

Psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose

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

ACHTERGROND Nadat psychedelica in 1968 verboden werden, is het bloeiende onderzoek naar de inzet van psychedelica bij de behandeling van patiënten met een psychiatrische stoornis gestopt. Sinds kort is dit onderzoek weer springlevend.

DOEL Een overzicht geven van de stand van zaken bij de behandeling van verslaving en psychose met psychedelica.

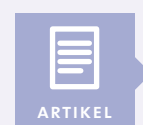
METHODE Literatuurstudie op basis van Medline en PubMed, publicaties tot december 2019.

RESULTATEN Het onderzoek naar de effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose is nog zeer beperkt in omvang en methodologische kwaliteit. Vrijwel alle studies tonen een gunstig effect van vrijwel alle klassieke en atypische psychedelica op de verschillende verslavingen met verbeteringen in motivatie, craving, gebruik en/of abstinentie die ook na een eenmalige of korte behandeling vaak lang stand lijken te houden (3-24 maanden). Het gebruik van ketamine bij patiënten met een psychose die gestabiliseerd zijn op een antipsychoticum zou de ernst van negatieve symptomen kunnen verminderen.

CONCLUSIE Psychedelica zouden in de toekomst een bijdrage kunnen leveren bij de behandeling van patiënten met een verslaving of met een psychose, maar er zullen grotere en methodologisch betere studies moeten komen. Het gebruik van psychedelica biedt ook kansen op meer inzicht in het gedeeld onderliggende pathologische substraat van veel psychiatrische stoornissen.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 650-658

TREFWOORDEN behandeling, psychedelica, psychose, verslaving



De geschiedenis van de gerichte psychofarmacologische behandeling van patiënten met een verslaving of een psychose is nog relatief jong: in 1947 werd disulfiram als eerste geneesmiddel geïntroduceerd voor de behandeling van alcoholisme (Hald e.a. 1948) en in 1952 kwam het eerste antipsychoticum (chloorpromazine) op de markt (López-Muñoz e.a. 2005). In diezelfde periode werden ook de eerste klinische studies met psychedelica (vooral lysergeenzuurdi-ethylamide; lsd) uitgevoerd bij patiënten met een verslaving en bij patiënten met een psychose (Rucker e.a. 2018). Tussen 1945 en 1978 zijn tientallen artikelen verschenen waarin de ervaringen met en de effectiviteit van psychedelica bij patiënten met een versla-

ving en patiënten met een psychose werden beschreven (Rucker 2018).

In 1967 werd het gebruik van psychedelica om culturele en politieke redenen en door verhalen over de 'duistere kant' van psychedelica ('bad trips', psychoses, flashbacks en suicides) echter verboden en stopte ook al snel het onderzoek naar het medisch gebruik van deze middelen. In de context van stagnerend onderzoek naar traditionele psychofarmaca en op basis van enkele baanbrekende, methodologisch verantwoorde artikelen over het gebruik van psychedelica is er sinds 2006 hernieuwde aandacht voor psychedelica bij de behandeling van patiënten met een psychiatrische stoornis (Pollan 2018).

In dit overzicht presenteren we de resultaten van onderzoek dat voor 1978 werd uitgevoerd en onderzoek dat na 1978 werd uitgevoerd en inventariseren we de vragen die nog beantwoord moeten worden alvorens psychedelica ingezet zouden kunnen worden bij de behandeling van mensen met een verslaving en/of een psychose.

METHODE

In december 2019 raadpleegden wij de databases Medline en PubMed voor het opsporen van artikelen over humaan onderzoek naar het effect van psychedelica bij patiënten met een verslaving en patiënten met een psychose. Daarnaast werden kruisreferenties vanuit de gevonden artikelen gebruikt om een zo volledig mogelijk overzicht te krijgen. Bij de beschrijving van de bevindingen wordt voornamelijk gebruikgemaakt van reeds bestaande overzichten en meta-analyses die aangevuld worden met de resultaten van de meest recente studies voor zover deze nog niet zijn meegenomen in deze overzichten en meta-analyses. Bij het onderzoek dat werd uitgevoerd voor 1970 vallen we in veel gevallen terug op de (noodzakelijke) selectie van studies in de mooie overzichten van Rucker e.a. (2018) en Dos Santos e.a. (2018). Voor een overzicht van de resultaten: zie **TABEL 1**.

Effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van verslaving

In hun overzichtsstudie selecteerden Rucker e.a. (2018) acht 'oude' studies bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik die (meestal) eenmalig lsd (200-1500 µg) kregen toegediend in een prettige omgeving, maar zonder een specifieke vorm van psychotherapie. Het ging om één ongecontroleerde pre-poststudie (Maclean e.a. 1961: n = 61), één gecontroleerde, maar niet gerandomiseerde studie waarbij standaardbehandeling (TAU) werd vergeleken met TAU plus lsd (Jensen 1962: n = 138) en zes RCT's (n = 30-176 patiënten met alcoholverslaving per studie). In vrijwel alle studies deed de lsd-groep het nominaal beter dan de controlegroep(en), maar de effecten waren lang niet altijd statistisch significant.

In een meta-analyse van de genoemde RCT's (n = 436) bleek echter dat eenmalige toediening van lsd (200-800 µg) significante en aanhoudende effecten had op vermindering van het alcoholgebruik (na 3 maanden follow-up (FU): OR: 1,85; na 6 maanden FU: OR: 1,66; na 12 maanden FU: OR: 1,19; niet significant) en op abstinentie (na 2 maanden FU: OR: 2,07; na 3 maanden FU: OR: 1,80; na 6 maanden FU: OR: 1,42; ns) (Krebs & Johansen 2012). In een vergelijking tussen lsd en moderne antiverslavingsmiddelen concluderen de auteurs van de meta-analyse dat eenmalige toediening van lsd wel eens effectiever zou kunnen zijn dan aanhoudend gebruik van disulfiram, naltrexon of acamprosaat (Krebs

AUTEURS

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

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

ERIC VERMETTEN, psychiater, kolonel-arts en hoogleraar Medisch-biologische en psychiatrische aspecten van psychotrauma's, Universiteit Leiden (LUMC) en senior onderzoeker, nationaal psychotraumacentrum ARQ.

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

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Wim van den Brink, A-UMC, locatie AMC, Meibergdreef 5, 1105AZ Amsterdam.
E-mail: wvandenbrink@amc.uva.nl

Strijdige belangen: 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.

& Johansen 2012).

Hoewel deze vroege studies bij patiënten met een verslaving methodologisch sterker zijn dan de vroege studies bij depressie, angst en psychose, moeten we wel in ogenschouw nemen dat blinding vaak niet mogelijk was en dat responsdefinities niet in alle studies gelijk waren.

In de recente studies naar psychedelica bij de behandeling van (therapieresistente) stoornissen in het gebruik van middelen gaat het niet langer om behandelingen met lsd, maar om behandelingen met ketamine, ibogaïne, psilocybine, ayahuasca en MDMA.

KETAMINE

In hun literatuuroverzicht beschrijven Ivan Ezquerra-Romano e.a. (2018) de studies naar het therapeutisch effect van ketamine bij patiënten met een verslaving: drie Russische en twee Amerikaanse studies. In de Russische studies werd gebruikgemaakt van *ketamine psychedelic therapy* (KPT), een combinatie van intramusculaire (i.m.) ketamine (2,0-2,5 mg/kg), *cue-exposure*therapie en integratieve

TABEL 1 Overzicht van onderzoeken naar psychedelica bij de behandeling van verslaving

Studie	Stoornis	Opzet	N	Medicatie, dosis	Frequentie
Lsd-studies					
McLean 1961	SGA	Pre-post	61	Lsd 400-1500 µg	1 x
Jensen 1962	SGA	Gecontroleerd	138	Lsd 200 µg	1 x
Krebs 2012	SGA	Meta-analyse: 6 RCT's (placebo of actieve controle)	436	Lsd (200-800 µg)	1 x
Ketaminestudies					
Krupitsky 1997	SGO	Gecontroleerd	211	i.v. ketamine 2,0-2,5 mg/kg	1 x
Krupitsky 2002	SGO	RCT	70	i.v. ketamine 2,0 vs 0,2 mg/kg	1 x
Krupitsky 2007	SGO	RCT	53	i.v. ketamine 2,0 mg/kg	3 x vs 1 x
Dakwar 2014	SGO	RCT-labstudie	8	i.v. ketamine 0,41 mg/kg i.v. ketamine 0,71mg/kg i.v. lorazepam 2 mg	cross-over (3 x)
Dakwar 2017	SGC	RCT-labstudie	18	i.v. ketamine 0,71 mg/kg i.v. midazolam 0,025 mg/kg	1 x
Dakwar 2019	SGC	RCT (placebo)	55	i.v. ketamine 0,5 mg/kg i.v. midazolam 0,025 mg/kg	1 x
Dakwar 2020	SGA	RCT (placebo)	40	i.v. ketamine 0,5 mg/kg i.v. midazolam 0,025 mg/kg	1 x
Psilocybinestudies					
Bogenschutz 2015	SGA	Pre-post	10	p.o. psilocybine 0,3 + 0,4 mg/kg	2 x
Johnson 2014	SGT	Pre-post	15	p.o. psilocybine 0,29 + 0,43 + 0,43 mg/kg	3 x
Ibogainestudies					
Noller 2018	SGO	Pre-post	14	p.o. ibogaïne 25-55 mg/kg	1 x
Brown 2018	SGO	Pre-post	30	p.o. ibogaïne 1540 (SD: 920) mg	1 x
Diverse middelen					
Thomas 2013	SGM	Pre-post	12	p.o. ayahuasca	2 x
Sessa 2019	SGA	Pre-post	4	p.o. MDMA 125 (+62,5)mg	2 x

