

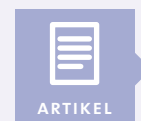
Psychedelica bij existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte

N. SCHIMMEL¹, J.J. BREEKSEMA², J. VERAART, W. VAN DEN BRINK, R.A. SCHOEVERS

- ACHTERGROND** Existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte gaat vaak gepaard met (symptomen van) angst en depressie. Psychotherapeutische interventies lijken effectief, maar het effect is van korte duur. Er zijn geen bewezen effectieve farmacologische interventies.
- DOEL** Het bieden van een literatuuroverzicht over de behandeling van existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte met psychedelica.
- METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed/Medline aangevuld met kruisreferenties.
- RESULTATEN** Er zijn 14 klinische onderzoeken uitgevoerd, waarvan 6 met klassieke psychedelica tussen 1960 en 1980 en 8 met klassieke psychedelica en ketamine na 2000. Resultaten van de vroege pre-poststudies zijn veelbelovend, maar deze studies zijn beperkt qua methodologie. Recente klinische studies met lsd, psilocybine en ketamine zijn ook bemoedigend, maar beperkt qua onderzoeksdesign en generaliseerbaarheid. Positieve effecten worden gevonden op existentieel en spiritueel welzijn, levenskwaliteit, acceptatie en (symptomen van) angst en depressie. Bij de behandeling met klassieke psychedelica correleren mystieke ervaringen tijdens de psychedelische sessie met gunstige uitkomsten. Er worden weinig bijwerkingen gerapporteerd.
- CONCLUSIE** Behandeling van existentieel lijden met klassieke psychedelica of ketamine bij patiënten met een terminale ziekte lijkt veelbelovend. Grotere klinische studies in meer diverse patiëntpopulaties en met minder methodologische beperkingen zijn nodig om conclusies te trekken over de werkzaamheid en generaliseerbaarheid van de resultaten.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 659-668

TREFWOORDEN angst, depressie, DPT, existentieel lijden, kanker, ketamine, levensbedreigende ziekte, lsd, psilocybine, psychedelica



659

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE | JAARGANG 62 | AUGUSTUS 2020

Geconfronteerd worden met een levensbedreigende ziekte heeft ingrijpende gevolgen voor iemands fysieke, emotionele, sociale en spirituele welzijn (LeMay & Wilson 2008). Bij sommige mensen leidt deze confrontatie met de eindigheid van het bestaan tot verhoogd zelfbewustzijn, psychologische groei en verdieping van bestaande relaties (Carpenter e.a. 1999). Bij anderen leidt deze echter tot onzekerheid en twijfel over de betekenis van het leven, hetgeen kan resulteren in demoralisatie en wanhoop (Kissane e.a. 2001).

Dit wordt ook wel existentieel lijden genoemd: een stressorgeïnduceerde psychologische staat die wordt

gekenmerkt door hopeloosheid; verlies van zingeving, waardigheid en de wil om te leven; suïcidegedachten of -pogingen; verhoogde pijnperceptie; het gevoel anderen tot last te zijn; de wens om vervroegd te sterven of angst voor de dood (Boston e.a. 2011; Vehling & Kissane 2018). Existentieel lijden gaat vaak gepaard met angst, depressie, een lagere levenskwaliteit en verminderd spiritueel en existentieel welzijn (Sinclair e.a. 2006; Wilson e.a. 2007, 2016; Mitchell e.a. 2011; Watts e.a. 2014, 2015). Existentieel lijden beperkt de mogelijkheden voor een waardevolle laatste levensfase.

Existentieel lijden

De prevalentie van existentieel lijden varieert van 3 tot 29% onder patiënten met terminale kanker en verschilt per (type) onderzoek, gebruikte meetinstrumenten en (fase van de) ziekte (Pelletier e.a. 2002; Faye e.a. 2006; Wilson 2007; LeMay & Wilson 2008). Hoewel de symptomen van existentieel lijden overlappen met die van angst-, depressie- en aanpassingsstoornissen is deze relatie nog onvoldoende onderzocht (Nierop-van Baalen e.a. 2018; Bibovski e.a. 2020). Mogelijk ontwikkelen psychiatrische stoornissen zich bij patiënten met een terminale ziekte als gevolg van onbehandeld existentieel lijden. Omgekeerd is het ook mogelijk dat psychiatrische stoornissen bijdragen aan existentieel leed.

