

Psykedelisk psykiatri – det finns anledning att vara optimistisk

FAS 2-PRÖVNINGAR AV KLASSISKA PSYKEDELIKA HAR VISAT POSITIVA EFFEKTER VID DEPRESSIONS- OCH ÅNGESTSYMPTOM

Närmare en tredjedel av världens befolkning drabbas någon gång i livet av depression och ångestrelaterade sjukdomar, vilka enligt Världshälsoorganisationen (WHO) är de vanligaste orsakerna till ohälsa och funktionsnedsättning [1]. Utöver det personliga lidandet är dessa tillstånd även kopplade till en omfattande samhällsburda. Socialstyrelsen rapporterade 2019 att 40 procent av alla sjukskrivningar orsakas av depression och ångestrelaterade sjukdomar [2]. Standardbehandlingen vid depression är läkemedel som verkar via blockad av monoamintransportörer (exempelvis selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI] och tricykliska antidepressiva) eller monoaminerga receptorer (exempelvis mirtazapin) och/eller kognitiv beteendeterapi. Behandlingarna lämnar dock enligt både kliniska prövningar och epidemiologiska granskningar uppemot en tredjedel av patienterna utan tydlig lindring [3]. Dessa patienter har därutöver, trots tillgång till behandling, en kvarstående påtaglig överdödlighet [4, 5]. Även om dagens behandlingsrekommendation vid depression är att ställningstagande till utsättning görs 6-12 månader efter uppnådd remission så är depression och ångesttillstånd ofta förknippade med mer långvarig läkemedelsbehandling, som för vissa medför besvärande biverkningar [2].

Under det senaste året har två större randomiserade kontrollerade fas 2-prövningar publicerats som studerar effekten av engångsdosering med serotonin 2A (5-HT_{2A})-agonisten psilocybin, en psykedelisk sub-

Evana López, forskningsassistent, läkare, Akademiska sjukhuset; institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm
● evana.lopez@ki.se

Hampus Yngwe, doktorand, specialläkare, Norra Stockholms psykiatri; institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Maria Beckman, med dr, leg psykolog, leg psykoterapeut, specialist i klinisk psykologi, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Mikael Tiger, docent, överläkare, Norra Stockholms psykiatri; institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm; medicinsk redaktör, Läkartidningen

Fredrik Hieronymus, docent, institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Göteborgs universitet

Johan Lundberg, adjungerad professor, överläkare, Norra Stockholms psykiatri; institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

stans, vid behandling av egentlig depression [6] respektive svårbehandlad depression [7]. Båda studierna redovisar en tydlig antidepressiv effekt jämfört med placebo, som kvarstod flera veckor efter doseringstillfället. Resultaten bekräftar de positiva fynd som gjorts i flera [6-15], men inte alla [16], relativt små, kontrollerade och okontrollerade prövningar av psilocybin för behandling av depression som genomförts under de senaste 20 åren.

En definition av psykedelika

Psykedelika är en samling substanser som ger hallucinogena effekter, det vill säga tillfälliga förändringar i sinnesintryck, perception, emotion och kognition. Ordet »psykedelika« myntades år 1957 av psykiatern Humphry Osmond och härstammar från grekiskans »psyche« och »dēlos«, vilket ofta översätts till »mind

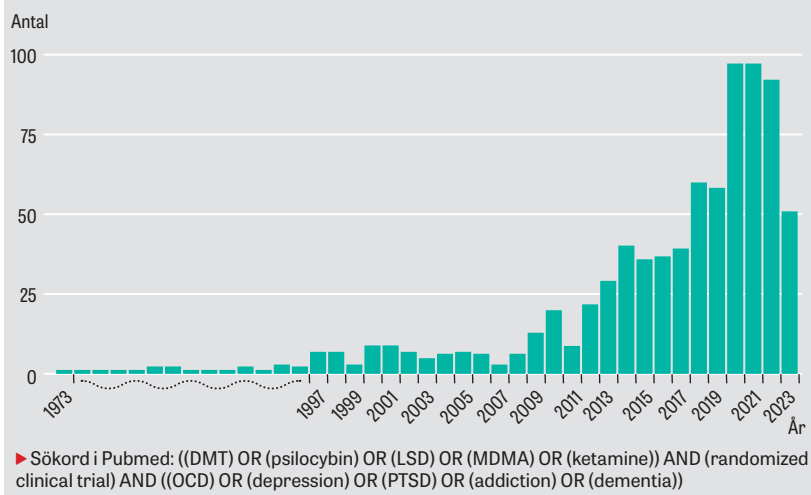
»[psilocybin] ... är substansen bland klassiska psykedelika som har undersökts mest i mer välgjorda kliniska prövningar ...«

