

# Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis

J.J. BREEKSEMA, W. VAN DEN BRINK, J. VERAART, S. SMITH-APELDOORN, E. VERMETTEN, R.A. SCHOEVERS

**ACHTERGROND** Er is behoefte aan nieuwe, effectieve behandelmethoden voor patiënten met een (behandelresistente) depressie, angststoornis of obsessieve-compulsieve stoornis (OCS). Tevens is er hernieuwde aandacht voor psychedelica in de behandeling van psychiatrische stoornissen.

**DOEL** Een overzicht bieden van resultaten van vroeger en huidig onderzoek naar psychedelica bij de behandeling van depressie, angststoornissen en OCS.

**METHODE** Literatuuronderzoek in databases Medline en PubMed, aangevuld met kruisreferenties en resultaten van recente studies.

**RESULTATEN** Er zijn veel en ook omvangrijke studies gedaan naar het atypische psychedelicum ketamine. Dit middel blijkt een snel en gunstig effect te hebben op depressie en suïcidaliteit; effecten op langere termijn zijn minder duidelijk. Onderzoek naar klassieke psychedelica voor de behandeling van depressie en angststoornissen is beperkt tot enkele kleine (openlabel)onderzoeken. Daarbij worden positieve resultaten gerapporteerd, zelfs na een enkele toediening, met mogelijk langdurige effecten. Studies moeten worden herhaald bij grotere en meer diverse groepen patiënten.

**CONCLUSIE** Verder onderzoek naar werkzaamheid, therapeutische mechanismen en interventiemodellen is zeer de moeite waard; ten bate van patiënten, maar ook ten bate van een dieper inzicht in de psychotherapeutische en neurobiologische mechanismen die een rol spelen bij (de behandeling van) veelvoorkomende psychiatrische aandoeningen.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 618-628

**TREFWOORDEN** angststoornissen, depressie, ketamine, obsessieve-compulsieve stoornis, psychedelica



ARTIKEL



Hoewel de psychiatrie beschikt over een flink aantal effectieve behandelingen voor depressie, angststoornissen en obsessieve-compulsieve stoornis (OCS), is duidelijk dat verbetering gewenst is. Het kan maanden duren voor patiënten vooruitgang ervaren, en 20-30% blijkt uiteindelijk therapieresistent (Rush e.a. 2006; Nemeroff, 2007; Kühne e.a. 2020). Sinds de jaren 2000 is hernieuwde aandacht ontstaan voor de rol van psychedelica bij de behandeling van patiënten met verschillende psychiatrische stoornissen. In dit artikel vatten wij het verleden en de

huidige stand van onderzoek naar de behandeling van depressie, angststoornissen en OCS met psychedelica samen.

## METHODE

Deze review is gebaseerd op overzichtsartikelen, systematische reviews en meta-analyses, aangevuld met resultaten van recente studies. In februari 2020 raadpleegden wij de databases Medline en PubMed voor het opsporen van artikelen vanaf 2000 over humaan onderzoek naar psyc-

delica ('hallucinogens', ketamine en MDMA) bij de behandeling van patiënten met een klinische diagnose van depressie, angststoornis en/of ocs. Studies bij gezonde vrijwilligers en casestudies werden geëxcludeerd. Vanwege de hoeveelheid onderzoek en de mogelijke overlap met Smith-Apeldoorn e.a. (2020) zochten we voor ketamine en depressie alleen naar meta-analyses en systematische overzichtsartikelen. Daarnaast gebruikten we kruisreferenties om een zo volledig mogelijk overzicht te krijgen. Bij de beschrijving van onderzoek vóór 2000 maken we volledig gebruik van overzichtsartikelen, waaronder het fraaie overzicht van Rucker e.a. (2016).

## RESULTATEN

### Depressie en suïcidaliteit

In totaal identificeerden we 23 systematische reviews en/of meta-analyses naar (verschillende toedieningswijzen van) ketamine in de behandeling van (unipolaire, bipolaire en behandelresistente) depressie en suïcidaliteit tussen 2014 en 2020. De belangrijkste resultaten bespreken wij per toedieningswijze. Zie **TABEL 1** voor een selectie van de meest recente en complete overzichtsstudies voor de verschillende toedieningswijzen en stoornissen: een volledig overzicht is verkrijgbaar bij de auteurs. Daarnaast vonden wij één review over het onderzoek naar klassieke psychedelica in de behandeling van unipolaire depressie in de periode 1949 tot 1973. Verder vonden we vijf recente studies: twee met psilocybine en drie met ayahuasca.

In **TABEL 1** geven we een overzicht van de belangrijkste overzichtsstudies naar ketamine in de behandeling van depressie en suïcidaliteit en in **TABEL 2** een overzicht van klinische studies naar de behandeling van depressie met klassieke psychedelica.

### KETAMINE

Ketamine is bezig aan een opmars in de psychiatrie; waar het middel in de geneeskunde voornamelijk gebruikt werd als anestheticum, wordt het inmiddels ook toegepast bij de behandeling van patiënten met een depressie en suïcidaliteit. De voornaamste toedieningsvormen zijn intraveneus, oraal en intranasaal; voor intramusculaire, subcutane en sublinguale toediening bij depressie vonden wij geen overzichten.

### INTRAVENEUZE KETAMINE

De eerste publicaties over de werkzaamheid van intraveneuze ketamine bij de behandeling van depressie verschenen vanaf 2000. Sindsdien zijn vele meta-analyses verschenen. Voor een gedetailleerde bespreking van de resultaten van individuele studies verwijzen wij naar het artikel van Smith-Apeldoorn e.a. (2020) in dit themanummer.

