

Effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen: inleiding

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



In een serie van vijf reviews behandelen we de effectiviteit van psychedelica bij de meest voorkomende psychiatrische aandoeningen. In deze inleiding geven we een korte beschrijving van de plaats van psychedelica in de geschiedenis van de ontwikkeling van psychofarmaca. In de discussie komen de belangrijkste overkoepelende vragen aan de orde die gelden bij de huidige stand van zaken.

Psychofarmaca en psychedelica in de 20e eeuw

De geschiedenis van de stoornisgerichte farmacologische behandeling van patiënten met een psychiatrische aandoening is nog relatief jong: in 1947 werd disulfiram (Antabus) geïntroduceerd voor de behandeling van alcoholisme (Hald e.a. 1948); in 1952 kwam het eerste antipsychoticum (chloorpromazine; Largactil) op de markt (López-Muñoz e.a. 2005); en in 1957 kwam het eerste (tricyclische) antidepressivum (imipramine; Tofranil) beschikbaar (Kuhn 1958). In 1960 werd het eerste benzodiazepine (chloordiazepoxide; Librium) geïntroduceerd als sedativum voor de behandeling van angst- en slaapstoornissen; dit werd al snel de vervanger van de reeds langer bestaande barbituraten (Sternbach 1979).

In diezelfde periode werden ook de eerste klinische studies met psychedelica (vooral lysergeenzuurdi-ethylamide; lsd) uitgevoerd bij patiënten met een verslaving, psychose, depressie, angst of een dwangstoornis (Rucker e.a. 2018). Lsd werd voor het eerst gesynthetiseerd in 1938. Vijf jaar later ontdekte de Zwitserse scheikundige Albert Hofmann bij toeval de psychoactieve werking van dit middel. Hofmann was geraakt door de intensiteit van de effecten bij minuscule doses (lsd is werkzaam in doseringen van microgrammen), maar zag niet direct een klinische toepassing.

Daarop besloot de firma Sandoz het middel gratis te verstrekken aan psychiaters en onderzoekers. Uit dit vroege onderzoek bleek dat lsd, in de relatief kille klinische settingen van destijds, symptomen opriep die veel gelijkenis vertoonden met psychotische bewustzijnstoestanden

(Larsen e.a. 2016); men noemde lsd daarom een psychotomimeticum.

In 1953 werd serotonine in menselijke hersenen gevonden en een jaar later ontdekten Woolley en Shaw (1954) de structurele gelijkenissen tussen lsd en serotonine. Deze ontdekking leidde tot de hypothese dat de effecten van lsd te maken hadden met activatie van de serotoninereceptoren in de hersenen (Nichols 2016).

Vervolgens publiceerde het populaire tijdschrift *Life* in 1957 een invloedrijk verhaal van de Amerikaanse ex-bankier en amateurmycoloog R. Gordon Wasson over de effecten van de Mexicaanse *Psilocybe*-paddenstoel. Hoffman isoleerde hieruit de actieve stoffen psilocybine en psilocine (4-HO-DMT).

Lsd en psilocybine werden in de jaren daarna door een groot deel van het (Amerikaanse) psychiatrische establishment beschouwd als wondermiddelen (Pollan 2018). Ook in Nederland experimenteerden psychiaters in de jaren 60 wel met lsd, maar de Leidse psychiater Jan Bastiaans was de enige die deze behandelingen tot midden jaren 80 voortzette, bij overlevenden van concentratiekampen; destijds werden zij geacht het 'kz-syndroom' te hebben (zie ook Vermetten e.a. 2020). Tussen 1945 en 1978 verschenen vele honderden artikelen waarin de ervaringen met psychedelica bij psychiatrische patiënten met verschillende diagnoses werden beschreven (Garcia-Romeu e.a. 2016; Rucker e.a. 2018).

