

RISIKO FOR BIAS I KLINISK PSYKEDELISK FORSKNING

af Oliver Rumle Hovmand

Oliver Rumle Hovmand (ham/han) er uddannet læge. For tiden er han ph.d.-studerende ved Psykiatrien Syd, Region Sjælland og Psykiatrisk Forskningsenhed i Region Sjælland. Han er forfatter til bogen Psykedelisk Medicin - En Introduktion til Medicinsk Brug af Psykedelika.

Den psykedeliske renæssance gør det til en spændende tid i psykologien og psykiatrien. Næsten hver måned kommer der nye spændende forskningsresultater, hvor man undersøger psykedelisk medicin som en mulig behandling af alvorlige psykiatriske lidelser som alkoholafhængighedsyndrom,¹ OCD,² samt angst- og depressionssymptomer i relation til alvorlig sygdom samt regelret klinisk depression,^{3,4,5,6,7,8,9} og til at hjælpe rygere med at stoppe.¹⁰ Broderparten af disse enkeltstudier tyder på, at klinisk brug af psykedelika kan være et element i behandlingen af disse tilstande i fremtiden, og det samme gør allerede foretagne systematiske reviews og meta-analyser af den eksisterende litteratur.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

Randomiserede kliniske forsøg (RCT-studier) er at betragte som guldstandard inden for evidensbaseret medicin. I disse fordeler man forsøgsdeltagere ved lodtrækning i to eller flere grupper, hvor der gives forskellige former for behandling. I en af grupperne gives der som regel ingen aktiv behandling, men typisk et inaktivt placebostof som f.eks. en kalktablett. Der findes forskellige variationer over RCT-studier. Ved enkelt-blindede forsøg ved forsøgsdeltageren ikke, hvilken gruppe denne er blevet fordelt til (om denne får aktiv eller inaktiv behandling), ved dobbelt-blindede forsøg ved forskerne heller ikke, hvilken gruppe forsøgsdeltageren er fordelt til, og ved triple-blindede forsøg ved hverken deltager, forsker eller statistiker, der til slut regner på forsøgets data, hvilken gruppe patienten er i.

RCT-studier med placebo har til formål så vidt muligt at reducere bias. Bias er forudindtagethed, der kan opstå – både tilsigtet og utilsigtet – i relation til afprøvning af lægemidler.¹⁹ Visse lægemidler såsom mange psykiatriske lægemidler, der medfører hyppige bivirkninger, udfordrer dog dette studiedesign, da det kan være nemt for forsøgsdeltageren at gennemskue, om han har fået det aktive stof.

Der siges at være risiko for bias i relation til *unblinding* (det fæno-

men, at forsøgsdeltagerne gennemskuer, hvad de har fået), da deltagerens forventning til at have fået aktiv behandling, kan skabe såkaldt forventnings-bias.²⁰ Det kan ligeså også være, at tydelige bivirkninger kan forstærke placeboeffekten i den aktive gruppe.²¹

Faktisk finder studier, der opgør RCT-studier af psykiatriske lægemidlers succes med blinding, at blindingen har været ineffektiv i mere end halvdelen af undersøgte forsøg.²² Dette er højst sandsynligt, fordi mange typer af psykofarmaka har hyppige og markante virkninger, såvel som bivirkninger. Dette er et stort problem inden for feltet evidensbaseret medicin, da unblinding af forsøgsdeltagere kan være med til at få virkningen af et lægemiddel til at se større ud, end den faktisk er, hvilket eksempelvis menes at være tilfældet ved konventionel antidepressiv medicin.²³

BLINDING I PSYKEDELISK MEDICIN

De klassiske psykedelika såsom LSD, DMT og psilocybin har nogle særligt intense og letgenkendelige subjektive effekter, hvilket kan tænkes at gøre det særligt udfordrende at opretholde blindingen i RCT-studier. Det er således aldeles tvivlsomt, om traditionelle metoder til at opretholde blinding, såsom kalktabletter, virker som forventet i RCT-studier med klassiske psykedelika. Desuden er der for tiden et *hype* omkring forskningsfeltet psykedelisk medicin, med stor mediedækning af positive effekter samt meget snak om positive effekter i forskellige subkulturer. Dette kan tænkes at smitte af på de forsøgsdeltagere, der melder sig til forskningen, som måske kan opleve større effekter som følge af deres positive forventninger, end man kan tænke, at en mere repræsentativ gruppe af "almindelige" psykiatriske patienter vil opleve.

Ud over risiko for bias i relation til unblinding er der også to andre faktorer, der især kunne bidrage til risiko for bias i dette forskningsfelt.