## AUTEURS

**JOOST J. BREEKSEMA**, filosoof, promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen en afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum.

**WIM VAN DEN BRINK**, arts-epidemioloog, em. hoogleraar Verslavingszorg, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie Academisch Medisch Centrum.

**JOLIEN VERAART**, psychiater, PsyQ Den Haag, Parnassia Groep, Den Haag en promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

**SANNE SMITH-APELDOORN**, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

**ERIC VERMETTEN**, psychiater, bijzonder hoogleraar Psycho-traumatologie, ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Oegstgeest; Leids Universitair Medisch Centrum.

**ROBERT A. SCHOEVERS**, psychiater, hoogleraar en afdelingshoofd Psychiatrie, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen.

### CORRESPONDENTIEADRES

J.J. Breeksema, UMCG/Universitair Centrum Psychiatrie. Postbus 30.001, 9700 RB Groningen. E-mail: joost@openfoundation.nl

Strijdige belangen: Veraart meldde persoonlijke honoraria van Johnson & Johnson voor een lezing, Van den Brink meldde niet-financiële steun van D&A Pharma, persoonlijke honoraria van Opiant pharmaceuticals, Angelini, Recordati, Novartis, Takeda en Indivior, en Schoevers meldde persoonlijke honoraria van Clexio Biosciences, en grants en persoonlijke honoraria van Janssen Farmaceutica.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-4-2020.

In de meest complete meta-analyse naar het therapeutische effect van i.v. ketamine bij patiënten met een klinische depressie vergeleek men het effect van ketamine met (in-)actieve placebo's na 24 h, 72 h en 7 dagen; deze meta-analyse omvatte negen RCT's van hoge kwaliteit (Han e.a. 2016). In de studies vergeleek men 0,5 mg/kg (in één studie 0,54 mg/kg) intraveneuze ketamine met placebo (saline in zeven studies; midazolam in één studie; ECT in één studie). Ketamine liet een acuut antidepressief effect zien dat significant sterker was dan (in)actief placebo.

In een overzicht uit 2017 includeerde men tien studies naar (voornamelijk intraveneuze, maar ook intranasale, sublinguale en intramusculaire) ketamine bij de behandeling van bipolaire depressies, waarvan slechts één RCT, vijf

**TABEL 1** Ketamine voor depressie en suïcidaliteit: Overzicht van de meest recente/complete meta-analyses en systematische overzichten

Eerste auteur; jaar*	Interventie en toedieningswijze	Aantal geïncludeerde studies (patiënten)	Stoornis	Opzet	Conclusies
<b>Intraveneus</b>					
Witt 2020 <sup>e</sup>	i.v. ketamine (14) i.n. esketamine (1)	15 (572)	Suïcidaliteit	Syst. overzicht & meta-analyse	4-72 u: ↓suïcidale gedachten; suïcidaal gedrag?
Zheng 2019 <sup>#</sup>	ECT + i.v. ketamine	17 (1,035)	DS	Meta-analyse van RCT's	Ketamine na ECT's niet effectiever voor depressie dan andere anesthetica
Alberich 2017 <sup>&amp;</sup>	Ketamine (6 i.v., 1 i.n., 1 s.l., 2 i.m.)	10 (131)	BS	Syst. overzicht	Ketamine effectief en veilig bij BD
Han 2016 <sup>%</sup>	i.v. ketamine	9 (368)	DS	Meta-analyse van RCT's	1/3/7 dagen: ↓depressie
<b>Intranasaal</b>					
Zheng 2020 <sup>f</sup>	i.n. esketamine	4 (708)	DS	Meta-analyse van RCT's	24 u: max. respons en remissie, hield ≥ 28 dagen aan
<b>Oraal</b>					
Rosenblat 2019 <sup>§</sup>	p.o ketamine	13 (223)	Depressie	Syst. overzicht	Na 2-6 weken: ↓depressie

\*Recentst voor respectievelijk: <sup>e</sup>suïcidaliteit, <sup>#</sup>ECT, <sup>&</sup>bipolaire stoornis, <sup>%</sup>depressieve stoornis, <sup>f</sup>intranasale ketamine, en <sup>§</sup>orale ketamine.

DS: depressieve stoornis; BS: bipolaire stoornis; TRD: behandelresistente depressie

cohortstudies en vier case-series. Ook hier leek ketamine een snel, maar kortdurend effect te hebben op depressie en suïcidepogingen. Aanbevolen wordt om ketamine te combineren met stemmingsstabilisatoren en om onderhoudsdoseringen te geven om terugval te voorkomen, al is meer onderzoek nodig (Alberich e.a. 2017).

In twee recente meta-analyses van respectievelijk acht (n = 167 patiënten met een depressieve stoornis en suïcidale gedachten) en 15 studies (n = 572 patiënten met een psychiatrische diagnose en suïcidale gedachten) bleek het effect van i.v. ketamine op suïcidale gedachten gunstig, maar kortdurend (3 tot uiterlijk 7 dagen) te zijn en onafhankelijk van dalende depressiescores (Wilkinson e.a. 2018; Witt e.a. 2020). Intraveneuze ketamine had nauwelijks/geen toegevoegd antidepressief effect als het werd ingezet als (tweede) anestheticum in het kader van ECT bij patiënten met een therapieresistente depressie (TRD) (Fond e.a. 2014; Newport e.a. 2015; McGirr e.a. 2017; Zheng e.a. 2019; Ainsworth e.a. 2020). Mogelijk speelt hierbij een rol dat met ECT een plafond in antidepressief effect bereikt wordt, waarna ketamine geen toegevoegde waarde meer heeft.

