

Psychedelica bij de behandeling van PTSS

E. VERMETTEN, E. KREDIET, T. BOSTOEN, J. BREEKSEMA, R.A. SCHOEVERS, W. VAN DEN BRINK

ACHTERGROND Een posttraumatische stressstoornis (PTSS) is vaak een chronische aandoening, ondanks de beschikbaarheid van diverse bewezen effectieve behandelopties. De toepassing van psychedelica biedt nieuwe behandelmogelijkheden.

DOEL Een overzicht van effectstudies, therapeutische context en mogelijke werkingsmechanismen van verschillende soorten psychedelica bij de behandeling van PTSS.

METHODE ‘Scoping review’ van de bestaande literatuur voor MDMA, ketamine, en klassieke psychedelica.

RESULTATEN Verschillende RCT's laten zien dat MDMA-ondersteunde psychotherapie tot een langdurige reductie in PTSS-symptomen kan leiden. Ketamine lijkt op basis van een klein aantal studies bij te kunnen dragen aan tijdelijke verlichting van PTSS-symptomen. Momenteel wordt onderzocht of het gebruik van ketamine in combinatie met psychotherapie kan leiden tot een duurzame vermindering van klachten. Klassieke psychedelica (zoals psilocybine en lsd) initiëren psychoactieve effecten (bijv. op het gedrag of de beleving) die mogelijk kunnen bijdragen aan de psychotherapeutische behandeling van PTSS, maar zijn nog niet onderzocht in gecontroleerde studies. De positieve effecten die gerapporteerd worden, reiken verder dan PTSS-klachten alleen.

CONCLUSIE Psychedelica kunnen worden ingezet als katalysator voor de psychotherapeutische behandeling van PTSS. Het meeste bewijs bestaat voor MDMA-ondersteunde psychotherapie; er is nog relatief weinig onderzoek gedaan naar ketamine en klassieke psychedelica. Vervolgonderzoek zal moeten uitwijzen of het gebruik van psychedelica kan worden geïntegreerd in het aanbod van beschikbare behandelopties voor PTSS.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 640-649

TREFWOORDEN ketamine, MDMA, medicatie-ondersteunde psychotherapie, psychedelica, PTSS



ARTIKEL



De Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit (Food and Drug Administration; FDA) heeft 3, 4-methyleendioxy-met-hamfetamine (MDMA) recentelijk als ‘doorbraakbehandeling’ voor posttraumatische stressstoornis (PTSS) geclassificeerd. Ook andere psychedelica worden momenteel onderzocht op hun bijdrage aan de behandeling van PTSS. Deze hernieuwde belangstelling voor psychedelica is voor een deel een reactie op de beperkte innovatie in de ontwikkeling van effectieve psychofarmaca (Bisson e.a. 2020). Sommigen beschrijven de introductie van psychedelica ook als een nieuwe tijd voor de psychiatrie (Nutt 2019; Heifetz & Malenka 2019), met toegenomen waardering

voor aspecten als mindfulness, emotieregulatie, tolerantie, met uitdagingen voor cognitieve neurowetenschappen (Swanson 2018). Anderen zien overeenkomsten met de derde generatie gedragstherapie (Walsh & Thiessen 2018), zoals dialectische gedragstherapie (DGT), *acceptance and commitment therapy* (ACT), en op mindfulness gebaseerde interventies, waarin het ‘leren loslaten’ een centraal element lijkt te zijn.

De laatste decennia zijn slechts twee geneesmiddelen (paroxetine en sertraline) geregistreerd voor de behandeling van PTSS, die beide een beperkte werkzaamheid laten zien (Hoskins e.a. 2015; Cipriani e.a. 2018). Diverse andere

geneesmiddelen worden offlabel ingezet, maar ook deze middelen zijn beperkt effectief en zijn gericht op symptoombestrijding (Krystal e.a. 2017). Gezien de beperkte effectiviteit van de huidige farmacotherapie is traumagerichte en op exposure gebaseerde psychotherapie de voorkeursbehandeling volgens de PTSS-richtlijnen (zie van Balkom e.a. 2013; Bisson e.a. 2019). Verschillende reviews en meta-analyses laten zien dat die behandelingen effectief zijn (Watkins 2018; Zhou e.a. 2020).

Ook na meerdere psychotherapeutische interventies blijft PTSS echter een chronische aandoening voor ongeveer de helft van de patiënten, met veel psychiatrische en somatische comorbiditeit (Steenkamp e.a. 2015). Dit kan mogelijk worden verklaard doordat exposure voor veel patiënten een emotioneel belastende ervaring is, in het bijzonder bij patiënten bij wie de cognitieve vermijding sterk is, het geïsoleerde affect moeilijk is terug te halen of die intense gevoelens van schuld of schaamte hebben (Kehle e.a. 2016; Lewis e.a. 2020).

Voor deze groep patiënten is er behoefte aan nieuwe behandelingen voor PTSS. Het gebruik van psychedelica biedt hiervoor mogelijkheden, doordat sommige van de psychoactieve effecten van deze middelen aspecten van het psychotherapeutische proces lijken te kunnen ondersteunen (zie Krediet e.a. 2020). Het gebruik van deze middelen binnen een psychotherapeutische setting zou imaginaire exposure, cognitieve herstructurering en correctieve hechtingservaringen kunnen faciliteren.

