

Psychedelica-therapie

Over psychedelica en de therapeutische toepassingen
van psychedelica bij psychische aandoeningen

Kernpunten

- Psychedelica zijn bewustzijnsveranderende middelen. Deze middelen kunnen de zintuiglijke waarneming, zoals zicht, gehoor, smaak en reuk beïnvloeden. En daarnaast kunnen ze hallucinogene effecten veroorzaken, zoals visuele hallucinaties. Voorbeelden van psychedelica zijn de 'klassieke psychedelica' paddo's, triptruffels en LSD, of de 'atypische psychedelica' MDMA (of ecstasy) en ketamine. Deze middelen worden veelal gebruikt voor 'recreatieve' doeleinden, bijvoorbeeld om te ontspannen of te trippen, of voor spirituele doeleinden, voor innerlijke groei en mystieke ervaringen.
- In de afgelopen jaren is er in zowel de media als in onderzoek hernieuwde belangstelling voor de toepassing van deze middelen als hulpmiddel bij de behandeling van diverse psychische aandoeningen, zoals depressie, posttraumatische stressstoornis (PTSS), angststoornissen en verslaving. Tot nu toe is het grootste deel van de onderzoeken verricht naar de effectiviteit van ketamine en psilocybine bij (therapieresistente) depressie, gevolgd door MDMA bij PTSS. Ook in Nederland wordt hier onderzoek naar gedaan.
- Psychedelica lijken mogelijk een snellere en andere werking te hebben dan de huidige behandelmethoden. Zo zouden psychedelica kunnen helpen om denkpatronen waar patiënten in vastzitten te doorbreken. Voor onder andere de groep therapieresistente patiënten biedt een behandeling met psychedelica daarom mogelijk een uitkomst.
- Ondanks de veelbelovende resultaten uit (veelal kleinschalige) studies, is er nog weinig bekend over de (lange termijn) risico's en bijwerkingen, hoe lang de therapeutische effecten aanhouden en voor welke subgroepen patiënten deze behandelingen wel en niet geschikt zijn.
- Gebruik van psychedelica brengt ook risico's met zich mee, juist bij mensen met psychische problematiek. Het risico bestaat dat mensen met psychische problematiek zonder (de juiste) begeleiding niet-medicinale psychedelica (denk bijvoorbeeld aan triptruffels die legaal bij smartshops te koop zijn) gaan gebruiken, waardoor hun problemen zouden kunnen verergeren.
- Het 'recreatief' gebruik van psychedelica in de algemene bevolking is laag (met uitzondering van ecstasy/MDMA). Voor LSD en ketamine nam het gebruik in afgelopen jaren wel toe, met name onder hoogopgeleiden en jongvolwassenen en in (zeer) stedelijke gebieden. In hoeverre de aandacht voor de therapeutische toepassingen van psychedelica hierbij een rol speelt is niet bekend.

Zelf experimenteren met drugs om psychische of emotionele klachten te verminderen kan gevaarlijk zijn.



- Heb je vragen over drugsgebruik? Of maak jij je zorgen over jezelf of iemand anders? Chat, mail of bel (0900-1995, €0,10/min* + kosten mobiele telefoon) met de Drugsinfolijn of ga naar www.drugsinfo.nl.
- Heb je vragen over mentale gezondheid, voor jezelf of voor een ander? Chat, mail of bel (0900-1994, €0,10/min* + kosten mobiele telefoon) met de Infolijn van Mentaal Vitaal of ga naar www.mentaalvitaal.nl.



Inhoud

Waar gaat deze factsheet over?.....	3
Wat verstaan we onder psychedelica?	4
Wetgeving in Nederland	4
Wat verstaan we onder ‘therapeutisch’ en ‘recreatief’ gebruik?	5
Hoeveel mensen in Nederland gebruiken psychedelica?.....	6
Zelfmedicatie met psychedelica bij psychische aandoeningen of emotionele problemen	7
Onderzoek naar de therapeutische toepassingen van psychedelica.....	8
(Therapieresistente) depressie.....	9
Ketamine als behandeling bij (therapieresistente) depressie	9
Psilocybine als ondersteuning bij de behandeling van depressie.....	10
Posttraumatische stressstoornis (PTSS).....	10
MDMA als ondersteuning bij de behandeling van PTSS.....	10
Welke risico’s spelen een rol bij het gebruik van psychedelica?.....	11
Bijwerkingen en risico’s van het recreatief gebruik van psychedelica.....	11
Klachten en bijwerkingen na het medisch-therapeutisch gebruik van psychedelica	12
Risico op verslaving.....	12
De risico’s van recreatief gebruik versus de risico’s van therapeutisch gebruik.....	12
Drug, set en setting.....	13
Mogelijke verklaringen voor de therapeutische effecten van psychedelica.....	15
Beperkingen van wetenschappelijk onderzoek.....	16
Onderzoek naar ketamine, MDMA en psilocybine in Nederland.....	17
Internationale ontwikkelingen	18
Tot slot.....	19
Referenties	20
Bijlage.....	25

Waar gaat deze factsheet over?

