

## APA Official Actions

# Position Statement on the Use of Psychedelic and Empathogenic Agents for Mental Health Conditions

Approved by the Board of Trustees, July 2022

Approved by the Assembly, May 2022

“Policy documents are approved by the APA Assembly and Board of Trustees. . . These are . . . position statements that define APA official policy on specific subjects. . .” – *APA Operations Manual*

### **Issue:**

Promising preliminary research involving psychedelics for the treatment of serious and disabling conditions such as treatment-resistant depression and posttraumatic stress disorder have stimulated growing interest in the therapeutic potential of these agents. Classical psychedelics, both plant derived and synthetic compounds, include serotonin-2A receptor agonist drugs that have powerful dose-related effects on perception, cognition, and emotion. Examples include lysergic acid diethylamide (LSD), psilocybin and ayahuasca. Another medication class considered within this document are the empathogens or entactogens (i.e., drugs that do not directly stimulate the serotonin-2A receptor but which potently release serotonin and other monoamines). These drugs produce dose-related effects on self-perception and social relationships, but are devoid of hallucinogenic properties, and are exemplified by the amphetamine derivatives 3,4-methylenediosymethamphetamine (MDMA), 3,4-methylenedioxyethamphetamine (MDE), and N-methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine (MDBD). Dissociative anesthetics, particularly ketamine and its enantiomers, and other hallucinogenic drug classes, such as the kappa opiate receptor agonist, salvinorin, are sometimes included in reviews of these agents though are not strictly classified as psychedelics and are not the focus of this statement. Use of psychedelics can pose short-term and long-term risks, including hallucinogen use disorder and other mental health related risks.

The use of psychedelic and empathogenic agents for psychiatric and other medical indications is currently investigational. The safety and efficacy of these agents have not yet been fully reviewed by the FDA nor have these agents been approved for any clinical indication. In preliminary research, these agents have been administered to carefully screened study participants under closely monitored conditions. They have generally been combined with structured psychotherapy protocols proposed by investigators as integral to achieving full therapeutic benefit and ensuring participant safety and wellbeing. The Food and Drug Administration (FDA) has granted breakthrough therapy status for psilocybin and MDMA. This means that intensive FDA guidance is provided for designing the clinical trial programs and expedited timelines are applied when FDA reviews the safety and efficacy data from the completed Phase III studies. Nevertheless, given growing public interest and commercial interest, and the ever-compelling need to advance treatments for challenging psychiatric conditions, there is the risk that use of psychedelics for purported clinical goals may outpace evidence-based research and regulatory approval.

**APA Position:**

**There is currently inadequate scientific evidence for endorsing the use of psychedelics to treat any psychiatric disorder except within the context of approved investigational studies. APA supports continued research and therapeutic discovery into psychedelic agents with the same scientific integrity and regulatory standards applied to other promising therapies in medicine. Clinical treatments should be determined by scientific evidence in accordance with applicable regulatory standards and not by ballot initiatives or popular opinion.**

**Authors:** Jonathan E. Alpert, MD PhD; William M. McDonald, MD; Charles B. Nemeroff, MD PhD; Carolyn Rodriguez, MD PhD

**Collaborators:** Council on Research; Council on Addiction Psychiatry; Council on Quality Care



Alþingi  
Kirkjustræti  
101 Reykjavík

Reykjavík, 29. nóvember 2022  
2211139/0.4.1

Efni: Tillaga til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni í geðlækningaskyni, 163. mál.

Með tölvupósti nefndasviðs Alþingis 16. nóvember sl. sendi velferðarnefnd embætti landlæknis ofangreinda tillögu til umsagnar.

Tillagan gengur út á það „að fela heilbrigðisráðherra, í samstarfi við aðra ráðherra er málið snertir, að undirbúa og leggja til nauðsynlegar breytingar, hvort sem er á lögum, reglugerðum eða með öðrum hætti, sem heimila rannsóknir og tilraunir með hugvíkkandi efnið sílósýbín (*psilocybin*) í geðlækningaskyni og skapa skýra umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila um notkun efnisins í þeim tilgangi.“ Í greinargerð með tillögunni kemur fram að markmið hennar sé annars vegar „að Ísland verði leiðandi í rannsóknum á gagnsemi hugvíkkandi efna í geðlækningaskyni“ og hins vegar „að rannsóknir og tilraunir með hugvíkkandi efni í geðlækningaskyni verði alfarið í höndum fagfólks í heilbrigðisþjónustu.

Embætti landlæknis lítur á þingsályktunartillöguna sem tvískipta; annars vegar að ráðast í nauðsynlegar lagabreytingar og hins vegar að skapa umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila.

I.

Ekki verður annað sé en að núgildandi löggjöf hér á landi sé fullnægjandi hvað varðar klínískar lyfjarannsóknir, sem og um heimild til markaðssetningar að fengnu markaðsleyfi, og einnig að fyrir hendi séu þær heimildir sem þarf til að binda meðferð með sílósýbíni við þar til bæra fagaðila.

Enda þótt þess sé ekki sérstaklega getið í greinargerð gerir embætti landlæknis ráð fyrir að flutningsmenn ætlist til þess að um sílósýbín til geðlækninga gildi hið sama og um önnur lyf. Slíkt er enda forsenda þess að sílósýbín verði notað í geðlækningum. Mikilvægt er og að greina á milli efnisins sílósýbíns sem er að finna í náttúrunni og rannsóknalyfja þar sem búið er að tryggja gæði og staðla skammta sem er jú afar mikilvægt í rannsóknum.