Hoewel de eerste resultaten van studies naar het gebruik van psychedelica bij de behandeling van patiënten met PTSS veelbelovend zijn, is het aantal gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) nog relatief klein. In deze 'scoping review' bespreken we eerst in het kort de geschiedenis van psychedelica binnen de psychotraumatologie. Daarna bespreken we de belangrijkste ontwikkelingen en inzichten voor drie verschillende soorten psychedelica: MDMA, ketamine en klassieke psychedelica, zoals psilocybine, dimethyltryptamine (DMT) en lysergeenzuurdi-ethylamide (LSD). We bespreken zowel de effectiviteit en de veronderstelde werkingsmechanismen alsook de typische setting waarin deze middelen vaak worden toegediend, en gaan in op het belang van de psychotherapeutische inbedding. Voor een overzicht, zie **TABEL 1**.

Geschiedenis psychedelica en psychotrauma in Nederland

Wie zich verdiept in psychedelica en psychotrauma kan eigenlijk niet om het werk van Jan Bastiaans heen, voormalig hoogleraar Psychiatrie aan de Universiteit Leiden. Bastiaans hield zich intensief bezig met slachtoffers van concentratiekampen, gijzelingen en andere traumatische ervaringen. Hij heeft in belangrijke mate bijgedragen aan

AUTEURS

ERIC VERMETTEN, psychiater, hoogleraar Psychotraumatologie, Leids Universitair Medisch Centrum; ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Diemen/Oegstgeest, en strategisch adviseur Militaire Geestelijke Gezondheidszorg, ministerie Defensie, Utrecht.

ERWIN KREDIET, psycholoog, promovendus, Leids Universitair Medisch Centrum, ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Diemen/Oegstgeest.

TIJMEN BOSTOEN, psychiater, promovendus, Leids Universitair Medisch Centrum, ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Diemen/Oegstgeest.

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

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

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

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. E. Vermetten, afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Albinusdreef 2, 2331 ZA, Leiden.
E-mail: e.vermetten@lumc.nl.

Srijdige belangen: Schoevers meldde grants of honoraria als spreker/consultant van ZonMw, EU Horizon 2020, NWO, UMCG, Innovatiefonds Zorgverzekeraars, Innovatiefonds de Friesland, Zorginstituut Nederland, NutsOhra, St. Steun VCVGZ, Janssen Farmaceutica, Compass Pathways en Clexio Biosciences, 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 3-6-2020.

de naoorlogse psychotraumatologie in Nederland en bij de oprichting van wat nu bekend is als ARQ Centrum '45. De 'methode-Bastiaans' had in de jaren 70 grote bekendheid en werd toegepast bij ernstig getraumatiseerde patiënten. Bastiaans begon vanaf 1947 met 'narcoanalytische' behandelingen aan de psychiatrische universiteitskliniek in het Wilhelmina Gasthuis. Hij meende dat psychoanalyse te veel tijd vergde en vaak te weinig effect had. Bastiaans begon zijn behandelingen normaal gesproken met inzichtgevende psychotherapie. Wanneer initiële behandeling

TABEL 1 Psychedelica bij de behandeling van PTSS: toediening, werkingsmechanismen, setting en therapeutische benadering

Eigenschappen	MDMA	Ketamine	Klassieke psychedelica
Toediening	Toedieningsroute: p.o. Dosering: 75-125 mg Werkingsduur: 4-8 uur Frequentie: 2-3 doseringen verspreid over enkele maanden	Toedieningsroute: i.v./i.m/s.c/i.n/p.o. Dosering (i.v.): meestal 0,5 mg/kg/40 min Werkingsduur (i.v.): 40 tot 70 min Frequentie: klein aantal toedieningen in enkele weken/ maanden	Toedieningsroute: p.o. Dosering: 10-30 mg psilocybine/50-200 µg lsd Werkingsduur: 4-6 uur (psilocybine)/8-12 uur (Lsd) Frequentie: 1-3 doseringen verspreid over enkele maanden
Werkingsmechanismen*	Toename afgifte o.a. serotonine en oxytocine Bevordert angstextinctie Vermindert reactiviteit amygdala Heropent 'critical window' sociaal leren Toename openheid, empathie en interpersoonlijk vertrouwen Vermindert angst, schuld en schaamte Vergroot 'window of tolerance'	NDMA-receptorantagonist Toename neurale plasticiteit Bevordert mogelijk angstextinctie Blokkeert geheugenreconsolidatie Mogelijke toegenomen capaciteit traumatische verwerking Mogelijke toename ontvankelijkheid psychotherapeutische interventies tijdens/na toediening	5-HT _{2A} -receptoragonisten Toename neurale plasticiteit Kan amygdalareactiviteit verminderen Toename introspectief vermogen en divergent denken Toename 'mindfulness' en verminderde vermijding Toename emotionele empathie Mogelijke facilitatie emotionele 'doorbraken' Kan existentieel leed verminderen
Setting	Ruimte met warme uitstraling Aanwezigheid twee therapeuten Gebruik muziek en oogmasker	Vaak medische omgeving ('dokter in witte jas') Aanwezigheid psychiater/ verpleegkundige Meestal geen gebruik muziek en oogmasker Toenemend gebruik huiselijke setting en muziek	Ruimte met warme uitstraling Aanwezigheid twee therapeuten Gebruik muziek en oogmasker
Therapeutische benadering	Non-directieve houding Katalysator psychotherapeutisch proces Reflectie/betekenisgeving subjectieve ervaring tijdens integratieve sessies. Verschillende psychotherapeutische modaliteiten	Variatie in therapeutische benadering (puur farmacologisch vs katalysator psychotherapeutisch proces) Non-directieve houding Reflectie/betekenisgeving subjectieve ervaring tijdens integratieve sessies Verschillende psychotherapeutische modaliteiten	Non-directieve houding Katalysator psychotherapeutisch proces Reflectie/betekenisgeving subjectieve ervaring tijdens integratieve sessies Verschillende psychotherapeutische modaliteiten