Al met al lijkt een eenmalige toediening van i.v. ketamine bij veel patiënten met een (ernstige) depressieve stoornis een kortdurend gunstig effect te hebben op de stemming en op suïcidaliteit.

## ORALE KETAMINE

In twee recente overzichtsstudies met drie RCT's (n = 41-90 patiënten) had (herhaalde) toediening van orale ketamine (1,0-2,5 mg/kg) een snel en groot effect op respons en (tijdelijke) remissie van de depressie (NNT: 2-4) (Schoevers e.a. 2016; Rosenblat e.a. 2019). Ook hier waren er geen ernstige bijwerkingen. Er is nog onvoldoende evidentie over het effect van orale ketamine op suïcidaliteit en TRD (Andrade 2019; Rosenblat e.a. 2019), maar er zijn geen redenen om aan te nemen dat dit fundamenteel anders zou zijn dan bij andere toedieningsvormen.

## INTRANASALE ESKETAMINE

In 2019 werd intranasale esketamine door zowel het Amerikaanse (FDA) als het Europese (EMA) college ter beoordeling van geneesmiddelen geregistreerd als middel dat als aanvulling op een regulier antidepressivum kan worden voorgeschreven bij de behandeling van TRD. Deze beslissing was gebaseerd op twee fase 2-RCT's en vijf fase 3-studies (waarvan vier RCT's) (Kryst e.a. 2020); Smith-Apeldoorn e.a. (2020) bespreken de wisselende resultaten van deze studies.

In een placebogecontroleerde RCT bij opgenomen patiënten met een ernstige depressie en acute suïcidaliteit patiënten (n = 66) bleek intranasale ketamine (twee keer per week 56-84 mg) al binnen vier uur en gedurende drie dagen

**TABEL 2** Klassieke psychedelica bij de behandeling van depressieve stoornissen

Eerste auteur; jaar	Stoornis	Opzet	Aantal studies (patiënten)	Middel en dosering	Frequentie	Therapeutische context	Resultaten
<b>Lsd (mescaline)</b>							
Rucker 2016	UD	Syst. overzicht klinische studies 1949-1973	21 (n = 423)	Lsd: 20-1500 µg, soms i.c.m. mescaline (200-400 mg)	1-58 x	Van geen tot IPT	'Verbetering' in 79% v.d. studies) (uitersten: 40-95%)
<b>Psilocybine</b>							
Carhart-Harris 2016	TRD	Pre-post	12	p.o. 10 en 25 mg	2 x (1 wk ertussen)	CHAS, PO, Mu	3 mnd: depressie ↓ (Hedges' g = 2,0; p = 0,003)
Carhart-Harris 2018	TRD	Pre-post	8	p.o. 10 en 25 mg	2 x (1 wk ertussen)	CHAS, PO, Mu	5 wk: depressie ↓ (Cohens d = 2,2; p < 0,001) 6 mnd: depressie ↓ (Cohens d = 1,4; p < 0,001)
<b>Ayahuasca</b>							
Osório 2015	DS	Pre-post	6	p.o. 2,2 ml/kg	1 x	CHAS	1 & 3 wk: depressie ↓ 72% respons (p = 0,01)
Faria Sanches 2016	DS	Pre-post	17	p.o. 2,2 ml/kg	1 x	CHAS	3 wk: angstige depressie ↓ (p < 0,001)
Palhano-Fontes 2018	TRD	RCT	21	p.o. 1,0 ml/kg (vs. inactief placebo)	1 x	CHAS	7 d: depressie ↓ 64% vs. 27% respons (p = 0,04); Cohens d = 1,49

UD: unipolaire depressie; TRD: behandelresistente depressie; DS: depressieve stoornis; PO: psychologische ondersteuning; CHAS: comfortabele, huiskamerachtige setting; Mu: muziek; IPT: IPT: integratieve psychotherapie met aandacht voor psychedelische ervaring.

een significant gunstig effect te hebben op de ernst van de depressie (d = 0,65) en binnen vier uur en gedurende één dag op de mate van suicidaliteit (d = 0,67; NNT: 5,9) (Canuso e.a. 2018).

Overigens bleek bij nadere beschouwing dat de effecten van i.n. ketamine alleen significant waren bij patiënten die voorafgaand reeds drie of meer antidepressiva hadden gebruikt met onvoldoende resultaat, hetgeen consequenties zou kunnen hebben voor de plek die ketamine op termijn in een behandelprotocol zou kunnen gaan innemen (Popova e.a. 2019).

#### KLASSIEKE PSYCHEDELICA

Tot 1970 zijn 21 studies uitgevoerd naar het effect van psychedelica bij 423 patiënten (n = 5-77 patiënten per studie) met een breed gedefinieerde, vaak therapieresistente, depressie (Rucker e.a. 2016). Bij deze 21 studies was slechts bij vier sprake van een controlegroep en er was

geen enkele RCT. Veelal betreft het naturalistische studies zonder randomisatie, zonder blinding en zonder heldere responsdefinities. In de studies beschreef men behandelingen met sterk uiteenlopende doseringen LSD (20-1500 µg), soms in combinatie met mescaline (200-400 mg), al dan niet in combinatie met psychotherapie. Doseringregimes varieerden van eenmalig tot dagelijks tot wekelijks en liepen uiteen van 1 tot meerdere (in 1 geval zelfs 58) sessies. Van alle patiënten in deze studies wordt geschat dat ongeveer 75% een gunstige respons liet zien (Rucker e.a. 2016).

