndiseinkenna.⁵³ Munurinn milli psilocybins og lyfleysu í lækun á MADRS-stigafjölda var -6,6 í þriðju

viku en þá hafði stigafjöldinn lækkað um 12 stig hjá þátttakendum sem hlutu meðferð með 25 mg af psilocybin. Í þriðju viku höfðu 37% þeirra sem fengu 25 mg af psilocybin svarað meðferðinni og 29% farið í sjúkdómshlé. Tveir af hverjum þremur sem svöruðu meðferðinni voru enn með þann bata sem fékkst í upphafi í lok rannsóknarinnar. Meðferðin þóldist almennt vel og þær aukaverkanir sem voru til staðar voru yfirleitt metnar vægar eða meðalalvarlegar. Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði, svefnleysi, þreyta og höfuðverkur (tafla II). Hins vegar lýstu 12 einstaklingar (5%) alvarlegum aukaverkunum á borð við sjálfsvígshögðun, sjálfsskaða og sjálfsvígshugsanir. Rannsókninni lauk í lok árs 2021 en niðurstöður hafa enn ekki verið birtar í ritryndu fræðitímariti og ber því að taka með fyrirvara. Upplýsingar um rannsóknina má finna á vefsíðu fyrirtækisins.⁴⁴

Árið 2021 var gerð tvíblind, slembirðuð rannsókn þar sem meðferð með psilocybin var borin saman við meðferð með SSRI-lyfinu escitalopram, sem er eitt þeirra lyfja sem eru mikið notuð sem fyrsta eða önnur meðferð við þunglyndi. Þátttakendur voru 59 ára aldrinum 18-80 ára og allir greindir með meðalalvarlegt eða alvarlegt þunglyndi. Þeim var slembiraðað í tvo hópa sem tóku ýmist 25 mg af psilocybin í upphafi og að nýju eftir þrjár vikur eða 10 mg af escitalopram daglega í 3 vikur og 20 mg af escitalopram í 3 vikur. Þátttakendur hittu sálfræðing daginn fyrir upphaf meðferðar, meðan á psilocybin-gjöf stóð, daginn eftir psilocybin-gjöf og við lok meðferðar. Í upphafi rannsóknar var spurningalistinn QIDS-SR-16 lagður fyrir til að meta fjölda og alvarleika þunglyndiseinkenna og síðan að nýju þegar rannsókn lauk og þannig metin virkni meðferðar.⁴³ Spurningalistinn er sjálfsmat og getur því haft í för með sér þáttökubjögun (*participation bias*) þar sem þátttakandi svarar spurningunum á þann hátt sem hann telur að búist sé við af honum.

Marktækur munur kom ekki fram á virkni meðferða en báðar meðferðir drógu úr einkennum og alvarleika þunglyndis. Hafa ber þó í huga að afl slíkrar rannsóknar með 59 þátttakendum til að finna marktækan mun milli meðferða er lítið nema munurinn á virkni þeirra sé í reynd mikill. Þessi rannsókn styður að meðferð

Psilocybin hefur undanfarin ár mest verið rannsakað sem möguleg meðferð við þunglyndi

með psilocybin sé vissulega meðferð sem mikilvægt er að leggja frekara mat á sem meðferð við þunglyndi og einkum þá MPP. Aukaverkanir voru álíka algengar, en 87% í psilocybin-hópnum og 83% í escitalopram-hópnum greindu frá aukaverkunum. Aukaverkanir af psilocybin vorðu yfirleitt í innan við 24 klukkustundir eftir meðferðina. Erfitt er þó að bera þessar meðferðir saman þar sem SSRI-lyf ná ekki fullri virkni á fyrstu vikum meðferðar og geta haldið áfram að auka virkni sína í margar vikur og jafnvel mánuði. Psilocybin virkar á hinn bóginn hraðar og er ekki tekið daglega eins og SSRI-lyf. Einnig hefur psilocybin að miklu leyti verið hugsað fyrir þá sem svara ekki hefðbundinni fyrstu þunglyndismeðferð á borð við SSRI og eru því með erfiðari sjúkdóm.⁴³

