

REACTIE OP**Themanummer psychedelica**

Het augustusnummer van het *Tijdschrift voor Psychiatrie* was geheel gewijd aan psychedelica. Bij het lezen van het themanummer krijgt men de indruk dat veel therapeutisch onderzoek naar deze middelen, met name op het gebied van ketamine en depressie, kan worden beschouwd als valide. In het themanummer wordt zelfs meerdere keren gesuggereerd dat het bewijs van (es-)ketamine-effecten op therapieresistente depressie (TRD) van dien aard is dat we niet ver kunnen zijn van ‘reguliere inzet’ in de praktijk.

Ter aanvulling noemen wij daarom een aantal basale wetenschappelijke problemen bij het dossier ‘psychedelica en psychiatrie’, die in het themanummer naar onze mening niet of onvoldoende aan de orde zijn gekomen, maar die wel prominent figureren in de internationale wetenschappelijke literatuur (Schatzberg 2019; Turner 2019; Jauhar & Morrison 2019). Deze problemen vormen ook de reden waarom esketamine niet is opgenomen in de NICE-richtlijnen (Mahase 2020).

Inactieve placebo’s

Een van de wetenschappelijk belangrijkste, maar ook meest genegeerde bevindingen in de psychofarmacologie betreft de kracht van menselijke verandering op basis van hoop, verwachting, relatie en ritueel – vaak samengevat als het ‘placebo-effect’ (Van Os e.a. 2019).

Wanhopige mensen in een psychische crisis, die een krachtig psychotroop middel als ketamine krijgen in het kader van een verwachtingsvol therapeutisch ritueel zullen, op basis van de ondervonden psychotrope effecten (de ‘high’, ‘trip’ of andere psychotrope (bij)werking), niet zelden een ervaring ondervinden die zich klinimetrisch kan vertalen in een ‘klinisch relevant effect’. Dit zal gebeuren bij ketamine evengoed als bij amfetamine of cocaïne. Toediening van een inerte placebo zal echter niet of nauwelijks gepaard gaan met een dergelijk psychotroop effect en dus klinisch een geringere impact hebben. Het is daarom wetenschappelijk gezien onveilig om op basis van een dergelijke vergelijking te constateren dat toediening van ketamine een ‘placebogecontroleerd’ effect op de korte termijn heeft. De proefpersonen zijn immers niet ‘blind’. Van een placebogecontroleerd effect kan slechts gesproken worden indien er een *actieve* placebo wordt gebruikt die controleert voor de psychotrope effecten zelf. Dit is een oud en bekend probleem in de psychofarmacologie (Moncrieff e.a. 2001) – dat echter tot de dag van vandaag vaak wordt genegeerd (Krauss 2018), ook in de ‘flagship’-RCT’s (gerandomiseerde gecontroleerde trials) met langere-termijnfollow-up met intranasaal esketamine

AUTEURS

JIM VAN OS, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie en publieke ggz, UMC Utrecht Hersencentrum, UMC Utrecht.

PETER GROOT, onderzoeker, User Research Centre, UMC Utrecht Hersencentrum, UMC Utrecht.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. Jim van Os, UMC Utrecht Hersencentrum, UMC Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht.

E-mail: j.j.vanos-2@umcutrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH

Reaction on ‘Theme-issue Psychedelics’

(Daly e.a. 2018, 2019). Hierbij was een groot deel van de auteurs werkzaam bij de firma Janssen, die het onderzoek ook sponsorde.

Bij een minderheid van het ketamineonderzoek werd een poging gedaan om een ‘actieve’ placebo in stelling te brengen in de vorm van midazolam. Maar of de psychotrope effecten daarvan vergelijkbaar zijn en aldus een afdoende placebocontrole vormen, is niet bekend. De wetenschappelijke uitdaging met de meeste prioriteit in het psychedelicaonderzoek zou dus moeten liggen bij het creëren van een adequate placeboconditie.