In de jaren 60 van de vorige eeuw verplaatste de belangstelling zich naar het niet-medisch gebruik van psychedelica door een hele generatie jongeren en werd dit gebruik het middelpunt van een publiek debat. Psychedelica raakten geassocieerd met tegencultuur en politiek activisme in bewegingen voor o.a. vrede en gelijke behandeling voor alle burgers. Prominente gebruikers en wetenschappers, zoals Harvard-psycholoog Timothy Leary, propageerden het gebruik van psychedelica als een belangrijke weg naar zowel persoonlijke groei als maatschappelijke verandering. Hierbij werd het onderscheid tussen klinisch, recrea-

tief en strategisch gebruik van psychedelica steeds vager. Ook de duistere kant van psychedelica - 'bad trips', psychoses, flashbacks en suïcides - werd zichtbaarder. Het kwam daarom nauwelijks als een verrassing dat psychedelica in 1967 werden verboden, en al snel stopte ook het wetenschappelijk onderzoek naar het medisch gebruik van deze middelen (Pollan 2018).

In deze periode was er ook een enorme toename van het onderzoek met psychofarmaca resulterend in een groot aantal antipsychotica, antidepressiva, anxiolytica en middelen om terugval in verslaving te voorkomen. Hoewel het effect van deze middelen ontegenzeggelijk positief is, en de effectiviteit ervan gemiddeld vergelijkbaar is met die van de meest voorgeschreven medicijnen in de somatische geneeskunde (Leucht e.a. 2012; Bijkersma-Pot e.a. 2016), heeft de behandeling met psychofarmaca nog steeds aanzienlijke beperkingen. Veel patiënten hebben suboptimale behandeluitkomsten, er zijn (soms ernstige) bijwerkingen, effecten laten vaak relatief lang op zich wachten, terugval na het staken van de behandeling komt veel voor, middelen hebben slechts effect op een deel van de klachten (o.a. geen effect van antipsychotica op negatieve symptomen) en sommige medicijnen (anxiolytica en stimulantia) kunnen leiden tot afhankelijkheid. Deze beperkingen ondermijnen de therapietrouw bij gebruik, de effectiviteit en de veiligheid van psychofarmaca (Ormel e.a. 2019).

Ten slotte is er de laatste decennia weinig verdere winst geboekt bij de introductie en toepassing van nieuwe psychofarmaca in de klinische praktijk. Daarom is de hernieuwde belangstelling voor psychedelica goed te begrijpen. Deze middelen lijken niet alleen grote effecten te hebben, maar het therapeutische effect treedt ook vaak snel op en houdt lang aan en bijwerkingen lijken gering te zijn. Behandelingen bestaan bijvoorbeeld maar uit één of enkele sessies en daarmee lijkt therapietrouw geen probleem. Bovendien zijn psychedelica (mogelijk met uitzondering van ketamine) niet verslavend.

Soorten psychedelica

In het algemeen wordt op basis van het werkingsmechanisme en de effecten onderscheid gemaakt tussen klassieke en atypische psychedelica.

KLASSIEKE PSYCHEDELICA

Bij klassieke psychedelica gaat het om 5-HT_{2A}-receptoragonisten (o.a. lsd, psilocybine, ayahuasca/DMT, dipropyltryptamine/DPT, mescaline en 2C-B). Bij voldoende hoge doses hebben klassieke psychedelica een 'geestverruimend' effect met veranderingen in bewustzijnstoestanden, denken, voelen en het waarnemen en in veel gevallen ook kosmische en/of mystieke ervaringen. Deze ervaringen samen worden ook wel aangeduid met de term 'trip'.

AUTEURS

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

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

ERIC VERMETTEN, psychiater, hoogleraar vakgroep Psychiatrie Universiteit Leiden (LUMC), Ministerie Defensie, Utrecht en ARQ Nationaal Psychotrauma Centrum, Diemen

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

JOOST BREEKSEMA, filosoof, promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Groningen en afd. Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.

Strijdige 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 27-5-2020.

TITLE IN ENGLISH

Effectivity of psychedelics in the treatment of psychiatric disorders; introduction

ATYPISCHE PSYCHEDELICA

Bij atypische psychedelica gaat het om middelen die ook psychedelische effecten (kunnen) hebben, maar die verschillen in chemische structuur en farmacologie van de klassieke psychedelica.

Het gaat daarbij onder andere om kappa-opioïdreceptorantagonisten, zoals *Salvia divinorum* (waarzeggerssalie) en *Amanita muscaria* (vliegenzwam), die bij voldoende hoge doseringen kunnen leiden tot veranderingen van de waarneming (hallucinaties) en tot veranderingen in de beleving van tijd en ruimte.