Flutningsmenn benda réttilega á að sílósýbín fellur undir lög um ávana- og fíkniefni, nr. 65/1974 og er þar tilgreint sérstaklega í 6. gr. laganna, þ.e. efni sem um gildir skv. 1. mgr. 2. gr. laganna að varsla þeirra og meðferð er óheimil á íslensku forráðasvæði, með þó undantekningu sbr. 3. mgr. 2. gr., þ.e. „Lyfjastofnun getur veitt undanþágu frá ákvæðum 1. og 2. mgr. þegar sérstaklega stendur á. Slíkar undanþágur eru ávallt afturtækar. Ráðherra er heimilt með

reglugerð að setja frekari skilyrði og takmarkanir á veitingu undanþága og mæla fyrir um önnur atriði er varða framkvæmd þessa ákvæðis.“ Verður því ekki annað séð en að fyrir liggja þær heimildir sem þörf er á og nýta mætti til að breyta fylgiskjali I með reglugerð nr. 233/2001, þ.e. heimila sílósýbín til lyfjameðferðar, að öðrum skilyrðum uppfylltum.

Með vísan í framangreint sér embætti landlæknis ekki að breyta þurfi lögum til að klínískar lyfjarannsóknir með sílósýbíni geti farið fram hér á landi. Hið sama eigi við varðandi síðari tíma notkun í meðferðarskyni.

II.

Að því er varðar það markmið að Ísland verði leiðandi í rannsóknum á gagnsemi hugvíkkandi efna í geðlækningaskyni bendir embætti landlæknis á að gildandi löggjöf um klínískar lyfjarannsóknir hefur það að markmiði að tryggja öryggi þátttakenda í rannsóknunum. Varðandi það að skapa umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila þá hlyti það að ráðast af því hvernig hugsanleg rannsókn yrði hönnuð. Þar tryggir aðkoma Vísindasiðanefndar/annarrar siðanefndar að rannsóknir séu af nægilegum gæðum til að svara þeim spurningum sem lagt er upp með. Rannsóknir á sílósýbíni eru sérstakar að því leyti að ekki er nóg að gefa bara lyfið heldur þarf sérhæfður meðferðaraðili að vera hjá sjúklingnum í marga klukkutíma á eftir en þetta yrði að sjálfsögðu skilgreint í umsókn til Vísindasiðanefndar. Í þessu samhengi er vert að nefna að mjög skortir á mönnun í heilbrigðisþjónustu hérlandis, ekki síst í geðheilbrigðisþjónustu.

Þegar vísindarannsóknir eru hannaðar er sérstaklega mikilvægt að rannsóknir séu nægilega fjölmennar, þ.e. að rannsóknin hafi nauðsynlegt afl (*e. power*) til að sýna fram á fyrir fram skilgreina virkni sem og aukaverkanir. Þetta getur verið vandamál í litlu þýði eins og Ísland er og því væri æskilegra fyrir íslenska vísindamenn að sameinast fjölþjóðlegum rannsóknum. Þá er og mikilvægt að til staðar sé nauðsynlegur mannaflí og innviðir sem þarf til vísindarannsókna en á það hefur verið bent að þarf að efla fjármuni til og innviði vísindarannsókna á heilbrigðisviði til muna. Eins og rakið er í ágætu yfirliti í Læknablaðinu<sup>1</sup> nýverið eru vonir bundnar við notkun sílósýbíns sem lyfs. Það er óskandi að þær vonir rætist því langt er um liðið síðan byltingarkennd meðferð við geðröskunum hefur komið fram.

Embætti landlæknis vill leggja áherslu á að haldið verði fast við að lyf séu einungis notuð í takti við bestu/gagnreynnda þekkingu og undir viðeigandi eftirliti. Þangað til þekking á virkni og árangri lyfsins er orðin meiri telur landlæknir að lyfið skuli einungis notað hérlandis sem hluti af vísindalegum rannsóknum. Embætti landlæknis myndi fagna ef slíkar vandaðar og mikilvægar rannsóknir yrðu gerðar hérlandis.

Að lokum vill landlæknir fagna áhuga þingmanna og tekur undir að þarft er að þróa meðferð við geðröskunum, þar á meðal alvarlegu þunglyndi og áfallastreituröskun. Landlæknir tekur undir að slík meðferð eins og um ræðir og sem er vandmeðfarin, skuli einungis veitt af þar til

---

<sup>1</sup> [|bl-09-2022.indd \(laeknabladid.is\)](#)

bæru fagfólki í heilbrigðisþjónustu. Landlæknir vill í þessu samhengi jafnframt benda á að styrkja þarf löggjöf hérlendis um eftirlit með sk. hjálækningum. Er þar átt við ýmsa heilsutengda þjónustu og meðferð sem veitt er utan heilbrigðiskerfisins og sem ekki byggir á gagnreyndum aðferðum og fullnægjandi vísindalegum grunni.