Forsendur fyrir markaðsleyfi lyfs

Til að fá samþykki Evrópsku lyfjastofnunarinnar (The European Medicines Agency, EMA) fyrir lyfi sem meðferð við þunglyndi og markaðsleyfi innan Evrópu þarf að uppfylla ýmis skilyrði. Framkvæma þarf fasa 1, 2 og 3 rannsóknir og nauðsynlegt er að gera tvíblindar, slembiraðaðar rannsóknir með samanburði við lyfleysu eða öðrum samanburði sem EMA telur ásættanlegan. Til að lyf fái formlega ábendinguna MPP þarf einnig að sýna fram á að meðferðin sé betri en þau meðferðarúrræði sem eru nú þegar í boði eða að meðferðin sé að minnsta kosti jafngóð en með minni aukaverkanir. Almenn er hefð fyrir að þær meðferðir sem þykja veruleg inngrip, hafa meiri aukaverkanir eða færri rannsóknir á bak við sig séu helst notaðar þegar hefðbundnu meðferðirnar hafa ekki skilað árangri. Því eru slíkar meðferðir helst notaðar í MPP, þótt formleg ábending liggja ekki fyrir frá EMA og/eða Food & Drug Administration (FDA).⁵⁴

Með því að uppfylla upptalin skilyrði fengu lyfin ketamín og esketamín markaðsleyfi árið 2019 með ábendingarnar MPP og þunglyndi með bráðri sjálfsvígshættu.⁵⁵ Þegar lyf eru komin á markað fer meðferð sjaldnast fram með alveg sama hætti og í rannsóknnum, þar sem stöðlun er sérstaklega mikilvæg og mikið lagt upp úr því að allir fái nákvæmlega sömu meðferð þegar rannsóknir eru gerðar. Slíka meðferð er því ekki alltaf hægt að veita í sömu gæðum utan rannsóknarumhverfis. Því er viss hættu á að hljóti psilocybin markaðsleyfi sem meðferð við þunglyndi og verði aðgengi takmarkað, eins og viðbúið er, meðal annars vegna kostnaðar, þá kunni ýmsir að freistast til að nota óstaðlaða skammta utan skilgreindrar heilbrigðisþjónustu og minni gæði geti fyrir vikið orðið á meðferðarumhverfi og sálfræðilegum stuðningi líkt og gerst hefur með ketamín.⁵⁵ Til eru reglur hvað varðar ketamínmeðferð til að reyna að koma í veg fyrir þetta. Hluti af regluverkinu er að sækja þarf sérstaklega um notkun tiltekins sérlyfs til lyfjanefndar, sem á að draga úr hættu á að ketamín sé notað í tilfellum þar sem skilyrði eru ekki uppfyllt. Einnig er nauðsynlegt að taka lyfið undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns meðan á gjöf stendur og í einhverjar klukkustundir á eftir, sem ætti að auka öryggi meðferðar, draga úr ávanahættu og misnotkun og koma í veg fyrir sölu einstaklinga á efninu. Þannig má einnig fylgjast með aukaverkunum.⁵⁵

Ekki er tekið fram í leiðbeiningum um ketamín- og esketamínmeðferð hvers konar heilbrigðisstarfsmenn skuli sjá um eftirlit meðferðar.⁵⁶ Það hefur leitt til þess að í ýmsum löndum á esketamínmeðferð sér stundum stað á stofnunum þar sem þeir

sem sjá um gjöf þess hafa ekki hlotið viðeigandi þjálfun. Líklegt er að sérstakt regluverk verði haft til hliðsjónar fáist markaðsleyfi fyrir psilocybin-meðferð. Með því að skilgreina betur hvaða heilbrigðisstarfsfólk eigi að koma að psilocybin-meðferð væri hægt að draga úr meðferð úti í bæ hjá þeim sem ekki hafa hlotið sértæka menntun og þjálfun til að veita meðferðina. Einnig væri hægt að skilgreina hvar meðferð þurfi að eiga sér stað, til dæmis einungis á dagdeild eða göngudeild á vegum 3. stigs heilbrigðisþjónustu að uppfylltum vissum skilyrðum.

COMP360 hefur nú gengið í gegnum fasa 1 og 2 rannsóknir og þær niðurstöður lofa góðu. Stefnt er að því að hefja fjölþjóðlega fasa 3 rannsókn á meðferðinni í ár og í kjölfarið sækja um markaðsleyfi ef niðurstöður leyfa. Þar sem ekki er hægt að sækja um einkaleyfi fyrir efni sem finnst í náttúrunni eins og psilocybin er COMP360 meðferðin einstök að því leyti að hún felur í sér allt í senn, gjöf psilocybins, fræðslu og stuðning fagaðila.^{44,50} Það á svo eftir að koma í ljós hvernig regluverk um meðferðina verður, hljóti hún markaðsleyfi á næstu árum.