Daarnaast zijn er dissociatieve middelen met een antagonistisch effect op de NMDA(glutamaat)-receptor (o.a. ketamine, dextromethorfan (DXM) en lachgas). Bij voldoende

hoge doses vergroten deze laatste middelen het gevoel van ontspanning, euforie, empathie en is er vaak sprake van dissociatie. Daarnaast kunnen ook de typische subjectieve effecten van klassieke psychedelica optreden.

Ibogaine neemt een bijzondere plaats in omdat het zowel een 5-HT_{2A}-receptoragonist als een kappa-opioidreceptorantagonist is en daarnaast ook nog een NMDA-antagonistische werking heeft.

Ten slotte zijn er nog de empathogene of entactogene middelen (o.a. MDMA, ook wel ecstasy) die hun effect voornamelijk sorteren door uitstoot van serotonine.

Voor een uitvoeriger beschrijving van de effecten, bijwerkingen en risico's van het (recreatief) gebruik van deze middelen verwijzen we naar de voorlichting daarover door Jellinek Preventie (<https://www.jellinek.nl/informatie-over-alcohol-drugs>).

Vijf reviews

In dit themanummer staan vijf overzichtsartikelen over de behandeling van bepaalde (groepen) stoornissen met verschillende psychedelica. We bespreken deze artikelen en vatten kort de conclusie van elk artikel samen.

1. Psychedelica bij depressie, angststoornissen en obsessieve-compulsieve stoornis (Breeksema e.a. 2020)

Ook bij deze stoornissen zijn meerdere (soorten) psychedelica onderzocht. Er zijn veel en soms ook omvangrijke studies gedaan naar het behandelings-effect van ketamine met snelle en gunstige effecten op depressie en suïcidaliteit; effecten op langere termijn zijn minder duidelijk. Kwalitatief goed onderzoek naar klassieke psychedelica is nog zeer beperkt, maar ook daar worden langdurige positieve resultaten gerapporteerd, zelfs na een enkele dosis.

2. Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum (Smith-Apeldoorn e.a. 2020)

In dit artikel gaan auteurs meer in detail in op de verschillende toepassingsvormen van ketamine bij depressie, farmacokinetiek en -dynamiek, doseringen, bijwerkingen en risico's. Dat is met name van belang omdat ketamineneusspray sinds 2019 door de FDA en EMA is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een therapieresistente depressie.

3. Psychedelica bij posttraumatische stressstoornis (Vermetten e.a. 2020)

Naast een aantal mooie RCT's met 3,4-methyleendioxy-methamfetamine (MDMA) bespreken de auteurs ook enkele zwakkere studies met ketamine en wijzen op anekdotisch bewijs voor een mogelijk effect van klassieke psychedelica (psilocybine, LSD en ayahuasca). Van belang bij de behandeling van PTSS zijn de therapeutische rationale en de eisen die aan de setting van de behandeling moeten worden gesteld.

4. Psychedelica bij verslaving en psychose (Van den Brink e.a. 2020).

Bij patiënten met een stoornis in middelengebruik is het behandelings-effect van vrijwel alle psychedelica onderzocht, meestal in meerdere studies, maar de studies zijn bijna altijd van beperkte methodologische kwaliteit. Vrijwel altijd werd een snel optredend en langdurig gunstig effect gezien op motivatie, hunkering, gebruik en/of abstinentie. Er wordt gewaarschuwd voor (potentieel ernstige) hartritme stoornissen bij het gebruik van ibogaine en een beperkt risico op verslaving bij ketamine.

In enkele kleine pilotstudies naar het effect van ketamine bij patiënten met een psychose die gestabiliseerd zijn op een antipsychoticum vond men aanwijzingen voor een mogelijke vermindering van de ernst van negatieve symptomen.

5. Psychedelica bij existentieel lijden bij patiënten met een levensbedreigende ziekte (Schimmel e.a. 2010)

Veel patiënten met existentieel lijden in het kader van een levensbedreigende ziekte (vaak terminale kanker) hebben ook een aanpassingsstoornis, depressie of gegeneraliseerde angststoornis. Kleinschalige pilotstudies bij deze groep patiënten suggereren dat klassieke psychedelica in combinatie met psychotherapeutische sessies veilig zijn en leiden tot verbeteringen in het psychische en spirituele welzijn, de kwaliteit van leven en de acceptatie van de naderende dood.