De prevalentie van psychiatrische symptomen/stoornissen bij patiënten met kanker wordt geschat op 6-19% voor aanpassingsstoornissen (Mitchell e.a. 2011; Singer e.a. 2014; Hernandez Blazquez e.a. 2016), 14-21% voor angststoornissen (Wilson e.a. 2007), 15% voor ernstige depressie en 20-25% voor dysthymie en lichte depressie (Mitchell 2011).

Een crossectionele studie onder patiënten met kanker (n = 377) vond dat 12% een serieuze doodswens had. Van die 12% voldeed 52% aan de criteria voor een angststoornis of depressie (Wilson e.a. 2016). Suïcide komt onder patiënten met gevorderde kanker tweemaal zo vaak voor als in de algemene populatie (Chochinov e.a. 1998). Angst en depressie vergroten de kans op demoralisatie bij patiënten met kanker (Robinson e.a. 2015; Rabow & Knish 2015).

Spiritueel en existentieel welzijn

In de palliatieve zorg wordt steeds meer nadruk gelegd op het spirituele en existentiële aspect van welzijn. Spiritueel welzijn gaat over het ervaren van verbondenheid en zingeving. Existentieel welzijn, een deels overlappend concept, gaat over het ervaren van identiteit, autonomie en zingeving (Jafari e.a. 2010). Beide zijn belangrijke determinanten van kwaliteit van leven (Sinclair e.a. 2006), helpen patiënten beter om te gaan met fysieke klachten en beperkingen (Brady e.a. 1999) en fungeren mogelijk als buffer tegen het ontstaan van depressie en hopeloosheid (Grob e.a. 2013). Recent ontwikkelde psychotherapieën voor de behandeling van existentieel lijden bij patiënten met terminale kanker benadrukken het belang van zingeving en waardigheid. Deze vormen van psychotherapie lijken een positief effect te hebben op existentieel welzijn, hoop en zelfredzaamheid, maar het effect is tijdelijk (Bauereiß e.a. 2018). Er zijn geen farmacologische interventies voor existentieel lijden (Bogenschutz & Ross 2018). Wel bestaat een duidelijke behoefte aan effectieve (langere-termijn)behandeling voor existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte (Rosenbaum 2019).

AUTEURS

NINA SCHIMMEL*, psycholoog, onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

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

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

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

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

*Beide auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan de totstandkoming van dit manuscript en zijn gedeeld eerste auteur.

CORRESPONDENTIEADRES

N. Schimmel, UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.
E-mail: n.schimmel@umcg.nl

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

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 25-6-2020.

Verlichten existentieel lijden met psychedelica

Het idee om existentieel lijden rond het levenseinde te verlichten met psychedelica ontstond bij de Britse schrijver Aldous Huxley. Hij kreeg op eigen verzoek lysergeenzuurdi-ethylamide (lsd) toegediend op zijn sterfbed in 1963. Een jaar later werd door Kast en Collins (1964) in een pre-poststudie voor het eerst lsd toegediend aan patiënten met een terminale ziekte. In de daaropvolgende jaren werden verschillende soortgelijke studies uitgevoerd. Ondanks veelbelovende resultaten werd deze onderzoekreeks onderbroken tijdens het wereldwijde psychedelica-verbod (Grob e.a. 2013; Pollan 2018). Recent is het onderzoek hervat, waarbij naast klassieke psychedelica ook ketamine als atypisch psychedelicum wordt onderzocht.

METHODE

PubMed/Medline werd geraadpleegd voor overzichtsartikelen over psychedelica, existentieel lijden, depressie en angststoornissen bij patiënten met een terminale ziekte. Kruisreferenties werden gebruikt om een zo volledig mogelijk overzicht te krijgen. We vonden drie overzichtsartikelen over psychedelica (lsd, psilocybine, dipropyltryptamine (DPT) en ketamine) bij de behandeling van patiënten met (symptomen van) angst-, depressieve of aanpassingsstoornissen gerelateerd aan een terminale ziekte (Reiche e.a. 2018; Ross 2018; Goldman e.a. 2019).

RESULTATEN

Twee grotendeels overlappende overzichtsartikelen (Reiche e.a. 2018; Ross 2018) beschrijven in totaal tien klinische studies met klassieke psychedelica voor de behandeling van terminaal zieke patiënten (veelal kanker) met daaraan gerelateerd existentieel lijden, een depressie, een angststoornis en/of een aanpassingsstoornis: zes pre-poststudies (Kast & Collins 1964; Kast 1966, 1967; Pahnke e.a. 1969; Grof e.a. 1973; Richard e.a. 1980) en vier placebogecontroleerde en gerandomiseerde cross-overstudies (Grob e.a. 2011; Gasser e.a. 2014; Griffiths e.a. 2016; Ross e.a. 2016). Het overzicht van Goldman e.a. (2019) beschrijft vier klinische studies en zeven gevalsstudies over ketamine bij palliatieve patiënten voor behandeling van angst, depressie, pijn en suïcidaliteit. In **TABEL 1** staat een overzicht van de studies en resultaten.