Virðingarfyllst,

---

Alma D. Möller landlæknir

---

Jóhann M. Lenharðsson, lyfjafræðingur og sviðsstjóri

Nefndasvið Alþingis

Velferðarnefnd

Kirkjustræti

101 Reykjavík

Reykjavík, 29.11.2022

**Efni: 163. mál á 153. löggjafarþingi 2022-2023. Umsögn um tillögu til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni í geðlækningaskyni.**

Hugvikkandi efnið sílósíbín hefur verið mikið í umræðunni undanfarin ár. Til eru rannsóknir sem benda til þess að það geti mögulega gagnast í meðferð einstakra geðraskana s.s. þunglyndis. Það er hins vegar mikilvægt að benda á að notkun efnisins í geðlækningum er enn á tilraunastigi og þær niðurstöður sem nú liggja fyrir byggjast á rannsókn á virkni efnisins hjá völdum eintaklingum undir ströngu eftirliti þar sem einstaklingar fá á sama tíma stuðnings- og viðtalsmeðferð. Áhættan af meðferðinni er einnig ekki að fullu ljós ennþá.

Geðlæknafélag Íslands fagnar rannsóknum sem mögulega geta gagnast fólki með geðraskanir og er sílósíbín þar engin undantekning. Verði rannsóknir á efninu gerðar á Íslandi þarf þó að tryggja að næg þekking sé fyrir hendi og að slíkar rannsóknir séu háðar ströngum skilyrðum og undir góðu eftirliti.

Ekki er tímabært að skapa umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila um notkun efnisins nema í rannsóknarskyni þar sem allra viðeigandi leyfa hefur verið aflað.

f.h. Geðlæknafélags Íslands

Karl Reynir Einarsson, formaður

29.11 2022

**Umsögn fyrir hönd Geðþjónustu Landspítala varðandi tillögu til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni í geðlækningaskyni.**

163. mál: „Alþingi ályktar að fela heilbrigðisráðherra, í samstarfi við aðra ráðherra er málið snertir, að undirbúa og leggja til nauðsynlegar breytingar á lögum og reglugerðum eða með öðrum hætti, sem heimila rannsóknir og tilraunir með hugvíkkandi efnið sílósíbín (psilocybin) í geðlækningaskyni og skapa skýra umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila um notkun efnisins í þeim tilgangi. Tillögur ráðherra liggja fyrir eigi síðar en á vorþingi 2023.“

Á síðustu árum hafa birst afar áhugaverðar niðurstöður rannsókna á sílósíbíni og skyldum efnum í fræðitímaritum, nú síðast grein Goodwin og samstarfsmanna í byrjun nóvember á þessu ári (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443> ). Einnig birtist yfirlit á íslensku unnið af Engilbert Sigurðssyni prófessor og Árnýju Jóhannesdóttur sérnámslækni um stöðu þekkingar á notkun psilocybins við meðferðarþráu þunglyndi í septembertölublaði Læknablaðsins á þessu ári (<https://www.laeknabladid.is/tolublod/2022/09/nr/8099>).

Líkt og kemur fram í vönduðu álitni Bandarísku geðlæknasamtakanna frá því í júlí á þessu ári, þá er notkun sílósíbíns og skyldra efna enn á rannsóknarstigi og ekki hættulaus (<https://www.psychiatry.org/getattachment/d5c13619-ca1f-491f-a7a8-b7141c800904/Position-Use-of-Psychedelic-Empathogenic-Agents.pdf> ).

Engilbert Sigurðsson prófessor fundaði með rannsakendum Compass Pathways hér á landi haustið 2021 og aftur á fjarfundi á þessu ári til að ræða möguleika á því að geðþjónusta Landspítala yrði þátttakandi í alþjóðlegri fjölsetra fasa 3 rannsókn á virkni sílósíbíns gegn meðferðarþráu þunglyndi, þ.e. þunglyndi sem hefur ekki svarað a.m.k. tvenns konar lyfjameðferð. Landspítali varð ekki fyrir valinu til að taka þátt í þeirri rannsókn, enda verður að segja eins og er að innviðir spítalans er fremur veikir og vanfjármagnaðir hvað varðar þátttöku í umfangsmiklum alþjóðlegum lyfjarannsóknum í samanburði við sambærileg háskólasjúkrahús á Norðurlöndum. Því er ljóst í mínum huga að það myndi krefjast umtalsverðra fjármuna og uppbyggingar á rannsóknainnviðum ef Geðþjónusta Landspítala ætti að geta komið að klínískum rannsóknum á sílósíbíni og skyldum efnum sem standast alþjóðlegar rannsóknarkröfur. Það er þó þarft verkefni og mikilvægt að hlúa betur að umhverfi klínískra rannsókna á sviði geðlækninga og meðferð alvarlegs þunglyndis hér á landi. Í því samhengi má einnig nefna að Landspítali hefur ekki enn yfir búnaði til segulörvunar á heila að ráða. Slík meðferð hefur verið að þróast hratt við meðferð alvarlegs þunglyndis á síðustu árum. Heilaörvunarteymi Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins fékk leyfi til kaupa á tæki sem getur veitt hefðbundna segulörvun við alvarlegu þunglyndi, rTMS, 2021. Nýtt form af þeirri meðferð, accelerated TMS, hlaut samþykki FDA í BNA eftir flýtimeðferð í september á þessu ári. Þar er um að ræða meðferð við sams konar veikindum og verið er að rannsaka hve mikla virkni sílósíbín sýnir gegn. Undirrituð myndi því telja að nærtækara væri að spítalinn fengi fjármuni til að geta veitt þessa nýju meðferð sem þegar hefur hlotið samþykki eftirlitsaðila í BNA strax á næsta ári, fremur en að endurtaka rannsóknir á sílósíbíni og skyldum efnum, rannsóknir sem þegar er unnið að fjölþjóðlega með umtalsverðu fjármagni, á litlum skala hér á landi.