SGA/O/C/T/M: stoornis in het gebruik van alcohol/opioiden/cocaïne/tabak/middelen; OR: oddsratio; NNT: number needed to treat; HDDS: heavy drinking days; IPT: integratieve psychotherapie met aandacht voor psychedelische ervaring; MBBM: mindfulness based behavioral modification; CGT: cognitieve gedragstherapie

(groeps)psychotherapie. In de eerste Russische studie kregen III patiënten met een alcoholverslaving die zojuist een ontgiftingskuur hadden gevolgd KPT en deze groep werd vergeleken met 100 niet-gematchte zojuist ontgifte alcoholisten die de gebruikelijke behandeling (TAU) ontvingen (Krupitsky e.a. 1997). Na 12 maanden bleek 66% van de KPT-groep en slechts 24% van de TAU-groep nog steeds abtinent te zijn (NNT = 2,4). Men dient zich daarbij wel te realiseren dat er geen sprake was van randomisatie of blinding.

De tweede Russische studie was een RCT (n = 70), waarin KPT met een hoge dosis i.m. ketamine (2,0 mg/kg) werd vergeleken met KPT met een lage dosis i.m. ketamine (0,2 mg/kg) (Krupitsky e.a. 2002). Na 24 maanden was de eerste groep significant vaker abtinent dan de tweede groep: 17% vs. 2% (NNT 6,7).

De derde Russische studie was een RCT (n = 53) waarin KPT met drie keer een maandelijks ketaminesessie (2,0 mg/kg i.m.) werd vergeleken met KPT met de gebruikelijke eenmalige ketaminesessie (2,0 mg/kg i.m.) (Krupitsky e.a. 2007).

Therapie	Uitkomst
geen	18 mnd 49% 'sterk verbeterd'
geen	abstinentie 'sign. hoger in lsd-groep'
geen	abstinent 2 mnd OR: 2,07
	abstinent 3 mnd OR: 1,80
	abstinent 12 mnd OR: 1,46 (ns)
IPT	abstinent 12 mnd 66% vs 24% (NNT: 2,4)
IPT	abstinent 24 mnd 17% vs 2% (NNT: 6,7)
IPT	abstinent 12 mnd 50% vs 22% (NNT: 3,6)
geen	ketamine: motivatie↑ en craving ↓
geen	Ketamine: craving↓ en cocaïnegebruik↓
MBBM	4 wk terugval 7% vs 42% (NNT: 2,9)
MBBM	3 wk dagen abstinent↑, HDDs↓
IPT	6 mnd craving↓, HDDs↓
CGT	abstinent 6 mnd 80%
	abstinent 12 mnd 67%
geen	negatieve urine 3 mnd 50%
	negatieve urine 6 mnd 43%
	negatieve urine 12 mnd 43%
geen	abstinent 12 mnd 23%
Groeps-IPT	6 mnd gebruik alcohol/tabak/cocaïne↓
IPT	abstinent 9 mnd 50%

Na 12 maanden was de eerste groep significant vaker abstinent dan de tweede groep: 50% vs. 22% (NNT 3,6). De twee resterende onderzoeken in het literatuuroverzicht zijn Amerikaanse laboratoriumstudies. In de eerste laboratoriumstudie ontvingen acht patiënten met een cocaïneverslaving gerandomiseerd drie middelen, i.v. toegediend met een interval van 2 dagen: ketamine 0,41 mg/kg, ketamine 0,71 mg/kg, en lorazepam 2 mg (Dakwar e.a. 2014). Ketamine had een dosisafhankelijk positief effect op de motivatie voor het stoppen met cocaïnegebruik en leidde

tot verminderde craving voor het gebruik van cocaïne. Deze effecten werden niet gemedieerd door de mate van dissociatie door ketamine, maar wel door de mate waarin sprake was van mystieke ervaringen na de toediening van ketamine.

In de tweede laboratoriumstudie kregen 18 patiënten met een cocaïneverslaving gerandomiseerd i.v. ketamine (0,71 mg/kg) of i.v. midazolam (0,025 mg/kg) toegediend (Dakwar e.a. 2017). Ketamine leidde tot significant minder craving en cocaïne-zelftoediening dan midazolam; een effect dat sterk werd gemedieerd door de mate waarin mystieke ervaringen werden gerapporteerd ($r = 0,61$).