Pre-poststudies 1964-1980

Het eerste onderzoek naar lsd bij ernstig zieke patiënten werd, zoals vermeld, uitgevoerd in 1964 (Kast & Collins) en was primair gericht op analgesie. Lsd bleek een verlichting van pijn te genereren die trager optrad dan bij de opioïden pethidine en hydromorfon, maar langer aanhield (tot drie weken). Na lsd-behandeling hadden patiënten opener en positievere attitudes tegenover hun ziekte.

Het tweede onderzoek van Kast (1966) bij patiënten met terminale kanker meldde dat 89% van de deelnemers 'waardevolle inzichten' had opgedaan.

In het derde onderzoek van Kast (1967) werd meer aandacht besteed aan voorbereiding van patiënten op de sessies en de therapeutische relatie tussen patiënt en therapeut. Patiënten ervoeren na de behandeling minder pijn, een verbeterde stemming en een positievere houding tegenover het leven. Daarbij maakten zij zich minder zorgen over hun ziekte en de dood. Vermeld werd ook dat patiënten soms 'mystieke ervaringen' hadden gehad (Kast 1966, 1967). De uitkomstmaten waren echter niet duidelijk omschreven.

In de hieropvolgende onderzoeken werd steeds meer aandacht besteed aan de behandelsetting, het therapeutisch

kader en de rol van een 'mystieke' of 'piekervaring' (Ross 2018). In twee studies kregen patiënten een hoge dosering lsd (Pahnke e.a. 1969; Grof e.a. 1973) en in de derde studie het kortwerkende psychedelicum DPT (Richards e.a. 1980). In alle studies werden aanzienlijke verbeteringen gezien in angst, depressie en sociale isolatie. De gunstige klinische uitkomsten waren in twee studies gecorreleerd met mystieke of piekervaringen (Pahnke e.a. 1969; Richards e.a. 1977). Sommige patiënten ervoeren tijdens de sessie bijwerkingen als misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremoren en ademhalingsproblemen. Vooral de bijna twaalf uur durende lsd-sessies werden als zeer vermoeiend ervaren (Grof e.a. 1973).

RCT's met klassieke psychedelica, 2011-2016

De eerste studie na 1980 naar psychedelica bij een levensbedreigende ziekte werd uitgevoerd bij patiënten met gevorderde kanker en existentieel lijden (Grob e.a. 2011). De patiënten hadden een gegeneraliseerde angststoornis (GAS), een kankergerelateerde angststoornis, of een aanpassingsstoornis met angst. Gerandomiseerd in twee groepen kregen zij ofwel eerst een middelhoge dosis psilocybine of eerst niacine (vitamine B₃; actief placebo). Na twee weken vond de cross-over plaats.

Twee weken na de eerste toediening rapporteerde de psilocybine-eerst-groep (n=6) een grotere, niet-significante, vermindering van depressie- en angstsymptomen dan de placebogroep (n = 6). Na drie maanden waren angstsymptomen voor beide groepen significant verminderd ten opzichte van baseline en na zes maanden gold dit ook voor depressieve symptomen. Deelnemers rapporteerden verbeterde sociale interacties, nieuwe inzichten over de invloed van hun ziekte op hun leven en een positievere houding ten aanzien van hun beperkte levensverwachting. Er werd geen verminderde pijnperceptie of verminderde behoefte aan pijnmedicatie gevonden.

In een andere pilotstudie onderzochten Gasser e.a. (2014) de veiligheid en effectiviteit van psychotherapie gecombineerd met lsd in een hoge (n = 8) versus lage (n = 3) dosering als actief placebo. Het ging om patiënten die als gevolg van hun ziekte angst ervoeren. Na twee maanden had de hogedosisgroep een significant grotere daling van angstsymptomen dan de lagedosisgroep (waar de angstsymptomen stegen). Hierna vond de cross-over plaats. Bij de follow-up na twaalf maanden rapporteerden beide groepen een daling van angstsymptomen. In een semigestructureerd interview dat tijdens de follow-up werd afgenomen bij negen deelnemers, gaven allen aan dat zij profijt hadden gehad van de behandeling (Gasser e.a. 2015). Zij voelden zich meer ontspannen en geduldig. Zeven deelnemers waren minder angstig (voor de dood) en zes ervoeren een verbeterde levenskwaliteit. Soms werden tijdens de sessie