Onttrekkingsverschijnselen en risico van afhankelijkheid

Een van de cruciale RCT’s bij esketamine, dat in tegenstelling tot andere psychedelica niet kortdurend als ‘trip-effect’ maar voor langere tijd wordt gebruikt, betrof een ‘onttrekkingsstudie’ die volgde op 16 weken esketaminebehandeling (Daly e.a. 2019). Dergelijke onderzoeken zijn problematisch vanwege de onttrekkingsverschijnselen die gepaard gaan met het stoppen van een psychotroop middel dat langdurig werd gebruikt (Groot & Van Os 2020). Het is spijtig dat de aandacht vanuit de academische psychiatrie voor het optreden van onttrekkingsverschijnselen en de gevolgen daarvan voor de patiënt, verbleekt bij de aandacht voor de mogelijke therapeutische toepassingen van psychedelica.

Het probleem van onttrekking en de gevolgen daarvan voor de wetenschappelijke bewijsvoering en de patiënten-zorg is dan ook niet terug te vinden in het themanummer.



ARTIKEL



Feit is echter dat fysiologische ontwenningverschijnselen kunnen worden verward met terugval, en het proces van ontwenning kan ook een terugval provoceren die anders niet zou hebben plaatsgevonden. Normaal gesproken worden dergelijke onttrekkingsstudies dan ook niet geaccepteerd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) als bewijs van werkzaamheid, maar in dit geval maakte de FDA een uitzondering vanwege de 'doorbraak' die esketamine zou representeren (Schatzberg 2019).

Onttrekking kan duiden op afhankelijkheid. Het verslavend potentieel van nieuwe behandelingen bij angst en depressie is niet verwaarloosbaar maar wordt initieel vaak onderschat (Kolar 2018). Een bekend voorbeeld is pregabaline, dat eerst werd gepromoot als veelbelovend novum bij angststoornissen, maar waarvan nu bekend is dat het een aanzienlijk verslavend potentieel heeft met als gevolg een reclassificatie als 'drug of abuse' in het Verenigd Koninkrijk (Torjesen 2019; Nahar e.a. 2019; Evoy e.a. 2019). Ook van ketamine is bekend dat er afhankelijkheid kan ontstaan (Jansen & Darracot-Cankovic 2001), waarvan het mechanisme mogelijk samenhangt met het vermeende antidepressieve effect (Kokane e.a. 2020).

Believers en belangen

Menselijk gedrag kan veranderen op basis van het zich geobserveerd weten door onderzoekers – die vaak 'believers' zijn van het middel dat in de trial wordt onderzocht (McCambridge e.a. 2014). In het themanummer worden veel onderzoeken geciteerd met deelnemeraantallen van minder dan 100 die werden uitgevoerd door 'believers' met onderzoeksbelangen, zoals prestige en werving van onderzoeksgelden. Deze onderzoeken hebben een dermate hoog risico op onderzoekerbias (Smith 1989) en andere vormen van bias dat ze beter a priori helemaal kunnen worden uitgesloten van de bewijsvoering – en dus van bespreking in een themanummer (Ioannidis 2016; Nguyen e.a. 2017).

In het geval van esketamine werden de grootste onderzoeken uitgevoerd door Janssen, een bedrijf met commercieel belang bij positieve bevindingen. Er waren vier effectiviteitsstudies die Janssen had ingediend om FDA-registratie te verkrijgen: drie onderzoeken van 4 weken, en de eerder besproken problematische onttrekkingsstudie (Daly e.a. 2019). Twee onderzoeken van 4 weken toonden geen verschil in MADRS-scores tussen placebo en esketamine bij patiënten depressie (Canuso e.a. 2018; Fedgchin e.a. 2019). Het derde toonde een verschil van 4,0 punten tussen esketamine en placebo na 4 weken op de MADRS-schaal, ten gunste van esketamine (Popova e.a. 2019). Echter, placebo alleen al verminderde de MADRS-scores met 17,0 punten. Dus ketamine was goed voor slechts een kwart van het

placebo-effect, en dat ondanks het inherente voordeel dat het onderzoek onvermijdelijk niet dubbelblind was – zoals eerder besproken. De vraag is of dit verschil op een 60-puntsschaal, aanwezig in slechts één van de drie studies, reële klinische waarde vertegenwoordigt.