Sinds het verschijnen van het eerdergenoemde review (Ivan Ezquerra-Romano e.a. 2018) zijn twee klinische RCT's gepubliceerd door de groep die ook de zojuist genoemde laboratoriumstudies bij patiënten met een cocaïneverslaving had uitgevoerd. In de eerste RCT onder 55 patiënten met een cocaïneverslaving werd eenmalige toediening van i.v. ketamine (0,5 mg/kg) plus wekelijkse sessies *mindfulness based behavioral modification* (MBBM) vergeleken met i.v. midazolam (0,025 mg/kg) plus wekelijkse sessies MBBM (Dakwar e.a. 2019). In vergelijking met de midazolamgroep was in de ketaminegroep sprake van minder uitval en een aanzienlijk kleinere kans op terugval na vier weken (42% vs 7%: NNT 2,9).

In een zeer vergelijkbare studie onder 40 patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol bleek ketamine in vergelijking met midazolam gedurende drie weken follow-up te leiden tot significant meer abstinente dagen, minder dagen waarop veel gedronken werd en een langere tijd tot terugval in het gebruik van alcohol (Dakwar e.a. 2020).

PSILOCYBINE

In een recent overzicht van studies naar de mogelijke rol van psilocybine bij de behandeling van patiënten met een verslaving bleken er slechts twee kleine, ongecontroleerde (pre-post)studies te zijn (De Veen e.a. 2017).

De eerste was een studie onder tien patiënten met alcoholafhankelijkheid die vier en acht weken na de start van een psychosociale behandeling ook een dosis orale psilocybine van respectievelijk 0,3 mg/kg en 0,4 mg/kg kregen toegediend (Bogenschutz e.a. 2015). Zes maanden na de laatste dosis psilocybine was er nog steeds sprake van een forse daling in craving en het aantal dagen waarop (zwaar) werd gedronken; veranderingen die sterk ($r = -0,65$ - $-0,89$) samenhangen met de mate waarin hallucinaties, mystieke ervaringen en bewustzijnsveranderingen optraden tijdens de psilocybinetrip.

In de tweede studie kregen 15 mensen met een tabaksverslaving na de start van hun psychosociale behandeling drie keer een dosis psilocybine (week 5: 0,29 mg/kg; week 7:

0,43 mg/kg; week 13: 0,43 mg/kg) (Johnson e.a. 2014). Na zes maanden rookten 12 van de 15 (80%) patiënten nog steeds niet en de resterende 3 patiënten rookten nog steeds significant minder dan bij aanvang van de studie. Na 12 maanden waren 10 van de 15 deelnemers (67%) nog steeds abstinent. Ook hier correleerden de uitkomsten sterk met de mate waarin patiënten mystieke ervaringen rapporteerden (Garcia-Romeu e.a. 2014).

IBOGAÏNE

Het begin van de behandeling van patiënten met een verslaving met ibogaïne gaat terug naar het begin van de jaren 60 van de vorige eeuw, toen druggebruikers experimenteerden met ibogaïne en ontdekten dat daarna zowel craving naar heroïne als de onthoudingsverschijnselen waren verdwenen (Alper e.a. 2001). Soms werd (meestal) retrospectief en ongestructureerd ook nog wel gekeken naar een mogelijk effect op vermindering van het gebruik of naar abstinentie (Brown 2013; Corkery 2018).

Er zijn echter maar twee klinische studies van enige omvang waarbij men serieus heeft gekeken naar het effect van ibogaïne op vermindering van gebruik, abstinentie of terugval na abstinentie. In de ongecontroleerde (pre-post-) studie van Noller e.a. (2018) werden 14 patiënten met opioïdafhankelijkheid kort na het stoppen van hun laatste opioïdgebruik en dus in vroege onthouding behandeld met 3-4 ibogaïne-toedieningen via het *test-, flood- en booster-*model: lage proefdosis gevolgd door hoge - potentieel effectieve - dosis, eventueel gevolgd door één of meer lagere doses tot effect wordt bereikt (zonder ernstige bijwerkingen). In totaal ontvingen patiënten 25-55 mg/kg ibogaïne-HCl, meestal in combinatie met een benzodiazepine (diazepam) en een slaapmiddel (zopiclon). Ontgiftiging verliep probleemloos met weinig onthoudingsverschijnselen en na 12 maanden bleek de drugscore op de *Addiction Severity Index* (ASI) 80% lager dan bij de start van de behandeling en na 3, 6 en 12 maanden hadden ten minste 7 (50%), 6 (43%) en 6 patiënten (43%) negatieve urinetests. In een zeer vergelijkbare studie bij 30 opioïdafhankelijke patiënten waren 12 maanden na de behandeling met ibogaïne (1540 mg) nog ten minste 7 patiënten (23%) abstinent (Brown & Alper 2018).