5-HT_{2A}: serotonine-2A-receptor; lsd: lysergeenzuurdi-ethylamide; MDMA: 3,4-methyleendioxyamfetamine; NMDA: N-methyl-D-aspartaat

* Werkingsmechanismen gebaseerd op (pre)klinische studies en klinische observaties.

geen resultaten opleverde en wanneer bleek dat de patiënten 'op slot' zaten, werd tot narcoanalyse overgegaan. Na de 'roesbehandeling' konden de patiënten al dan niet samen met de psychotherapeut een paar keer naar de opgenomen sessies luisteren. Wanneer bleek dat er nog

meer in de diepere bewustzijnslagen verborgen moest zijn, werd de behandeling herhaald.

Het was een psychotherapeutische behandeling waarbij naast pentothal, later ook psychedelica zoals lsd, psilocybine en ketamine werden ingezet (Snelders 2000). Hij

behandelde vooral patiënten die kampervaringen hadden, en het zogeheten KZ-syndroom hadden. Ondanks veel anekdotisch materiaal is er nagenoeg geen onderzoek naar de wetenschappelijke evidentie van de methode gedaan. De enige uitzondering is een kleine retrospectieve studie onder 12 patiënten die bij aanvang van de behandeling symptomen hadden die erg leken op die van PTSS. De meeste respondenten in deze studie rapporteerden een vermindering van symptomen waarvoor ze gemiddeld al 9 jaar tevergeefs conventionele behandelingen hadden gehad (Ossebaard & Maalsté 1999).

Bastiaans was niet de enige die deze methode toepaste, maar heeft er wel de meeste bekendheid mee gekregen. Zijn werk is vooral in buitenland bekend geworden door de behandeling van verschillende Joodse Auschwitz-overlevenden. Maar zijn methode was omstreden en hij kreeg veel kritiek, ondanks een grote aanhang bij oorlogsgetroffenen in binnen- en buitenland, die hem op handen droegen (Enning 2009). Veel vragen over de effectiviteit en de specifieke aard en inhoud van de methode van Bastiaans zijn nog onbeantwoord. Vragen die door de recente ervaring van onderzoek naar het gebruik van psychedelica voor de behandeling van PTSS weer bijzonder relevant zijn geworden.

MDMA

MDMA valt in Nederland onder de Opiumwet. Het is vooral bekend als partydrug. In lage doseringen is het een veilig middel en heeft het potentiële therapeutische effecten. Voordat MDMA in 1985 op de lijst met verboden middelen werd gezet, werd het vooral in de Verenigde Staten al langere tijd gebruikt als hulpmiddel bij psychotherapie, onder andere bij de behandeling van psychotraumalachten (Passie 2018). Ondanks het initiële therapeutische gebruik, werden er tot 20 jaar geleden geen klinische trials uitgevoerd. Sindsdien is MDMA eerst kleinschalig en nu op wat grotere schaal onderzocht in wetenschappelijke studies bij de behandeling voor patiënten met PTSS (Mithoefer e.a. 2018).

Een belangrijk verschil met reguliere farmacotherapeutische behandelingen van PTSS is dat MDMA wordt ingezet als katalysator bij psychotherapie. Interventies volgen een specifiek behandelprotocol dat speciaal is ontwikkeld voor MDMA-ondersteunde psychotherapie (Mithoefer 2017), waarbij een opvallend verschil is dat de interventie non-directief is, dus niet primair trauma-focused is. MDMA wordt twee tot drie keer toegediend binnen een geprotocolleerde psychotherapeutische behandeling, met drie niet-medicamenteuze sessies voorafgaand aan, en drie integratieve sessies na elke MDMA-sessie, verspreid over 12 weken.

WERKINGSMECHANISMEN

MDMA brengt diverse farmacologische en psychologische processen teweeg die belangrijk zijn voor effectieve traumaverwerking, maar daar niet toe beperkt blijven. Zo blijkt uit gecontroleerde studies bij gezonde vrijwilligers dat MDMA een positief effect heeft op openheid en vertrouwen (Schmid e.a. 2014), affectregulatie en angstvermindering (Passie 2012; Holze e.a. 2020), en empathisch en sociaal gedrag (Hysek e.a. 2014; Kuypers e.a. 2017; Bershad e.a. 2019). Door deze effecten kan er mogelijk voor patiënten meer ruimte ontstaan om intense emoties en herinneringen toe te laten en met meer empathie naar zichzelf en anderen te kijken. Daarnaast kan de toename in interpersoonlijk vertrouwen het bespreken van geblokkeerde herinneringen en ervaringen vergemakkelijken, wat de therapeutische relatie ten goede komt.