Psychedelica zijn bewustzijnsveranderende middelen: ze kunnen de zintuiglijke waarneming, zoals zicht, gehoor, smaak en reuk beïnvloeden. En ze kunnen hallucinogene effecten veroorzaken. Het besef van tijd en ruimte kan veranderen, kleuren lijken bijvoorbeeld feller en het lijkt vaak of dingen bewegen. Voorbeelden zijn de 'klassieke psychedelica' paddo's en triptruffels (met psilocybine/psilocybine als werkzame stoffen), LSD en ayahuasca (met o.a. DMT als werkzame stof). Of de 'atypische psychedelica' MDMA (of ecstasy) en ketamine. Mensen gebruiken psychedelica om verschillende redenen. Bijvoorbeeld om te ontspannen of om een leuke tripavond te hebben. Anderen gebruiken het voor spirituele ervaringen, persoonlijke ontwikkeling of om hun gezondheid te verbeteren.

In de afgelopen jaren is er (hernieuwde) belangstelling vanuit de wetenschap en media voor de toepassing van psychedelica als hulpmiddel bij de behandeling van verschillende psychische aandoeningen. Dit wordt ook wel psychedelica-ondersteunende-therapie genoemd. Ondanks de veelbelovende resultaten uit (veelal kleinschalige) studies, is er nog weinig bekend over de (lange termijn) risico's en bijwerkingen, hoe lang de therapeutische effecten aanhouden en voor welke groep patiënten deze behandelingen wel en niet

geschikt zijn. Gebruik van psychedelica brengt ook risico's met zich mee, juist bij mensen met psychische problematiek.

In deze factsheet beschrijven we wat wordt verstaan onder de term psychedelica en wat wordt bedoeld met het 'recreatief', 'therapeutisch' en medisch-therapeutisch gebruik van deze middelen. We geven een samenvatting van de huidige stand van wetenschap wat betreft de effectiviteit van de therapeutische toepassingen van psychedelica. We richten ons vooral op de meest onderzochte middelen en psychische aandoeningen, namelijk ketamine en psilocybine bij (therapieresistente) depressie, en MDMA en bij (therapieresistente) post-traumatische stressstoornis (PTSS). Daarnaast gaan we verder in op de risico's van het 'recreatieve' gebruik van psychedelica versus de risico's die worden gezien bij het medisch-therapeutische gebruik. Daarnaast bespreken we de mogelijke therapeutische werkingsmechanismen van psychedelica. Ook komen de beperkingen aan de methodologie van het wetenschappelijk onderzoek aan bod. Tot slot bespreken we de mogelijke effecten van de aandacht (in zowel de media als de wetenschap) voor de therapeutische effecten van psychedelica op het 'recreatief' of niet-medisch gebruik.



Hoe is deze factsheet tot stand gekomen?

Deze factsheet is gebaseerd op meta-analyses en overzichtsstudies over het medisch-therapeutisch gebruik van psychedelica bij (therapieresistente) psychische aandoeningen. Deze artikelen hebben we aangevuld met gegevens uit klinische trials, de wetenschappelijke literatuur en openbare bronnen. Prevalentieschattingen voor ('recreatief') middelengebruik en informatie over de risico's van middelengebruik zijn afkomstig uit de Nationale Drug Monitor (www.nationaledrugmonitor.nl) en de Monitor Drugsincidenten (www.drugsincidenten.nl).

Wat verstaan we onder psychedelica?

Het woord psychedelica is samengesteld uit de Griekse woorden 'psyche' en 'deloun', wat letterlijk vertaald 'de geest zichtbaar maken' betekent.

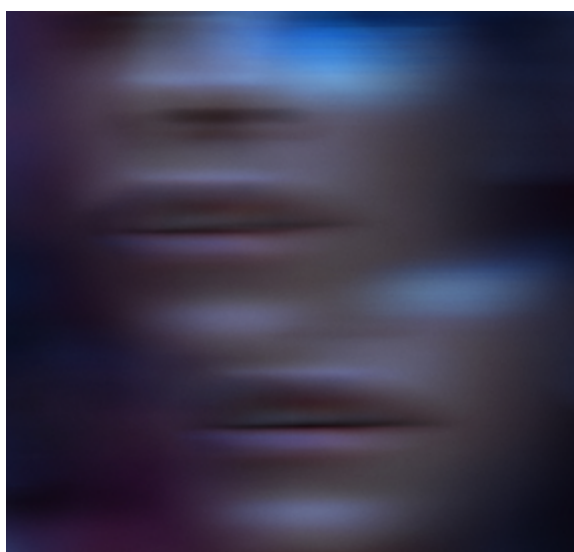
In de wetenschappelijke literatuur bestaat er geen eenduidige definitie van psychedelica. Wel worden psychedelica vaak ingedeeld in klassieke psychedelica en atypische psychedelica.