Virðingarfyllst,

**Nanna Briem geðlæknir**

**Forstöðumaður geðþjónustu Landspítala**

Nefndasvið Alþingis  
Velferðarnefnd  
Kirkjustræti  
101 Reykjavík

Reykjavík, 25.25.11.2022

Tilvísun: 00.05 Lög og reglugerðir

Málsnúmer: M-2022-11-4368

**Efni: 163. mál á 153. löggjafarþingi 2022-2023. Umsögn um tillögu til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni í geðlækningaskyni.**

Vísað er til tölvupósts frá nefndasviði Alþingis, dags. 15. nóvember 2022, þar sem óskað er eftir umsögn um tillögu til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni í geðlækningaskyni. Í þingsályktunartillögunni ályktar Alþingi að fela heilbrigðisráðherra, í samstarfi við aðra ráðherra er málið snertir, að undirbúa og leggja til nauðsynlegar breytingar, hvort sem er í lögum, reglugerðum eða með öðrum hætti, sem heimila rannsóknir og tilraunir með hugvíkkandi efnið sílósíbín í geðlækningaskyni og skapa skýra umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila um notkun efnisins í þeim tilgangi.

### Inngangur

Samkvæmt 6. gr. laga um ávana- og fíkniefni nr. 1974/65 er varsla sílósíbín og meðferð á íslensku yfirráðasvæði óheimil, sbr. 1. mgr. 2. gr. laganna nema Lyfjastofnun gefi til þess undanþágu skv. 2. mgr. 2. gr. reglugerðar 233/2001, um ávana- og fíkniefni. Greina þarf á milli efnisins sílósíbín annars vegar sem ólöglegs ávana- og fíkniefnis og hins vegar rannsóknarlyfja sem innihalda efnið og hafa verið framleidd samkvæmt reglum og stöðlum sem tryggja gæði og öryggi þeirra. Mikilvægt er að hafa í huga að þessi undanþága hefur verið notuð. Það er fjöldi lyfja með markaðsleyfi og á markaði hér á landi sem innihalda efni sem samkvæmt reglugerð um ávana og fíkniefni eru bönnuð á íslensku yfirráðasvæði.

Vitað er að lyfjaþróun og rannsóknir hafa staðið yfir erlendis undanfarin ár með það að markmiði að kanna möguleika til notkunar sílósíbíns í lækningarskyni en slíkar rannsóknir hafa enn ekki leitt til þess að lyf sem innihalda efnið sílósíbín hafi fengið markaðsleyfi. Lyfjastofnun bendir á að gera þarf greinarmun á því hvort efnið sílósíbín sé rannsakað í læknisfræðilegum tilgangi eða til annarrar inntöku sem fæðubót eða með öðrum hætti ótengt lækun eða linun á sjúkdómsástandi (eða sem fyrirbyggjandi gegn sjúkdómsástandi). Lyfjastofnun sker úr um það hvort einstök efni eða efnasambönd teljist lyf. Samkvæmt 2. mgr. 2. gr. reglugerðar 233/2001, um ávana- og fíkniefni og önnur eftirlitsskyld efni, getur Lyfjastofnun veitt undanþágu frá banni á sílósíbín vegna m.a. vísindalegra rannsókna.

Það er því engin hindrun í regluverki fyrir því að þróa eða rannsaka vöru eða efnasamsetningu sem lyf sem inniheldur efnið sílósíbín og slíkar rannsóknir standa yfir víða um heim og meðal annars á EES- svæðinu þar sem sama regluverk gildir um klínískar rannsóknir.



## Heimildir til að nota lyf á rannsóknarstigi

Það gildir sama um sílósíbín og önnur ávana og- fíkniefni sem á grundvelli rannsókna geta komið til greina að notuð séu við meðferð sjúkdóma. Fjölmörg dæmi er um að lyf innihaldi efni sem er bannað samkvæmt ávana- og fíkniefnalögum, t.d. morfínskyld lyf og önnur örvandi efni sem eru í samþykktum lyfjum hér á landi.

Það er því hægt að sækja um rannsóknir á lyfjum sem innihalda efnið sílósíban með það að markmiði að kanna hvort það lækni eða lini sjúkdóma. Þar þarf umsækjandi að uppfylla skilyrði lyfjalaga og reglugerðar nr. 1311/2021, um klínískar prófanir á mannalyfjum. Markmiðið er að klínískar prófanir verði framkvæmdar þannig að þær afli áreiðanlegra og traustra gagna og að réttindi, öryggi, velsæld og hagsmunir þátttakenda ganga framur öllum öðrum hagsmunum við framkvæmd klínískrar prófunar. Eitt skilyrði er að framleiðslan þarf að vera eftir sérstökum gæðastöðlum til að tryggt sé að það sem er rannsakað sé þekkt stærð hvað varðar samsetningu, magn og gæði.