#### PSILOCYBINE

Er is één recente ongecontroleerde (pre-post)studie uitgevoerd naar het therapeutisch effect van psilocybine bij TRD, waarover twee artikelen zijn geschreven. Patiënten werden vooraf uitgebreid voorbereid op de ervaring, ontvingen fysieke en emotionele ondersteuning tijdens psilocybinessessies, en hulp met verwerking en integratie ach-

**TABEL 3** Studies naar psychedelica bij de behandeling van angststoornissen en obsessieve-compulsieve stoornis

eerste auteur; jaar	Stoornis	Opzet	N	Middel en dosering (placebo)	Frequentie	Therapie	Resultaten
<b>Ketamine</b>							
Bloch 2012	TR OCS	Pre-post	10	i.v. 0,5 mg/kg over 40 min	1 x	geen	OCS: geen respons, ↓ depressie
Rodriguez 2013	OCS	RCT	15	i.v. 0,5 mg/kg over 40 min (vs saline)	2 x (1 wk tussentijd)	geen	1 wk: 50% vs. 0% respons, ↓ OCS-symptomen
Rodriguez 2016	OCS	Pre-post	10	i.v. 0,5 mg/kg over 40 min	1 x	Exposure-based CGT	2 wk: 63% respons (≥ 35% daling Y-BOCS)
Glue 2017	TR GAS en/of SAS	Pre-post	12	s.c. 0,25, 0,5, 1 mg/kg	3x (1 wk tussentijd)	geen	0,5-1,0 mg/kg groep: 83% respons (HAM-A en/of FQ)
Glue 2018	TR GAS en/of SAS	Pre-post	20	s.c. 1,0 mg/kg	1-2 x/week (afh van respons)	geen	Onderhoudsdosering: ↑ sociaal & werkfunctioneren
Taylor 2018	SAS	RCT	18	i.v. 0,5 mg/kg (vs saline)	1 x	geen	2 wk: 33,3% vs. 0% respons LSAS (p = 0,025); 89% vs. 53% respons VAS (p = 0,034)
Glue 2019	TR GAS en/of SAS	RCT	12	s.c. 0,25, 0,5, 1 mg/kg (vs 0,01 mg/kg midazolam)	3 x (1 wk tussentijd)	geen	0,5-1,0 mg/kg: 67% respons (HAM-A en FQ), ↓ angst
<b>Psilocybine</b>							
Moreno 2006	OCS	RCT	9	p.o. 100/200/300 µg/kg (vs 25 µg/kg)	4 x (min 1 wk tussentijd)	CHAS, Mu	↓ OCS symptomen
<b>MDMA</b>							
Danforth 2018	SAS bij autisme	RCT	12	p.o. 75-125 mg (vs 0 mg)	2 x (1 mnd tussentijd)	CHAS/PO, MBPT, IPT	6 mnd: ↓ sociale angst LSAS (d = 1,1)

TR: therapieresistent; GAS: gegeneraliseerde angststoornis; SAS: sociale angststoornis; OCS: obsessieve-compulsieve stoornis; CGT: cognitieve gedragstherapie; CHAS: comfortabele, huiskamerachtige setting; PO: psychologische ondersteuning; Mu= muziek-afspeellijst; MBPT: mindfulness-based psychotherapie; IPT: integratieve psychotherapie met aandacht voor de ervaring; Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Scale; LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale; VAS: visuele-analoge schaal; FQ: Fear Questionnaire; d: Cohens d.

teraf (Watts e.a. 2017; Carhart-Harris e.a. 2018a).

In het eerste artikel beschrijft men 12 patiënten met TRD die twee keer orale psilocybine (dag 1: 10 mg; dag 7: 25 mg) en psychologische ondersteuning kregen, gevolgd door een follow-up van 3 maanden (Carhart-Harris e.a. 2016).

In het tweede artikel beschrijft men aanvullend acht vergelijkbare patiënten met dezelfde behandeling met een 6 maanden follow-up voor in totaal 19 patiënten (Carhart-Harris e.a. 2018a). Na 3 maanden follow-up was er bij 58% van de patiënten sprake van respons en bij 42% van (tijdelijke) remissie. De afname van de depressiescore ten opzichte van de aanvang van de studie was stabiel tussen drie en zes maanden follow-up (één week d = 2,5; drie maanden d = 1,4; zes maanden d = 1,4).

### AYAHUASCA

Het therapeutisch effect van een enkele dosis (2,2 ml/kg) ayahuasca bij patiënten met een depressie is onderzocht in twee ongecontroleerde studies met respectievelijk 6 en 17 patiënten (Osorio e.a. 2015; Sanches e.a. 2016) en in één placebogecontroleerde RCT (Palhano-Fontes e.a. 2019). Ayahuasca werd toegediend in een rustige, verduisterde ruimte in een psychiatrisch ziekenhuis. In de open-label-studies was er geen muziek - normaliter een integraal onderdeel van ayahuascaceremonies – in de RCT konden patiënten naar een muziekljst luisteren. Voor zover beschreven vonden er geen voorbereidende of integratieve sessies plaats.