manifesting« på engelska, eller »sinnesmanifesterande« på svenska. Intresset för psykedelisk psykiatri som forskningsfält startade vid förra sekelskiftet och kulminerade mellan 1950 och 1971, året då psykedeliska substanser narkotikaklassades i Förenta nationernas psykotropkonvention. Klassificeringen motiverades av en ökad okontrollerad användning, och substanserna ansågs inte ha medicinskt värde. Den senare bedömningen har dock kommit att ifrågasättas, och antalet publikationer med prövningar av psykedelika för psykiska sjukdomar har ökat exponentiellt under 2000-talet (Figur 1). Mängden randomiserade kliniska studier har också ökat, men en stor del av existerande kliniska data baseras fortfarande på icke-randomiserade prövningar, vilket begränsar de slutsatser som kan dras. Även allmänhetens intresse och bruk av psykedeliska substanser har ökat [17, 18], vilket medför ökade krav på kunskapsläget hos läkarkåren. Syftet med den här översiktsartikeln är att ge en övergripande bild av klassiska psykedelika, vilka

HUVUDBUDSKAP

- Depression och ångestrelaterade sjukdomar utgör tillsammans enligt Världshälsoorganisationen den främsta orsaken till ohälsa.
- Tillgängliga behandlingar mot depression och ångest syndrom hjälper inte alla drabbade.
- Under de sista tio åren har flera fas 2-prövningar av så kallade klassiska psykedelika, som är serotonin 2A (5-HT_{2A})-agonister, visat på stora och långvariga positiva effekter vid depressions- och ångestsymtom.
- Substanserna inducerar neuroplastiska, strukturella och funktionella förändringar i hjärnan hos försöksdjur. Farmakologiska effekter hos friska försökspersoner och patienter med depression studeras i många länder.
- Under 2024 initieras Sveriges andra fas 2-prövning av psilocybin mot depression hos cancerpatienter.

FIGUR 1. Antal publikationer med prövningar på psykedelika för psykiska tillstånd/störningar



har gemensamt att de är 5-HT_{2A}-agonister, samt redogöra för evidensläget vad gäller effektivitet och säkerhet hos dessa substanser. Artikeln fokuserar på psilocybins behandlingspotential vid depression, då det är substansen bland klassiska psykedelika som har undersökts mest i mer välgjorda kliniska prövningar [11, 13, 16].

Utöver klassiska psykedelika finns även andra halucinogena substanser som brukar behandlas i psykedelisk forskning. Se Tabell 1 för en översikt av de substanser som har störst klinisk relevans.

Molekylstrukturerna hos klassiska psykedelika liknar den hos serotonin (Figur 2), och de har viss agonistisk effekt även till andra serotonerga receptorer.

I psilocybin- och LSD-studier där friska frivilliga förbehandlats med 5-HT_{2A}-antagonisten ketanserin försvann den akuta subjektiva upplevelsen [19, 20], och hos försöksdjur uteblev den antidepressiva effekten [21], vilket tyder på att aktiveringen av 5-HT_{2A} är central i dessa substansers verkningsmekanism.