Siðferðileg álitamál

Psilocybin er þekkt vímuefni sem hefur verið ólöglegt um áratuga skeið. Það veldur ofskynjunum, misskynjunum og miklum breytingum á tilfinningum og hugsun, sé það tekið í þeim skömmtum sem virðist þurfa til að ná virkni í meðferð þunglyndis.⁵⁷ Því vaknar spurningin hvort réttlætunlegt sé að nýta slíkt efni til meðferðar MPP og þunglyndis almennt. Við meðferð einstaklings með lyfi eða öðrum inngripum þarf ávallt að hafa í huga kosti og galla slíkra inngripa. Því alvarlegri sem sjúkdómur er, því meiri aukaverkanir er hægt að setta sig við þar sem ávinningurinn er talinn meiri en áhættan. Hvað varðar þunglyndi þar sem meðferð hefur ekki áður verið reynd, eru til gagnreyndar meðferðir nú þegar sem almennt hafa ekki miklar aukaverkanir og eru vel rannsakaðar. Þar höfum við margra ára og áratuga þekkingu á notkun, skömmtum, svörun og langtímaáhrifum. Í rannsókn þar sem borin var saman meðferð með psilocybin og escitalopram sást ekki munur í virkni og því vart skýr forsenda fyrir því að beita psilocybin-meðferð nema þunglyndið hafi ekki svarað hefðbundinni meðferð.⁴³ Því eru meiri líkur á að psilocybin verði notað við MPP en við fyrstu meðferð þunglyndis ef fasa 3 rannsóknir skila nægilega góðum niðurstöðum.

Í flestum þunglyndismeðferðum tekur 4-12 vikur fyrir meðferðina að sýna marktækan árangur. Oftast er þá auðvelt að stöðva meðferðina hvenær sem er. Þegar einstaklingur tekur psilocybin koma áhrifin hins vegar fram strax. Skjótvirk áhrif psilocybins á þunglyndiseinkenni eru einn aðalkostur þess og skortur hefur verið á slíkum meðferðum en þó mætti segja að eftir töku þess sé ekki aftur snúið. Þetta eykur mikilvægi þess að einstaklingur sé vel upplýstur um hvaða vegferð hann er að leggja í og eigi að auki kost á stuðningi og fræðslu fyrir og eftir meðferð. Raflækningar er önnur þunglyndismeðferð sem virkar fljótt og er hún almennt viðurkennd sem öflugasta meðferðin sem telst gagnreynd við MPP.⁵⁸ Hvað varðar upplýst samþykki fyrir psilocybin-meðferð með fræðslu og stuðningi er mikilvægt að einstaklingurinn viti hvaða meðferð hann er að fá, hverjar helstu og alvarlegustu aukaverkanirnar hafa verið og hvaða meðferðir aðrar koma til greina.⁵⁹ Lyf á borð við SSRI-lyf hafa sjaldan alvarlegar aukaverkanir.⁶⁰

Líklegt er að samþykki fyrir psilocybin-meðferð verði strangara og ítarlegra ferli en fyrir þær þunglyndismeðferðir sem mest eru notaðar í dag, eins og SSRI- og SNRI-lyf og HAM. Þá er ekki nóg að greina frá meðferðarferlinu og því að einstaklingur geti fengið ofskynjanir og kvíða meðan á því stendur. Mikilvægt er að greina einnig frá því að hugsanlega geti orðið breyting á gildum og persónuleikabáttum, og nefnt var í kafla um aukaverkanir, en þó á slíkt hið sama við um önnur þunglyndislyf.⁶⁰ Psilocybin getur valdið sjaldgæfum geðrænum aukaverkunum á borð við geðrof, alvarlegan kvíða og endurupplifun á áfalli. Einnig getur verið erfitt að ákvarða viðeigandi stuðning meðferðaraðila geri mikil geðshræring vart við sig meðan á meðferð stendur. Þetta á ekki síst við um snertingu eins og að halda í hönd eða koma við öxl einstaklinga sem hafa sögu um að hafa lent í líkamlegu ofbeldi eða kynferðisáreitni og eiga erfitt með að treysta því að þau geti verið örugg með svefngrímu og tónlist í heyrnartólum í heilan dag með einstaklingi sem þau hafa aðeins hitt einu sinni áður.³⁹

Lokaorð

Þunglyndi er algengur, alvarlegur og oft þrálátur geðsjúkdómur. Því er brýnt að fram komi fleiri og betri gagnreynd meðferðarúr-ræði fyrir þau fjölmörgu sem glíma við MPP á hverjum tíma í öllum samfélögum. Rannsóknir á psilocybin-gjöf í eitt til tvö skipti með stuðningi fagaðila í 5-8 klukkustundir samhliða meðferð og samtölum fyrir og eftir meðferð hafa verið að aukast og birtast í ritrýndum fræðitímaritum á síðustu árum. Niðurstöðurnar hafa óneitanlega vakið mikla athygli og talsverðar væntingar. Niðurstöður úr fasa 2 rannsókn COMPASS Pathways lofa góðu en niðurstöður hafa þó enn ekki verið birtar. Til að psilocybin-meðferð geti hlotið ábendingu og markaðsleyfi hjá lyfjastofnunum eins og FDA og EMA er næsta skref að ljúka fjölþjóðlegri fasa 3 rannsókn sem stefnt er að því að hefjist á þessu ári.