Den første er deltagerens forventning til behandling, da denne generelt bliver betragtet som en stor kilde til bias i RCT-studier. I en meta-analyse af RCT-studier omhandlende konventionel antidepressiv medicin har man kunnet vise, at deltagere med højere forventninger til behandlingen oplevede bedre effekt.²⁴ Denne meta-analyse sammenlignede studier, hvor man holdt to aktive behandlinger op imod hinanden, med studier, hvor man holdt en aktiv behandling op imod placebo, og fandt langt større effekt af et givent stof i førstnævnte end i sidstnævnte. Man forklarede denne forskel med, at deltagerne i førstnævnte var sikre på at få en aktiv behandling, og deltagerne, der fik et givent stof i først-

nævnte, oplevede større effekt end dem, der fik det i sidstnævnte, hvor de ikke var sikre på at få en aktiv behandling.²⁴ Herudover har et andet studie vist, at jo større chancen er for at få placebo i et forsøg, jo mindre en placeboeffekt ses der.²⁵ Dette kan betragtes som et indirekte bevis på, at deltagernes forventning er en faktor, der påvirker effekten. Slutteligt har en anden meta-analyse omhandlende effekten af psykoterapi vist, at effekten af behandlingen kan forudsiges ud fra deltagernes forventning til behandlingen.²⁶

Den anden faktor er den terapeutiske alliance. I traditionel psykoterapi uden psykedelika bliver den terapeutiske alliance – relationen imellem patient og terapeut – betragtet som en af de såkaldte nonspecifikke faktorer, der er vigtige for, at behandlingen kan være effektiv, på tværs af psykoterapeutiske skoler.^{27,28} I studier af konventionel psykoterapi er den terapeutiske alliance således vigtig for behandlingens effekt,²⁹ og det er også tænkeligt, at den bidrager til effekten i medicinsk behandling.²⁸ I forskningsfeltet psykedelisk medicin fandt Kaertner et al.,²⁶ at styrken af terapeutisk alliance inden den stof-assisterede session kunne forudsige intensiteten af den psykedeliske oplevelse, deriblandt den såkaldte mystiske oplevelse. Derudover kunne kvaliteten af den terapeutiske alliance også forudsige effekten på depressive symptomer.²⁶

Hovmand et al.³⁰ udførte et systematisk review med fokus på disse problemstillinger. De søgte systematisk efter RCT-studier med de fire psykedeliske stoffer: LSD, psilocybin, DMT og meskalin i de store databaser over klinisk forskning. Efterfølgende opgjorde de succes med blinding, og hvorvidt man havde opgjort terapeutisk alliance og deltagernes forventning. Slutteligt anvendte de risk-of-bias tool (RoB) 2.0 fra the Cochrane Collaboration,³¹ der er et standardiseret værktøj designet til at opgøre bias i kliniske forsøg. Værktøjet er udviklet af the Cochrane Collaboration, som er en organisation, der har som speciale at lave systematiske reviews og meta-analyser og er meget respekteret inden for evidensbaseret medicin.

RESULTATER:

Hovmand et al. screenede abstracts fra 2896 forskellige artikler og læste 162 artikler igennem. Af disse blev der inkluderet ti artikler, der rapporterede resultaterne af ti individuelle forsøg.^{5,8,32,33,34,35,36,37,38,39} Et forsøg inkluderede forsøgsdeltagere med alkoholafhængighedssyndrom,³² et andet patienter med OCD,² og de resterende med enten regelret klinisk depression eller ængstelige og depressive symptomer i relation til alvorlig

somatisk lidelse. Disse ti forsøg brugte en række forskellige variationer af RCT-studiedesignet. Et var enkelt-blindet,³⁷ og ni var dobbelt-blindede.^{5,8,33,34,35,36,38,39,40} Fem^{5,32,33,34,38} var med parallelgruppe-design, hvor deltagerne enten fik aktivt stof eller en komparator (et stof eller en intervention, man sammenligner med). De resterende fem anvendte designs, hvor deltagerne på forskellig vis var deres egne kontroller og på forskellige tidspunkter i forsøget fik først aktiv behandling og siden komparator, eller omvendt. To studier anvendte inaktiv placebo – altså en kalk-tablet eller kapsel med inaktivt indhold.^{36,38} De resterende studier anvendte forskellige former for aktiv placebo – altså et stof eller en dosis, der ikke menes at have terapeutiske effekter, men stadig kan påvirke kroppen og ved dette snyde deltageren til at tro, at han har fået det aktive stof. De studier, der anvendte aktiv placebo, anvendte typisk en lav dosis af det stof, der blev undersøgt – eksempelvis en minidosis psilocybin – eller stoffet niacin, der giver en prikkende fornemmelse i kroppen, men som ikke påvirker hjernen.

De fleste deltagere havde universitetsuddannelser og var hovedsageligt med etnisk vestlig baggrund. Otte studier rapporterede, at de havde spurgt til deltagernes tidligere erfaringer med psykedelika. Syv studier rapporterede, at de havde opgjort, hvorvidt blindingen var blevet opretholdt,^{8,32,33,35,36,38,39} hvilket man havde gjort ved at bede deltagerne eller terapeuterne om at gætte på, hvad de havde fået. Iblandt disse var blindingen generelt set ikke blevet opretholdt. Der var ikke nævneværdig forskel på, om blindingen var blevet opretholdt i studier med aktiv og inaktiv placebo imellem.