Verontrustend was dat er 6 sterfgevallen waren, waaronder 3 suïcides, bij de patiënten die aan esketamine waren toegewezen, tegenover geen enkel sterfgeval in de placebogroep, in de fase 2- en 3-studies die door Janssen werden uitgevoerd (Janssen 2019). De suïcides werden door Janssen geïnterpreteerd als niet-esketaminegerelateerd (Janssen 2019). Anderen hebben echter betoogd dat deze gebeurtenissen passen in een patroon van ernstige onttrekkingsverschijnselen en in aantal significant genoeg zijn om een verontrustend signaal te vormen (Schatzberg 2019). Het moge in ieder geval duidelijk zijn dat esketamine vooralsnog niet beschouwd kan worden als een middel dat veilig kan worden gebruikt bij ernstige suïciditeit.

Salamitechnieken?

Een bekende manier om de omzet van een psychotroop middel in de psychiatrie te maximaliseren is het realiseren van gestage uitbreiding van indicaties dwars door de diagnostische categorieën van de DSM. Hoewel ongetwijfeld niet zo bedoeld, kan het themanummer deze beweging anticiperen met speculatieve bijdragen, met een hoge overlap van believers onder de auteurs, over de mogelijke rol van psychedelica bij een reeks van diagnostische categorieën. De vraag is of dit verstandig is als er nog zo veel basaal-wetenschappelijke vragen zijn over de primaire indicatie van depressie. Het risico bestaat dat er een beeld wordt geschapen dat psychedelica een nieuw soort tijdperk gaan inluiden voor de psychiatrie.

Conclusie

Kritisch-wetenschappelijke beschouwing van het dossier psychedelica resulteert in de conservatieve conclusie dat de data vooralsnog wijzen op een mogelijk belang van psychedelica als drugs met psychotrope effecten die in het kader van een verwachtingsvol therapeutisch ritueel kunnen worden geïnterpreteerd als klinische verbetering op de korte termijn, met weinig aanwijzingen dat ze iets bijdragen dan wel veilig zijn op de langere termijn.

LITERATUUR

- Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs 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.

- Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, e.a. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 139-48.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, e.a. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 893-903.
- Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Social Adm Pharm* 2019; 15: 953-8.
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, e.a. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 616-30.
- Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320932452.
- Ioannidis JP. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med* 2016; 13: e1002049.
- Jansen KL, Darracot-Cankovic R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33: 151-8.
- Janssen. Efficacy, safety, and risk-benefit profile of New Drug Application (NDA) 211243, esketamine 28 mg single-use nasal spray device, submitted by Janssen Pharmaceuticals, Inc., for the treatment of treatment-resistant depression 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211243Orig1s000OtherR.pdf
- Jauhar S, Morrison P. Esketamine for treatment resistant depression. *BMJ* 2019; 366: l5572.
- Kokane SS, Armant RJ, Bolanos-Guzman CA, Perrotti LI. Overlap in the neural circuitry and molecular mechanisms underlying ketamine abuse and its use as an antidepressant. *Behav Brain Res* 2020; 384: 112548.
- Kolar D. Addictive potential of novel treatments for refractory depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018; 14: 1513-9.
- Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. *Ann Med* 2018; 50: 312-22.
- Mahase E. Esketamine for treatment resistant depression is not recommended by NICE. *BMJ* 2020; 368: m329.
- McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 267-77.
- Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Antidepressants using active placebos. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD003012.
- Nahar LK, Murphy KG, Paterson S. Misuse and mortality related to gabapentin and pregabalin are being under-estimated: a two-year post-mortem population study. *J Anal Toxicol* 2019; 43: 564-70.
- Nguyen TL, Collins GS, Lamy A, Devereaux PJ, Daures JP, Landais P, e.a. Simple randomization did not protect against bias in smaller trials. *J Clin Epidemiol* 2017; 84: 105-13.
- 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.
- Schatzberg AF. A word to the wise about intranasal esketamine. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 422-4.
- Smith EB. Effect of investigator bias on clinical trials. *Arch Dermatol* 1989; 125: 216-8.
- Torjesen I. Pregabalin and gabapentin: what impact will reclassification have on doctors and patients? *BMJ* 2019; 364: l1107.
- Turner EH. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 977-9.
- van Os J, Guloksuz S, Vijn TW, Hafkenscheid A, Delespaul P. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019; 18: 88-96.