De bekendste **klassieke psychedelica** zijn paddo's en triptruffels (psilocybine/psilocine), LSD (lysergeenzuurdi-ethylamide) en ayahuasca (DMT) [1, 2].

Klassieke psychedelica werken voornamelijk op serotoninereceptoren in de hersenen, in het bijzonder de serotonine-2A-receptor (5-HT_{2A} receptor). De activerende werking op deze receptor zorgt voor de typische 'psychedelische' effecten zoals hallucinaties [2, 3].

Klassieke psychedelica worden meestal gebruikt voor het opwekken van geestverruimende ervaringen of om de wereld op een andere manier waar te nemen (trippen) [4]. Psychedelica kunnen ook worden gebruikt in zeer kleine hoeveelheden, bijvoorbeeld voor persoonlijke ontwikkeling of verbetering van de geestelijke gezondheid of fysieke gezondheid [5, 6]. Zie ook het kader *Microdosereren* verderop in deze factsheet.

Atypische psychedelica zoals ecstasy of ketamine hebben geen tripeffect, maar wel



een bewustzijnsveranderend effect [1, 2].

- Ecstasy (MDMA), ook wel bekend als 'love drug', is vanwege de lichamelijke en geestelijk stimulerende werking met name populair in het uitgaansleven. Ecstasy maakt extra serotonine vrij in de hersenen, wat zorgt voor de 'entactogene' werking. Dat betekent dat mensen die ecstasy gebruiken zich verbonden voelen met elkaar en gemakkelijk contact leggen [7]. Het wordt ook gebruikt vanwege de oppeppende werking, of om losser te worden en om dingen anders waar te nemen [4].
- Ketamine wordt gebruikt als geestverruimend of 'dissociatief' tripmiddel [7]. Ketamine werkt door zich te binden aan de N-methyl-D-aspartaat (NDMA)-receptor in de hersenen en het ruggenmerg [8], waardoor de signalen van glutamaat worden verstoord. Hierdoor ontstaan de verdovende en pijnstillende effecten [9–11], maar ook de dissociatieve effecten van ketamine [9]. In lage doseringen zorgt ketamine voor een dromerige roes. Dit is het effect dat de meeste mensen die ketamine gebruiken zoeken. Bij hogere doseringen zijn er dissociatieve effecten, waarbij mensen soms het gevoel hebben los te raken van zichzelf of hun omgeving [12].

In deze factsheet bedoelen we met psychedelica zowel de klassieke psychedelica als de atypische psychedelica.

Wetgeving in Nederland

- De meeste psychedelica vallen in Nederland onder de **Opiumwet** en zijn dus niet legaal verkrijgbaar. Zo staan MDMA, psilocybine/psilocine en LSD staan op lijst I van de Opiumwet. Volgens de wet hebben drugs die op lijst I staan een "onaanvaardbaar risico voor de volksgezondheid". Zowel paddo's als triptruffels bevatten psilocybine of psilocine. Paddo's staan op lijst II van de Opiumwet, terwijl triptruffels in Nederland legaal zijn¹. Er is een opiumonthefing nodig als men wetenschappelijk onderzoek wil doen naar de (medisch-)therapeutische toepassing van drugs die op een van de Opiumwetlijsten staan.
- Ketamine valt onder de **Geneesmiddelenwet**. In Nederland kunnen geneesmiddelen die voor een bepaalde aandoening geregistreerd staan, zoals ketamine, onder strikte voorwaarden, ook worden gebruikt voor een ándere indicatie dan waarvoor het goedgekeurd is ('off-label' behandeling) [13].

¹ Alle paddenstoelen met een hallucinogene werking (paddo's) staan op lijst II van de Opiumwet. Triptruffels vallen niet onder de Opiumwet omdat dit geen paddenstoelen zijn.

Wat verstaan we onder 'therapeutisch' en 'recreatief' gebruik?

Recreatief

Van belang is om onderscheid te maken tussen het 'recreatief' en 'therapeutisch' gebruik van psychedelica. Er zit echter een grijs gebied tussen 'recreatief' en 'therapeutisch' gebruik, zie bovenstaande afbeelding. Zo zijn er ook mensen die doen aan zelfmedicatie.

- Mensen gebruiken middelen '**recreatief**', bijvoorbeeld tijdens het uitgaan of op een huisfeestje. Vaak gaat het om illegale drugs of om een natuurproduct (bijvoorbeeld triptruffels uit de smartshop). Ze doen dit zónder tussenkomst van een medisch professional. Onder recreatief gebruik verstaan we ook functioneel gebruik. Mensen gebruiken dan middelen om bijvoorbeeld hun (zelf)inzicht en creativiteit te vergroten, of als zelfmedicatie voor het verminderen van psychische problematiek.