TABEL 1 Overzicht van klinische studies naar het effect van psychedelica bij patiënten met existentieel lijden (EL)

Psychedelicum; 1 ^{ste} auteur jaar	Behandeling gericht op	Ziekte/aandoening	Opzet	N	Middel, dosering (placebo) en toedieningswijze	Aantal doseringen
Psilocybine						
Grob 2011	EL	Kanker	RCT	12	Psilocybine 0,2 mg/kg (versus 250 mg niacine), oraal	1
Griffiths 2016	EL	Kanker	Cross-over-RCT	56	Psilocybine 0,31-0,43 mg/kg (versus 1-3 mg/70 kg psilocybine), oraal	2 (cross-over na 5 weken)
Ross 2016	EL	Kanker	Cross-over-RCT	29	Psilocybine 0,3 mg/kg (versus 250 mg niacine), oraal	2 (cross-over na 7 weken)
Lsd						
Kast 1964	Pijn	Voornamelijk kanker	Pre-post	50	Opioïden (2 mg hydromorfon en 100 mg pethidine) vergeleken met p.o. 100 µg Lsd (toegediend bij non-respons op opioïden), oraal	1
Kast 1966	Pijn	Kanker	Pre-post	80	Lsd 100 µg, oraal	1
Kast 1967	Pijn	Preterminale kanker	Pre-post	128	Lsd 100 µg, oraal	1
Pahnke 1969	Depressie	Terminale kanker	Open label, pre-post	22	Lsd 200-300 µg, oraal	1-2
Grof 1973	Pijn en EL	Terminale kanker	Open label, pre-post	31	Lsd 200-500 µg, oraal	1
Gasser 2014	Angst	Gevorderde kanker (n = 8), Parkinson (n = 1), coeliakie (n = 1), en Bechterew (n = 1)	Cross-over-RCT	11	Lsd 200 µg (versus 20 µg Lsd), oraal	2

Therapie	Resultaten
IPT	Na 1 en 3 maanden: ↓ angst (STAI; $p = 0,03$) Na 6 maanden: ↓ depressie (BDI; $p = 0,03$)
IPT	Na 5 weken: ↓ angst (92%); ↓ depressie (76%); ↑ stemming; ↑ levenskwaliteit; ↓ angst voor de dood.
IPT	Na 7 weken: ↓ angst (58%) ↓ depressie (83%) ↑ levenskwaliteit
-	↓ pijn (na 3 uur) ↑ stemming ↓ angst voor de dood
-	Na 2 weken: ↓ pijn ↓ depressie ↑ stemming
IPT	Acuut: ↑ stemming ↑ slaap ↓ zorgen om ziekte en de dood Na 3 weken: ↓ pijn
Psychedelic peak therapy	Na lsd: ↓ angst; ↓ depressie; ↓ angst voor de dood; ↑ ontspanning; ↑ interpersoonlijke relaties
IPT	↓ angst ($p < 0,001$; ↓ depressie ($p < 0,001$)
IPT	Na 2 maanden: ↓ angst (STAI-T; $p = 0,033$; STAI-S; $p = 0,021$). Na 12 maanden: ↓ angst ↓ depressie

intense emoties ervaren, die later als ‘doorbraak’ werden gezien.

De recentste onderzoeken richtten zich op angst en depressie bij patiënten met levensbedreigende kanker en vergeleken de effecten van gemiddeld tot hoge doseringen psilocybine met een actieve placebo (Griffiths e.a. 2016; Ross e.a. 2016). In beide condities kreeg men begeleidende psychotherapeutische sessies en tussen de behandelsessies zaten vijf of zeven weken. Geïnccludeerde patiënten hadden kanker en een depressieve stoornis (al dan niet gecombineerd met GAS), een aanpassingsstoornis (met angst, depressieve stemming of beide), of GAS met en zonder dysthymie.

In het onderzoek van Griffiths e.a. (2016) toonde de hoge-dosis-eerstgroep na vijf weken een significant grotere respons en remissie op depressie (respectievelijk 92 versus 32%; 60 versus 16%) en angst (respectievelijk 76 versus 24%; 52 versus 12%), vergeleken met de placebogroep. Na zes maanden hadden respectievelijk 78 en 83% van alle deelnemers een significante vermindering van depressie en angst ten opzichte van baseline. Zowel deelnemers als hun naasten (vrienden, familie en collega's) rapporteerden tot zes maanden na de sessie positieve effecten op de houding tegenover het leven en zichzelf, spiritueel welzijn, sociale contacten, kwaliteit van leven, acceptatie van de dood en optimisme.