ANTWOORD AAN

Van Os en Groot

Met belangstelling hebben we de brief van collega's Van Os en Groot gelezen. Zij maken een aantal methodologische kanttekeningen bij het bestaande onderzoek waar wij, mede ter voorkoming van misverstanden, graag op ingaan. Daarnaast stellen zij dat een hoog aandeel van de auteurs van het themanummer 'believers' zouden zijn en dat het themanummer onbedoeld kan anticiperen op een uitbreiding van de mogelijke rol van psychedelica bij een reeks van diagnostische categorieën. In deze reactie zullen we eerst op de inhoudelijke punten reageren, en daarna iets zeggen over onze bedoelingen.

Methodologische beperkingen

Het huidige onderzoek naar psychedelica heeft nog grote methodologische beperkingen, daarover zijn wij het geheel met de briefschrijvers eens. In vrijwel alle artikelen in het themanummer wordt dit duidelijk aangegeven; inclusief de boodschap dat dit betekent dat we in de meeste gevallen nog ver verwijderd zijn van toepassing van psychedelica in de reguliere psychiatrische praktijk.

Dit gebeurt al direct in het redactioneel (Breeksema e.a. 2020; voor referenties verwijzen we naar het themanummer zelf), en direct hierna in de rubriek Wetenschapsnieuws met samenvattingen van recente artikelen die dezelfde kritische toon hebben, waaronder het recentste commentaar van Schatzberg (2020).

Vervolgens noemen Van den Brink e.a. (2020) nadrukkelijk de belangrijkste beperkingen, waaronder het gebrek aan placebocontroleerde studies en de moeilijkheid rondom blinding. Ook in alle daaropvolgende artikelen over mogelijke klinische toepassingen (Breeksema e.a. 2020; Smith-Apelboom e.a. 2020; Vermetten e.a. 2020; Van den Brink e.a. 2020; Schimmel e.a. 2020) benadrukken de auteurs dat nader onderzoek van betere kwaliteit nodig is alvorens men een conclusie kan trekken over daadwerkelijke toepasbaarheid in de praktijk. Herhaaldelijk wordt ook het probleem benoemd van de kleine studies met alle risico's van publicatie- en andere vormen van bias.

Placebo-effecten en blinding

Het placebo-effect is één van de genoemde problemen in het psychedelicaonderzoek tot nu toe. De schets die Van Os en Groot daarvan geven, verdient echter nuancering. Allereerst weten we dat placebo-effecten beperkter zijn bij de ernstigste en langdurigste stoornissen en vooral optreden bij patiënten met (relatief) lichte klachten die nog maar korte tijd bestaan; deze placebo-effecten zijn bovendien vaak maar van korte duur (Nelson e.a. 2012). Dat is allemaal niet van toepassing op het klinisch psychedelicaonderzoek bij patiënten met therapieresistente stoornissen.