Zelfmedicatie

Therapeutisch gebruik

- '**Therapeutisch**' is het gebruik van een geneesmiddel onder begeleiding van een medisch professional, soms in combinatie met een psychotherapeutische behandeling. Een behandeling met een geneesmiddel wordt geïndiceerd door bijvoorbeeld een psychiater in een GGZ-instelling of ziekenhuis. Het middel dat daarbij wordt gebruikt is een geregistreerd geneesmiddel van farmaceutische kwaliteit. Ketamine is sinds 2019 goedgekeurd als medicijn bij de behandeling van therapieresistente depressie. MDMA en psilocybine zijn op dit moment (nog) géén geregistreerde medicijnen. Om de leesbaarheid van deze factsheet te vergroten scharen we het gebruik van MDMA en psilocybine óók onder therapeutisch gebruik, ook al zijn deze nog in onderzoek.

Therapeutisch gebruik in een niet-medische context

Psychedelica kunnen soms ook voor 'therapeutische' doeleinden worden gebruikt in een retraite-centrum². Deze ceremonies zijn een belangrijk onderdeel van sommige culturen in Zuid-Amerika [14]. De afgelopen jaren zijn ceremonies in andere landen, waaronder ook Nederland, steeds populairder geworden [15]. In de zomer van 2022 werden in Nederland door meer dan 70 centra meerdaagse ayahuasca- of psilocybine-retraites³ aangeboden [16]. Dit zijn ceremoniële groepsbijeenkomsten waar groepen mensen onder begeleiding ayahuasca- of truffelthee drinken [17]. Deze begeleiders begeleiden deelnemers tijdens hun ervaring en kunnen ondersteuning bieden als iemand zich niet goed voelt. Vaak hebben de begeleiders hiervoor een (niet-officiële) opleiding gevolgd (bijvoorbeeld een sjamaan), of hebben zij in de loop der jaren veel ervaring opgedaan met het begeleiden van ceremonies. Mensen die meedoen aan deze ceremonies doen dit onder andere om zichzelf beter te kunnen begrijpen, om persoonlijke problemen op te lossen [18], of bijvoorbeeld voor het verlichten van een depressie [19]. Van belang is te weten dat er bij deze ceremonies géén erkende therapie wordt gegeven [17], maar de sessies kunnen wél een therapeutische werking hebben voor de deelnemers [20]. Zonder juiste begeleiding kunnen bestaande psychische problemen echter ook verergeren [1].



² Toezicht op deze retraites ontbreekt; er bestaat in Nederland (nog) géén officieel keurmerk of certificering voor dergelijke retraite-centra en géén gecertificeerde opleiding voor de begeleiders van deze ceremonies.

³ Triptruffels zijn in Nederland legaal, maar ayahuasca is verboden.

Hoeveel mensen in Nederland gebruiken psychedelica?

In de Nederlandse bevolking komt het gebruik van klassieke psychedelica weinig voor (zie tabel 1). De laatste feiten en cijfers over het gebruik van psychedelica zijn te vinden op de website van de **Nationale Drug Monitor** (nationaledrugmonitor.nl). Het gebruik van klassieke psychedelica en ketamine kwam jarenlang vooral voor in specifieke groepen, zoals 'psychonauten' of in culturele, religieuze of spirituele kringen [1, 21], maar goed zicht op de gebruikersgroepen ontbreekt [21, 22]. In afgelopen jaren lijkt er een wat bredere belangstelling voor deze middelen te ontstaan. Zo is bijvoorbeeld het gebruik van ketamine onder uitgaande jongvolwassenen flink toegenomen [23]. Hoeveel mensen psychedelica gebruiken voor zelf-medicatie of onder begeleiding bij een medische behandeling is niet bekend.

Onderstaande cijfers (zie tabel 1) hebben vermoedelijk vooral betrekking op het recreatief gebruik van psychedelica.

- Eén op de twintig volwassenen (18 jaar en ouder) heeft ooit paddo's gebruikt, minder dan 1% deed

dit in het laatste jaar. Het gebruik van ecstasy ligt ongeveer 3 tot 6 keer hoger (zie tabel 1). Het gebruik van psychedelica is het hoogst onder mannen, twintigers en hoogopgeleiden en in (zeer) sterk stedelijke gebieden [7].

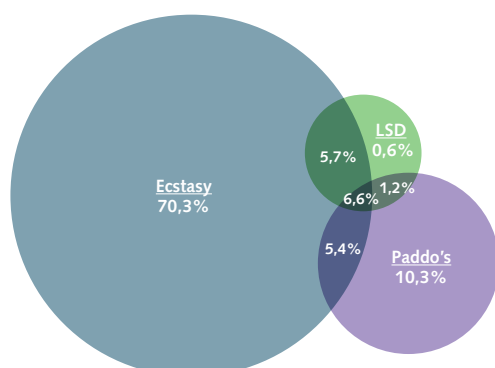
- Tussen 2015 en 2021 is het laatste-jaar-gebruik van ecstasy stabiel gebleven (rond de 3%). Voor paddo's schommelde het laatste-jaar-gebruik in deze periode, zonder eenduidige trend. Het gebruik van triptruffels is tussen 2016 (eerste meting) en 2020 onveranderd gebleven. Het laatste-jaar-gebruik van LSD bleef tussen 2015 en 2019 stabiel, maar steeg in 2020 en bleef op dit niveau in 2021. Deze stijging leek vooral voor te komen bij hoogopgeleiden en volwassenen in (zeer) sterk stedelijke gebieden. Het laatste-jaar-gebruik van ketamine onder volwassenen is in 2020 toegenomen (0,9%) vergeleken met de vorige peilingen in 2016 en 2018 (0,5-0,6%), met name onder mannen, twintigers, hoogopgeleiden en onder volwassenen in sterk stedelijke gebieden [7].