In de studie van Ross e.a. (2016) werden na zeven weken significante verschillen in respons gevonden tussen de hoge-dosis-eerstgroep versus de placebogroep. Voor angst-symptomen was de respons respectievelijk 58 versus 14% en voor depressieve symptomen 83 versus 14%. Zes maanden na de cross-over rapporteerden deelnemers een significante vermindering van depressie (80%) en angst (60%).

Daarnaast bleek psychotherapie in combinatie met psilocybine demoralisatie en hopeloosheid te verminderen en spiritueel welzijn en levenskwaliteit te verbeteren, zowel op korte termijn (na twee weken) als op langere termijn (na zes maanden). Angst voor de dood nam niet significant af op de korte termijn. In de psilocybine-eerstgroep werd na 26 weken een significante verbetering gevonden in attitude ten opzichte van de dood.

Na drie en vier jaar werden opnieuw twee follow-upmetingen verricht ($n = 14$; 13 patiënten waren overleden). De afname in angst, depressie, hopeloosheid en demoralisatie bleef bestaan; doodsangst was inmiddels significant afgenomen; spiritueel welzijn was verbeterd en 60 tot 80% van de patiënten toonde bij de tweede follow-up (na vier jaar) nog een significante antidepressieve of anxiolytische respons ten opzichte van baseline (Agin-Liebes e.a. 2020).

TABEL 1 Overzicht van klinische studies naar het effect van psychedelica bij patiënten met existentieel lijden (EL) (vervolg)

Psychedelicum; 1 ^{ste} auteur jaar	Behandeling gericht op	Ziekte/aandoening	Opzet	N	Middel, dosering (placebo) en toedieningswijze	Aantal doseringen
DPT						
Richards 1980	EL	Terminale kanker	Pre-post	30	DPT 75-127,5 mg, intramusculair	1
Ketamine						
Irwin 2013	Depressie	Hospicepatiënten	Pre-post	14	Ketamine 0,5 mg/kg, oraal	28
Iglewicz 2015	Depressie	Hospicepatiënten	Retrospectieve review	31	Ketamine 0,5 mg/kg, oraal + subcutaan	1 (n=22) 2 (n=5) 3/dag (n=4)
Fan 2017	Suïcidaliteit	Kanker	RCT	37	Ketamine 0,5 mg/kg (n = 20) (versus 0,05 mg/kg midazolam; n = 17), intraveneus	1
Falk 2020	Angst en depressie	Palliatieve zorg	Retrospectieve pilotstudie	23	Ketamine 0,25 mg/kg, intraveneus (n = 8) versus treatment as usual (n = 15)	1

IPT: Integratieve Psychotherapie; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; CGI: Clinical Global Impression;
MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – (Suïcidal Ideation)

In beide studies correleerden mystieke ervaringen significant met de therapeutische uitkomsten. Uit kwalitatieve interviewstudies blijkt dat patiënten ook andere belangrijke uitkomsten ervoeren, zoals een vergroot inzicht in bestaande relaties, verbeterde toegang tot eigen gevoelens, verhoogde zelfacceptatie en -waardering, en acceptatie van de aandoening (Gasser e.a. 2015; Belser e.a. 2017; Swift e.a. 2017).

In geen van de beschreven studies met klassieke psychedelica waren er ernstige somatische of psychiatrische bijwerkingen. Behandelsessies vonden steeds plaats in een rustige, aangename omgeving. Patiënten kregen voorafgaand aan de behandelsessie voorbereidende (psychotherapeutische) sessies, en nadien integratieve therapiesessies.

Recente studies met ketamine

Sinds 2008 zijn er meerdere casestudies gepubliceerd waarin ketamine onderzocht werd voor behandeling van angst, depressie en suïcidaliteit bij patiënten met een levensbedreigende ziekte (overwegend kanker) in pallia-

tieve of hospicezorg (Stefanczyk-Sapieha e.a. 2008; Irwin & Iglewicz 2010; Thangathurai e.a. 2010; Thangathurai & Mogos 2011; Zanicotti e.a. 2012; Grott Zanicotti e.a. 2013; Moitra e.a. 2016; Swiatek e.a. 2016). In een literatuuroverzicht van Goldman e.a. (2019) worden een pre-poststudie (Irwin e.a. 2013), een retrospectieve studie (Iglewicz e.a. 2015) en een RCT (Fan e.a. 2017) genoemd. Daarnaast is recent een retrospectieve studie gepubliceerd (Falk e.a. 2020). We bespreken alleen de vier klinische studies.