Farmacologische mechanismen van MDMA omvatten gefaseerde toenames in de afgifte van diverse neurotransmitters en hormonen, waarvan in het bijzonder serotonine, maar ook dopamine en oxytocine kunnen bijdragen aan de hier beschreven psychische processen. Binding aan de 5-HT_{1B}-receptor en blokkade van de 5HT-transporter in de nucleus accumbens lijkt het meest gerelateerd aan de prosociale effecten van MDMA (Heifets e.a. 2019). Oxytocine dat wordt vrijgemaakt in de hypothalamus wordt geassocieerd met angstreductie en toegenomen sociaal gedrag (Thompson e.a. 2007; Holze e.a. 2020; Olff e.a. 2010).

Recent preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat een enkele dosis MDMA de kritieke periode voor sociaal leren kan heropenen. Dit lijkt afhankelijk te zijn van de activering van oxytocinereceptoren in de nucleus accumbens (Nardou e.a. 2019). Daarnaast kan MDMA de reactiviteit van de amygdala verminderen, terwijl de frontale cortex juist wordt geactiveerd (Gamma e.a. 2000; Carhart-Harris e.a. 2015), met verminderde angstreacties als gevolg. Deze effecten kunnen in het bijzonder relevant zijn voor patiënten met PTSS (Francati e.a. 2007; Dahlgren e.a. 2018). Onder invloed van MDMA kan zo de *window of tolerance* verbreden, waardoor patiënten makkelijker traumatische herinneringen kunnen toelaten, zonder overweldigd te worden door fysiologische en emotionele onrust.

WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE BIJ PTSS-BEHANDELING

De resultaten van de eerste RCT naar het effect van MDMA-ondersteunde psychotherapie voor de behandeling van patiënten met PTSS werden gepubliceerd in 2010 (Mithoefer e.a. 2010). Twaalf behandelresistente patiënten ontvingen twee sessies met 125 mg MDMA (plus een optionele booster van 62,5 mg), terwijl acht patiënten een placebo ontvingen. Na 3 maanden voldeed 83% van de patiënten in de MDMA-groep niet meer aan de criteria voor PTSS, vergeleken met 25% in de placebogroep (NNT = 1,7). Een follow-up liet zien

dat de effecten na gemiddeld 36 maanden nog steeds aanwezig waren (Mithoefer e.a. 2013).

Een gepoolde analyse (n = 105) van zes kleine fase 2-RCT's (Mithoefer e.a. 2019) liet zien dat patiënten in de MDMA-groep een grotere daling in PTSS-symptomen vertoonden dan patiënten in de placebogroep die dezelfde psychotherapie kregen (Cohens d = 0,8: groot effect). Na twee MDMA-sessies voldeed 54,2% van de deelnemers niet meer aan de diagnostische criteria voor PTSS, vergeleken met 22,6% in de controlegroep (NNT = 3,1).

In een indirecte vergelijking met resultaten van de registratiestudies van paroxetine en sertraline voor de indicatie PTSS bleek dat MDMA-ondersteunde psychotherapie grotere effecten en een aanzienlijk lagere uitval had (Feduccia e.a. 2019).

Op basis van deze resultaten heeft de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit (FDA) in augustus 2017 MDMA-ondersteunde psychotherapie als doorbraakbehandeling voor PTSS geclassificeerd. Momenteel zijn er in diverse landen multicenter fase 2- en 3-studies gaande, waaronder in Nederland bij ARQ Centrum'45, het LUMC en de Universiteit Maastricht (Vermetten & Yehuda 2020).

Ketamine

Ketamine wordt al sinds 1970 als anestheticum gebruikt. Sinds uit diverse onderzoeken is gebleken dat ketamine ook een sterke en snel optredende antidepressieve werking kan hebben (Berman e.a. 2000; Zarate e.a. 2006), is er een grote toename in het onderzoek naar de toepassing van ketamine in de psychiatrie (zie Breeksema e.a. 2020; Smith-Apeldoorn e.a. 2020; van den Brink e.a. 2020). Ketamine wordt ondertussen ook in diverse studies onderzocht bij patiënten met PTSS. In Nederland wordt intraveneuze ketamine voor PTSS momenteel in een *proof-of-principle* studie onderzocht aan het LUMC in samenwerking met ARQ Centrum'45.

WERKINGSMECHANISMEN

Ketamine brengt diverse farmacologische en psychologische veranderingen teweeg en werkt onder andere door een antagonistische werking op de NMDA-receptor (zie Smith-Apeldoorn e.a. 2020 voor een uitgebreider overzicht). Er is nog relatief weinig bekend over mogelijke werkingsmechanismen die bij kunnen dragen aan een vermindering van PTSS-symptomen.

Het vermogen van ketamine om *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) vrij te maken en neurale plasticiteit en synaptogenese te stimuleren (Ly e.a. 2018) speelt hierbij mogelijk een rol, aangezien stressgerelateerde stoornissen zoals PTSS juist gepaard lijken te gaan met neurale atrofie (Krystal e.a. 2017; Woelfer e.a. 2018). Verder kunnen de effecten van ketamine op geheugenprocessen zoals

angstextinctie en geheugenreconsolidatie (Das e.a. 2013; Duclot e.a. 2016; Girgenti e.a. 2017) mogelijk specifiek ingezet worden bij exposure, of als augmentatiestrategie voor traumagerichte psychotherapie (zie Veen e.a. 2018). Net als MDMA kan ketamine mogelijk ook als katalysator voor een psychotherapeutisch proces worden ingezet (zie bijv. Krupitsky e.a. 2007; Dore e.a. 2019). De acute psychoactieve effecten, zoals veranderingen in perceptie en het cognitief en emotioneel functioneren, worden vaak alleen als ongewenste bijwerkingen gezien (Short e.a. 2017), maar kunnen binnen een psychotherapeutisch kader ook toegang verschaffen tot ervaringen die relevant zijn voor traumaverwerking (zoals flashbacks en affectverkenning), waar vervolgens in integratieve sessies op gereflecteerd kan worden.

WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE BIJ PTSS-BEHANDELING

Er zijn drie klinische studies gepubliceerd naar de effectiviteit van ketamine voor de behandeling van PTSS: twee RCT's en een pre-poststudie.

In een recente pre-poststudie bij 15 veteranen met behandelresistente depressie en comorbide PTSS werd na 6 intraveneuze ketamine-infusies van 0,5 mg/kg in 12 dagen een PTSS-remissiepercentage van 80% gevonden, die gemiddeld 41 dagen aanhield (Albott e.a. 2018).

In een eerste proof-of-concept-RCT met gekruiste opzet vergeleek men 0,5 mg/kg i.v. ketamine met 0,045 mg/kg i.v. midazolam bij patiënten met chronische PTSS en comorbide depressie (n = 41). Toediening van ketamine resulteerde in een snelle en significante vermindering van PTSS-symptomen vergeleken met midazolam (p = 0,02), ook na correctie voor depressieve symptomen bij aanvang en na 24 uur. Voor 24% van de patiënten hield dit effect minstens twee weken aan (Feder e.a. 2014). Ketamine werd goed getolereerd; er waren geen ernstige bijwerkingen.

In de tweede RCT deden 20 patiënten met therapieresistente PTSS korte, geprotocolleerde, op mindfulness gebaseerde extinctie- en reconsolidatieoefeningen in combinatie met ketamine-infusies of placebo, nadat zij hadden geluisterd naar gepersonaliseerde scripts van hun traumatische ervaring (Pradhan e.a. 2017). Patiënten in de ketamine-groep vertoonden een langer aanhoudende vermindering van PTSS-symptomen (34 dagen) dan patiënten in de placebogroep (16 dagen). In diverse studies onderzoekt men momenteel of het gebruik van ketamine in combinatie met uitgebreidere psychotherapeutische behandeling tot duurzamere of blijvende reductie van PTSS-symptomen kan leiden.

Klassieke psychedelica

Klassieke psychedelica zoals psilocybine en lsd (die ook onder de Opiumwet vallen) werden in de jaren vijftig en

zestig van de vorige eeuw uitvoerig onderzocht en toegepast voor verschillende psychiatrische indicaties, waaronder ook getraumatiseerde patiënten. Dit gebeurde onder andere binnen een ‘psycholytische’ benadering, waarbij relatief lage doseringen van deze middelen werden ingezet ter verdieping van psychoanalytische processen (Passie 1997). Zoals eerder in dit artikel beschreven, werd ook in Nederland (op kleine schaal) gebruikgemaakt van deze middelen bij getraumatiseerde patiënten, met name door psychiater Jan Bastiaans. De diagnose PTSS als zodanig bestond in die tijd echter nog niet en de onderzoeken waren methodologisch ook niet erg sterk.

WERKINGSMECHANISMEN

Net als MDMA en ketamine brengen klassieke psychedelica verschillende neurobiologische en psychologische effecten teweeg die van betekenis kunnen zijn bij een trauma-behandeling. Van klassieke psychedelica is bekend dat ze agonisten zijn van de 5HT_{2A}-receptor en dat ze de neurale plasticiteit verhogen (Ly e.a. 2018), wat deels de snelle antidepressieve en anxiolytische werking van deze middelen zou kunnen verklaren (Carhart-Harris e.a. 2017; Agin-Liebes e.a. 2020). Ook kunnen ze de extinctie van angst faciliteren (Catlow e.a. 2013; Cameron e.a. 2018) en de reactiviteit van de amygdala tijdens emotionele belasting verminderen (Kraehenman e.a. 2015; Mueller e.a. 2017).

Klassieke psychedelica kunnen ook leiden tot een toename van acceptatie en een afname in vermijding (Watts e.a. 2017), toenames in divergent denken, psychologische inzichten en mindfulnesscapaciteiten (Kometer e.a. 2015; Lebedev e.a. 2016; Sampedro e.a. 2017), een verhoogd emotioneel empathisch vermogen (Pokorny e.a. 2017), en duurzame positieve veranderingen in de persoonlijkheidsfactor openheid (MacLean e.a. 2011). Ook rapporteren deelnemers vaak emotionele doorbraken en mystieke of eenheidservaringen (Griffiths e.a. 2011).

Sommige van deze studies zijn gecontroleerd, andere zijn open label. Verschillende van deze effecten lijken een belangrijke rol te spelen bij de behandeling van onder andere depressie en middelenafhankelijkheid (Breeksema e.a. 2020; Van den Brink e.a. 2020; Van Elk 2020), en het is aannemelijk dat deze effecten ook van belang kunnen zijn binnen een psychotherapeutische behandeling van PTSS.