Ook over de aanname dat inerte placebo's geen of nauwelijks psychotrope effecten kunnen hebben, is het laatste woord nog niet gezegd. Recent onderzoek laat juist zien dat manipulatie van verwachting en omgeving aanzienlijke 'psychedelische effecten' kan oproepen bij het gebruik van volledig inerte placebo's (Olson e.a. 2020), en dat persoonlijkheidskenmerken (traits) mogelijk een grotere invloed hebben op de ervaring dan de farmacologische eigenschappen van het middel (Haijen e.a. 2018). Specifiek voor ketamine laat het onderzoek tot dusverre ook geen consistente relatie zien tussen de sterkte van psychoactieve effecten, zoals dissociatie, en uitkomsten van de depressiebehandeling (Grabski e.a. 2020). Zelfs onderzoek bij cocaïneverslaafden die behandeld werden met een hoge dosering langwerkend dexamfetamine liet zien dat zij niet in staat waren onderscheid te maken tussen het geneesmiddel en de placebo (Nuijten e.a. 2016).

Juist in dit onderzoeksveld is verder onderzoek vanuit een open en kritische wetenschappelijke blik naar mogelijke placebo-effecten echter cruciaal. In ons eigen onderzoek hebben we bijvoorbeeld, om informatiebias zo veel

mogelijk te voorkomen, in 2017 een dubbelblinde gecontroleerde studie opgezet met lage doseringen orale esketamine en minimale psychedelische effecten. Inschattingen van deelnemers over hun behandelconditie worden meegenomen bij het analyseren van de data (Smith-Apelboom e.a. 2019).

Onderzoek naar de werkzame bestanddelen van 'drug, set en setting' zoals dat inmiddels in toenemende mate gebeurt in het veld van de psychedelica, zou in bredere zin overigens ook voor de algemene psychiatrie interessant kunnen zijn; namelijk waar het gaat om het optimaliseren van behandeluitkomsten voor patiënten (Hartogsohn 2016).

Onttrekking en verslaving

Anders dan de briefschrijvers lijken te denken, worden psychedelica over het algemeen niet toegepast zoals bijvoorbeeld antidepressiva of antipsychotica; met dagelijkse doseringen gedurende lange tijd waardoor in de neurotransmittersystemen in het brein nieuwe evenwichten ontstaan en bij snelle afbouw acute of langer durende onttrekkingsverschijnselen optreden (zie bijv. Cosci 2020). Het gaat bij de klinische toepassing van psychedelica meestal om één of enkele sessies, waarbij geen gewenning of tolerantie ontstaat en het dus ook niet zinvol is om te spreken van onttrekking.

Bij recreatief ketaminegebruik ligt dat uiteraard anders. Daar worden wel degelijk tolerantie, afhankelijkheid en onttrekkingsverschijnselen gezien, met soms ernstige gevolgen voor mensen die steeds hogere doseringen gaan gebruiken (Jansen 2001; Bokor 2014). Bij de behandeling van depressie wordt ketamine echter in veel lagere doseringen gebruikt dan door recreatieve gebruikers of verslaafden, in een frequentie van één- of tweemaal per week. Bovendien hebben ketamine en haar metabolieten een halfwaardetijd van slechts enkele uren. Dat betekent dat patiënten met een depressie op maximaal twee dagen per week gedurende een aantal uren de farmacologische effecten van ketamine ondervinden. Bij eventuele afbouw wordt de frequentie van de ketaminegiftens ook nog eens stapsgewijs verlaagd. Hierdoor worden dan ook geen onttrekkingsreacties geconstateerd, zoals bedoeld door de briefschrijvers in hun bekende pleidooi voor tapering van medicatie (Groot & van Os 2019).

Van de klassieke psychedelica (o.a. lsd en psilocybine) is verder nooit enige verslavende werking gezien en ook voor een eventueel verslavingspotentieel van MDMA is nagenoeg geen aanwijzing (van Amsterdam & van den Brink e.a. 2020). Het risico op afhankelijkheid wordt echter toch door ons genoemd en meegenomen in studies, en het is een van de aspecten die ook naar onze mening nader onderzoek en zorgvuldige monitoring verdienen (van den

Brink e.a. 2020; Smith-Apeldoorn e.a. 2019, 2020).