Ingen forsøg rapporterede data om forventning, og kun et forsøg rapporterede data om terapeutisk alliance.⁵ Fire studier havde udgivet en protokol for forsøget og en statistisk analyseplan, forud for at de havde rapporteret resultatet af deres forsøg. Alle forsøg var udført af uafhængige forskergrupper, på nær Goodwin et al.,³⁴ der var udført af lægemiddelindustrien.

RISK OF BIAS

Alle studier på nær Goodwin et al.³⁴ blev vurderet til at have høj risiko for bias på RoB 2.0-værktøjet. Goodwin et al. blev derimod ratet som havende lav risiko for bias. Alle studier på nær Goodwin et al. blev vurderet som havende høj risiko for bias i domænet *"måling af outcome"*, hvilket dels skyldes manglende succes med blinding eller manglende rapportering af blindingens succes. Goodwin et al. blev på dette område vurderet til at have lav risiko for bias. Dette da de anvendte en ekstern

person, der ikke vidste, hvilken gruppe deltagerne var i, til at udspørge dem (rate) om deres symptomer. Dette var i modsætning til de andre forsøg, der anvendte spørgeskemaer, som patienterne selv besvarede, til at måle, hvor meget eller lidt bedring de havde oplevet. I denne forbindelse er det vigtigt at vide, at RoB 2.0-værktøjet forholder sig specifikt til, hvorvidt dem, der måler symptomerne, er tilstrækkeligt blindede – i dette tilfælde den eksterne person – og at det derved ikke er det samme som, at forsøgsdeltageren, terapeuten eller forskerne har været blindede. Det har de højst sandsynligt ikke været, baseret på den manglende succes med blinding i de studier, der har opgjort blindingen.

Alle studier, hvor deltagerne på forskellig vis fungerede som deres egen kontrol, blev endvidere vurderet som havende høj risiko for bias grundet stor risiko for såkaldte *carryover effects* – altså muligheden for, at den aktive behandling, de har fået i starten af forsøget, vil resultere i bedring af symptomer senere i forsøget, hvor de får inaktiv behandling.

UDFORDRINGER RELATERET TIL BLINDING

Hovmand et al. fandt, at de inkluderede forsøg overordnet set havde høj risiko for bias. Den største bidrager til dette var manglende succes med blinding eller manglende rapportering af succes med blinding. I det sidste tilfælde betragtede de manglende rapportering af blinding som manglende succes med blinding, da alle de studier, der rapporterede blinding af patienter, havde manglende succes med blinding. Dette fund er dog ikke et unikt problem i RCT-studier omhandlende psykedelika, men er et generelt problem i RCT-studier med psykofarmakologisk behandling.⁴¹

Goodwin et al. var, som bemærket, det eneste af de inkluderede forsøg, der blev vurderet til at have lav risiko for bias i relation til blinding i dets primære effektmål. Dette skyldes, at de anvendte en ekstern person (eksempelvis en, der laver videoopkald til forsøgsdeltagerne), som udspørger deltagerne om deres symptomer. Denne person var, skrev de eksplicit, blindet for, hvilken gruppe, patienten de udspurgte, var i, og på baggrund af dette vurderede de, at studiet havde lav risiko for bias. Havde studiet i stedet for anvendt et effektmål, som patienten selv skulle udfylde – eksempelvis et spørgeskema – havde vurderingen været høj risiko for bias som i de øvrige studier. Dette som følge af at Goodwin et al. ikke publicerede data omhandlende deres succes med opretholdelse af blinding, og den vurderes derfor som dårlig i gennemgangen af Hovmand et al.

Det, at RoB 2.0 vurderer Goodwin et al. som havende lav risiko for bias angående opretholdelsen af blinding, på trods af at det kun er personen, der udspørger (“*rateren*”) der er blindet, og ikke selve deltagerne, er naturligvis noget, man kan kritisere værktøjet for, og en begrænsning ved værktøjet.

RoB 2.0-værktøjet vurderer dog, hvorvidt forsøgsdeltageren rent faktisk har været blindet. Dette sker i et andet domæne, hvor værktøjet først spørger, om forsøgsdeltagere og personale på studiet har været klar over, hvilken gruppe de var i. Det havde vi som nævnt kun grund til at tro for alle studierne vedkommende. Det ledte til det næste spørgsmål, der handlede om, hvorvidt der var grund til at tro, at denne manglende blinding havde resulteret i, at de to grupper var blevet behandlet forskelligt. Det var der ikke, og derved blev Goodwin et al. også vurderet som havende lav risiko for bias i dette domæne.