WETENSCHAPPELIJKE EVIDENTIE BIJ PTSS-BEHANDELING

Ondanks de recente opleving van onderzoek naar het gebruik van klassieke psychedelica bij diverse psychiatrische aandoeningen met veelbelovende resultaten (Breeksema e.a. 2020; Schimmel e.a. 2020; Van den Brink e.a. 2020), zijn deze middelen nog niet in klinische studies voor de behandeling van PTSS onderzocht. Wel worden er diverse

studies voorbereid, onder andere met het gebruik van psilocybine en ayahuasca (Nielson & Megler 2014; Inserra 2018) en zijn er diverse anekdotische verhalen van patiënten met PTSS die baat zeggen te hebben gehad bij het gebruik van klassieke psychedelica (Labate e.a. 2013; Harris 2017).

Belang van setting en psychotherapeutische inbedding

Van psychedelica is bekend dat de setting waarbinnen ze worden toegediend een belangrijke invloed heeft op de subjectieve ervaring, onder andere omdat men erg gevoelig kan worden voor zintuiglijke input. Deze middelen kunnen ervaringen induceren zoals het gevoel volledig los te komen van het lichaam of een verlies van zelfbesef (*ego dissolution*), wat zelfs in een prettige omgeving en met goede psychologische begeleiding soms angst en verwarring kan oproepen. Het ervaren van (langdurige) angst tijdens de acute psychedelische ervaring lijkt een negatieve voorspeller voor de behandeluitkomst te zijn bij zowel het gebruik van ketamine als psilocybine voor de behandeling van depressie (Roseman e.a. 2018; Aust e.a. 2019).

Bij patiënten met PTSS, bij wie het angst- en spanningsniveau is verhoogd, is het daarom in het bijzonder van belang om een context te creëren die een maximaal gevoel van veiligheid en geborgenheid biedt. De acute effecten kunnen anders mogelijk ook hertraumatiserend werken, net als dit bij andere op exposure gebaseerde therapieën wordt gezien. Daarentegen wordt het doorleven van emotioneel zware ervaringen tijdens sessies met serotonerge psychedelica ook wel gezien als therapeutisch waardevol (Carbonaro e.a. 2017; Barrett e.a. 2018).

Hoe dan ook lijkt het van groot belang om deze middelen uitsluitend bij PTSS-patiënten in te zetten in een aangename omgeving. Hierbij moet onder andere worden gedacht aan een rustige ruimte met een warme uitstraling. Daarnaast is de aanwezigheid van kalme en ervaren therapeuten met wie men voor de sessie al een vertrouwensband heeft opgebouwd van groot belang. Verder lijkt muziek een belangrijke rol te kunnen spelen in het therapeutische proces, zowel voor het creëren van een gevoel van veiligheid, als voor het verdiepen van de ervaring (Kaelen e.a. 2018; Barrett e.a. 2018).

DISCUSSIE

In dit korte overzicht hebben we de ontwikkelingen, inzichten in en mogelijke toepassingen van MDMA, ketamine en klassieke psychedelica voor de behandeling van PTSS beschreven.

MDMA

Het onderzoek naar de toepassing van MDMA-ondersteunde psychotherapie is het verst gevorderd. MDMA, toegediend in

2 tot 3 sessies met binnen een uitgebreid psychotherapeutisch kader, is veilig en lijkt tot grote en duurzame verminderingen van PTSS-symptomen en verbetering van kwaliteit van leven te leiden. Momenteel loopt een grootschalige fase 3-RCT in de Verenigde Staten voor de registratie van MDMA-ondersteunde psychotherapie voor de behandeling van PTSS. In Nederland is gestart met een klein openlabel-onderzoek bij ARQ Centrum⁴⁵ en de Universiteit van Maastricht, ter voorbereiding voor een zelfde fase 3-RCT voor de aanvraag voor registratie bij de European Medicines Agency (EMA).

Ketamine

Toepassing van ketamine bij PTSS is nog in ontwikkeling. Enkele kleine studies suggereren dat toediening van ketamine tot een snelle daling van PTSS-symptomen kan leiden, maar er is nog veel onduidelijk over de duurzaamheid van deze effecten. Ook moeten we opmerken dat het effect op PTSS mogelijk deels wordt gemedieerd via de reductie van depressieve klachten. De rol van de psychedelische ervaring van de ketamine, die sterk dosisafhankelijk is, is nog niet goed onderzocht. De resultaten van diverse lopende RCT's zullen uit moeten wijzen of ketamine in de toekomst op bredere schaal ingezet kan gaan worden binnen de behandeling van PTSS en of de combinatie met psychotherapie ook tot langdurige symptoomvermindering kan leiden.

Klassieke psychedelica

Klassieke psychedelica zijn nog het minst ingezet in wetenschappelijke studies bij PTSS. Psilocybine en LSD kunnen psychoactieve effecten initiëren die mogelijk een op zichzelf staand effect kunnen hebben en als ervaring ook kunnen bijdragen aan de behandeling van PTSS, maar zijn nog niet onderzocht in gecontroleerde studies. Anekdotisch bewijs is overtuigend en laat zien dat klassieke psychedelica in combinatie met inzichtgevende psychotherapie traumaverwerking zou kunnen bevorderen, maar helaas is er nog geen methodologisch goed onderzoek verricht.

Vergelijking middelen

Op basis van de beschikbare evidentie is het niet eenvoudig om de effecten van de verschillende psychedelica te vergelijken, omdat er essentiële verschillen bestaan zijn tussen de subjectieve ervaring van deze middelen, halfwaardetijd en daarmee de duur van de sessies, de setting en mogelijkheden voor een psychotherapeutische inbedding (voor een volledig overzicht zie **TABEL 1**).