In de ongecontroleerde studies werd een sterke daling in depressieve symptomen gezien (80% daling ten opzichte van de aanvang) vanaf 80 minuten na inname tot ten minste 21 dagen erna. In de enige placebogecontroleerde, dubbelblinde RCT kregen 29 patiënten met TRD in een prettige omgeving eenmalig ayahuasca of een vergelijkbaar smakend placebo (Palhano-Fontes e.a. 2019). Ayahuasca bleek een snel en in de loop van zeven dagen toenemend gunstig effect te hebben op de ernst van de depressie (dag 1  $d = 0,84$ ; dag 2  $d = 0,84$ ; dag 7  $d = 1,29$ ) met op dag 7 significant meer patiënten met een respons en patiënten in remissie in de ayahuascaconditie dan in de placeboconditie (respons NNT: 2,7; remissie NNT: 3,4).

### Angststoornissen

We vonden geen overzichtsartikel, maar wel negen kleine, recente studies naar de behandeling van veelal therapieresistente patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis (GAS), sociale angststoornis (SAS), of OCS. Zie **TABEL 3** voor een overzicht.

### Gegeneraliseerde angststoornis/sociale fobie

Er zijn twee kleine ongecontroleerde (pre-post) studies (Glue e.a. 2017, 2018) en één kleine RCT (Taylor e.a. 2018) verricht naar behandeling met ketamine bij patiënten met GAS en/of SAS.

In de ongecontroleerde studies ( $n = 12$  en  $n = 20$  patiënten met TR GAS/SAS) werd bij een dosering van 0,5-1,0 mg/kg subcutane ketamine binnen een uur een aanzienlijk gunstig effect gezien op angstsymptomen en aan het eind van de studies had ruim 80% van de patiënten een respons en was bij 90% sprake van verbetering in het sociale/beroepsmatige functioneren.

In de placebogecontroleerde RCT ( $n = 18$  patiënten met SAS) werd eenmalig i.v. 0,5 mg/kg ketamine of fysiologisch zout toegediend, waarna de patiënten 14 dagen werden gevolgd. Ketamine had een sterk en langdurig gunstig effect op de door onderzoekers vastgestelde angstsymptomen (dag 2:  $d = 1,10$ ; dag 5  $d = 1,09$ ; dag 10  $d = 1,37$ ), maar niet op zelf gerapporteerde SAS-symptomen. Na 14 dagen bleek respons volgens zowel onderzoekers als patiënten in de ketaminegroep significant groter dan in de placebogroep (respectievelijk NNT: 2,9 en NNT: 2,8).

Recent werd nog een tweede kleine RCT ( $n = 12$  patiënten met TR GAS/SAS) gepubliceerd waarbij tussen de wekelijks oplopende doseringen subcutaan ketamine (0,25, 0,5, en 1,0 mg/kg) gerandomiseerd subcutane injecties midazolam (0,01 mg/kg) werden gegeven (Glue e.a. 2020). Er werd een snel en significant dosisafhankelijk effect van ketamine op angstsymptomen gezien dat na 1-2 dagen geleidelijk minder sterk werd.

### Obsessieve-compulsieve stoornis

Er zijn twee kleine ongecontroleerde (pre-post) studies (Bloch e.a. 2012; Rodriguez e.a. 2016) en twee kleine RCT's (Moreno e.a. 2006; Rodriguez e.a. 2013) naar de behandeling van patiënten met OCS.

In de eerste ongecontroleerde studie ( $n = 10$  patiënten met TR OCS) kregen patiënten eenmalig een i.v. dosis ketamine (0,5 mg/kg) en werden drie dagen gevolgd. Er trad geen significante vermindering van OCS-symptomen op en geen van de patiënten kon worden gezien als patiënt met respons (Bloch e.a. 2012).

De tweede ongecontroleerde studie combineerde een eenmalige i.v. infusie ketamine (0,5 mg/kg) met tien exposure-therapie sessies. Na twee weken had 63% (5 van 8) patiënten een respons (Rodriguez e.a. 2013).

In de eerste placebogecontroleerde RCT met gekruiste opzet met ketamine ( $n = 15$  patiënten met OCS) was in de ketaminegroep een significante daling van OCS-symptomen en bleek dat 50% van de patiënten één week na de ketamineinjectie een respons had, terwijl dat in de placeboconditie bij geen van de patiënten het geval was (NNT: 2).

In de tweede cross-overstudie werd gekeken naar het effect van psilocybine bij OCS (Moreno e.a. 2006). Negen patiënten met OCS kregen vier oplopende doseringen orale psilocybine (laag: 0,1 mg/kg; matig 0,2 mg/kg; hoog 0,3 mg/kg) random en dubbelblind afgewisseld met een zeer lage, subtherapeutische dosering orale psilocybine (25 µg/kg). Bij alle patiënten werd er bij alle therapeutische doseringen een vermindering van OCS-symptomen gezien (23-100%) die in elk geval aanhield tot 24 uur na toediening. Er was geen significante dosis-effectrelatie voor de therapeutische doseringen. Experimentele sessies duurden tot acht uur en vonden plaats in een psychiatrisch ziekenhuis in de aanwezigheid van twee begeleiders.

### Comorbide sociale angststoornis bij autisme

Er is één kleinschalige fase 2-RCT uitgevoerd naar de behandeling van een (zeer) ernstige sociale angststoornis (SAS) bij autistische volwassenen ( $n = 12$ ). Deelnemers ontvingen MDMA (75, 100 of 125 mg) of een inactief placebo gedurende twee sessies, een maand apart. Beide sessies werden voorafgegaan door drie voorbereidende mindfulness-based psychotherapie sessies, bedoeld om vertrouwen te bevorderen, en gevolgd door drie therapeutische sessies (Danforth e.a. 2016, 2018). De setting was ingericht op mensen met autisme; zachte verlichting en minimaal geluid. Na zes maanden werd een significante daling van sociale angstsymptomen gezien, gemeten met de LSAS, die veel sterker was in de MDMA- dan in de placebogroep (Cohens  $d = 1,1$ ).