Irwin e.a. (2013) onderzochten het antidepressieve en anxiolytische effect van opeenvolgende dagelijkse giften ketamine bij hospicepatiënten. Vier deelnemers trokken zich na twee weken terug vanwege een gebrek aan effect en twee om andere redenen (niet gerelateerd aan de behandeling). Alle patiënten vertoonden een respons op angst. De patiënten die de studie afmaakten, hadden allen een respons op depressie; dit was voor geen van de uitvallers het geval. Als er sprake was van een respons, duurde het gemiddeld 7 dagen voordat die optrad bij angstklachten en 10 dagen bij depressieve klachten. Er werden geen signifi-

Therapie	Resultaten
IPT	Na 1 week ↓ depressie ($p = 0,03$) ↓ angst ($p = 0,01$)
-	Na 4 weken: ↓ depressie ($p < 0,001$); ↓ angst ($p < 0,001$); Geen effect op pijn
-	Na 1-3 dagen: ↑ CGI (93%) Na 4-7 dagen: ↑ CGI (80%) Na 8-21 dagen: ↑ CGI (60%)
-	Na 3 dagen: ↓ depressie (MADRS; $p = 0,0492$) ↓ suïcidaliteit (MADRS-SI; $p = 0,0143$); ↓ angst en depressie ↓ angst

cante veranderingen gevonden in pijn (niet alle patiënten hadden pijn bij aanvang), functionele status, cognitie, suïcidale gedachten en kwaliteit van leven.

Iglewicz e.a. (2015) beschrijven retrospectief het effect van orale ketamine bij hospicepatiënten. Patiënten kregen eenmalig ketamine, twee opvolgende doseringen, of drie-maal daags een dosering. Ketamine werd oraal ($n = 29$), subcutaan ($n = 1$) en oraal gevolgd door subcutaan ($n = 1$) toegediend. In de eerste 3 dagen na de initiële dosering werd bij 93% van de patiënten een positief effect op de globale uitkomstmaat gevonden. Na 4-7 dagen was dit effect nog aanwezig in 80% van de patiënten en na 8-21 dagen nog in 60%. In de meeste gevallen trad het effect op binnen een dag na de eerste dosis.

Fan e.a. (2017) vergeleken in hun RCT het effect van ketamine ($n = 20$) met dat van midazolam ($n = 17$) als behandeling voor suïcidaliteit en depressie bij patiënten met recent gediagnosticeerde kanker. Op dag 1, 3 en 7 na toediening werd het effect van ketamine gemeten. Op dag 1 werd een significant effect van ketamine gevonden op suïcidaliteit

en depressie. Op dag 3 was het effect op suïcidaliteit nog significant, maar op depressie niet meer. Op dag 7 waren beide effecten niet meer significant.

Falk e.a. (2020) onderzochten retrospectief of pijnbehandeling met intraveneuze ketamine bij 8 patiënten in de palliatieve zorg verlichting gaf van psychisch lijden. Er werd een significante vermindering van angst gezien, maar er waren geen significante effecten op depressie en pijn.

In geen van deze ketaminestudies werden er ernstige bijwerkingen gezien. In de studie van Fan e.a. (2017) werd dit niet formeel gemeten.

DISCUSSIE

Conclusies

Wij gaven een overzicht van het onderzoek naar (psychotherapie in combinatie met) psychedelica voor de behandeling van existentieel lijden bij patiënten met een levensbedreigende ziekte, zoals terminale kanker. De resultaten van de 14 besproken onderzoeken zijn veelbelovend, maar meer en methodologisch beter onderzoek is nodig.

Binnen de beperkingen die de huidige literatuur kent, kunnen we een aantal voorzichtige conclusies formuleren. Gebruik van klassieke psychedelica in combinatie met (integratieve) psychotherapie lijkt veilig en werkzaam (zowel op korte als langere termijn) in het verlichten van existentieel lijden bij patiënten met een levensbedreigende ziekte.

Ketamine lijkt met name een snelle vermindering van angst te genereren bij patiënten met een terminale ziekte. De effecten op (symptomen van) depressie lijken minder uitgesproken te zijn. Dit is gezien de bewijzen voor het antidepressieve effect van ketamine bij (therapieresistente) depressie een opvallende bevinding (Smith-Apeldoorn e.a. 2020; Breeksema e.a. 2020).

Mogelijk spelen bij patiënten met depressieve of angstklachten als gevolg van een terminale ziekte andere psychopathologische mechanismen een rol dan bij primaire depressieve of angststoornissen. De effecten van ketamine lijken sneller op te treden dan die van klassieke psychedelica of huidige behandelopties, maar ook minder lang aan te houden. Er zijn aanwijzingen dat het antidepressieve effect van ketamine verlengd kan worden door het aantal doseringen te vergroten (Smith-Apeldoorn e.a. 2020).