Zo wordt MDMA toegepast als ondersteuning aan een psychotherapeutisch proces, terwijl ketamine tot op heden voornamelijk als farmacotherapie is ingezet. Opvallend is

dat MDMA-ondersteunde psychotherapie tot nu toe de grootste en meest duurzame effecten laat zien, zij het dat de nu gepubliceerde onderzoeken veelal klein, wel gecontroleerd, maar niet volledig vergelijkbaar zijn. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke rol verschillende psychotherapeutische interventies (inzichtgevend, steunend, experiëntieel of cognitief-gedragstherapeutisch) kunnen spelen. Ook de duur van de therapie, aantal sessies, de rol van exposure, competentie en aanwezigheid van twee therapeuten moet men hierin meenemen.

Risico's

Een belangrijk aandachtspunt zijn de mogelijke risico's van het gebruik van psychedelica. Somatische risico's bleven zeer beperkt in de groep patiënten die deelnam aan de MDMA-ondersteunde psychotherapie. Ketamine is bij de onderzochte doseringen veilig, maar kan bij chronisch gebruik verslavend werken en kan o.a. ook verschillende lichamelijke problemen geven. De risico's van klassieke psychedelica zijn nog niet uitgebreid onderzocht bij psychiatrische patiënten (voor een overzicht zie Breeksema e.a. 2020). Het enkelvoudige MDMA-gebruik uitsluitend tijdens therapie kan verschillen van andere farmacologische interventies die dagelijks worden voorgeschreven.

Verder onderzoek

Tot slot is het belangrijk om te onderzoeken voor welke patiënten deze behandelingen geïndiceerd en potentieel effectief zijn en voor welke patiënten mogelijk gecontraïndiceerd. Het is momenteel niet voldoende duidelijk of MDMA ook effectief is bij patiënten met dissociatieve stoornissen of borderlinepersoonlijkheidsstoornissen. Daarnaast is ook een gezondheidseconomische evaluatie een belangrijk onderwerp. Als psychedelica langdurig effectief blijken te zijn, zijn ze mogelijk kosteneffectief (hoewel de prijs nog niet bekend is), de behandelingen relatief kort en de NNT laag. Dit moet men meenemen zodat men goede keuzes kan maken wat betreft eventuele financiering en mogelijke zorgvoorziening. Daarbij hoort dan ook de vraag wie degelijke therapieën zouden mogen uitvoeren. Ook moet men nadenken over gespecialiseerde therapeutische training en supervisie voor diegenen die met deze nieuwe middelen gaan werken.

CONCLUSIE

In de huidige reguliere psychotraumatologie wordt het gebruik van psychedelica mogelijk niet snel een eerstekeuzebehandeling en blijft het gereserveerd voor patiënten met een chronische, therapieresistente PTSS. Het is belangrijk om na eventuele registratie de implementatie goed te regelen, mogelijk in eerste instantie in een academische werkplaats of gecertificeerd expertisecentrum. Als de data

gunstig blijken en mits we antwoorden op de in dit artikel gestelde vragen kunnen geven, zou men een juist gebruik van deze middelen ook op grotere schaal kunnen inzetten en toevoegen aan het arsenaal van behandelinterventies

voor patiënten met PTSS. Daarnaast zou het fundamentele kennis genereren over factoren die bijdragen aan herstel na ernstig psychotrauma.

LITERATUUR

- Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, e.a. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol* 2020; 34:155-66.
- Albott CS, Lim KO, Forbes MK, Erbes C, Tye SJ, Grabowski JG, e.a. Efficacy, safety, and durability of repeated ketamine infusions for comorbid posttraumatic stress disorder and treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: doi: 10.4088/JCP.17m11634.
- Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, e.a. Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (3de rev.). Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- Barrett FS, Preller KH, Kaelen M. Psychedelics and music: neuroscience and therapeutic implications. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 350-62.
- Bisson JJ, Berliner L, Cloitre M, Forbes D, Jensen TK, Lewis C, e.a. The International Society for Traumatic Stress Studies New Guidelines for the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: methodology and development process. *J Trauma Stress* 2019; 32: 475-83.
- Breeksema JJ, van den Brink W, Veraart J, Smith-Apeldoorn SY, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 618-28.
- Brink W van den, Breeksema JJ, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 650-8.
- Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, e.a. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med* 2018; 48: 1975-84.
- Dahlgren MK, Laifer LM, VanElzakker MB, Offringa R, Hughes KC, Staples-Bradley LK, e.a. Diminished medial prefrontal cortex activation during the recollection of stressful events is an acquired characteristic of PTSD. *Psychol Med* 2018; 48: 1128-38.
- DePiero J, Lepow L, Feder A, Yehuda R. Translating molecular and neuroendocrine findings in posttraumatic stress disorder and resilience to novel therapies. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 454-63.
- Dore J, Turnipseed B, Dwyer S, Turnipseed A, Andries J, Ascani G, 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.
- Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. *Neuron* 2019; 102: 75-90.
- Elk M van. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van de psychedelische ervaring. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 677-83.
- Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Front Psychiatry* 2019; 10: 650.
- Gorman I, Belsler AB, Jerome L, Hennigan C, Shechet B, Hamilton S, e.a. Posttraumatic growth after MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2020; 33: 161-70.
- Heifets BD, Malenka RC (2019) Disruptive psychopharmacology. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 775-6.
- Heifets BD, Salgado JS, Taylor MD, Hoerbelt P, Pinto DFC, Steinberg EE, e.a. Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Sci Transl Med* 2019; doi: 10.1126/scitranslmed.aaw643.
- Holze F, Vizeli P, Müller F, Ley L, Duerig R, Varghese N, e.a. Distinct acute effects of LSD, MDMA, and d-amphetamine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacol* 2020; 45: 462-71.
- Kaelen M, Giribaldi B, Raine J, Evans L, Timmerman-Slater C, Rodriguez N, e.a. The hidden therapist: Evidence for a central role of music in psychedelic therapy. *Psychopharmacology* 2018; 235: 505-19.
- Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23: 385-400.
- Lewis C, Roberts NP, Gibson S, Bisson JJ. Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2020; 11: 1709709.
- Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, e.a. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports* 2018; 23: 3170-82.

- Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, e.a. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology* 2019; 236: 2735-45.
- Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, e.a. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 486-97.
- Mithoefer MC, Mithoefer AT, Jerome L, Ruse J, Doblin R, Gibson E, e.a. A manual for MDMA-assisted psychotherapy in the treatment of posttraumatic stress disorder (Version 8.1). Santa Cruz: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 2017.
- Nardou R, Lewis EM, Rothhaas R, Xu R, Yang A, Boyden E, e.a. Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature* 2019; 569: 116-20.
- Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci* 2019; 21: 139-47.
- Ot'alora GM, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer JW 3rd, Giron SG, Jerome L, e.a. 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacology* 2018; 32: 1295-307.
- Passie T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977-1985). *Drug Science, Policy and Law* 2018; 4: 205032451876744.
- Pradhan B, Mitrev L, Moaddell R, Wainer IW. d-Serine is a potential biomarker for clinical response in treatment of post-traumatic stress disorder using (R, S)-ketamine infusion and TIMBER psychotherapy: A pilot study. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2018; 1866: 831-9.
- Roseman L, Haijen E, Idialu-Ikato K, Kaelen M, Watts R, Carhart-Harris R. Emotional breakthrough and psychedelics: Validation of the Emotional Breakthrough Inventory. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 1076-87.
- Schimmel N, Breeksema JJ, Veraart J, van den Brink W, Schoevers RA. Psychedelica bij existentieel lijden bij patiënten met een levensbedreigende ziekte. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 659-68.
- Snelders S. LSD-therapie in Nederland. De experimenteel-psychiatrische benadering van J. Bastiaans, G.W. Arendsen Hein en C.H. van Rhijn. Amsterdam: Candide; 2000.
- Swanson LR. Unifying theories of psychedelic drug effects. *Front Pharmacol* 2018; 9: 172.
- Veen C, Jacobs G, Philippens I, Vermetten E. Subanesthetic dose ketamine in posttraumatic stress disorder: a role for reconsolidation during trauma-focused psychotherapy? In: Vermetten E, Baker DG, Risbrough VB, red. *Behavioral Neurobiology of PTSD*. Cham: Springer; 2018. pp 137-62. http://link.springer.com/10.1007/7854_2017_34.
- Vermetten E, Yehuda R. MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A promising novel approach to treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45: 231-2.
- Woelfer M, Li M, Colic L, Biswal B, Lessmann V, Brigadski T, e.a. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential biomarker for resting-state network remodeling after ketamine infusion. *Biol Psychiatry* 2019; doi: 10.1080/15622975.2019.1679391.
- Zhou Y, Sun L, Wang Y, Wu L, Sun Z, Zhang F, e.a. Developments of prolonged exposure in treatment effect of PTSD and controlling dropout rate: a meta-analytic review. *Clin Psychol Psychother* 2020; doi: 10.1002/cpp.2443.

SUMMARY

Psychedelics in the treatment of PTSD

E. VERMETTEN, E. KREDIET, T. BOSTOEN, J. BREEKSEMA, R.A. SCHOEVERS, W. VAN DEN BRINK

BACKGROUND Posttraumatic stress disorder (PTSD) is often a chronic condition, despite the availability of various evidence-based treatment options. Psychedelics offer new treatment opportunities.

AIM An overview of the current evidence, therapeutic context, and possible mechanisms of action of different types of psychedelics in the treatment of PTSD.

METHOD A scoping review of the available literature.

RESULTS MDMA-assisted psychotherapy has shown to produce lasting reductions in PTSD symptoms in multiple RCTs. Based on a small number of studies, ketamine administration appears to lead to temporary symptom relief. Current studies are investigating whether the use of ketamine in combination with psychotherapy can lead to lasting reductions in PTSD symptoms. Classical psychedelics (such as psilocybin and LSD) induce psychoactive effects (on behavior or experience) that could contribute to the psychotherapeutic treatment of PTSD but have not yet been investigated in controlled studies. Reported positive effects extend beyond PTSD symptoms only.

CONCLUSION Psychedelics may have potential to serve as a catalyst for the psychotherapeutic treatment of PTSD. Most evidence exists for MDMA-supported psychotherapy; relatively little research is available on ketamine and classical psychedelics. Future research needs to show whether the use of psychedelics can be integrated into available treatment options for PTSD.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 640-649

KEY WORDS ketamine , MDMA, PTSD, psychedelics, substance-assisted psychotherapy