Den begrænsede rapportering og succes med blinding er som nævnt ikke unik for forskning i psykedelika, men et generelt problem for forskning i psykofarmakologisk behandling.^{22,41,42,43,44} Dette fænomen kan bero på en række forskellige årsager: Baethge et al. foreslog, at årsagen til den begrænsede rapportering var, at mislykket blinding kunne kaste tvivl over eventuelle positive resultater fra et forsøg.²² Derudover er der forskning, der tyder på, at forskning finansieret af industrien i mindre grad rapporterer data omhandlende succes med blinding.^{42,44} Hertil kommer, at der er mangel på konsensus om, hvilken metode man bør bruge til at opgøre succes med blinding,^{45,46,47} og der er mangel på modeller for, hvordan man skal indarbejde data om succes med blinding, når man analyserer data.⁴⁸

Overordnet set er der dog store problemer med opretholdelse af blinding i forskning omhandlende psykedelisk medicin. En bidragende faktor til dette kunne være, at mange af studierne har inkluderet forsøgsdeltagere, der tidligere har anvendt psykedelika under rekreative rammer og derved måske har nemt ved at genkende den ændrede bevidsthedstilstand, der kan forekomme under påvirkning af psykedelika, og de derved nemmere vil kunne gætte, hvilken gruppe de er i. Desuden kan det være, at man ved inklusion af mange, der har haft rekreativ brug af psykedelika og måske tilhører en særlig subkultur, får en gruppe, der vil have højere forventninger til behandlingen og derved vil opleve højere effekt.

Det er dog muligt, at det slet ikke er muligt at opretholde blinding i

dette forskningsfelt, grundet de markante subjektive effekter, som klassiske psykedelika har. Ikke desto mindre anbefalede Hovmand et al. dog, at fremtidig forskning opgør og rapporterer succes med blinding og anvender et primært effektmål, der ikke er selvrapporteret.

Der blev anvendt forskellige former for aktiv komparator i de inkluderede studier. De studier, der anvendte en lav dosis af det aktive stof, kan i princippet betragtes som dosis-respons-studier, hvis man, ligesom de mennesker, der tror på psykedelisk mikrodosering, tror, at mikrodoser har terapeutiske effekter.⁴⁹ For nuværende er der ikke nogen klinisk evidens for, at psykedelisk mikrodosering har terapeutiske effekter,⁵⁰ men i det ukontrollerede studium (studium, der ikke anvender komparator) af psilocybin til behandling af depression, udført af Carhart-Harris et al.,⁵ sås der effekt på depressive symptomer ved kun 10 mg psilocybin, og 76 % af faldet i depressive symptomer sås, allerede inden deltagerne fik den fulde dosis på 25 mg psilocybin.

Overordnet set fandtes der dog i reviewet udført af Hovmand et al. yderst begrænset forskel på effektiviteten mellem aktiv og inaktiv placebo, med hensyn til succes med at opretholde blinding. De anbefaler dog fortsat brug af aktiv placebo og betragter dette som den mindst dårlige løsning i forsøg med psykedelika.

ØVRIGE SVAGHEDER I FORSKNINGEN

Foruden disse store punkter fandt de en række øvrige metodiske problemer i deres inkluderede studier. Mange studier havde få forsøgsparticipanter, hvilket gjorde dem sårbare i forhold til *dropout* af forsøgsparticipanter. I de små studier tæller hver enkelt person, der forlader studiet, nemlig for en stor procentdel af den samlede mængde forsøgsparticipanter, og det er nemt at ramme de fem procent, som RoB 2.0-værktøjet mener er for mange. Dette afspejler, at studierne primært er udført af forskergrupper på universiteterne, på givetvis begrænsede budgetter og med begrænsede ressourcer, sammenlignet med lægemiddelforsøg udført i industrien. Desuden gør disse små studier det svært at kontrollere for forskellige mulige fejlkilder som terapeutisk alliance eller forventning, når man udfører sine statistiske analyser.⁵¹

En mængde studier anvendte et RCT-design, hvor forsøgsparticipanterne ikke var delt i to grupper, der fik enten aktiv behandling eller komparator, men derimod blev tilfældigt valgt til enten at få aktiv behandling eller komparator ved første session og derefter det modsatte ved den næste.

Dette "crossover"-design er særligt uhensigtsmæssigt ved denne stofgruppe og dets brug blev fundet som havende høj risiko for bias ved domænet i RoB omhandlende mulighed for såkaldte "carryover effects" – altså muligheden for, at effekten af den første aktive behandling kan smitte af på den næste inaktive. Og da en af de centrale hypoteser ved psykedelisk medicin er, at en enkelt behandling kan lede til langvarig bedring hos patienten, er dette et uhensigtsmæssigt design, og man bør anvende et traditionelt RCT-design med to parallelle grupper.

Fire studier havde online publiceret protokoller for deres studier samt statistiske analyseplaner (SAP) forud for publikation af deres resultater,^{5,32,34,39} men ingen af disse i et videnskabeligt tidsskrift. Dette resulterede i, at de resterende studier blev ratet med nogen risiko for bias, i et domæne på RoB omhandlende valg af rapporterede data, da det ikke var klart defineret på forhånd, hvilke analyser de ville lave. Det er forskningsmetodisk problematisk ikke at publicere en protokol eller SAP forud for afslutningen af ens forsøg, og inden man hæver blindingen, da man ved efterfølgende fagfællegennemgang af den videnskabelige artikel således ikke kan se, om forskerne rent faktisk har gjort, hvad de satte sig for. Det er også i protokollen og SAP, man beskriver, hvilke statistiske analyser man vil lave og på hvilke effektmål. Ved at deklarerer dette på forhånd forhindrer man, at forskeren senere kan gå på jagt efter et statistisk signifikant resultat i et andet mål, hvis det viste sig, at det ikke var i det, man havde ment var det primære. Det at publicere en protokol i et videnskabeligt tidsskrift giver også forskere fra andre grupper mulighed for at kommentere og komme med forslag til ens forskning og sikrer derved, at den kan blive så god som muligt. Hovmand et al. anbefalede således, at man ved fremtidige studier i psykedelisk medicin publicerer protokol såvel som SAP, inden studiet afsluttes.