Från riter till randomiserade behandlingsstudier

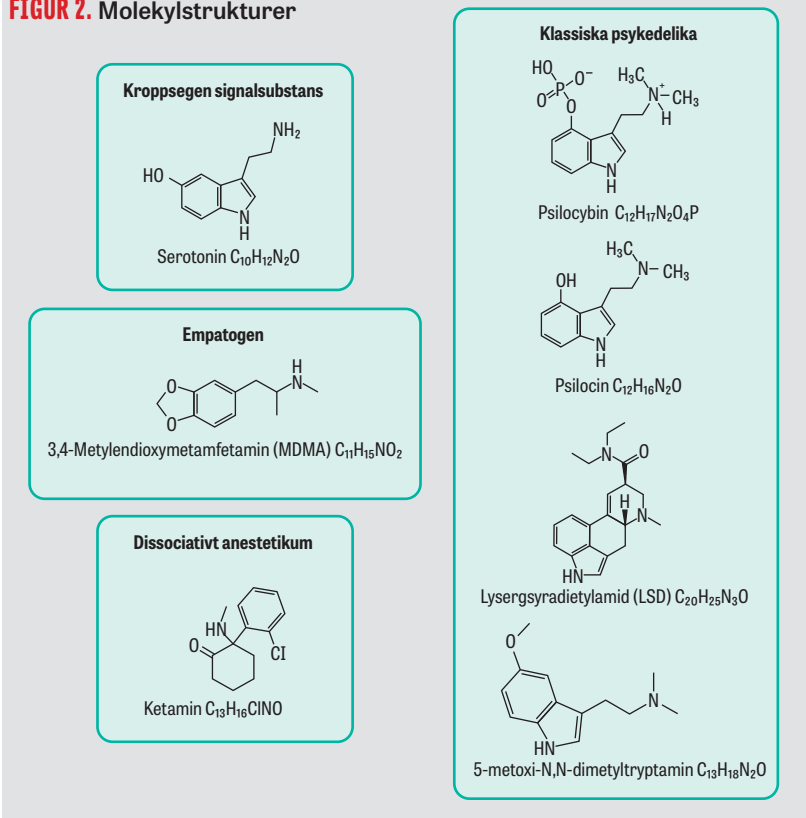
Arkeologiska fynd antyder att psykedeliska substanser sannolikt har använts i rituella sammanhang i tusentals år [22]. Modern medicinsk psykedelikaforskning kan något godtyckligt sägas ha startat 1938, när kemisten Albert Hoffman vid läkemedelsföretaget Sandoz utvecklade LSD. Psilocybin isolerades 20 år senare från svampen *Psilocybe mexicana*. Intensiv forskning följde i både USA och Europa för att bättre förstå substansernas verkan och behandlingspotential vid framför allt depression, alkoholberoende och traumabehandling [23].

Under 1950- och 60-talet genomfördes hundratals studier av psilocybin, LSD och 3,4-metylendioxymetamfetamin (MDMA). Initialt rapporterades lovande behandlingsresultat, dock i små studiepopulationer och utan kontrollgrupper. I takt med det växande intresset lämnade substanserna forskningsmiljön och nådde allmänheten, där de bland annat spelade en betydande roll i den samtida hippierörelsen i USA. I samband med ökat rekreationellt bruk rapporterades allt fler biverkningar, bland annat i form av misstänkta kvardröjande psykosymtom. Utvecklingen bidrog till att substanserna narkotikaklassades 1971. Forskningsområdet stod sedan relativt still fram till början av 2000-talet, då intresset successivt återuppstod efter positiva fynd i mindre behandlingsstudier, där psilocybin exempelvis visade god behandlingseffekt mot ångest i livets slutskede hos cancerpatienter [8]. I takt med det ökade intresset förbättras nu gradvis både de

TABELL 1. Substanser med störst klinisk relevans

Klassificering	Förekomst	Klinisk effekt, huvudsaklig indikation	Neurokemisk verkningsmekanism	Legal och forskningens status i dag
Klassiska psykedelika: <ul style="list-style-type: none"> ● Psilocybin ● LSD ● 5-Meo-DMT (5-metoxi-N,N-dimetyltryptamin) ● Meskalin 	I svampar Syntetiskt I växter (ayahuasca) I kaktusar	Förändring av perception (synestesi, eufori, illusion) samt syn- och hörselhallucinationer vid höga doser. Kan även inducera mystiska upplevelser. Mot svårbehandlad depression (psilocybin).	Binder framförallt 5-HT _{2A} -receptorn. LSD är partiell agonist till 12 av 14 existerande serotoninreceptorer och samtliga 5 dopaminreceptorer.	Psilocybin är FDA-klassad i USA som »breakthrough therapy» för svårbehandlad depression och cancerrelaterad ångest. I dag bedrivs forskning även på OCD, anorexia nervosa, demens samt alkohol- och substansbrukssyndrom.
<ul style="list-style-type: none"> ● MDMA (alternativa namn: empatogen/entaktogen) 	Syntetiskt	Ger en prosocial effekt och saknar hallucinogen effekt. Hjälpmedel till psykoterapi för emotionell bearbetning vid PTSD. Biverkningar (övergående och lindriga): aptitförlust, illamående, huvudvärk. Risken för missbruk och beroendutveckling är omdiskuterad och ett ämne för pågående studier.	Hämmar vesikeltransportörer, framför allt SERT, och leder till suprafysiologiska nivåer av serotonin, dopamin och noradrenalin.	FDA-klassad som »breakthrough therapy» för behandling av PTSD, där resultaten från en fas 3-prövning publicerades förra året.
<ul style="list-style-type: none"> ● Ketamin (alternativt namn: dissociativt anestetikum) 	Syntetiskt	Ger dissociation och kan inducera tillstånd med förändrade sinnesintryck. Mätbar antidepressiv effekt efter 4 h som kan hålla i sig i flera veckor efter en infusion. Mot svårbehandlade depressioner. Risk för missbruk och vid långvarigt bruk, eventuellt neurologiska biverkningar.	NMDA-antagonist, påverkar glutamatsystemet.	En av de mest studerade substanserna mot depression. Godkänt i Sverige som tilläggsbehandling vid svårbehandlade depressionsepisoder. Flera placebokontrollerade studier bekräftar effekt på depression. Inducerar strukturell och funktionell plasticitet i prefrontala cortex. Ketamin har konstaterats kunna ge en minskning av suicidalitet.