Greinin barst til blaðsins 2. maí 2022,
samþykkt til birtingar 8. ágúst 2022.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2022.09.706

The use of psilocybin for treatment-resistant depression

Árný Jóhannesdóttir¹
Engilbert Sigurðsson^{1,2}

¹Landspítali University Hospital, Mental Health Services, Reykjavík, ²Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland.

Correspondence: Engilbert Sigurðsson, engilbs@landspitali.is

Key words: *psilocybin, depression, treatment-resistant, psychedelics.*

The hallucinogen psilocybin is a potential novel treatment for treatment-resistant depression (TRD). Our goal is to review current knowledge on psilocybin and its efficacy in TRD. Literature searches were done on PubMed, Web of Science and Google Scholar, references reviewed in identified articles and other articles found on the website of COMPASS Pathways. Psilocybin treatment consists usually of a single oral administration of 25 mg of psilocybin along with psychological support for 5-8 hours during the ensuing hallucinogenic trip. Common side-effects include headache, nausea, fatigue and insomnia. A systematic review has demonstrated significant antidepressant efficacy in certain groups and a double-blind randomized study found antidepressant efficacy of psilocybin comparable to the SSRI escitalopram. In the phase 2 study of COMPASS Pathways, the psilocybin-COMP360 treatment led to a rapid response and remission as early as three weeks following the treatment for around one third of participants. Recent studies have shown that psilocybin significantly decreases the severity of depressive symptoms and is generally well tolerated. Further research will reveal whether it will be granted a license to treat treatment-resistant depression in the near future. There remains an urgent need for novel treatments for those who do not respond to current antidepressant therapies.