Að auki er heimild fyrir ráðherra í 13. gr. lyfjalaga nr. 100/2020 að setja reglugerð um veitingu leyfis til notkunar lyfja af mannúðarástæðu, þ.e. að heimila notkun á takmörkuðu magni mannalyfja sem ekki hafa fengið markaðsleyfi hér á landi.

Ef rannsóknir sýna fram á að efnið komi sjúklingum mögulega að gagni og lyf er þróað með efninu sílósíbín þá geta fyrirtæki sótt um markaðsleyfi hér á landi og Evrópu eins og hver önnur geðlyf/lyf.

Íslenskir læknar geta því komið að því að gera rannsóknir á sílósíbín sem hluta af rannsóknarlyfi hér á landi (t.d. fjölsetra evrópskar rannsóknir) eða sótt um lyfið sem undanþágu lyf eða lyf vegna mannúðarástæðna (að mjög ströngum skilyrðum settum að jafnaði) og þá mögulega í samstarfi við erlenda aðila.

Eins og fram hefur komið hindrar regluverk á sviði lyfja hér á landi ekki að rannsóknir séu hafnar hér á landi með að nota efnið sílósíbín í lyf en slík rannsókn er háð samþykki Lyfjastofnunar. Sótt er um slíkar rannsóknir samkvæmt samræmdu kerfi evrópskra lyfjastofnana í gegnum samevrópska gátt. Öll skilyrði slíkra rannsókna viðmið og mat á slíkum umsóknum fer fram í gegnum samevrópsku gáttina CTIS sem Lyfjastofnun Evrópu rekur. Þannig eru sömu kröfur í öllum löndunum hvað varðar gögn og annað og geta bakhjarlar rannsókna sótt um heimild í mörgum löndum Evrópu samtímis. Það auðveldar möguleikann á því að hluti af fjölbjóðlegum rannsóknum sem eru skipulagðar fari fram hér á landi. Slíkar rannsóknir eru þegar hafnar í mörgum nágretta löndum okkar sem hafa sama regluverk og Ísland hvað þetta varðar.

Helsta áskorun fyrir mögulega umsækjendur um markaðsleyfi lyfja sem innihalda sílósíbín samkvæmt birtum rannsóknum er talin vera sú sérstaða að meðferðin er samblanda af inntöku rannsóknarlyfs sem, og ekki síður, að skilgreindur þjálfaður meðferðaraðili fylgi sérstakri viðtals- og stuðningsmeðferð, fyrir, meðan og á eftir að hugvíkkandi lyfið er innbyrt. Það eru ekki fordæmi fyrir slíkri lyfjameðferð með lyfjum sem hafa markaðsleyfi og því viss áskorun með tilliti til lyfjalöggjafar að ná utan um þetta þegar kemur að veitingu markaðsleyfis þar sem erfitt er að skilja á milli áhrifa efnisins og samtalsmeðferðarinnar. Það er þó líklegt að lyfjaþróunarfyrirtækin muni skilgreina þetta vel og að lyf verði þá mögulega heimiluð með slíkum skilyrðum samtalsmeðferðar og upplýsingum í SmPC eða fylgiseðli. Sem dæmi er notkun sumra lyfja bundin því skilyrði samkvæmt markaðsleyfi að þau séu notuð á heilbrigðisstofnun.

Lyfjastofnun er reiðubúin að koma á fund velferðarnefndar til að skýra afstöðu sína frekar eða svara frekari spurningum um efnið sé þess óskað.

Tillaga til þingsályktunar um heimild til rannsókna og notkunar á efninu sílósíbíni (psilocybin) í geðlækningaskyni. 163. mál.

Umsögn fyrir hönd Læknadeildar Háskóla Íslands, 29.11 2022

Engilbert Sigurðsson prófessor í geðlæknisfræði og yfirlæknir við geðþjónustu Landspítala

Þórarinn Guðjónsson forseti Læknadeildar Háskóla Íslands fór þess á leit við mig að ég myndi veita umsögn um þessa þingsályktunartillögu fyrir hönd Læknadeildar. Lesa má um stöðu þekkingar á notkun psilocybins við alvarlegu þunglyndi sem ekki hefur svarað hefðbundinni meðferð í ritrýndri fræðigrein sem við Árný Jóhannesdóttir, sérnámslæknir í geðlækningum, unnum fyrr á árinu og birtist í septembertölublaði Læknablaðsins á þessu ári (<https://www.laeknabladid.is/tolublod/2022/09/nr/8099>).

Í texta þingsályktunarinnar segir:

„Alþingi ályktar að fela heilbrigðisráðherra, í samstarfi við aðra ráðherra er málið snertir, að undirbúa og leggja til nauðsynlegar breytingar á lögum og reglugerðum eða með öðrum hætti, sem heimila rannsóknir og tilraunir með hugvíkkandi efnið sílósíbín (psilocybin) í geðlækningaskyni og skapa skýra umgjörð fyrir sérhæfða meðferðaraðila um notkun efnisins í þeim tilgangi. Tillögur ráðherra liggi fyrir eigi síðar en á vorþingi 2023.“

Efst í texta greinargerðarinnar með ályktuninni koma markmið tillögunnar fram:

„Markmið tillögunnar er að Ísland verði leiðandi í rannsóknum á gagnsemi hugvíkkandi efna í geðlækningaskyni,...“