FIGUR 2. Molekylstrukturer



FAKTA 1. Exempel på påståenden från Mystical Experience Questionnaire 30 (MEQ-30). Patienter får betygsätta i vilken grad de under sessionen har upplevt något av detta:

- En upplevelse av förundran
- En övertygelse om att ha mött den yttersta verkligheten/det som verkligen är sant
- En förlust av normal rumslig upplevelse
- Känslor av ömhet och varsamhet
- Tillgång till intuitiv insiktsfull kunskap
- En upplevelse av extas
- En känsla av tidlöshet
- En känsla av att ha upplevt något djupt heligt

[29] och en ökad aktivering av 5-HT_{2A} i hjärnan [30] setts korrelera med högre poäng på MEQ-30, en återspeglning av en mer intensiv akut upplevelse. Ytterligare studier på friska deltagare har associerat mystiska upplevelser med positiva beteendeförändringar och förbättrat mående [24]. Kopplingar till förändrad kognitiv och psykologisk flexibilitet samt en ökning av personlighetsdraget öppenhet har också rapporterats [29]. Sambandet mellan den mystiska upplevelsen och klinisk förbättring hos patienter med depression undersöks, och det är ännu oklart om det finns ett orsakssamband mellan den akuta upplevelsen och behandlingsutfallet.

Klassiska psykedelika i kliniska prövningar

Dubbelblindade randomiserade kliniska prövningar kräver en kontrollbehandling utan klinisk effekt som effektivt döljer för både patienter och studiepersonal vilken substans den enskilde patienten lottats till. Rapporter som undersöker blindningsintegriteten hos forskningsdeltagare och studiepersonal har visat att denna är låg i studier av klassiska psykedelika [31], vilket angetts som skäl till att den kliniska effekten inte effektivt kan frikopplas från förväntans-effekter. Risken för förväntans-effekter kan dessutom öka genom att många deltagare specifikt söker sig till kliniska prövningar med psykedelika. För att hantera svårigheten med blindning har flera studier använt aktiva kontrollsubstanser med någon form av akut effekt. Det faktum att påtagliga kliniska effekter har rapporterats så långt som månader efter behandling har även anförts som argument för en sann klinisk effekt skild från placebo. Argumentet har fått ökat stöd av ett påvisat dos-responssamband mellan enstaka doser psilocybin med olika styrka (1, 10 respektive 25 mg) och minskning av depressionssymtom [7]. Framtida studier med liknande design skulle möjliggöra fortsatt analys av sambandet mellan dos och respons. Frågan om blindning är en av flera som diskuteras av regulatoriska företrädare [32].

Ytterligare en faktor som har associerats med behandlingseffekten av psykedelika är den terapeutiska inramningen av behandlingen, inklusive den subjektiva helhetsupplevelsen under själva doseringstillfället. Baserat på de delvis negativa erfarenheterna från 1960-talet har standardiserade behandlingsprinciper utformats för att säkerställa att behandlingen sker un-

juridiska och ekonomiska förutsättningarna för att bedriva forskning kring dessa substanser.