Heimildir

- Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 221-34.
- COMPASS Pathways announces positive outcome of 25mg COMP360 psilocybin therapy as adjunct to SSRI antidepressants in open-label treatment-resistant depression study. 2021. [globenewswire.com/newsrelease/2021/12/13/2350636/0/en/COMPASS-Pathways-announces-positive-outcome-of-25mg-COMP360-psilocybin-therapy-as-adjunct-to-SSRI-antidepressants-in-open-label-treatment-resistant-depression-study.html](https://www.globenewswire.com/newsrelease/2021/12/13/2350636/0/en/COMPASS-Pathways-announces-positive-outcome-of-25mg-COMP360-psilocybin-therapy-as-adjunct-to-SSRI-antidepressants-in-open-label-treatment-resistant-depression-study.html) - april 2022
- COMPASS Pathways announces positive topline results from groundbreaking phase IIb trial of investigational COMP360 psilocybin therapy for treatment-resistant depression. [compasspathways.com/positive-topline-results](https://www.compasspathways.com/positive-topline-results) - mars 2022.
- Richards D. Prevalence and clinical course of depression: a review. *Clin Psychol Rev* 2011; 31: 1117-25.
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers J, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 336-46.
- Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 155-62.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137-50.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Genf 2004.
- World Health Organization. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Genf 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. American Psychiatric Association, Arlington 2013.
- Cain RA. Navigating the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study: practical outcomes and implications for depression treatment in primary care. *Prim Care* 2007; 34: 505-19, vi.
- Berlim MT, Fleck MP, Turecki G. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: an overview. *Ann Med* 2008; 40: 149-59.
- Heerlein K, Perugi G, Otte C, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes. *J Affect Disord* 2021; 290: 34-44.
- Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018; 30: 273-84.
- American Psychiatric Association. The Practice of Electroconvulsive Therapy. Second Edition ed. American Psychiatric Association, Arlington 2001: 368.
- Levey DF, Stein MB, Wendt FR, et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci* 2021; 24: 954-63.
- Kellner CH, Popeo DM, ALoysi AS. Electroconvulsive Therapy for Catatonia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1127-8; author reply 8.
- Lee HJ, Kim SM, Kwon JY. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for peripartum depression: systematic review & meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21: 118.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 474-528.
- Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, et al. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord* 2019; 242: 195-210.
- Johns Hopkins opening a new psychedelic research center, studying use of 'magic mushrooms' and more. [nytimes.com/2019/09/04/science/psychedelic-drugs-hopkins-depression.html](https://www.nytimes.com/2019/09/04/science/psychedelic-drugs-hopkins-depression.html) - ágúst 2022.
- COMPASS news: COMPASS Pathways joins forces with King's College London and South London and Maudsley NHS Foundation Trust to accelerate psychedelic research and develop new models of mental health care in the UK. 2021. [compasspathways.com/kings-college-london-south-london-and-maudsley](https://www.compasspathways.com/kings-college-london-south-london-and-maudsley) - april 2022.
- Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 151-8.
- Carod-Artal FJ. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurologia* 2015; 30: 42-9.
- Hofmann A. Psychotomimetic agents. Í: Burger A, ritstj. *Drugs affecting the central nervous system*. Marcel Dekker, New York 1968: 169-235.
- Aboul-Enein HY. Psilocybin: a pharmacological profile. *Am J Pharm Sci Support Public Health* 1974; 146: 91-5.
- Metzner R. *Sacred Mushroom of Visions: Teonanácatl: A Sourcebook on the Psilocybin Mushroom*. Park Street Press, Vermont 2005: 293.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 131-81.
- Daniel J, Haberman M. Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions. *Ment Health Clin* 2018; 7: 24-8.
- Hasler F, Grimberg U, Benz MA, et al. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 145-56.
- Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603-20.
- Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, et al. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv* 1997; 72: 175-84.
- Horita A, Weber LJ. Dephosphorylation of Psilocybin to Psilocin by Alkaline Phosphatase. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 106: 32-4.
- Anastos N, Barnett NW, Pfeffer FM, et al. Investigation into the temporal stability of aqueous standard solutions of psilocin and psilocybin using high performance liquid chromatography. *Sci Justice* 2006; 46: 91-6.
- Hopf A, Eckert H. Distribution patterns of 14-C-psilocin in the brains of various animals. *Act Nerv Super (Praha)* 1974; 16: 64-6.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacol* 2019; 44: 1328-34.
- Coull JT, Cheng RK, Meck WH. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 3-25.
- Passie T, Seifert J, Schneider U, et al. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* 2002; 7: 357-64.
- Smith WR, Sisti D. Ethics and ego dissolution: the case of psilocybin. *J Med Ethics* 2021; 47: 807.
- Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* 2017; 8: 974.
- Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, et al. Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry* 2015; 78: 572-81.
- Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, et al. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020; 284: 112749.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med* 2021; 384: 1402-11.
- COMP360 psilocybin therapy for treatment-resistant depression: Phase IIb topline data 2021. [j8g9v7z6.rocketcdn.me/wp-content/uploads/2021/11/COMP001_-_topline_data.pdf](https://www.j8g9v7z6.rocketcdn.me/wp-content/uploads/2021/11/COMP001_-_topline_data.pdf) - mars 2022.
- Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1268-78.
- Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 368-78.
- de Veen BT, Schellekens AF, Verheij MM, et al. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 203-12.
- Nielsen SM, Toftdahl NG, Nordentoft M, et al. Association between alcohol, cannabis, and other illicit substance abuse and risk of developing schizophrenia: a nationwide population based register study. *Psychol Med* 2017; 47: 1668-77.
- Griffiths RR, Richards WA, McCann U, et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 2006; 187: 268-83; discussion 84-92.
- Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: A web-based questionnaire study. *J Substance Use* 2010; 15: 283-300.
- About Psilocybin Therapy. [compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/about-psilocybintherapy](https://www.compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/about-psilocybintherapy) - mars 2022.
- Treatment-resistant Depression. [compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/clinical-trials/treatment-resistant-depression](https://www.compasspathways.com/our-research/psilocybin-therapy/clinical-trials/treatment-resistant-depression) - mars 2022.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
- European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013.
- Segal A, Sisti D. Research Moratoria and Off-Label Use of Ketamine. *Am J Bioeth* 2016; 16: 60-1.
- Spravato. [ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf) - april 2022.
- Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules* 2021; 26: 2948.
- Kellner CH, Greenberg RM, Murrough JW, et al. ECT in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1238-44.
- Berg JW, Appelbaum PS, Lidz CW, et al. *Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice*. 2nd Edition. Oxford University Press, Fair Lawn, New Jersey 2001.
- Quilty LC, Meusel LA, Bagby RM. Neuroticism as a mediator of treatment response to SSRIs in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2008; 111: 67-73.