Tabel 1. Percentage en absoluut aantal psychedelica-gebruikers in de volwassen bevolking. Peiljaar 2020^I en 2021^{II}

	Peiljaar	Ooit		Laatste jaar	
		%	Absolute aantal	%	Absolute aantal
Ecstasy	2021	9,8	1.350.000	3,1	430.000
Paddo's	2021	5,3	740.000	0,8	110.000
Triptruffels	2020	2,6	350.000	0,5	70.000
LSD	2021	2,1	290.000	0,5	70.000
Ketamine	2020	2,0	280.000	0,9	130.000

Percentage en aantallen gebruikers ooit in het leven en in het laatste jaar, ongeacht de frequentie. De absolute aantallen uit deze tabel kunnen niet bij elkaar worden opgeteld. Dat komt omdat sommige gebruikers ervaring hebben met meerdere van deze middelen. Figuur 1 geeft de mate van overlap weer van de volwassen Nederlanders die in het afgelopen jaar wél paddo's en/of LSD en/of ecstasy hadden gebruikt. I. Gezondheidsenquête, peiljaar 2021. II. LSM-A, peiljaar 2020. Bron: Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut.

Figuur 1. Overlap in laatste-jaar-gebruik (%) van paddo's, LSD en ecstasy onder volwassenen die tenminste één van deze middelen in het afgelopen jaar gebruikten. Peiljaar 2021



Toelichting. Van de volwassen Nederlanders die in het afgelopen jaar ten minste één van de middelen paddo's, LSD of ecstasy heeft gebruikt (3,5%), had het grootste deel alleen ecstasy gebruikt (70,3%). Een aanzienlijk kleiner deel had alleen paddo's (10,3%) of alleen LSD (0,6%) gebruikt. Sommige gebruikers hadden twee van de drie middelen genomen. Ongeveer één op de tien (5,4%) had ecstasy en paddo's (maar geen LSD) gebruikt, 5,7% had ecstasy en LSD (maar geen paddo's) gebruikt en 1,2% LSD en paddo's (maar geen ecstasy). Als laatste had 6,6% alle drie de middelen gebruikt in het afgelopen jaar.

Bron: Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut, 2021.



Microdosereren

- Microdosereren is het nemen van stoffen in een heel lage dosis: meestal 5-10% van een 'gewone' dosis, twee à drie keer per week. Microdosereren wordt vooral gedaan met LSD of psilocybine. Bij microdosereren treden geen psychedelische of hallucinogene effecten op, maar wel subtiele andere effecten [6, 24].
- De effecten die vaak genoemd worden: een verbeterde stemming, meer energie, creativiteit en focus. Er zijn ook mensen die het als zelfmedicatie gebruiken om de symptomen van een stoornis of pijn tegen te gaan [5]. Microdosereren is echter géén gevalideerde (bewezen en erkende) therapievorm.
- Het is niet bekend hoeveel mensen in Nederland aan microdosereren doen. Vermoedelijk gaat het om een kleine specifieke groep mensen.
- Het is niet duidelijk of microdosereren echt werkt. In een beperkt aantal experimentele studies bij gezonde deelnemers worden positieve effecten gevonden [5, 25, 26]. Mensen die microdosereren merkten bijvoorbeeld meer verbetering in stemming en geestelijke gezondheid.
- Er zijn voor zover bekend geen aanhoudende effecten gevonden van microdosereren op het welbevinden (hoe goed mensen zich voelen) [27]. Bovendien rest de vraag bij microdosereren of er sprake is van een sterk placebo-effect. In een onderzoek onder 191 deelnemers werd namelijk in zowel de experimentele microdose-groep als de controlegroep (placebo) een toename in stemming en mindfulness en een afname in paranoïde gedachten waargenomen [28].
- Microdosereren is niet ongevaarlijk en heeft risico's [5, 25]. De korte en lange termijn risico's van microdosereren zijn nog niet precies bekend.

Zelfmedicatie met psychedelica bij psychische aandoeningen of emotionele problemen

De Global Drug Survey onderzocht in 2020 het gebruik van psychedelica onder ruim 20.000 mensen afkomstig uit meer dan 25 landen [29]. Het gaat om een niet-representatieve steekproef en de gegevens zijn derhalve alleen indicatief. Doorgaans nemen relatief veel uitgaanders en drugsgebruikers deel aan dit onderzoek. De percentages moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat het niet bekend is om welke subgroepen het gaat. Ruim 6.500 respondenten gaven antwoord op vragen over zelfmedicatie met psychedelica bij psychische aandoeningen of emotionele problemen.