Til er skýr rammi um vísindarannsóknir á mönnum hér á landi og mjög óljóst hvað það er í fyrirbyggjandi lögum eða reglugerðum sem ekki fangar nægilega vel rannsóknir á nýjum efnum til meðferðar á geðröskunum hér á landi. Það er afar óvanalegt en ánægjulegt að svo margir þingmenn sýni rannsóknum á sviði heilbrigðisvísinda hér á landi slíkan áhuga sem birtist í þessari þingsályktun. Hins vegar felur orðalag bæði ályktunar og greinargerðar með sér talsvert meiri bjartsýni á stöðu rannsókna í heilbrigðisvísindum hér á landi en raunveruleiki núverandi umgjörðar og fjármögnunar slíkra rannsókna endurspeglar. Núna í byrjun október 2022 voru um 300 rannsóknir á mönnum (clinical trials) þar sem ofskynjunarefni eins og psilocybin koma við sögu skráðar á ClinicalTrials.gov á vegum alþjóðlegra fyrirtækja og fjárfesta. Stærstu fyrirtækin sem þar koma við sögu eru Compass Pathways og MAPS. Þau eru bæði skráð á NASDAQ og ráða yfir verulegum fjármunum sem þau eru að nýta í fjölþjóðlegum klínískum rannsóknum á virkni ofskynjunarefna gegn m.a. þunglyndi, áfallastreitu og fíknivanda. Þessi fyrirtæki vinna samhliða rannsóknum sínum að því að fá einkaleyfi á eins konar „meðferðarpökkum“ sem þau eru að þróa, COMP360, í tilviki Compass Pathways og meðferðar þeirra við þunglyndi sem ekki hefur svarað a.m.k. tveimur meðferðartilraunum með þunglyndislyfjum.

Yfirflokkur þeirra efna sem um ræðir í þessum rannsóknum heitir „hallucinogens“ á ensku, eða ofskynjunarefni. Það er í raun meira lýsandi orð en að tala um hugvíkkandi efni því að of- og misskynjanir eru afar áberandi þegar þau eru notuð í nauðsynlegum meðferðarskömmtum (25 mg a.m.k. af psilocybin t.d.). Auk ofskynjana og misskynjana valda þau hins vegar vissulega einnig umtalsverðum breytingum á tilfinningum og hugsun á þeim

tíma sem skynbreytandi ferðalagið varir – sem er oftast í 5-6 klukkustundir eftir töku 25 mg hylkis af psilocybin. „Hallucinogens“ greinast í „psychedelics“ (serotonergic) og „psychedelic-like“ efni („dissociatives“ eins og ketamín, „entactogens“ eins og MDMA, „deliriant“ eins og scopolamine og „oneirogens“ eins og ibogaine). Ketamín hefur einnig verið notað í meðferð þunglyndis, m.a. í dreypi á sjúkradeildum og sem nefúðinn Spravato síðustu árin. MDMA er einnig í seinni flokknum, en nú er verið að rannsaka hvort það geti nýst til að draga úr einkennum áfallastreitu. Það hefur áhrif á sjálfsmat og samskipti á meðan fólk er undir áhrifum en veldur ekki ofskynjunum eins auðveldlega og efni sem falla undir flokkinn „Psychedelics“. Sá flokkur greinist í „phenethylamines“ (meskalín t.d.) og „tryptamines“, en bæði LSD og psilocybin, sem psilocin, virka efnið sem myndast þegar psilocybin er brotið niður í líkamanum, falla í þann flokk. Lesa má um flokkun þessara efna og rannsóknir á virkni þeirra í De Gregorio et al:

<https://www.jneurosci.org/content/jneuro/41/5/891.full.pdf>

og einnig í Grieco et al. J. Neurosci 2022.

Forsenda þess að lyf eða bóluefni fyrir meðferð eða til bólusetninga á mönnum fái skráningu í BNA og Evrópu er að tiltekið efni hafi staðist viðteknar kröfur í svokölluðum fasa 1, fasa 2a (áhersla á skammtastærðir) og 2b (áhersla á virkni og aukaverkanir í minni hópum og samanburð við hefðbundna meðferð) og loks fasa 3 rannsóknum. Fasa 3 rannsóknir eru ávallt umfangsmeiri en fasa 2 rannsóknir, oftast fjölbjóðlegar á seinni árum með mörg hundruð þátttakendum. Fleiri rannsóknarsetur í fleiri löndum taka þar jafnan þátt en í fasa 2. Því eru fasa 3 rannsóknir mun ólíklegri til að fá niðurstöður sem ráðast af tilviljunum og hafa meira afl til að greina sjaldgæfar aukaverkanir sem geta engu að síður verið alvarlegar, en fasa 2 rannsóknir. Psilocybin hefur komist í gegnum fasa 1 og fasa 2, en svokallaðar fasa 3 tilraunir munu hefjast á næstu mánuðum á um 15 háskólasjúkrahúsum í BNA og Evrópu á vegum lyfjafyrirtækisins Compass Pathways.

Slíkar rannsóknir sem Ísland ætti að verða leiðandi í, samkvæmt texta greinargerðarinnar, gætu þá annars vegar verið klínískar rannsóknir, eins og fasa 2 og fasa 3 rannsóknir, hins vegar rannsóknir á dýrum og hvernig þessi efni bindast viðtökum í heila og hafa áhrif á virkni einstakra svæða í heilanum. Það má meta með sértækum efnum og myndgreiningu af heila hvernig psilocybin sem í mönnum og dýrum er brotið er niður í psilocin, sem er virka efnið og binst svokölluðum serótónín 2A viðtökum (5HT<sub>2A</sub>) og hefur með því áhrif á virkni annarra viðtaka, m.a. líklega í glútamat-viðtakakerfi heilans, og breytir í kjölfarið samskiptum taugafrumna og tiltekinna stærri starfrænna eininga í heila.