## Bijwerkingen klassieke psychedelica

De bijwerkingen van respectievelijk ketamine en MDMA worden beschreven door Smith-Apeldoorn e.a. (2020) en Vermetten e.a. (2020) in dit themanummer. De klassieke psychedelica zijn in de regel fysiologisch veilig, kennen een lage toxiciteit (Strassman 1984; Nichols 2016) en lijken niet tot afhankelijkheid te leiden (National Institute on Drug Abuse 1994; Johnson e.a. 2008; Nichols e.a. 2017). Fysieke bijwerkingen, waaronder hoofdpijn, misselijkheid en licht verhoogde bloeddruk, zijn veelal licht en van voorbijgaande aard (Johnson e.a. 2008).

De meest beschreven bijwerkingen zijn psychologisch van aard: negatieve emoties zoals angst, paniek, paranoia en dysforie kunnen verergeren (Johnson e.a. 2008; dos Santos e.a. 2016). Mensen met een (persoonlijke of familiale) voorgeschiedenis van psychotische stoornissen lopen daarbij mogelijk een verhoogd risico. In het huidige klinische onderzoek zijn geen gevallen beschreven van psychose na toediening van klassieke psychedelica, al wordt geschat dat dit in het vroege onderzoek bij 0,8-4,6% van proefpersonen voorkwam (Johnson e.a. 2019). Uit een enquête onder klinici uit 1960 bleek dat 1 uit 1200 proefpersonen langdurige psychiatrische gevolgen had na gebruik van psychedelica; 1,8 gevallen per 1000 psychiatrische patiënten (Cohen 1960). Negatieve ervaringen of 'bad trips' zijn in een zorgvuldig gecontroleerde context gewoonlijk van voorbijgaande aard (Johnson e.a. 2008) en lijken zelfs van therapeutische waarde voor patiënten te kunnen zijn (Barrett e.a. 2017).

In verschillende studies is, gebruikmakend van data uit grootschalige Amerikaanse bevolkingsonderzoeken, gekeken naar de relatie tussen ooit-gebruik van klassieke psychedelica en geestelijke gezondheid (Krebs & Johansen 2013; Johansen & Krebs 2015); psychologische problemen en suicidaliteit (Hendricks e.a. 2015). In alle drie onderzoeken is ooit-gebruik van psychedelica (in tegenstelling tot alcohol en andere psychoactieve drugs) niet geassocieerd met verhoogde psychische problemen en ging juist gepaard met een verminderde kans op psychische problemen en suïcidale gedachten en pogingen (Nichols 2016). Desalniettemin lijkt de veiligheid van psychedelica bij psychiatrische patiënten vooral te danken aan zorgvuldige screening, en de extrafarmacologische factoren waaraan in klinische studies met klassieke psychedelica uitvoerig aandacht wordt besteed: voorbereiding en bespreking van verwachtingen en therapeutische doelstellingen, de therapeutische relatie, een (fysiek en psychologisch) veilige behandelsetting en afsluiting middels integratieve gesprekken. Deze voorwaarden zijn afwezig bij gebruik dat niet onder professioneel toezicht plaatsvindt; gebruik zonder dit toezicht moet bij patiënten met een psychiatrische aandoening dan ook met klem worden ontraden.

## DISCUSSIE

### Bij depressie

Op basis van de tot nu toe gepubliceerde studies kunnen we concluderen dat ketamine bij patiënten met een (therapieresistente) depressie een snel en in omvang gunstig effect heeft op zowel depressieve symptomen als op suicidaliteit, maar ook dat dit effect van korte duur is en dat nog niet duidelijk is wat het effect van een onderhoudsbehandeling met ketamine zal zijn (Smith-Apeldoorn e.a. 2019). De effecten van klassieke psychedelica op depressie zijn minder goed onderzocht, maar het lijkt dat eenmalig of infrequent gebruik van deze middelen kan leiden tot gunstige effecten bij patiënten met een (therapieresistente) depressie die mogelijk langere tijd aanhouden. Er lopen momenteel meerdere internationale RCT's om te kijken of de positieve resultaten standhouden in grotere studies met psilocybine; in Nederland worden deze uitgevoerd in het UMCG, UMC Utrecht en LUMC.

### Bij angststoornis en OCS

De literatuur over het gebruik van psychedelica bij angststoornissen geeft nog geen eenduidig beeld; het betreft veelal kleine studies voor een spectrum aan stoornissen, waaronder gegeneraliseerde en sociale angststoornis (bij volwassenen met autisme), en OCS. Alle studies laten positieve resultaten zien, maar dienen eerst herhaald te worden met grotere en diversere groepen patiënten alvorens we conclusies over de effectiviteit kunnen trekken.

### Bijwerkingen

In klinische settings zijn de bijwerkingen van zowel de klassieke psychedelica (Nichols 2016) als van ketamine (Short e.a. 2018) beperkt van omvang en duur en er zijn tot nu toe geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Wel dient men patiënten met hypertensie, aneurysma en verhoogde intracranieële druk uit te sluiten en dient men zeer terughoudend te zijn bij patiënten met een psychose in de voorgeschiedenis. Bij patiënten met een verslaving (in de voorgeschiedenis) moet men voorzichtigheid betrachten bij het voorschrijven van ketamine, gezien het mogelijke verslavingsrisico van dit middel; een risico dat bij klassieke psychedelica niet aanwezig is.