Behandeling van existentieel lijden met psychedelica is mede van belang omdat er weinig bewijs is voor een aanhoudend effect van psychotherapie of reguliere farmacotherapie bij patiënten met ongeneeslijke kanker en een depressieve stoornis (Akechi 2008; Ostuzzi 2018). Bovendien kan het weken tot maanden duren voordat patiënten

effect ervaren van antidepressiva; tijd die veel patiënten niet hebben of niet kunnen opbrengen (Trivedi 2006). Ook gezien het verhoogde risico op suicide is het belangrijk dat sneller werkende behandelopties beschikbaar komen (Ross 2018). In de praktijk worden psychostimulantia samen met klassieke antidepressiva gegeven om een sneller antidepressief effect te genereren. Echter, het gebruik van psychostimulantia in deze patiëntpopulatie heeft belangrijke bijwerkingen, zoals tolerantie, agitatie, tremoren, slapeloosheid en cardiale problemen (Goldman 2019).

Methodologische verbeterpunten

Hoewel de resultaten van de beschreven onderzoeken positief zijn, is het van belang grotere en methodologisch sterkere studies te gaan opzetten. Daarbij moet men waken voor selectiebias en beperkte generaliseerbaarheid, aangezien het denkbaar is dat er vooral personen meedoen die openstaan voor behandeling met psychedelica. Zo had ongeveer de helft van de deelnemers in de studies van Griffiths en Ross e.a. (2016) al eens psychedelica gebruikt. Verder moet er meer consistentie komen in de manier waarop existentieel lijden in deze groep wordt gedefinieerd en gemeten, en hoe dit lijden zich verhoudt tot

(symptomen van) angst en depressie (Nierop-van Baalen e.a. 2020). Gezien de stressorgerelateerde aard van het fenomeen, zou men pathologisch existentieel lijden als een aanpassingsstoornis kunnen zien (Vehling & Kissane 2018). Echter, in het licht van een levensbedreigende ziekte is het lastig om te bepalen of en wanneer de lijdensdruk niet (meer) in verhouding staat tot de ernst van de stressor.

Uitbreiding onderzoek

In dit artikel beschreven we de behandeling van existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte met psychedelica. Toekomstig onderzoek zou zich ook kunnen richten op de behandeling van existentieel lijden bij patiënten met niet of slecht behandelbare chronische aandoeningen of op patiënten bij wie kanker succesvol behandeld is. Ook zou men in toekomstig onderzoek zich moeten richten op mogelijke interacties van psychedelica met in deze populatie veelgebruikte medicijnen. Tot slot zou men in het onderzoek met ketamine meer aandacht kunnen besteden aan de effecten op existentieel lijden en de eventuele toegevoegde waarde van augmentatie met psychotherapie.

LITERATUUR*

- * We geven hier de belangrijkste referenties. Een volledige literatuurlijst is verkrijgbaar via de auteurs.
- 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 Psychopharm* 2020; 34: 155-66.
- Akechi T, Okuyama T, Onishi J, Morita T, Furukawa TA. Psychotherapy for depression among incurable cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD005537.
- Bauereiss N, Obermaier S, Özünal SE, Baumeister H. Effects of existential interventions on spiritual, psychological, and physical well-being in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology* 2018; 27: 2531-45.
- Boston P, Bruce A, Schreiber R. Existential suffering in the palliative care setting: an integrated literature review. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 604-18.
- Breeksema JJ, van den Brink W, Veraart J, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 618-28.
- Falk E, Schlieper D, van Caster P, Lutterbeck MJ, Schwartz J, Cordes J, e.a. A rapid positive influence of S-ketamine on the anxiety of patients in palliative care: a retrospective pilot study. *BMC Palliat Care* 2020; 19: 1.
- Fan W, Yang HK, Sun Y, Zhang J, Li G, Zheng Y, e.a. Ketamine rapidly relieves acute suicidal ideation in cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Oncotarget* 2017; 8: 2356-60.
- Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, e.a. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202: 513-20.
- Goldman N, Frankenthaler M, Klepacz L. The Efficacy of Ketamine in the Palliative Care Setting: A Comprehensive Review of the Literature. *J Palliat Med* 2019; 22: 1154-61.
- Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, e.a. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1181-97.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, e.a. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 71-8.
- Grof S, Goodman LE, Richards WA, Kurland AA. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry* 1973; 8: 129-44.
- Iglewicz A, Morrison K, Nelesen RA, Zhan T, Iglewicz B, Fairman N, e.a. Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: a retrospective medical record review of thirty-one cases. *Psychosomatics* 2015; 56: 329-37.