Ten slotte wordt op dit moment in Nijmegen een studie met ibogaïne uitgevoerd bij 12-15 opioïdafhankelijke patiënten (NISPA 2020). De uitkomsten zijn nog niet bekend, maar het is al wel duidelijk dat de behandeling met ibogaïne bij een groot deel van de patiënten gepaard gaat met een klinisch relevante, potentieel gevaarlijk verlenging van het QT-interval van het electrocardiogram (ecg); een bevinding die aansluit bij experimentele en post-mortem studies (Koenig & Hiller 2015).

Een alternatief zou daarom het gebruik van de iboga-achtige stof 18-methoxycoronaridine (18-MC) kunnen zijn, een middel dat in onderzoek bij dieren veelbelovende resultaten laat zien en geen effect heeft op de QT-tijd (Corkery 2018).

AYAHUASCA

In twee recente overzichtsstudies naar het therapeutisch gebruik van ayahuasca (Nunes e.a. 2016, Hamill e.a. 2019) komt slechts één ongecontroleerde (pre-post)studie voor naar het effect van ayahuasca op problematisch middelengebruik. In deze studie kregen 12 deelnemers zowel groepstherapie als twee rituele sessies met ayahuasca aangeboden (Thomas e.a. 2013). Zes maanden na de laatste ayahuascasessie bleek zelfgerapporteerd (problematisch) gebruik van alcohol, tabak en cocaïne afgenomen, maar dat was niet het geval voor cannabis en opioïden.

MDMA

Er zijn op dit moment slechts enkele voorlopige data beschikbaar van een lopende ongecontroleerde (pre-post-) studie bij patiënten met een primaire stoornis in het gebruik van alcohol, waarbij patiënten tijdens 2 van de 10 psychotherapeutische sessies 125 mg (eventueel met een boost van 62,5 mg) MDMA krijgen. In de negen maanden follow-up na deze behandeling bleken twee van de vier patiënten volledig abstinent te zijn gebleven en bij de resterende twee patiënten was er slechts sprake van een korte terugval zonder overmatig alcoholgebruik (Sessa e.a. 2019).

Psychose

Volgens veel onderzoekers en klinici is de aanwezigheid van een (voorgeschiedenis met) psychose een contra-indicatie voor het (therapeutisch) gebruik van psychedelica. Tussen 1950 en 1960 zijn er ten minste zes ongecontroleerde studies (n = 21-59 patiënten) gedaan naar het effect van lsd en mescaline bij patiënten met een psychose en een diagnose schizofrenie of manisch-depressieve stoornis. Aan het eind van die periode moest men concluderen dat dergelijke behandelingen in het algemeen leidden tot een verslechtering van de toestand van deze patiënten en dat experimenten met psychedelica bij deze groep patiënten moesten worden gestopt (Rucker e.a. 2018).

In 2018 werd echter toch nog een studie naar het effect van een psychedelicum gepubliceerd. Het ging daarbij om het effect van vier wekelijkse subcutane injecties met esketamine (1ste 0,5 mg/kg; 2de 0,75 mg/kg; 3de en 4de 1,0 mg/kg) bij zes patiënten met schizofrenie die - in tegenstelling tot de studies daarvoor - waren gestabiliseerd op een ade-

quate dosis van een antipsychoticum. De studie liet bij vijf van de zes patiënten een duidelijke vermindering van negatieve symptomen zien zonder een gelijktijdige toename van positieve symptomen (Nunes e.a. 2018).

In enkele andere studies is verder gebleken dat lage doseringen (es)ketamine (0,5 mg/kg esketamine i.v. of s.c.) niet tot verergering van de psychose leiden bij patiënten met een (therapieresistente) depressie met thans aanwezige psychotische kenmerken of psychotische kenmerken in de voorgeschiedenis (Pennybaker e.a. 2017; da Frola e.a. 2016; Ajub & Lacerda 2018). Vooralsnog gaat het hier slechts om enkele kleine ongecontroleerde studies, maar de resultaten roepen wel vragen op over een te rigoureuze hantering van psychose (in de voorgeschiedenis) als contra-indicatie voor de behandeling met ketamine (en wellicht ook andere psychedelica).

Veiligheid

De bijwerkingen en veiligheid/risico's van ketamine en de klassieke psychedelica (o.a. psilocybine en ayahuasca) worden beschreven door Breeksema e.a. (2020) en Smith-Apeldoorn e.a. (2020), terwijl de bijwerkingen en de veiligheid/risico's van MDMA worden beschreven door Vermetten e.a. (2020) en Van Amsterdam e.a. (2020) in dit themanummer. Het belangrijkste risico bij het gebruik van ibogaïne noemden we reeds: klinisch relevante QT-verlenging met een verhoogde kans op torsade de pointes (polymorfe ventriculaire aritmie) die kan overgaan in ventrikelfibrilleren en daarmee een verhoogde kans op acute hartdood.