Kun ét forsøg⁵² rapporterede mål omhandlende administration af den understøttende psykoterapi anvendt i studierne, herunder mål for terapeutisk alliance. Dette er ikke optimalt, da alle de inkluderede studier inkluderede understøttende psykoterapi, og man bør derfor opgøre, om den psykoterapeutiske behandling har været af ens kvalitet i begge grupper.⁵³ Tilsvarende var der kun ét forsøg, der målte den terapeutiske alliance.⁵² De opfordrede alle til at gøre dette med henblik på at kunne vurdere, i hvor høj grad denne påvirker effekten af behandlingen, og hvor meget af effekten der eventuelt kan tilskrives nonspecifikke faktorer ved psykoterapi.⁵⁴

I relation til dette målte ingen studier forsøgsdeltagernes forventning til behandlingen. Hovmand et al. anbefalede at måle denne med et standardiseret instrument med henblik på at kunne undersøge, hvordan denne forventning eventuelt bidrager til en effekt.

De inkluderede studier havde primært inkluderet forsøgsdeltagere, der var veluddannede med universitetsuddannelse, og som hovedsageligt var etnisk hvide. De inkluderede patienter var således næppe repræsentative for den patientgruppe, man ville finde i en typisk psykiatrisk klinik eller psykiatrisk afdeling, og det er derved ikke sikkert, at resultaterne kan generaliseres til mere almindelige populationer. Herudover fremgår det af de fleste studier, at kun en lille del af de patienter, man screenede, og som ønskede at være med, endte med at blive inkluderet i forsøget. Dette givetvis som følge af strenge inklusionskriterier, der forhindrer patienter med samsygelighed (f.eks. både depression og personlighedsforstyrrelse) i at blive inkluderet. De opfordrede derfor til, at fremtidig forskning søger at inkludere forsøgsdeltagere med samsygelighed, hvor det er muligt sikkerhedsmæssigt, samt en mere heterogen demografisk profil, deriblandt også minoritetsgrupper såsom mennesker med anden etnisk baggrund end vestlig og LGBTQ+-grupper. Dette vil hjælpe til at højne generaliserbarheden af forskningen.^{55,56}

Slutteligt var et forsøg finansieret og igangsat af industrien.⁵⁴ Dette kan lede til såkaldt "industrisponsor-bias",⁵⁷ hvilket betegner den tendens, at industrifinansieret forskning har tendens til at have fund, der er til fordel for sponsoren, og artiklens konklusioner ligeså. Denne tendens underbygges af en Cochrane meta-analyse fra 2017, der fandt, at dette var tilfældet.⁵⁸

KONKLUSION

Overordnet set fandt reviewet en række substantielle metodiske udfordringer i de undersøgte studier. På baggrund af dette foreslår forfatterne, at man ved design af fremtidig forskning anvender et RCT-design med to parallelle grupper. I dette kan man med fordel anvende aktiv placebo, og man bør have et primært effektmål, der måles af en ekstern person, der ikke kender til patienternes randomisering. Man bør endvidere måle, hvorvidt ens forsøgsdeltagere reelt er blindede, og man bør også måle terapeutisk alliance og forsøgsdeltagernes forventning. Man bør endvidere publicere protokol og SAP forud for udgivelsen af ens resultater, og man bør tilstræbe, at ens forsøgsdeltagere så vidt muligt ligner dem fra den kliniske virkelighed.

- Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J. F., Lyu, J., Krumm, B. E., Wacker, D., Robertson, M. J., Seven, A. B., Nichols, D. E., Shoichet, B. K., Skiniotis, G., & Roth, B. L. (2020). Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT_{2A} Serotonin Receptor. *Cell*, 182(6), 1574–1588.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.024>

DYR PÅ PSYKEDELIKA
af Anna Odland Ulstein

- McClure-Begley, T.D., Roth, B.L. (2022) The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov*, 21, 463-73.
- Odland, A.U. (2023) Evaluating the effects of serotonergic psychedelics on behavioral flexibility in mice: University of Copenhagen.
- Odland, A.U., Kristensen, J.L., Andreassen, J.T. (2022) Animal behavior in psychedelic research. *Pharmacol Rev*, 74(4), 1176-205.
- Carlén, M. (2017) What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, 358(6362), 478-82.
- Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M.E., Stein, E.A., Yang, Y. (2012) Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(10), 3979-84.
- Tirri, M., Bilel, S., Arfè, R., Corli, G., Marchetti, B., Bernardi, T., et al. (2022) Effect of *-NBOMe* Compounds on Sensorimotor, Motor, and Prepulse Inhibition Responses in Mice in Comparison With the 2C Analogs and Lysergic Acid Diethylamide: From Preclinical Evidence to Forensic Implication in Driving Under the Influence of Drugs. *Front Psychiatry*, 13, 875722.
- Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Serotonergic Hallucinogens as Translational Models Relevant to Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(10), 2165-80.
- Halberstadt, A.L., Geyer, M.A. (2013) Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology (Berl)*, 227(4), 727-39.
- Georgiou, P., Zanos, P., Mou, T-CM, An, X., Gerhard, D.M., Dryanovski, D.I., et al. (2022) Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci*, 25(9), 1191-200.