Verkningsmekanismen bakom den kliniska effekten

De senaste 20 åren har både preklinisk och klinisk forskning på klassiska psykedelika framför allt fokuserats på verkningsmekanismerna bakom de akuta och mer långvariga behandlingseffekterna, med syftet att utveckla substanser där önskvärda effekter optimeras samtidigt som potentiellt negativa effekter minimeras.

På cellulär nivå tycks de kliniska effekterna av klassiska psykedelika delvis återspeglas i mätbara strukturella och funktionella neuroplastiska effekter. Dessa har framför allt påvisats i modellsystem, men även i form av funktionella nätverksförändringar i hjärnan hos försökspersoner [23]. Med neuroplasticitet menas nervsystemets förmåga att anpassa sig till interna (exempelvis hormonmedierade) och externa (exempelvis synintryck) stimuli genom strukturella och funktionella förändringar. In vitro- och in vivo-studier visar att administrering av LSD inom timmar kan leda till tillväxt av utskott på både nervkropparna (neuritogenes) och dendriterna (spinogenes), vilket i sin tur påverkar synapsernas antal och funktion [24, 25]. I djurstudier har 5-HT_{2A}-agonister därutöver visats kunna ge upphov till långvariga beteendeförändringar och förbättrade kognitiva funktioner såsom associativ inlärning [26].

Vid kliniska doser kan psykedelika inducera så kallade mystiska upplevelser [27], vilka mäts med Mystical Experience Questionnaire (MEQ) [28], se Fakta 1. Hos friska deltagare har både en högre dos av psilocybin

TABELL 2. Pubmedsökning enligt Figur 1, 2023-11-12

((DMT) OR (psilocybin) OR (LSD) OR (MDMA) OR (ketamine)) AND (randomized clinical trial) AND ((OCD) OR (depression) OR (PTSD) OR (addiction) OR (dementia))	Antal träffar
	696
Depression	606
Addiction	84
PTSD	57
Dementia	14
OCD	4

der kontrollerade och säkra former [33], för att därigenom optimera behandlingseffekten. I praktiken innebär det vanligen förberedande och efterföljande samtal med behandlare, vilka också närvarar under själva doseringen. Även behagligt inredda behandlingsrum är ett vanligt inslag. Den terapeutiska inramningen är svår att skilja från den rent farmakologiska effekten i dessa studier, och ingen har hittills inkluderat en empirisk utvärdering av betydelsen av den terapeutiska inramningen för säkerhet och klinisk effekt.

Så kallad mikrodosering av substanser som LSD och psilocybin är omdebatterad både inom forskningen och bland allmänheten. Med mikrodosering menas ofta ett intag av cirka 1 procent av den dos som kan ge en tydlig psykedelisk effekt [23]. Trots minimal dosering av dessa substanser finns det beskrivningar av upplevd förbättring av både kognitiva och emotionella funktioner och ett allmänt förbättrat mående. Det saknas dock randomiserade prövningar som stöder dessa subjektiva rapporter [34]. I den hittills största placebokontrollerade studien med mikrodosering sågs inga långvariga skillnader i vare sig förändrade kognitiva förmågor eller välbefinnande [35]. De akuta skillnader mellan grupperna i exempelvis humör och kreativitet som initialt rapporterades kunde senare förklaras med att deltagarna själva hade räknat ut vilken behandling de hade fått och därmed inte längre var blindade.

Aktuellt inom psykiatri

I dagsläget är de mest beforskade sjukdomarna för psykedelisk behandling depression, posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) och substansbrukssyndrom (Tabell 2).

Som tidigare nämnts har två större fas 2-prövningar (n = 104 respektive n = 233) undersökt behandlingseffekten av psilocybin vid depression. Båda dessa uppvisade tydliga minskningar i depressionssymtom mätt med MADRS (Montgomery-Åsberg depression rating scale) 6 respektive 3 veckor efter en enstaka dosering. Behandlingen gavs tillsammans med terapeutiskt stöd, och säkerheten bedömdes sammanfattningsvis vara god [6, 7]. Prövningen med 104 patienter gav en genomsnittsförändring i MADRS 6 veckor efter en dos på -19,1 poäng för psilocybingruppen, jämfört med kontrollgruppens -6,8 poäng (P < 0,001; Cohens [effektstorlek] d = 0,92). Som jämförelse har 6 veckors daglig behandling med SSRI mot egentlig depression en mindre effekt (d = 0,4) jämfört med placebo, enligt en nyligen genomförd metaanalys [36].