Werkingsmechanisme

Voor een algemene bespreking van de werkingsmechanismen van de verschillende psychedelica verwijzen we naar het artikel van Van Elk (2020) in dit themanummer.

Voor de specifieke effecten van psychedelica op het voorkómen van terugval bij verslaving is het belangrijk dat verslaving wordt gekenmerkt door de combinatie van een hypoactief beloningssysteem (anhedonie), een hyperactief motivationeel systeem voor drugsgelateerde stimuli (craving), een deficiënt cognitief controlesysteem (impulsiviteit) en een hyperactief en hyporeactief stresssysteem (negatieve emoties) (Koob & Volkow 2010).

Voorts blijkt dat het veelal impulsieve gebruik van middelen gericht op directe beloning dat kenmerkend is voor de vroege stadia van de verslaving bij veel patiënten met een chronische verslaving over te gaan in compulsief gebruik gericht op vermindering van anhedonie en negatieve emoties (Heilig e.a. 2010). Zonder dat daar dierexperimentele aanwijzingen of bewijs uit humaan onderzoek voor zijn, kan men zich voorstellen dat het gebruik van psychedelica (in combinatie met integratieve of mindful-

ness-achtige psychotherapie) kan leiden tot vermindering van de belangrijkste drijfveren van de verslaving: craving en compulsief gebruik. Uit recent neuro-imagingonderzoek is namelijk gebleken dat gebruik van psychedelica kan leiden tot een vorm van functionele hersenentropie, waarbij 'dwangmatige' patronen van denken en handelen kunnen worden doorbroken (Carhart-Harris & Friston 2019).

Over de farmacologische effecten van psychedelica op de verstoorde neurotransmittersystemen bij patiënten met een verslaving is veel minder bekend, maar naast directe effecten van klassieke psychedelica op het serotonerge systeem, zijn er zeker ook directe (atypische psychedelica) of indirecte effecten (klassieke psychedelica) op het glutamaterge systeem en effecten op het opioïdsysteem (Van Elk 2020). Dierexperimenteel onderzoek heeft bijvoorbeeld laten zien dat klassieke psychedelica de activiteit van serotonerge neuronen in de hersenstam vermindert waardoor er een algemene activatie van corticale cellen ontstaat met als mogelijk effect een verbetering van de cognitieve functies (Puig e.a. 2005); een effect dat zowel van belang is bij de behandeling van patiënten met een verslaving als bij het verminderen van negatieve symptomen bij patiënten met een psychotische stoornis.

DISCUSSIE

Uit de samenvatting van het onderzoek, zoals weergegeven in **TABEL 1**, blijkt dat het onderzoek naar de effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van verslaving nog zeer beperkt is in omvang en in methodologische kwaliteit: 8 vroege studies met lsd bij patiënten met een alcoholverslaving (1 ongecontroleerde (pre-post)studie, 1 gecontroleerde studie en 6 (kleine) RCT's), 11 recentere klinische studies (6 ongecontroleerde (pre-post)studies, 1 gecontroleerde studie en 4 RCT's) en 2 recente laboratoriumstudies bij verschillende verslavingen.

Verder valt op dat de 7 (meer) recente studies naar het effect van ketamine zijn uitgevoerd door slechts twee onderzoeksgroepen onder leiding van respectievelijk Krupitsky (Rusland) en Dakwar (vs).

Ten slotte blijkt het geringe onderzoek naar de effectiviteit van andere psychedelica slechts te bestaan uit één (ayahuasca en MDMA) of twee (psilocybine en ibogaïne) ongecontroleerde (pre-post)studies. Dit alles betekent dat er geen harde conclusies kunnen worden getrokken over de effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van patiënten met een verslaving.

Uit **TABEL 1** blijkt verder dat vrijwel alle studies een gunstig effect van de verschillende psychedelica voor de verschillende verslavingen rapporteren met verbeteringen in motivatie, craving, gebruik en/of abstinentie en dat deze

verbeteringen in veel gevallen na een eenmalige of korte behandeling lang stand lijken te houden (3-24 maanden). Men dient zich wel te realiseren dat ook de methodologische kwaliteit van de RCT's nog wel wat te wensen overliet: vaak kleine steekproeven, onduidelijkheid over de werkzaamheid van de beoogde blinding (met actieve placebo's) en een gebrek aan objectieve uitkomstmaten.