Hvað varðar ofangreindar rannsóknir á dýrum og bindingu efna í heila og áhrif þeirra á miðtaugakerfið í dýrum og mönnum, þá er ekki til sérhæfður tækjabúnaður, aðstaða, þekking né heldur sérþjálfað starfsfólk hér á landi til að koma að slíkum rannsóknum á þann hátt að Ísland gæti orðið leiðandi á Norðurlöndum, hvað þá á heimsvísu. Slíkar rannsóknir krefjast sérhæfðs húsnæðis fyrir rannsóknir á dýrum og mönnum, margs konar dýrs og flókens tækjabúnaðar og þekkingar innfluttra sérfræðinga ef koma ætti af stað slíkum rannsóknum hér á landi. Rannsóknarinnviðir á sviði heilbrigðisvísinda hafa því miður verið að veikjast hér á landi jafnt og þétt síðustu 15 árin í samanburði við nágrannalönd og önnur lönd innan OECD. Sú þróun var rakin nýlega í grein Magnúsar Gottfreðssonar prófessors og yfirlæknis vísinda á Landspítala í tímaritinu Vísbendingu (<https://kjarinn.is/frettir/segir-gaedi-visindastarfs-a-landspitala-hafa-hrakad-a-sidustu-arum/>).

Erlendir vísindamenn á þessu sviði þyrftu bara að spyrja nokkurra lykilspurninga til að átta sig á því að okkur skortir mjög innviði til slíkra rannsókna og að innlendir rannsóknarsjóðir sem hægt er að sækja um rannsóknarstyrki til eru afar litlir og veikburða hér á landi. Í þessu samhengi má þó minna á að tillögur voru settar fram á síðasta þingi um stofnun sérstaks heilbrigðisvísindasjóðs hér á landi en enn sem komið er hefur hann ekki verið formlega stofnaður eða fengið fjármagn til úthlutunar á samkeppnisgrunni (sjá lið 4 á bls. 33 í heilbrigðisstefnu til 2030: [https://www.stjornarradid.is/library/04-Raduneytin/Heilbrigdisraduneytid/ymsar-skrar/Heilbrigdisstefna\\_4.juli.pdf](https://www.stjornarradid.is/library/04-Raduneytin/Heilbrigdisraduneytid/ymsar-skrar/Heilbrigdisstefna_4.juli.pdf) ). Íslensk erfðagreining (ÍE) var stofnuð árið 1996 og er nú aldarfjórðungi síðar meðal leiðandi fyrirtækja á sviði erfðarannsókna í heiminum. Það tók tæpan áratug, mikið fjármagn frá fjárfestum og umtalsverðan innflutning á sérfræðipækkingu frá BNA og fleiri löndum að koma fyrirtækinu á þann stað. Fyrirtækið hefur nú verið í eigu bandaríska lyfjafyrirtækisins Amgen um 10 ára skeið, þ.e. frá desember 2012. ÍE gæti komið að mikilvægum rannsóknum á sviði erfðamarka og svörunar við meðferð við ofskynjunarefnum, en fyrirtækið hefur til þessa, eftir því sem ég kemst næst, ekki enn ákveðið að það muni koma að slíkum rannsóknum þótt erlend lyfjafyrirtæki hafi sýnt slíku samstarfi áhuga.

Hvað klínískar rannsóknir á psilocybinu áhrærir þá bauðst undirritaður til að vera ábyrgðarmaður og þátttakandi fyrir hönd Landspítala í fjölþjóðlegu fasa 3 rannsókninni á psilocybinu í meðferð þunglyndis á vegum Compass Pathways sem vísað er til að ofan. Svára þurfti umfangsmiklum spurningalistum um aðstæður hér á landi, um hverjir þeirra rúmlega 20 spurningalista sem nota átti hafi verið þýddir á íslensku og um fyrri aðkomu starfsmanna Landspítala, bæði innan og utan geðþjónustunnar, að slíkum rannsóknum. Landspítali varð ekki fyrir valinu til að taka þátt í þessu fjölþjóðlega verkefni og kom það undirrituðum ekki á óvart í ljósi þess hve margt vantaði upp á að við hefðum nægilegar góðar aðstæður til að uppfylla öll skilyrði sem mæta þarf í stórum fasa 3 lyfjarannsóknum.