FAKTA 2. Exempel på exklusionskriterier för deltagande i psilocybinstudie

- Psykossjukdom i den egna anamnesen eller hos en förstagrads släkting
- Tidigare bruk av psykedelika någonsin
- Hjärtrelaterade tillstånd, exempelvis medfött förlängd QT-tid, abnormt EKG, artificiell hjärtklaff, blodtryck över 150/95 mm Hg eller svår hjärtsvikt
- Pågående elektrokonvulsiv terapi eller behandling med transkraniell magnetstimulering
- Tidigare stroke/TIA
- Okontrollerad epilepsi
- Insulinberoende diabetes
- Pågående alkohol- eller drogmisbruk (bland annat amfetamin, bensodiazepiner, cannabis, kokain och opioider, såvida de inte förskrivits på medicinsk indikation)
- Graviditet
- Antidepressiv läkemedelsbehandling*

* Det är i dagsläget omdebatterat huruvida typisk antidepressiv behandling som SSRI verkligen inverkar negativt på verkningsmekanismen för psykedelika. Hittills har inga negativa effekter på vare sig säkerhet eller effekt observerats; snarare har försiktigt positiva resultat setts som tyder på att man kan uppnå samma positiva behandlingseffekter och samtidigt minska risken för negativa upplevelser vid doseringstillfället.

I prövningen med 233 patienter med svårbehandlad depression delades patienterna in i tre grupper med en dos av 1, 10 eller 25 mg psilocybin. Den genomsnittliga förändringen i MADRS 3 veckor efter dosen var -12 poäng (25 mg), -7,9 poäng (10 mg) och -5,4 poäng (1 mg). Effektstorleken i patientgruppen som fick 25 mg var måttlig (d = 0,55) jämfört med 1 mg-gruppen och liten (d = 0,34) jämfört med 10 mg-gruppen.

Alla kontrollerade depressionsstudier med psilocybin har dock inte funnit signifikanta förändringar i depressiva symtom. En mindre studie (n = 34) som undersökte behandlingseffekten av en enkeldos psilocybin tillsammans med psykoterapi mot egentlig depression såg förvisso en förbättring av depressiva symtom, men denna förbättring var inte signifikant skild från effekten av placebo [16].

Utöver forskning på depression bedrivs studier med psykedelika vid tvångssyndrom och PTSD samt neurodegenerativa sjukdomar som demens och Parkinsons sjukdom [24]. Även effekten av psilocybin tillsammans med psykoterapi vid behandling av alkoholbrukssyndrom har nyligen undersökts i en dubbelblindad randomiserad klinisk prövning. Denna visade en signifikant minskning av andelen dagar med stort alkoholintag i psilocybingruppen jämfört med kontrollgruppen [31].

Enstaka kliniskt relevanta doser av klassiska psykedelika tycks vara relativt säkra, enligt data från moderna kliniska prövningar. De vanligaste akuta biverkningarna är huvudvärk, illamående, yrsel, magsmärta och en tillfällig, måttlig puls- och blodtryckstegring, samtliga övergående på några timmar. För att öka säkerheten i behandlingarna med psykedelika används i de flesta studier ett protokoll med likartade exklusionskriterier (Fakta 2) [37]. Klassiska psykedelika tycks inte vara beroendeframkallande [24]. Det har sedan tidigare funnits farhågor att psykedelika skulle kunna inducera bestående psykosliknande tillstånd. Detta har dock inte rapporterats i någon av de klinis-

»Därmed är det möjligt att denna typ av behandling når reguljär sjukvård inom några år.«

ka prövningar som använt sig av en säker och kontrollerad terapeutisk inramning och exkluderat patienter med kända riskfaktorer för psykosutveckling [38].

Om någon form av klassiska psykedelika skulle introduceras som behandlingsalternativ vid mer svårbehandlade depressioner och/eller ångestsyndrom, blir frågan om effekter av annan samtidig medicinering aktuell. Fram till nyligen har data antytt att samtidig SSRI-behandling skulle kunna försvaga den positiva kliniska effekten av LSD eller psilocybin [39, 40]. Bilden är dock fortfarande oklar. Hittills har två rapporter dock gett stöd för att samtidig behandling med SSRI-preparat kan vara både säker och effektiv [14, 41].