Los hiervan is het goed voorstelbaar dat patiënten die zijn hersteld van een langdurige depressie heftig kunnen reageren op een terugval. Dit verdient nadrukkelijk aandacht in de behandeling, onder meer vanwege het risico op een toename van suïcidaliteit. En uiteraard moeten bij eventuele geslaagde suïcides alle mogelijke oorzaken, en mogelijke trends daarin, de revue passeren (Schatzberg 2019). De FDA heeft bij de beoordeling van intranasale ketamine echter geen reden gezien om speciale aandacht te besteden aan suïcidaliteit in het postmarketingtraject (in tegenstelling tot cognitieve stoornissen, blaasontsteking en hyperthyreoïdie). Desondanks zijn wij (nog steeds) van mening dat waakzaamheid geboden is, in het bijzonder in deze populatie met een hoog suïciderisico.

Commercie

Voor esketamine geldt dat het merendeel van het onderzoek naar de intranasale variant gefinancierd is door een farmaceutisch bedrijf met evidente commerciële belangen. Om te stellen dat dit onderzoek daarmee niet thuis hoort binnen de wetenschap, vormt een bias op zich en zou de geneeskunde terugwerpen naar vooroorlogse tijden. Bovendien wordt esketamine ook in andere toedieningsvormen onderzocht; intraveneus, subcutaan en oraal. Dit onderzoek wordt veelal niet gesponsord door de industrie en wordt uitgevoerd door academische onderzoeksgroepen. Dit wordt door ons beschreven, maar door de brieverschrijvers niet genoemd. Hetzelfde geldt ook voor de toepassing van andere psychedelica: veel van het huidige onderzoek wordt uitgevoerd binnen een academische setting en zonder commerciële belangen.

Dat neemt niet weg dat ook wij bezorgd zijn over het spanningsveld tussen commerciële motieven, zorgvuldig onderzoek en implementatie binnen de zorg, juist op een moment dat er nog veel onbeantwoorde vragen zijn. Op dit moment wordt orale esketamine, een generiek en goedkoop product dat al heel lang beschikbaar is als geregistreerd medicijn, door ons toegepast in het kader van 'compassionate use' bij een kleine groep patiënten met een depressieve stoornis bij wie alle behandelingen tot nu toe faalden. We doen dit met een beperkt aantal instellingen die middels strikte monitoring informatie verzamelen over de verschillende effecten op de korte en iets langere termijn (Smith-Apeldoorn e.a. 2020). In de tussentijd bereiden we een landelijk onderzoek voor naar de effectiviteit van orale esketamine in vergelijking met elektroconvulsie therapie; voorwaar een serieuze testcase voor een nieuw antidepressivum (Zorginstituut Nederland 2020).

AUTEURS

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

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

JOOST J. BREEKSEMA, filosoof, promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen en afd. Psychiatrie, LUMC, Leiden.

ERIC VERMETTEN, psychiater en bijzonder hoogleraar Psychotraumatologie, ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Oegstgeest; LUMC, Leiden.

RIEN VAN, psychiater, opleider psychiatrie, Arkin, directeur behandelzaken NPI, en hoofdredacteur *Tijdschrift voor Psychiatrie*.

WIM VAN DEN BRINK, arts-epidemioloog, em. hoogleraar Verslavingszorg, Amsterdam Universitair Medische Centra (A-UMC), locatie AMC, Amsterdam.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof.dr. R.A. Schoevers.

E-mail: r.a.schoevers@umcg.nl

Suggestie van salamitactieken

Door te verwijzen naar salamitactieken suggereren Van Os en Groot dat we als auteurs de beschikbare informatie bewust over meerdere artikelen zouden hebben verspreid om het veld daarmee een bepaalde kant op te sturen. Daarbij zouden we en passant eraan meewerken om de diagnostische indicaties voor toepassing van psychedelica uit te breiden.