### Setting

In tegenstelling tot de vaak medisch-klinische setting waarin ketaminebehandeling plaatsvindt, worden klassieke psychedelica voornamelijk ingezet binnen een geoptimaliseerde therapeutische context (Johnson e.a. 2008; Nichols, 2016; Carhart-Harris e.a. 2018b) gericht op het faciliteren van therapeutisch waardevolle bewustzijnstoestanden (Majic e.a. 2015; Roseman e.a. 2018),


waarbij experimentele sessies worden geflankeerd door voorbereidende en integratieve (therapie)sessies (Johnson e.a. 2008; Carhart-Harris e.a. 2018b). Men neemt aan dat deze ondersteunende context bijdraagt aan de veiligheid en effectiviteit van het klinische gebruik van klassieke psychedelica (Hartogsohn 2016; Carhart-Harris e.a. 2018b). Desalniettemin is nooit vergelijkend onderzoek gedaan naar de invloed van omgevingsfactoren, waarschijnlijk wegens o.a. ethische bezwaren (Noorani 2019) en de methodologische complexiteit (Carhart-Harris e.a. 2018b). Subjectieve effecten, met name mystieke ervaringen, lijken daarbij te correleren met therapeutische uitkomsten (zie bijv. Van Elk 2020). Er is nog onvoldoende systematisch onderzoek gedaan naar de rol van subjectieve (dissociatieve, psychotomimetische of mystieke) effecten van ketamine (Mathai e.a. 2020).

Er wordt wel gesuggereerd dat het werkingsmechanisme van ketamine niet alleen biologische, maar ook psychologische componenten heeft (Mathai e.a. 2018; Dore e.a. 2019; Hasler 2020). Ketamine is voornamelijk onderzocht als farmacologische interventie; onduidelijk is of inbedding in een psychotherapeutische context effect heeft op de aard en duur van het effect. Een openlabelstudie naar intraveneuze toediening van ketamine in combinatie met

cognitieve gedragstherapie (CGT) bij patiënten met TRD suggereert dat de snelle antidepressieve effecten van ketamine mogelijk langer vastgehouden kunnen worden in combinatie met CGT (Wilkinson e.a. 2017). Er bestaan ook enkele – op klassieke psychedelica gestoelde – behandelmodellen zoals ketamine-ondersteunde psychotherapie (Dakwar e.a. 2018; Hasler 2020) en psychedelische therapie met ketamine (Krupitsky & Grinenko 1997; Kolp e.a. 2014), die overigens voornamelijk zijn toegepast bij de behandeling van verslaving.

## CONCLUSIE

Op basis van het beschreven onderzoek zijn wij van mening dat verder onderzoek naar werkzaamheid op korte en langere termijn, mogelijke bijwerkingen, therapeutische mechanismen en interventiemodellen zeer de moeite waard is. Ten bate van patiënten, maar ook ten bate van een dieper inzicht in de psychotherapeutische en neurobiologische mechanismen die een rol spelen bij (de behandeling van) veelvoorkomende psychische stoornissen.

 De belangrijkste referenties staan in de literatuurlijst; een volledig overzicht van alle gerefereerde artikelen is verkrijgbaar via de auteurs.

## LITERATUUR

- Ainsworth NJ, Sepethy AA, Vila-Rodriguez F. Effects of ketamine anesthesia on efficacy, tolerability, seizure response, and neurocognitive outcomes in electroconvulsive therapy. A comprehensive meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *J ECT* 2020; 36: 94-105.
- Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, Zorrilla I, Núñez N, Vieta E, e.a. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: A systematic review. *Rev Psiquiatry Salud Ment (English Ed)* 2017; 10: 104-12.
- Andrade C. Oral ketamine for depression, 1: pharmacologic considerations and clinical evidence. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: e1-e4.
- Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Pers Individ Dif* 2017; 117: 155-60.
- Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF, e.a. Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 964-70.
- Bloch MH, Wasylink S, Landeros-Weisenberger A, Panza KE, Billingslea E, Leckman JF, e.a. Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 964-70.
- Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphas L, Lane R, Lim P, e.a. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 620-30.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, e.a. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 399-408.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, e.a. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 619-27.
- Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, e.a. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 725-31.