Tenslotte kan het ontbreken van negatieve studies (studies zonder gunstig effect van het psychedelicum) het gevolg zijn van publicatiebias, waarbij alleen positieve uitkomsten zijn gepubliceerd.

Ondanks al deze vragen en beperkingen lijkt het er toch op dat psychedelica (in combinatie met psychotherapie) een veilige en potentieel belangrijke aanvulling zouden kunnen gaan worden op het bestaande behandelingspakket voor patiënten met alle mogelijke vormen van verslaving (alcohol, opioïden, cocaïne en tabak).

Deze laatste constatering is des te belangrijker tegen de achtergrond van de bevinding dat de verschillende psychedelica (plus psychotherapie) ook effectief lijken te zijn bij de behandeling van veel andere psychiatrische stoornissen, zoals (therapieresistente) depressie, angststoornissen en OCS (Breeksema e.a. 2020), existentieel lijden bij patiënten met een levensbedreigende ziekte (Schimmel e.a. 2020), en bij PTSS (Vermetten e.a. 2020). De kernvraag is waar dat aan ligt: hebben al deze stoornissen een gemeenschappelijk onderliggend mechanisme of is het effect van de verschillende psychedelica zo breed dat vrijwel alle neurotransmittersystemen door deze middelen worden beïnvloed?

De laatste verklaring is minder waarschijnlijk omdat de verschillende klassieke en atypische psychedelica verschillende receptorbindingsprofielen hebben met zowel overlappende als specifieke subjectieve effecten. De eerste verklaring – een gedeeld onderliggend psychopathologisch mechanisme – is daarom waarschijnlijker en wordt ondersteund door a. de enorme fenotypische overlap tussen de verschillende psychiatrische stoornissen (comorbiditeit), b. studies die een grote endofenotypische overlap in abnormale hersenfuncties en -structuren tussen de verschillende psychiatrische stoornissen laten zien (o.a. Goodkind e.a. 2015; Sprooten e.a. 2017; McTeague e.a. 2020) en c. de sterke genetische overlap tussen de verschillende psychiatrische stoornissen (o.a. Brainstorm Consortium, 2018; Vink & Schellekens).

In een poging deze overlap op de verschillende niveaus beter te begrijpen suggereren Caspi en Moffit (2018) dat veel psychiatrische stoornissen – naast specifieke vormen van psychiatrische symptomen – ook een gemeenschappelijke psychopathologische factor (factor p) met elkaar gemeen hebben. Ze doen ook voorstellen voor mogelijke

kandidaten voor deze 'factor p', waaronder neuroticisme, emotionele dysregulatie en een 'denkstoornis'. Op basis van reeds genoemde overwegingen zou het hier inderdaad om een 'denkstoornis' kunnen gaan, die gekenmerkt wordt door compulsieve cognities die zich op verschillende wijzen manifesteren (verslaving: craving; psychose: wanen; depressie: piekeren; OCS: dwanggedachten; PTSS: intrusies) en die vaak resulteren in compulsieve handelingen (verslaving: druggebruik; depressie: negatieve gedachtepatronen; angst: vermijding; OCS: dwanghandelingen; PTSS: vermijding).

Psychedelica (met of zonder psychotherapie) kunnen dergelijke denkpatronen en het handelen dat daaruit voortvloeit (tijdelijk of blijvend) doorbreken door de tijdelijke hersenentropie, en daarmee samenhangende cognitieve flexibiliteit, die onder invloed van het middel ontstaat (Carhart-Harris & Friston 2019): dominante (dwingende) denk- en belevingspatronen worden verlaten via een proces dat ook wel met egodissolutie wordt aangeduid en dat mogelijk versterkt en bestendigd kan worden door een aangepaste ambiance (warmte, rust en muziek) en gerichte psychotherapeutische interventies voor en/of na psychedelicasessie(s).

Wat betreft het gebruik van psychedelica bij de behandeling van patiënten met een psychose dient uiterste voorzichtigheid en wellicht ook terughoudendheid betracht te worden, overigens zonder deze groep categorisch uit te sluiten voor behandeling met bijvoorbeeld ketamine; zeker als het gaat om patiënten die ernstig beperkt worden door negatieve symptomen. Voorwaarde is wel dat deze patiënten stabiel zijn ingesteld op een adequate dosis antipsychotica; een situatie die enigszins vergelijkbaar is met het (offlabel)gebruik van stimulantia bij patiënten met een psychose en een comorbide diagnose ADHD of veel negatieve symptomen (bijv. Levy e.a. 2015; Lindenmayer e.a. 2013).