In onze optiek sluit de mogelijke werkzaamheid van psychedelica bij patiënten met verschillende psychiatrische diagnoses, net als overigens veel andere psychiatrische behandelingen, juist aan bij vragen naar een gemeenschappelijk onderliggende psychiatrische problematiek (Brainstorm Consortium 2018) en naar breder toepasbare werkingsmechanismen (Van Elk 2020), iets wat ook naar voren komt uit kwalitatief onderzoek naar patiëntervaringen met psychedelica (Breeksema e.a. 2020).

Het verbaast ons dat de mogelijkheid van transdiagnostische toepassingen juist door deze brieverschrijvers als iets negatiefs wordt gezien. Van Os e.a. (2019) trekken zelf herhaaldelijk het nut van diagnostische categorieën in twijfel, en benadrukken het belang van rituelen, de therapeutische relatie, en de rol van existentialistische vraagstukken in de behandeling van mensen met psychische kwetsbaarheden. Moet dit anders worden gezien op het moment dat er een geneesmiddel aan te pas komt?

Bedoelingen

Hiermee komen we uit bij het meest tendentieuze deel van de kritiek van Van Os en Groot, die ons als onderzoekers en initiatiefnemers van het themanummer kenschetsen als 'believers'. Echter, we worden als gastredactie van het themanummer gedreven door de behoefte om onze collega's zorgvuldig en kritisch te informeren over een ontwikkeling die potentieel belangrijk kan zijn voor de psychiatrie. Daarbij gaat het ons ook om het perspectief van patiënten die, vaak samen met hun naasten, langdurig en ernstig lijden doordat zij onvoldoende baat hebben gehad bij bestaande behandelingen.

De psychiatrie kampt helaas al decennia met beperkte behandelresultaten, en net als andere medisch specialismen heeft ze daarom naar onze overtuiging de opdracht actief op zoek te gaan naar opties voor verbetering. Of de toepassing van psychedelica daartoe behoort, zal nog moeten blijken. De huidige stand van zaken, zoals in het themanummer zichtbaar is gemaakt, rechtvaardigt echter geprogrammeerd klinisch onderzoek in academische en gecertificeerde centra.

Dat geldt volgens ons ook voor het op evenwichtige wijze informeren van collega-psychiaters over de resultaten en de beperkingen van dit zich snel ontwikkelende onderzoeksveld. Kritische reflectie is daarbij van groot belang, verdachtmakingen hebben echter geen toegevoegde waarde.

LITERATUUR

- Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Walters RK, Bras J, Duncan L, e.a. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360.
- Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. *J Pharm Pract* 2014; 27: 582-6.
- Breeksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, Vermetten E, Schoevers A. Psychedelic treatments for psychiatric disorders: a systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS Drugs* 2020; 34: 925-46.
- Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. *Psychother Psychosom* 2020; 89: 283-306.
- Grabski M, Borissova A, Marsh B, Morgan CJA, Curran HV. Ketamine as a mental health treatment: Are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behav Brain Res* 2020; 392: 112629.
- Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320932452.

- Hartogsohn I. Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1259-67.
- Jansen KLR, Darracot-Cankovic R (2001) The Nonmedical Use of Ketamine, Part Two: A Review of Problem Use and Dependence. *J Psychoactive Drugs* 2001; 33: 151-8.
- Nelson JC, Zhang Q, Deberdt W, Marangell LB, Karamustafalioglu O, Lipkovich IA. Predictors of remission with placebo using an integrated study database from patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 325-34.
- Nuijten M, Blanken P, van de Wetering B, Nuijten B, van den Brink W, Hendriks VM. Sustained-release dexamfetamine in the treatment of chronic cocaine-dependent patients on heroin-assisted treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2226-34.
- Olson JA, Suissa-Rocheleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissière SPL. Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237: 1371-82.
- Schatzberg AF. Some comments on psychedelic research. *Am J Psychiatry*. 2020; 177: 368-9.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, van Asselt ADI, Touw DJ, Aan Het Rot M, e.a. Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 375.
- Zorginstituut NL: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/psychische-aandoeningen/veelbelovende-zorg-orale-esketamine-bij-patienten-met-ernstige-depressie>