- Danforth AL, Grob CS, Struble CM, Feduccia AA, Walker N, Jerome L, e.a. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 3137-48.
- Danforth AL, Struble CM, Yazar-Klosinski B, Grob CS. MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2016; 64: 237-49.
- Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Ascani G, Monnette C, e.a. Ketamine Assisted Psychotherapy (KAP): Patient Demographics, Clinical Data and Outcomes in Three Large Practices Administering Ketamine with Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs* 2019; 51: 189-98.
- Van Elk M. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van de psychedelische ervaring. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 677-83.
- Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, e.a. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 3663-76.
- Glue P, Medicott NJ, Harland S, Neehoff S, Anderson-Fahey B, Le Nedelec M, e.a. Ketamine's dose-related effects on anxiety symptoms in patients with treatment refractory anxiety disorders. *J Psychopharmacol* 2017; 31: 1302-5.
- Glue P, Neehoff SM, Medicott NJ, Gray A, Kibby G, McNaughton N. Safety and efficacy of maintenance ketamine treatment in patients with treatment-refractory generalised anxiety and social anxiety disorders. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 663-7.
- Glue P, Neehoff S, Sabadel A, Broughton L, Le Nedelec M, Shadli S, e.a. Effects of ketamine in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders: Exploratory double-blind psychoactive-controlled replication study. *J Psychopharmacol* 2020; 34: 267-72.
- Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H, e.a. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2859-67.
- Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1259-67.
- Hasler G. Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. *CNS Spectr* 2020; 25: 445-7.
- Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. 2015; 29: 280-8.
- Johansen P-O, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 270-9.
- Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Grif RR, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacol Ther* 2019; 197: 83-102.
- Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603-20.
- Krebs TS, Johansen P-Ø. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One* 2013; 8: e63972.
- Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 9-20.
- Kühne F, Ay DS, Marschner L, Weck F. The heterogeneous course of OCD – A scoping review on the variety of definitions. *Psychiatry Res* 2020; 285: 112821.
- Li K, Loshak H. Intravenous ketamine for adults with treatment-resistant depression or post-traumatic stress disorder: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.
- Majic T, Schmidt TT, Gallinat J. Peak experiences and the afterglow phenomenon: When and how do therapeutic effects of hallucinogens depend on psychedelic experiences? *J Psychopharmacol* 2015; 29: 241-53.
- Mathai DS, Mathew SJ, Storch EA, Kosten TR. Revisiting the hallucinogenic potential of ketamine. *Psychiatr Times* 2018; 35. <https://www.psychiatristimes.com/psychopharmacology/revisiting-hallucinogenic-potential-ketamine>
- Mathai DS, Meyer MJ, Storch EA, Kosten TR. The relationship between subjective effects induced by a single dose of ketamine and treatment response in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2020; 264: 123-9.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Chan PY, Yatham LN, Lam RW. Adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: Updated systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017; 210: 403-7.
- Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735-40.
- National Institute on Drug Abuse. Hallucinogens: an update. Rockville: National Institute on Drug Abuse; 1994
- Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 17-25.
- Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB. Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 950-66.
- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016: 264-355.

- Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 209-19.
- Noorani T. Making psychedelics into medicines: The politics and paradoxes of medicalization. *J Psychedelic Stud* 2019; 1-6.
- Osorio F, Sanches R, Macedo L, Santos R, Oliveira J, Wichert-Ana L, e.a. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Braz J Psychiatry* 2015; 37: 13-20.
- Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, e.a. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019; 49: 655-63.
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, e.a. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 428-38.
- Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, Feng T, Marcus SM, Vermees D, e.a. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2475-83.
- Rodriguez CI, Wheaton M, Zwerling J, Steinman SA, Sonnenfeld D, Galfalvy H, e.a. Can exposure-based CBT extend the effects of intravenous ketamine in obsessive-compulsive disorder? An open-label trial. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 408-9.
- Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Pharmacol* 2018; 8: 974.
- Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M, Lee Y, Subramanieapillai M, McIntyre RS. Oral Ketamine for Depression: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 18r12475.
- Rucker JH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drug. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018; 142: 200-18.
- Rucker JH, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: A systematic review. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1220-9.
- Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 11905-17.
- Sanches RF, De Lima Osório F, Santos RGD, Macedo LRH, Maia-De-Oliveira JP, Wichert-Ana L, e.a. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 77-81.
- dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 193-213.
- Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *The Lancet Psychiatry* 2018; 5: 65-78.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Breeksema JJ, van den Brink W, aan het Rot M, e.a. Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 629-39.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Schoevers RA. Offlabelbehandeling met ketamine voor therapieresistente depressie: Mogelijkheden en knelpunten. *Tijdschr Psychiatr* 2019; 61: 516-8.
- Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 577-95.
- Taylor JH, Landeros-Weisenberger A, Coughlin C, Mulqueen J, Johnson JA, Gabriel D, e.a. Ketamine for social anxiety disorder: A randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 325-33.
- Vermetten E, Krediet E, Bostoen T, Breeksema JJ, Schoevers RA, van den Brink W. Psychedelica bij de behandeling van PTSS. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 640-9.
- Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' accounts of increased 'connectedness' and 'acceptance' after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanist Psychol* 2017; 57: 520-64.
- Zheng W, Li XH, Zhu XM, Cai D Bin, Yang XH, Ungvari GS, e.a. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2019; 250: 123-31.

## SUMMARY

# Psychedelics in the treatment of depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder

J.J. BREEKSEMA, W. VAN DEN BRINK, J. VERAART, S. SMITH-APELDOORN, E. VERMETTEN, R.A. SCHOEVERS

- BACKGROUND** There is a need for new, effective treatments for patients with (treatment-resistant) depressive disorders, anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder (OCD). At the same time, there is renewed interest in psychedelics for the treatment of psychiatric disorders.
- AIM** To provide an overview of results from past and current research into psychedelics in the treatment of depression, anxiety disorders and OCD.
- METHOD** Literature search in Medline and PubMed databases, supplemented with cross-references and results from recent studies.
- RESULTS** There is a considerable evidence base for the atypical psychedelic ketamine. Ketamine has a rapid, beneficial effect on depression and suicidality; longer-term effects are less clear. Research into classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety disorders is currently limited to a few small (open label) studies, although positive outcomes are reported even after a single administration, with potentially longer lasting benefits. Studies must be repeated in larger and more diverse groups of patients.
- CONCLUSION** Further research into efficacy, therapeutic mechanisms and intervention models is very worthwhile; for the benefit of patients, but also to provide a deeper insight into the psychotherapeutic and neurobiological mechanisms that play a role in (the treatment of) common mental disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 618-628

**KEY WORDS** anxiety disorders, depression, ketamine, obsessive-compulsive disorder, psychedelics