- De meest genoemde psychedelica voor zelfmedicatie waren LSD (34,1%), MDMA (35,3%), paddo's (20,4%) en ketamine (13,0%). Onder de respondenten met (zelf-gerapporteerde) psychische aandoeningen of

emotionele problemen waren depressie (37,4%), angst (18,4%) en relatieproblemen (12,5%) de meest genoemde redenen voor zelfmedicatie.

- Van de respondenten die in het afgelopen jaar psychedelica hadden gebruikt voor zelfmedicatie (n=1.376), moest 4,2% als gevolg daarvan naar de spoedeisende hulp (3,7% één keer; 0,5% meer dan één keer).
- Er waren bijna 800 deelnemers (waarvan 2,5% uit Nederland) die vragen hebben ingevuld over het gebruik van *enige* psychedelica⁴ onder begeleiding, met daarbij als doel het aanpakken van een psychische aandoening of emotionele problemen. De mensen die deze psychedelische trips begeleiden zijn vaak een vriend of partner (37,0%), een moderne (neo-)sjamaan (17,8%) of een inheemse sjamaan (12,6%). De gebruikte psychedelica waren LSD (21,3%), paddo's (19,0%), ayahuasca (17,9%) en MDMA (14,0%). De meest genoemde reden waren depressie (34,0%), gevolgd door angst (16,7%) en relatieproblemen (12,0%).

4 Enige psychedelica omvatten LSD, paddo's ('magic mushrooms'), MDMA, ketamine, DMT, 1p-LSD, ayahuasca en/of 5-MeO-DMT.

Onderzoek naar de therapeutische toepassingen van psychedelica

In de jaren 40 en 50 werd er veel onderzoek gedaan naar de toepassingen van psychedelica in de psychiatrie. In diezelfde tijd werd LSD ook door 'hippies' gebruikt bij demonstraties tegen de Vietnamoorlog. Drugsgebruik werd vaak gezien als oorzaak van de opstandigheid en rebelle onder met name jongeren en studenten. LSD werd daarom eind jaren 60 in de Verenigde Staten als zogeheten 'Schedule I drug' geclassificeerd (*Controlled Substances Act*). Op deze lijst staan drugs die, volgens de wet, geen medische toepassing hebben en die een hoog risico op verslaving of misbruik hebben. Door het verbod op LSD en andere psychedelica kwam veel onderzoek naar de therapeutische effecten van deze middelen tot stilstand [2].

Sinds het begin van de jaren 2000 wordt er weer meer onderzoek gedaan naar psychedelica als ondersteuning bij behandelingen van onder meer diverse psychische aandoeningen.

Zoals te zien in tabel 2, worden de meeste klinische onderzoeken uitgevoerd naar **ketamine** en **psilocybine** bij **depressie**, gevolgd door **MDMA** bij **posttraumatische stressstoornis** (PTSS). Psychedelica kunnen ook werkzaam zijn bij andere aandoeningen, bijvoorbeeld middelgerelateerde stoornissen (verslavingen) [30, 31], neuropatische pijn en clusterhoofdpijn [32–35], eetstoornissen [36], dwangstoornissen [37] en

existentieel lijden bij terminale patiënten [38–41]. Ook andere psychedelica, zoals LSD [32, 38, 42, 43], ayahuasca [44–46], ibogaïne [30] en 5-MeO-DMT [47, 48] kunnen mogelijk een rol spelen bij de behandeling van bovengenoemde aandoeningen. De resultaten van deze kleinschalige studies zijn vaak erg positief, maar tot nu toe is het bewijs voor de effectiviteit nog klein (zie ook *Beperkingen van wetenschappelijk onderzoek*).

Voordat middelen als medicijn gebruikt kunnen worden moeten ze een aantal fasen van klinisch onderzoek doorlopen (zie ook figuur 2):