Vägen framåt

Två organisationer, Compass Therapeutics och Usona Institute, står bakom de två större fas 2-prövningar av psilocybin för behandling av depression som hittills har genomförts [6, 7]. Compass Therapeutics uppger också att de inlett rekryteringen till en internationell fas 3-prövning med psilocybin, där 378 patienter med svårbehandlad depression ska ingå [42]. Sannolikt kommer fler fas 3-studier att inledas inom den närmaste tiden. Därmed är det möjligt att denna typ av behandling når reguljär sjukvård inom några år. Det finns därför behov av hälsoekonomiska analyser av denna relativt resurskrävande behandling. Det pågår även försök med att förfinna och utveckla nya 5-HT_{2A}-agonister för att mer precist extrahera önskvärda terapeutiska effekter, möjligtvis även utan de hallucinogena effekterna [24, 43].

I Sverige har hittills endast en klinisk behandlingsstudie med psilocybin för patienter med depression genomförts (PSIPET) [44]. En större multicenterstudie (CAPSI), som finansieras av Vetenskapsrådet och Cancerfonden, är planerad att starta i början av 2024 [45]. Den ska omfatta 100 patienter med cancerrelaterad

depression, en patientgrupp som i dagsläget saknar evidensbaserad effektiv behandling. Psilocybin har tidigare i små behandlingsstudier visat goda antidepressiva effekter hos denna patientgrupp [8, 9, 12].

Slutsats

Depression och ångestsjukdomar drabbar en stor del av befolkningen, och dagens tillgängliga behandlingar hjälper inte alla. För dessa patienter finns ett tydligt behov av effektiva alternativ. Preliminära resultat från modern psykedelisk forskning har visat på snabba effekter mot depression i flera veckor redan efter en dosering tillsammans med terapeutiskt stöd. Resultaten verkar gälla även i svårbehandlade fall där befintlig behandling visat sig vara otillräcklig. Samtidigt går det inte att bortse från forskningsfältets metodologiska utmaningar. Svårigheten att säkerställa en effektiv blindning, med möjliga medföljande förväntans effekter, samt huruvida effekterna går att överföra till patienter utanför den kontrollerade studiemiljön är exempel på områden som behöver undersökas vidare. Hälsoekonomiska utvärderingar behöver också ta ställning till behandlingarnas kostnadseffektivitet i förhållande till befintliga behandlingsalternativ. Intensivt forskningsarbete ägnas åt just dessa utmaningar, men även åt verkningsmekanismerna, både i modellsystem, friska försökspersoner och patienter. Huruvida någon form av klassiska psykedelika kommer att bli en del av reguljär sjukvård återstår att se, men det finns anledning att vara optimistisk beträffande resultaten av de kliniska prövningar som hittills har genomförts. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Johan Lundbergs forskargrupp vid KI har sedan 2020 tagit emot 6,5 miljoner kronor som donation från Osmond Labs för arbete med PSIPET, en klinisk prövning av psilocybin mot recidiverande depression, som genomförts med Norra Stockholms psykiatri som huvudman. Johan Lundberg och Fredrik Hieronymus har erhållit föreläsningarsvode av Janssen-Cilag. Johan Lundberg har varit ansvarig forskare för en studie med Region Stockholm som huvudman där Janssen-Cilag AB bidrog med vetenskaplig expertis samt biostatistisk analys via ett externt bolag (Sense Research AB).