RISIKO FOR BIAS I KLINISK PSYKEDELISK FORSKNING
af Oliver Rumle Hovmand

- Bogenschutz M, F.A., Pommy J, Wilcox C, Barbosa P and Strassman R., *Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study*. Journal of Psychopharmacology 29 (3):289–99., 2015.
- Moreno FA, W.C., Taitano EK and Delgado PL., *Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychiatry 67 (11) (2006) 1735–1740., 2006.
- Carhart-Harris R, B.M., Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al., *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study*. Lancet Psychiatry 3 (7) (2016) 619–627., 2016.
- Carhart-Harris RL, B.M., Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe D, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, et al, *Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up*. Psychopharmacology (Berl). 2018 Feb;235(2):399-408., 2018.
- Carhart-Harris R, G.B., Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, Martell J, Blemings A, Erritzoe D and Nutt DJ., *Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression*. N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1402-1411., 2021.
- Davis AK, B.F., May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Finan PH and Griffiths RR., *Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry. 2021 May 1;78(5):481-489., 2021.
- Griffiths RR, R.W., McCann U, et al., *Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance*. Psychopharmacology (Berl) 187(3): 268–283; discussion 284–292., 2006.
- Grob CS, D.A., Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, Greer GR. (2011) *Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer*. Arch Gen Psychiatry 68:71–78., 2011
- Ross, B., Guss, Agin-Liebes, Malone, Cohen, Mennenga, Belser, Kalliontzi, Babb, Su, Corby and Schmidt., *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 Dec; 30(12): 1165–1180., 2016.
- Johnson MW, G.-R.R.a.G.R., *Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation*. Am. J. Drug Alcohol Abuse 43 (1) (2017) 55–60., 2017.

11. Galvão-Coelho NL, M.W., Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, Sarris J., *Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants*. *Psychopharmacology* (Berl). 2021 Feb;238(2):341-354., 2021.
12. Goldberg SB, P.B., Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR., *The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis*. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112749., 2020.
13. Goldberg SB, S.B., Nicholas CR, Ng CW, Deole G, Chen Z, Raison CL., *Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: a systematic review and meta-analysis*. *Psychol Med*. 2020 Dec;50(16):2655-2666., 2020.
14. Li NX, H.Y., Chen WN, Zhang B., *Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord*. 2022 Jan 1;296:26-34., 2022.
15. Luoma JB, C.C., Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R., *A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy*. *J Psychoactive Drugs*. 2020 Sep-Oct;52(4):289-299., 2020.
16. Vargas AS, L.Â., Barroso M, Gallardo E, Pereira L., *Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials*. *Biomedicines*. 2020 Sep 5;8(9):331., 2020.
17. Yu CL, Y.F., Yang SN, Tseng PT, Stubbs B, Yeh TC, Hsu CW, Li DJ, Liang CS., *Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Psychiatry Investig*. 2021 Oct;18(10):958-967., 2021.
18. Yu CL, L.C., Yang FC, Tu YK, Hsu CW, Carvalho AF, Stubbs B, Thompson T, Tsai CK, Yeh TC, Yang SN, Shin JI, Chu CS, Tseng PT, Su KP., *Trajectory of Antidepressant Effects after Single- or Two-Dose Administration of Psilocybin: A Systematic Review and Multivariate Meta-Analysis*. *J Clin Med*. 2022 Feb 11;11(4):938., 2022.
19. Peace KE, C.D., *Clinical Trial Methodology*. CRC Biostatistics Series. 2010, New York, NY.: Chapman and Hall/CRC.
20. Greenberg RP, F.S., *Suspended judgement. Seeing through the double-masked design: a commentary*. *Controlled Clinical Trials* 1994;15(4):244-6., 1994.
21. Thomson, *Side effects and placebo amplification*. *British Journal of Psychiatry* 1982;140:64-68., 1982.
22. Baethge C, A.O., Baldessarini RJ., *Systematic review of blinding assessment in randomized controlled trials in schizophrenia and affective disorders 2000-2010*. *Psychother Psychosom*. 2013;82(3):152-60., 2013.
23. Moncrieff J, W.S., Hardy R., *Active placebos versus antidepressants for depression*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):CD003012., 2004.
24. Rutherford BR, S.J., Roose SP., *Does study design influence outcome? The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials*. *Psychother Psychosom*. 2009;78(3):172-81., 2009.
25. Papakostas GI, F.M., *Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD*. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Jan;19(1):34-40., 2009.
26. Kaertner LS, S.M., Kettner H, Spriggs MJ, Roseman L, Buchborn T, Balaet M, Timmermann C, Erritzoe D, Carhart-Harris RL., *Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing*. *Sci Rep*. 2021 Jan 21;11(1):1941., 2021.
27. Hatoori I, K.J., *The role of non-specific factors in treatment outcome of psychotherapy studies*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001;10 Suppl 1:119-25., 2001.
28. Zilcha-Mano S, R.S., Brown PJ, Rutherford BR., *Not Just Nonspecific Factors: The Roles of Alliance and Expectancy in Treatment, and Their Neurobiological Underpinnings*. *Front Behav Neurosci*. 2019 Jan 29;12:293., 2019.
29. Flückiger C, D.R.A., Wampold BE and Horvath AO., *The alliance in adult psychotherapy: A meta-analytic synthesis*. *Psychotherapy* (Chic). 2018 Dec;55(4):316-340., 2018.
30. Hovmand OR, P.E., Arnfred S, Storebø OJ., *Risk of Bias in Randomized Clinical Trials on Psychedelic Medicine: A Systematic Review*. *J Psychopharmacol*. 2023 Jul 4:2698811231180276.
31. Higgins JPT, S.J., Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC., *Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial*. In: *Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2*. 2021: Cochrane.
32. Bogenschutz MP, R.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*. Published online August 24, 2022. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.2096, 2022.
33. Gasser P, H.D., Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T and Brenneisen R., *Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases*. *J Nerv Ment Dis*. 2014 Jul;202(7):513-20., 2014.