Discussie

We moeten deze literatuuroverzichten zien tegen de achtergrond van de lange geschiedenis die psychedelica hebben in het kader van religieuze rituelen en oude geneeskundige tradities (zie ook Pollan 2018; Hanegraaff 2020; Van der Braak 2020). Opvallend is daarbij dat (vrijwel) alle psychedelica, hoe verschillend in termen van oorsprong, receptorbindingsprofiel en subjectieve effecten dan ook, heel vergelijkbare gunstige effecten lijken te hebben op een breed scala aan psychiatrische klachten (Van Elk 2020; dit themanummer).

KUNNEN WE PSYCHEDELICA REGULIER TOEPASSEN?

Wellicht zou bij de lezer van de reviews het idee kunnen postvatten dat toepassing van psychedelica als standaardbehandeling aanstaande is. Zo ver zijn we echter zeker niet. Met uitzondering van ketamine bij therapieresistente depressies is het nog veel te vroeg voor reguliere inzet van psychedelica. Meer en methodologisch veel beter onderzoek is nodig met grotere patiëntengroepen, eenduidige diagnostiek, zo veel mogelijk dubbelblinde en gerandomiseerde trials en ten slotte naturalistische studies naar de langetermijneffecten.

TABEL 1 Soorten psychedelica

Eigenschap	Klassieke psychedelica	Atypische psychedelica Hallucinerend	Dissociatief	Entactogeen	Overig
Mechanisme	5-HT _{2A} -agonist	* κ-opioïdantagonist	* NMDA-antagonist	* serotonine-uitstoot	* 5-HT _{2A} -agonist * κ-opioïdantagonist * NMDA-antagonist
Voorbeelden	* Lsd * psilocybine, * ayahuasca/DMT * dipropyltryptamine * peyote/mescaline, * 2C-B	* <i>Salvia divinorum</i> (waarzeggerssalie) * <i>Amanita muscaria</i> (vliegenschwam)	* ketamine * dextro-methorfan * lachgas	* MDMA (ecstasy) * MDA * MDEA	* Ibogaïne
Effecten	* geestverruimend ('trip') * mystieke ervaring * kosmische ervaring * synesthesie	* hallucinaties * tijd/ruimte-verandering * dissociatie * 'uit je lichaam treden' * 'lachkick' * 'brabbeltaal'	* ontspanning * euforie * empathie * dissociatie * 'uit lichaam treden'	* energiek, fit en alert * euforie, vrolijk * waarneming intenser * open, contact-behoefte * verwardheid, angst * (hallucinaties)	* waarneming intenser * tijd/ruimte-verandering * mystieke ervaring
Risico's	* psychose (indien kwetsbaar) * persistente perceptiestoornis (HPPD)	* bewegen met risico's (vallen) * psychose (indien kwetsbaar) * HPPD	* verslaving * blaasproblemen * HPPD	* oververhitting * watervergiftiging * leverschade * serotonine-syndroom * HPPD	* hartritme-stoornissen (QT-verlenging: torsades de pointes) * psychose (indien kwetsbaar) * HPPD

W. VAN DEN BRINK, R.A. SCHOEVERS, E. VERMETTEN, E.A.

Door het grotendeels ontbreken van placebocontroleerde gerandomiseerde studies is het voorsnog onzeker in hoeverre psychedelische effecten werkelijk gaan bijdragen aan de effectiviteit van de behandeling. Voorts is te weinig bekend over de optimale doseringen voor het bereiken van gewenste effecten. Ook willen we wijzen op het risico van publicatiebias. Veel van de studies zijn uitgevoerd door een relatief kleine enthousiaste groep onderzoekers. De overzichtartikelen zijn voorsnog te beperkt en te heterogeen om voor eventuele publicatiebias te kunnen corrigeren. Tot slot zal het voor een brede toepassing nodig zijn opleidingstrajecten te ontwikkelen voor behandelaars en is er grote behoefte aan een goede beschrijving van aansluitende psychotherapeutische begeleiding.