Síðustu 15-20 ár hefur þátttaka í fjölþjóðlegum klínískum lyfjarannsóknum dregist mjög saman íslensku rannsóknarumhverfi. Eftir því sem ég komst næst sl. sumar eru starfsmenn Landspítala nú aðeins þátttakendur í klínískum lyfjarannsóknum á tilteknum krabbameinum og á Alzheimers sjúkdómi. Það þarf sérhæft starfsfólk í slíkar rannsóknir, starfsfólk sem hefur verndaðan tíma til að sinna þeim, og vaxandi skortur hefur verið á slíku starfsfólki á Landspítala nú síðustu 15 árin. Sjúkrahúsið ver hins vegar mun lægra hlutfalli af veltu (<1%) til vísindastarfa en sambærileg háskólasjúkrahús á Norðurlöndum (5-10%) líkt og rakið er á blaðsíðum 92-100 í nýlegri úttekt ráðgjafafyrirtækisins McKinsey (<https://www.stjornarradid.is/library/04-Raduneytin/Heilbrigdisraduneytid/ymsar-skrar/EN%20-%2020211214%20Future%20development%20of%20Landspitali%20-%20Final%20Report.pdf> ). Til er svonefnt Klínískt rannsóknarsetur á Landspítala, sem er fjármagnað sameiginlega af spítalanum og Háskóla Íslands. Það veitir rannsakendum nauðsynlega ráðgjöf um reglur, viðmið og hvernig lyfjafyrirtæki greiða helst fyrir slíkar rannsóknir auk tölfræðiráðgjafar. Setrið hefur hins vegar afar knöpp fjárráð og fáa starfsmenn og hefur því ekki tök á að koma frekar að framkvæmd rannsókna, það verður starfsfólk á vegum rannsakenda að gera. Aðdragandi slíkra rannsókna er umfangsmikill. Að fengnu samþykki eftirlitsaðila, Vísindasiðanefndar og Persónuverndar, þarf oft að eiga í frekari samskiptum við þær stofnanir, semja upplýsinga- og samþykkisblöð, setja upp gagnagrunna og ráða starfsfólk til starfa áður en nokkrar greiðslur hafa borist frá

lyfjafyrirtækjunum (greiða oftast eftir á og þá tiltekna fjárhæð fyrir hvern sjúkling sem lauk þátttöku í rannsókninni). Þetta fyrirkomulag gæti gengið upp ef spítalinn ræki mun öflugra rannsóknarsetur með fleiri sérhæfðum starfsmönnum. Þegar öll leyfi liggja fyrir og rannsóknin hefst, þá þarf starfsfólk til að kalla þátttakendur inn á tilteknum tíma, taka á móti þeim og veita þeim fræðslu, vera með því í sumum tilvikum til skemmri eða lengri tíma yfir daginn meðan á meðferð stendur (þjálfaður fagaðili þarf t.d. að vera með sjúklingi í 5-8 klukkustundir eftir gjöf psilocybins). Svo þarf að kalla fólk aftur inn síðar, í nokkur eða stundum allmörg skipti til eftirfylgdar til að svara spurningalistum og til úrvinnslu á þeirri reynslu sem sjúklingurinn upplifði við psilocybin-gjöfina. Taka þarf þvag- og blóðsýni.

Ef rekja má áhuga þingheims á þessu máli til vaxandi skilnings á mikilvægi öflugri og skilvirkari meðferðar á alvarlegu og þrálátu þunglyndi sem ekki svarar hefðbundinni meðferð, vill undirritaður benda á að ný og skjótvirkari heilaörvun afmarkaðs svæðis í framheila (prefrontal dorsolateral cortex) með segulörvun, aðferð sem hefur verið notuð í meira en áratug, hlaut ábendinguna alvarlegt meðferðarþrátt þunglyndi frá FDA í BNA nú í septembermánuði 2022. Við í geðþjónustu Landspítala eigum ekki tækjabúnað til að veita segulörvun af neinu tagi, en geðheilsuteymi Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins fékk fyrir réttu ári fjármagn til að kaupa aðra tegund af segulörvunarbúnaði sem veitir daglega meðferð á virkum dögum í 6 vikur, rTMS meðferð (repeated transcranial magnetic stimulation). Tæki til að veita nýju og hraðvirkari meðferðina, aTMS (accelerated transcranial magnetic stimulation), sem veitir allt að 85% bata á einni viku, er enn ekki til hér á landi til að nýta þessa nýjung. Þessi nýja meðferð hefur verið nefnd „accelerated transcranial magnetic stimulation, aTMS“. Tæki Heilaörvunaramiðstöðvar Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins var tekið í notkun í janúar 2022. Sú meðferð tekur 6 viku og getur ekki nýtt þessa nýju tækni sem krefst nákvæmari staðsetningar segulörvunarinnar í heila. Árangur upp á 80-85% bata (ekki bara svörun sem vísar til 50% minnkunar einkenna) á einni viku er líklega ástæða þess að aTMS fékk í september samþykki FDA í BNA eftir flýtimeðferð:

[https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2020.5b14?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Psychiatric\\_News\\_TrendMD\\_0;](https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2020.5b14?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Psychiatric_News_TrendMD_0;)

<https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2022.10.10.40>

Undirritaður er fús til að ræða ofangreinda umsögn við þingmenn verði þess óskað.

Virðingarfyllt,  
Engilbert Sigurðsson

P.S.

Í greinargerðinni með ályktuninni er vísað í ýmis viðtöl við fagaðila vegna notkunar þessara efna. Fyrir þau sem vilja stutta samantekt bæti ég hér að neðan við slóð á 10 mínútna langt viðtal sem Sigríður Dögg Auðunsdóttir átti við mig í febrúar á þessu ári um psilocybin og meðferð þunglyndis daginn eftir að fjallað var um þetta efni í Kveik á RUV. Þar dreg ég helstu álitæfnin saman:

<https://www.ruv.is/sjonvarp/spila/kastljof/32276/9jprau/gedlaeknir-um-ofskynjunarsveppi>