34. Goodwin GM, A.S., Alvarez O et al., *Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression*. N Engl J Med. 2022 Nov 3;387(18):1637-1648., 2022.
35. Griffiths RR, J.M., Carducci MA, Umbricht A , Richards WA , Richards BD, Cosimano MP and Klinedinst MA., *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial*. J Psychopharmacol. 2016 Dec;30(12):1181-1197., 2016.
36. Holze F, G.P., Müller F, Dolder PC, Liechti ME., *Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients With Anxiety With and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study*. Biol Psychiatry. 2022 Sep 5:S0006-3223(22)01553-0., 2022.
37. Palhano-Fontes F, B.D., Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP and Araújo DB., *Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial*. Psychol Med. 2019 Mar;49(4):655-663., 2019.
38. Ross S, B.A.a.G.J., *Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial*. J Psychopharmacol 30: 1165–1180., 2016.
39. Griffiths RR, J.M., Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD., et al., *Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial*. J. Psychopharmacol. 30, 1181–1197., 2016.
40. Hróbjartsson A, F.E., Haahr MT, Als-Nielsen B, Brorson S., *Blinded trials taken to the test: an analysis of randomized clinical trials that report tests for the success of blinding*. Int J Epidemiol. 2007 Jun;36(3):654-63., 2007.
41. Colagiuri B, S.L., Scott A., *The Blind Leading the Not-So-Blind: A Meta-Analysis of Blinding in Pharmacological Trials for Chronic Pain*. J Pain. 2019 May;20(5):489-500., 2019.
42. Fergusson D, G.K., Waring D, Shapiro S., *Turning a blind eye: the success of blinding reported in a random sample of randomised, placebo controlled trials*. BMJ. 2004 Feb 21;328(7437):432., 2004.
43. Scott AJ, S.L., Colagiuri B., *A systematic review and meta-analysis of the success of blinding in antidepressant RCTs*. Psychiatry Res. 2022 Jan;307:114297., 2022.
44. DL., S., *Commentary: Measuring the success of blinding in RCTs: don't, must, can't or needn't?* Int J Epidemiol. 2007 Jun;36(3):664-5., 2007.
45. H., H., *Assessment of blinding may be inappropriate after the trial*. Contemporary Clinical Trials, 26(4), 512–514., 2005.
46. Moher D, S.L., Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA., *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. Syst Rev. 2015;4(1):1., 2015.
47. al., S.B.e., *On the Fallibility of Placebo Control and How to Address It: A Case Study in Psychedelic Microdosing*. PsyArXiv, 24 May 2022. Web., 2022.
48. Muthukumaraswamy SD, F.A.a.L.T., *Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials*. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Sep;14(9):1133-1152., 2021.
49. Szigeti B, K.L., Blemings A, Rosas F, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL and Erritzoe D., *Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing*. Elife. 2021 Mar 2;10:e62878., 2021.
50. Muthukumaraswamy S, F.A., Sumner RL., *The challenges ahead for psychedelic 'medicine'*. Aust N Z J Psychiatry. 2022 Mar 4:48674221081763., 2022.
51. Murphy R, K.H., Zeifman R, Giribaldi B, Kartner L, Martell J, Read T, Murphy-Beiner A, Baker-Jones M, Nutt D, Erritzoe D, Watts R, Carhart-Harris R., *Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression*. Front Pharmacol. 2022 Mar 31;12:788155., 2022.
52. RJ., M.F.a.P., *Treatment fidelity in outcome studies*. Clin Psychol Rev 1991; 11:247-266., 1991.
53. DJ., C.T.a.C., *Quasi-experimentation: design and analysis issues for field settings*. 1979, Geneva, IL.: Houghton Mifflin.
54. Brown G, M.M., Bower P, Woodham A, Waheed W., *Barriers to recruiting ethnic minorities to mental health research: a systematic review*. Int J Methods Psychiatr Res. 2014 Mar;23(1):36-48., 2014.
55. George JR, M.T., Sevelius J, Williams MT., *The psychedelic renaissance and the limitations of a White-dominant medical framework: A call for indigenous and ethnic minority inclusion*. Journal of Psychedelic Studies, 4(1), 4–15., 2020.
56. Holman B, B.L., Mintzes B. *Industry Sponsorship bias. Catalogue Of Bias*. 2019; Available from: <https://catalogofbias.org/biases/industry-sponsorship-bias/>.
57. Lundh A, L.J., Mintzes B, Schroll JB and Bero L., *Industry sponsorship and research outcome*. Cochrane