De vraag die resteert, is natuurlijk of het thans bestaande onderzoek de vaak hoge verwachtingen van psychedelica bij de behandeling van verslaving en psychose rechtvaardigt, en welke vragen er nog beantwoord moeten worden alvorens psychedelica ingezet kunnen worden bij deze aandoeningen. Psychedelica zijn nog steeds veelbelovend, maar er is nog veel meer en methodologische veel beter onderzoek nodig alvorens psychedelica tot het standaard behandelingspakket kunnen worden toegelaten. Naast vragen rondom de effectiviteit zullen daarbij ook vragen beantwoord moeten worden over nut en noodzaak van (specifieke vormen) van begeleidende psychotherapie, de aard van de ambiance, het optimale aantal en de beste spreiding over de tijd van de psychedelische sessies en ten slotte de persoonlijke ervaring en de rol van de therapeut.

LITERATUUR*

- * Dit is een selectie van de referenties uit het artikel. Een volledige lijst met referenties kan bij de eerste auteur worden opgevraagd.
- Amsterdam J van, van den Brink. Recreatief ecstasygebruik in Nederland: gebruikskennmerken, gezondheidsschade en criminaliteit. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 693-701.
- Bogenschutz MP, Forchimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PC, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 289-99.
- 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..
- Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2018; 44: 24-36.
- Carhart-Harris RL. How do psychedelics work? *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32: 16-21.
- Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: Mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 831-44.
- Corkery JM. Ibogaine as a treatment for substance misuse: Potential benefits and practical dangers. *Prog Brain Res* 2018; 242: 217-57.
- Dakwar E, Levin F, Foltin RW, Nunes EV, Hart CL. The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 40-6.
- Dakwar E, Hart CL, Levin FR, Nunes EV, Foltin RW. Cocaine self-administration disrupted by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine: a randomized, crossover trial. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 76-81.
- Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, Foltin RW, Mathew SJ, Carpenter KM, e.a. A single ketamine infusion combined with mindfulness-based behavioral modification to treat cocaine dependence: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 923-30.
- Dakwar E, Levin F, Hart CL, Basaraba C, Choi J, Pavlicova M, e.a. A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder: a randomized midazolam-controlled pilot trial. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 125-33.
- de Veen BT, Schellekens AF, Verheij MM, Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother* 2017; 17: 203-12.
- Dos Santos RG, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 889-902.
- Elk M van. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van de psychedelische ervaring.. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 677-83.
- Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, e.a. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 305-15.
- Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: Psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Curr Neuropharmacol* 2019; 17: 108-28.
- Ivan Ezquerro-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology* 2018; 142: 72-82.
- Jensen SE. A treatment program for alcoholics in a mental hospital. *Q J Stud Alcohol* 1962; 23: 315-20.
- Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 983-92.
- Krebs TS, Johansen PØ. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 994-1002.
- Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs* 1997; 29: 165-83.
- Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23: 273-83.
- Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs* 2007; 39: 13-9.
- Maclean JR, Macdonald DC, Byrne UP, Hubbard AM. The use of LSD-25 in the treatment of alcoholism and other psychiatric problems. *Q J Stud Alcohol* 1961; 22: 34-45.
- Nunes MV, Adelino MPM, Ajub E, Quarantini LC, Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia - A case series. *Schizophr Res* 2018; 202: 394-6.
- Noller GE, Frampton CM, Yazar-Klosinski B. Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2018; 44: 37-46.

- Rucker JH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018; 142: 200-18.
- Sessa B, Sakal C, O'Brien S, Nutt D. First study of safety and tolerability of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in patients with alcohol use disorder: preliminary data on the first four participants. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e230109.
- 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: 659-668.
- 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.
- Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev* 2013; 6: 30-42.
- 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.

SUMMARY

Psychedelics in the treatment of substance use disorders and psychosis

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

- BACKGROUND** After psychedelics were banned in 1968, the flourishing research on the use of psychedelics in patients with a mental disorder stopped abruptly. Recently, we see a renaissance of this research.
- AIM** To present an overview of what is known about the treatment of addiction and psychosis with psychedelics.
- METHOD** Literature study based on Medline en PubMed publications till December 2019.
- RESULTS** Studies on the effectiveness of psychedelics in the treatment of addiction and psychosis is still very limited in size and methodological quality. Nevertheless, most studies show positive effects of both classical and atypical psychedelics in a variety of addictions on motivation, craving, reduced consumption, and abstinence often following a single dose and with long-lasting benefits (3-24 months). Use of ketamine in patients with a psychosis stabilized on an antipsychotic might reduce negative symptoms.
- CONCLUSION** Before psychedelics can be used in standard clinical practice for the treatment of patients with an addiction or a psychosis, larger and methodologically better studies are needed. The use of psychedelics also creates an opportunity to better understand the shared underlying pathology of many different mental disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 650-658

KEY WORDS addiction, psychedelics, psychosis, treatment