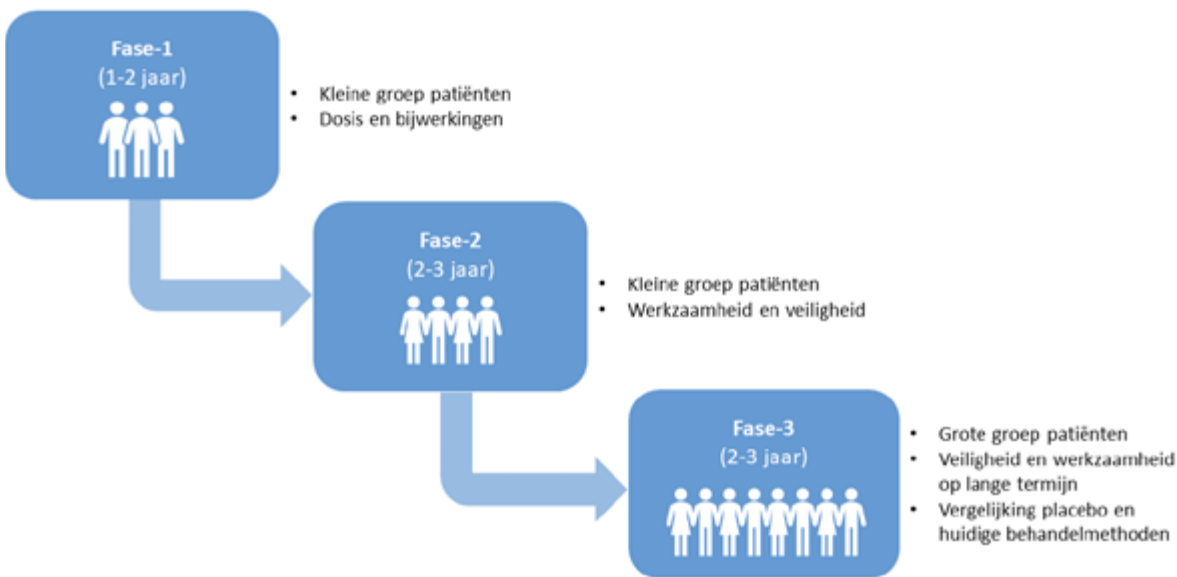
- 1 In een **fase 1-studie** krijgt een kleine groep patiënten een nieuwe behandeling. Hierbij wordt de juiste dosis bepaald en wordt er gekeken naar de bijwerkingen.
- 2 In een **fase 2-studie** wordt er onder een kleine groep patiënten gekeken naar de werkzaamheid en de veiligheid. De bijwerkingen worden verder onderzocht.
- 3 In een **fase 3-studie** wordt een behandeling op grotere schaal en op langere termijn getest. De nieuwe behandeling wordt vergeleken met een nep-product (placebo) en bestaande behandelingen. Het afronden van een fase-3 studie is van belang voor de eventuele goedkeuring als medicijn. Het onderzoek naar de therapeutische effectiviteit van psilocybine bij (therapieresistente) depressie en MDMA bij PTSS bevindt zich momenteel in deze fase.

Tabel 2. Totaal aantal uitgevoerde, lopende en geplande onderzoeken¹ geregistreerd bij ClinicalTrials.Gov^{II}

	Ketamine	MDMA	Psilocybine	LSD	Ayahuasca
Angststoornissen	42	7	15	3	-
Autismespectrumstoornis	2	3	1	-	-
Borderline persoonlijkheidsstoornis	1	-	1	1	-
Dwangstoornis	13	-	5	1	-
Depressie	256	5	46	2	1
Eetstoornis	2	1	5	-	-
Middelenstoornis	12	1	12	1	-
PTSS	27	28	6	1	-
Schizofrenie	19	-	1	-	-

Psychische aandoeningen waarvoor onderzoek gedaan wordt naar therapeutische effectiviteit van psychedelica, weergegeven per middel. Sommige onderzoeken overlappen omdat middelen soms ook bij een combinatie van aandoeningen ('comorbiditeit') worden onderzocht, bijvoorbeeld PTSS bij mensen met depressie. PTSS = posttraumatische stressstoornis. I. Inclusief onderzoeken die vroegtijdig zijn gestopt of nooit van start zijn gegaan. II. Onderzoeken omvatten de onderzoeken die staan geregistreerd bij ClinicalTrials.Gov (geraadpleegd op 31-01-2023). ClinicalTrials.Gov is met meer dan 444.000 registraties afkomstig uit meer dan 200 landen het grootste register met klinische onderzoeken ter wereld. Bovenstaande overzicht is echter niet uitputtend; het is niet verplicht om een klinisch onderzoek te registreren bij dit register.

Figuur 2. Testfasen voor nieuwe medicijnen



In de tekst hierna en in tabel 5 geven we een samenvatting van de huidige stand van onderzoek naar de meest voorkomende medisch-therapeutische toepassingen van psychedelica, namelijk ketamine en psilocybine bij (therapie-resistente) depressie en MDMA bij PTSS.

(Therapieresistente) depressie

Van de mensen die in het laatste jaar een depressieve stoornis (1.075.600 mensen) of persisterende depressieve stoornis (441.700 mensen) hadden maakt ruim een op de drie gebruik van de geestelijke gezondheidszorg (GGZ) [49]. Het is niet bekend hoeveel van deze patiënten een therapieresistente depressie hebben, dat wil zeggen patiënten voor wie de huidige behandelmethoden niet of onvoldoende verbetering bieden. Op basis van een internationale studie zijn tot 30% van de patiënten met een depressie therapieresistent [50]. Volgens het signalement Therapeutische toepassingen van psychedelica [51] gaat het in Nederland naar schatting om 150.000 patiënten.

Ketamine als behandeling bij (therapieresistente) depressie

Wereldwijd is het vaakst onderzoek gedaan naar ketamine bij therapieresistente depressie (zie tabel 2). Ketamine kan bij patiënten met een therapieresistentie of ernstige depressie een snel (binnen 1 dag) effect hebben op depressiesymptomen en suïcidaliteit [52–55].