HISTORIEN DER IKKE VIL DØ
af Alex Frank Larsen

1. Albert Hofmann: *LSD My Problem Child. Problem Child – Reflections on Sacred Drugs, Mysticism and Science*. MAPS, 2005.
2. Alex Frank Larsen: *De Sprængte Sind. Hemmelige forsøg med LSD*. Informations Forlag, 1985.
3. Charles Hayes: *Tripping. An Anthology of True-life Psychedelic Adventures*. Penguin Compass, 2000.
4. Egmont R. Koch & Michael Wech: *CIA's hemmelige forsøg med mennesker. – Kodnavn Artiskok*. Schønberg, 2004.
5. Finn Abrahamowitz: *Hypnoseordene*. Høst & Søn, 2004.
6. Hanscarl Leuner: *Halluzinogene*. Verlag Hans Huber, 1981.
7. Harold A. Abramson (red.): *The Use of LSD in Psychotherapy and Alcoholism*. Bobbs-Merrill Company, 1967.
8. Henrik Werner Hansen: *Justitsmord*. Rosenkilde & Bahnhof, 2012.
9. John Marks: *The Search for "The Manchurian Candidate". The CIA and Mind Control*. Allen Lane Penguin Books, 1979 og McGraw-Hill, 1980.
10. Paul J. Reiter: *Antisocial or Criminal Acts and Hypnosis: A Case Study*. Springfield, Ill. C.C. Thomas, 1958.
11. Stanislav Grof: *Den indre rejse, bind 1-4*. Borgens Forlag, 1977-85.
12. *Visjon og Vilje: Festskrift til overlege Gordon Johnsen på 70-årsdagen 29. desember 1975*. Fabritius Forlag, 1975.

BLIVER VI BEDRE MENNESKER AF PSYKEDELIKA?
af Victor Lange

1. Earp, B. D. 2018. Psychedelic Moral Enhancement. *Royal Institute of Philosophy Supplement* 83: 415-39.
2. Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. 2006. "Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance". *Psychopharmacology*, 187(3): 268–83.
3. Griffiths, R., Richards, W., Johnson, M., McCann, U., & Jesse, R. 2008. "Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later". *Journal of psychopharmacology* 22(6): 621–632.
4. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. 2011. "Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects". *Psychopharmacology* 218(4): 649–665.
5. Agin-Liebess, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. 2020. "Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer". *Journal of psychopharmacology* 34(2): 155–166.
6. Kettner, H., Gandy, S., Haijen, E., & Carhart-Harris, R. L. 2019. "From Egoism to Ecoism: Psychedelics Increase Nature Relatedness in a State-Mediated and Context-60 Dependent Manner". *International journal of environmental research and public health*, 16(24): 5147.
7. Mason, N. L., Mischler, E., Uthaug, M. V., & Kuypers, K. P. 2019. "Sub-acute effects of psilocybin on empathy, creative thinking, and subjective well-being". *Journal of psychoactive drugs*, 51(2): 123-134.
8. Hendricks, P. S., Crawford, M. S., Cropsey, K. L., Copes, H., Sweat, N. W., Walsh, Z., & Pavela, G. 2018. "The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population". *Journal of psychopharmacology*, 32(1): 37-48.
9. Zhang, L., Kong, M., & Li, Z. 2017. "Emotion regulation difficulties and moral judgment in different domains: The mediation of emotional valence and arousal". *Personality and Individual Differences* 109: 56-60.
10. Langlitz, N. 2012. *Neuropsychedelia. The Revival of Hallucinogen Research since the Decade of the Brain*. Berkeley: University of California Press
11. Langlitz, N. 2020. "Rightist Psychedelia". Hot Spots, *Fieldsights*, July 21. <https://culanth.org/fieldsights/rightist-psychedelia>.
12. Dobkin de Rios, M. 1984. *Hallucinogens: Cross-Cultural Perspectives. Prospect Heights, Ill.:* Waveland Press.