BIJWERKINGEN VAN PSYCHEDELICA

In de overzichtartikelen besteden we slechts in beperkte mate aandacht aan de bijwerkingen en mogelijke gevaren van het gebruik van psychedelica. Mogelijk is dat een indicatie dat deze erg meevallen, wellicht mede omdat de behandelingen in het algemeen slechts van (zeer) korte duur zijn. Een uitzondering is wellicht het ontstaan van langdurige of zelfs blijvende visuele (o.a. ruis, vlekjes, halo's en flitsen) en/of auditieve klachten (oorsuizen en overgevoeligheid) na het gebruik van psychedelica, de persistente perceptiestoornis door een hallucinogeen (HPPD), waarvan de frequentie overigens onbekend is (Hanck & Schellekens 2013). Sommige patiënten rapporteren psychologisch en emotioneel imposante effecten zoals angst voor controleverlies,

achterdocht of paniek. Binnen een comfortabele setting en onder begeleiding van ervaren therapeuten persisteren deze negatieve ervaringen echter meestal niet. Bovendien zien patiënten ze achteraf geregeld als therapeutisch nuttig en verrijkend (Barrett & Griffiths 2018).

Het is natuurlijk de vraag wat er zal gebeuren bij toepassing op grotere schaal. Zeker voor het inventariseren van bijwerkingen is de omvang van de meeste studies veel te klein. Hierdoor is er niet altijd een betrouwbaar beeld van incidentie en ernst. Dat is op zich al een reden voor de nodige voorzichtigheid.

LITERATUUR

- Barrett FS, Griffiths RR. Classic hallucinogens and mystical experiences: phenomenology and neural correlates. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 36: 393-430.
- Bijkersma-Pot LM, Cuijpers P, Beekman AT, Schoevers RA. Vergelijking van effectiviteit van psychiatrische behandelingen met die van somatische behandelingen. *Tijdschr Psychiatr* 2016; 58: 751-8.
- Breeksema JJ, van den Brink W, Veraart J, Smith-Apeldoorn S, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 618-28.
- Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol* 2016; 24: 229-68.
- Hald J, Jacobsen E, Larsen V. The sensitizing effect of tetraethylthiuram-disulphide (Antabuse) to ethylalcohol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1948; 4: 285-96.
- Hanck L, Schellekens AFA. Persistierende waarnemingsstoornissen na het gebruik van ecstasy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013; 157: A5649.
- Hanegraaff W. Psychedelica in de westerse cultuur: onnodige psychiatrisering van visionaire ervaringen. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 713-20.
- 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 Neuropsychopharmacology* 2020; 23: 385-40.
- Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958; 115: 459-64.
- Larsen JK. Neurotoxicity and LSD treatment: a follow-up study of 151 patients in Denmark. *Hist Psychiatry* 2016; 27: 172-89.
- Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 97-106.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 113-35.
- Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264-355.
- Ormel J, Kessler RC, Schoevers R. Depression: more treatment but no drop in prevalence: how effective is treatment? And can we do better? *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 348-54.
- Pollan M. *Verruim je geest*. Amsterdam: Arbeiderspers; 2020.
- Rucker JH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018; 142: 200-18.
- 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.
- 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.
- Sternbach LH. The benzodiazepine story. *J Med Chem* 1979; 22: 1-7.
- van den Brink W, Breeksema JJ, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 650-8.
- Van der Braak A. De drie gedaanten van Dionysus: recreatief, medisch en religieus gebruik van ayahuasca. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 721-5.
- van Elk M. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van de psychedelische ervaring. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 677-83
- 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.
- Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci* 1954; 40: 228-31.

Conclusie

Met toekomstige studies zullen we de vraag moeten beantwoorden of en zo ja welke plek de verschillende psychedelica gaan krijgen in richtlijnen en protocollen. Dat neemt niet weg dat de nu reeds bestaande kennis veelbelovend is. Mede gezien de stagnatie in de voortgang van de ontwikkeling van reguliere psychofarmaca presenteren we daarom graag deze verkenning van de stand van zaken wat betreft de inzet van psychedelica bij de behandeling van patiënten met een psychiatrische stoornis.