- Irwin SA, Iglewicz A, Nelesen RA, Lo JY, Carr CH, Romero SD, e.a. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *J Palliat Med* 2013; 16: 958-65.
- Jaiswal R, Alici Y, Breitbart W. A comprehensive review of palliative care in patients with cancer. *Int. Rev. Psychiatry* 2014; 26: 87-101.
- Kast EC, Collins VJ. Lysergic Acid Diethylamide as an Analgesic Agent. *Anesth Analg* 1964; 43: 285-91.
- Kast E. LSD and the dying patient. *Chic Med Sch Q* 1966; 26: 80-7.
- Kast, EC. Attenuation of anticipation: A therapeutic use of lysergic acid diethylamide. *Psychiatr Q* 1967; 41: 646-57.
- Kissane DW, Clarke DM, Street AF. Demoralization syndrome: a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *J Palliat Care* 2001; 17: 12-21.
- Lemay K, Wilson G. Treatment of existential distress in life threatening illness: A review of manualized interventions. *Clin Psychol Rev* 2008; 28: 472-93.
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, Meader N. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 160-74.
- Nierop-van Baalen C, Grypdonck M, van Hecke A, Verhaeghe S. Associated factors of hope in cancer patients during treatment: A systematic literature review. *J Adv Nurs* 2020; doi: 10.1111/jan.14344.
- Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Anti-depressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD011006.
- Pahnke WH, Kurland AA, Goodman L, Richards WA. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. In: Hicks RE, Fink PJ, red. *Proceedings of a Hahnemann medical college and hospital symposium.* New York: Grune & Stratton; 1969. p. 33-42.
- Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018; 81: 1-10.
- Richards WA. Psychedelic drug-assisted psychotherapy with persons suffering from terminal cancer. *J Altered States Conscious* 1980; 5: 309-19.
- Robinson S, Kissane DW, Brooker J, Burney S. A review of the construct of demoralization: history, definitions, and future directions for palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2016; 33: 93-101.
- Rosenbaum D, Boyle AB, Rosenblum AM, Ziai S, Chasen MR. Psychedelics for psychological and existential distress in palliative and cancer care. *Curr Oncol* 2019; 26: 225-6.
- Ross S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 317-30.
- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, e.a. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 1165-80.
- Smith-Apelendoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Brecksema JJ, van den Brink W, aan het Rot M, e.a. Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 629-39.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, e.a. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.
- Vehling S, Kissane DV, Lo C, Glaesmer H, Hartung TJ, Rodin G, e.a. The association of demoralization with mental disorders and suicidal ideation in patients with cancer. *Cancer* 2017; 123: 3394-401.
- Xing L, Guo X, Bai L, Qian J, Chen J. Are spiritual interventions beneficial to patients with cancer? A meta-analysis of randomized controlled trials following PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11948.

SUMMARY

Psychedelics for existential distress in terminally ill patients

N. SCHIMMEL*, J.J. BREEKSEMA*, J. VERAART, W. VAN DEN BRINK, R.A. SCHOEVERS

BACKGROUND Existential distress in patients with a terminal illness is often associated with (symptoms of) anxiety and depression. Psychotherapeutic interventions seem effective but effects are short-lived. There are no proven effective pharmacological interventions.

AIM To present an overview of literature on psychedelic treatment of existential distress in patients with terminal illness.

METHOD Literature research in PubMed/Medline databases, supplemented with cross-references.

RESULTS 14 clinical studies have been conducted: 6 with classic psychedelics between 1960 and 1980, and 8 with classic psychedelics and ketamine after 2000. Results of early pre-post studies are promising but have serious methodological limitations. Recent clinical research with LSD, psilocybin and ketamine are also promising although limited in terms of research design and generalizability. Overall, studies show a positive effect on existential and spiritual well-being, quality of life, acceptance and (symptoms of) anxiety and depression. Mystical experiences are correlated with positive outcomes. Few adverse effects are reported.

CONCLUSION Treatment of existential distress using classical psychedelics or ketamine in patients with terminal illness seems auspicious. Larger clinical studies in a more diverse patient population with fewer methodological limitations are needed to draw conclusions about efficacy and generalizability.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 659-668

KEY WORDS anxiety, cancer, depression, existential distress, life-threatening disease, psychedelics, psilocybin, LSD, DPT, ketamine