Citera som: *Läkartidningen. 2024;121:23195*

REFERENSER

- WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2019. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Vård vid depression och ångestsyndrom 2019. Underlagsrapport. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-5-13.
- Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009;23(8):627-47.
- Lundberg J, Cars T, Lööv SA, et al. Clinical and societal burden of incident major depressive disorder: a population-wide cohort study in Stockholm. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(1):51-63.
- Lundberg J, Cars T, Lööv SA, et al. Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(2):167-75.
- Raison CL, Sanacora G, Woolley J, et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(9):843-53.
- Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1637-48.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):71-8.
- Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, 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.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1402-11.
- Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):481-9.
- Ross S, Bossis A, Guss J, 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.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-27.
- Goodwin GM, Croal M, Feifel D, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacol*. 2023;48(10):1492-9.
- von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial. *eClinicalMedicine*. 2023;56:101809.
- Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: an exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol*. 2023;37(7):698-706.
- Keyes KM, Patrick ME. Hallucinogen use among young adults ages 19-30 in the United States: changes from 2018 to 2021. *Addiction*. 2023;118(12):2449-54.
- Livne O, Shmulewitz D, Walsh C, et al. Adolescent and adult time trends in US hallucinogen use, 2002-19: any use, and use of ecstasy, LSD and PCP. *Addiction*. 2022;117(12):3099-109.
- Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, et al. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998;9(17):3897-902.
- Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, et al. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci*. 2013;33(25):10544-51.
- Hesselgrave N, Tropoli TA, Wulff AB, et al. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(17):e2022489118.
- McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(6):463-73.
- Insera A, De Gregorio D, Gobbi G. Psychedelics in psychiatry: neuroplastic, immunomodulatory, and neurotransmitter mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2021;73(1):202-77.
- Peritore CS. The promise of psychedelic research. *Future Drug Discov*. 2022;4(1):FDD70.
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*. 2018;23(11):3170-82.
- De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, et al. Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. *J Neurosci*. 2021;41(5):891-900.
- Barrett FS, Griffiths RR. Classic hallucinogens and mystical experiences: phenomenology and neural correlates. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:393-430.
- Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *J Psychopharmacol*. 2015;29(11):1182-90.
- MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1453-61.
- Stenbæk DS, Madsen MK, Ozenne B, et al. Brain serotonin 2A receptor binding predicts subjective temporal and mystical effects of psilocybin in healthy humans. *J Psychopharmacol*. 2021;35(4):459-68.
- Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, et al. Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(10):953-62.
- Butlen-Ducuing F, McCulloch DEW, Haberkamp M, et al. The therapeutic potential of psychedelics: the European regulatory perspective. *Lancet*. 2023;401(10378):714-6.
- Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol*. 2018;32(7):725-31.
- Cavanna F, Muller S, de la Fuente LA, et al. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):307.
- Szigeti B, Kartner L, Blemings A, et al. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*. 2021;10:e62878.
- Hieronimus F, Lisinski A, Østergaard SD, et al. The response pattern to SSRIs as assessed by the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: a patient-level meta-analysis. *World Psychiatry*. 2022;21(3):472-3.
- Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008;22(6):603-20.
- Studerus E, Kometer M, Hasler F, et al. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol*. 2011;25(11):1434-52.
- Gukasyan N, Griffiths RR, Yaden DB, et al. Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRI/ SNRI antidepressant use. *J Psychopharmacol*. 2023;37(7):707-16.
- Bonson KR, Buckholz JW, Murphy DL. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(6):425-36.
- Becker AM, Holze F, Grandinetti T, et al. Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(4):886-95.
- Clinicaltrials.gov. Efficacy, safety, and tolerability of a single administration of COMP360 in participants with TRD. NCT05624268. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05624268>
- Cameron LP, Tombari RJ, Lu J, et al. A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*. 2021;589(7842):474-9.
- Karolinska institutet, Centrum för psykiatrforskning. PSIPET: Effekten av psilocybin på depressionssymptom och synaptisk densitet. <https://ki.se/cns/psipet-effekten-av-psilocybin-pa-depressionssymptom-och-synaptisk-densitet>
- Karolinska institutet, Centrum för psykiatrforskning. CAPSL. Cancer related major depression treated with a single dose of psilocybin: a randomized placebo controlled double blind clinical trial funded by the Swedish Research Council. <https://ki.se/en/cns/capsl>

SUMMARY

Psychedelic psychiatry

In the last 20 years there has been an increased interest in research on psychedelic compounds for treatment of psychiatric conditions such as depression, anxiety and substance use disorders. Despite existing treatments being efficacious for many patients, this is not the case for up to a third of the patients with depression. Additionally, treatments are often long and associated with side effects. This review focuses on the psychedelic compound psilocybin, a serotonin-2A-receptor agonist that has been seen to reduce depression and anxiety in patients after administration of only a single dose, with effects lasting several weeks. Recent findings from phase II studies suggest that psilocybin treatment for depression is safe and efficacious. A phase III study is currently recruiting. Whether psychedelics will become a part of standard healthcare remains to be seen, but findings do give rise to cautious optimism.