Het antidepressieve effect van ketamine houdt echter slechts enkele dagen (3-7) aan. Daarom kan het nodig zijn om ketamine te combineren met medicijnen die de stemming stabiel maken (stemmingsstabilisatoren) [54] of zijn onderhoudsbehandelingen (herhaalde toediening van ketamine) nodig [56] om terugval te voorkomen. De combinatie van ketamine en antidepressiva blijkt bij patiënten met een therapieresistente depressie effectiever te zijn dan de huidige behandelmethoden met alleen antidepressiva [57].

Ketamineneusspray

In 2019 is ketamineneusspray onder de merknaam Spravato® goedgekeurd als aanvullend medicijn bij de behandeling van therapieresistente depressie. Ketamineneusspray kan in Nederland worden voorgeschreven bij therapieresistente depressie, maar ook als acute, kortdurende behandeling voor snelle vermindering van depressiesymptomen [58]. De behandeling met ketamine bij therapieresistente depressie wordt in Nederland sinds september 2021 vergoed vanuit het basispakket van de zorgverzekering [59].

Psilocybine als ondersteuning bij de behandeling van depressie

Psilocybine is door de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit FDA (*Food and Drug Administration*) geclassificeerd als zogeheten 'doorbraakbehandeling'⁵ bij ernstige depressie. Het gaat hier om psilocybine-ondersteunende-therapie. Dat wil zeggen dat psilocybine wordt ingezet als hulpmiddel náást psychotherapie (bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie). In combinatie met psychotherapie zou psilocybine voor snelle én langdurige antidepressieve effecten kunnen zorgen bij patiënten met een ernstige of therapieresistente depressie. De antidepressieve effecten van psilocybine in combinatie met psychotherapie lijken vergelijkbaar met die van de huidige behandelmethoden met antidepressiva of ketamine [57].

Posttraumatische stressstoornis (PTSS)

In Nederland hebben 400.000 mensen PTSS. Daarvan zijn er ongeveer 90.000 in behandeling bij de GGZ [62].

MDMA als ondersteuning bij de behandeling van PTSS

Bij de behandeling van PTSS wordt de inzet van MDMA (de werkzame stof in ecstasy) onderzocht als hulpmiddel náást psychotherapie. MDMA is door de FDA geclassificeerd als zogeheten 'doorbraakbehandeling'⁶ bij PTSS. In combinatie met psychotherapie zou MDMA werkzaam kunnen zijn bij de behandeling van PTSS. Een behandeling met MDMA in combinatie met psychotherapie lijkt effectiever dan een behandeling met enkel psychotherapie [63].



Voorbeeld: fase 2-studie

Eind 2021 is een zogeheten fase 2-studie afgerond waarin de werkzaamheid en optimale dosering van gesynthetiseerde psilocybine (onder de naam COMP360) bij therapieresistente depressie werd onderzocht. De studie werd uitgevoerd onder 233 patiënten uit tien landen in Noord-Amerika, het Verenigd Koninkrijk en Europa. Er deden ook drie universitaire ziekenhuizen uit Nederland mee aan deze studie. De resultaten laten zien dat een eenmalige dosis psilocybine kan zorgen voor een snelle en langdurige verbetering voor patiënten, vergeleken met de controlegroep die een 25 maal lagere dosis psilocybine kreeg. Na drie weken voldeed een deel van de patiënten niet meer aan de criteria van depressie ('remissie'; 29%) of waren depressiesymptomen sterk verminderd ('respons'; 37%). Bij 24% hield de respons aan tot tenminste 12 weken [60, 61]. Op basis van deze resultaten vindt een vervolgstudie (fase 3-studie) plaats, waarbij de werkzame dosis in een grotere groep mensen wordt onderzocht.

Voorbeeld: fase 3-studie

In een dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-studie kregen 90 patiënten MDMA-ondersteunende-therapie. De behandeling bestond uit drie sessie van acht uur, waarin participanten via verschillende doseringsschema's MDMA toegediend kregen. Daarnaast waren er drie voorbereidende en negen integratieve therapie sessies (zonder vast behandelplan). Uit de resultaten van deze studie bleek dat 67% van de participanten in de MDMA-groep twee maanden na de behandelingen niet meer voldeed aan de diagnostische criteria voor PTSS, tegenover 32% in de placebogroep [64]. Ook bleek uit één aanvullende studie dat deze MDMA-ondersteunende-therapie na 30 jaar ongeveer 103 miljoen dollar zou besparen per 1000 patiënten, ten opzichte van conventionele therapie [65]. Maar meer onderzoek is nodig, aangezien dit slechts één studie betreft.

5 De vergelijkbare regeling van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA (European Medicines Agency), genaamd PRIME ('priority medicines'), is nog niet toegekend voor psilocybine bij de behandeling van depressie.

6 De vergelijkbare regeling van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA (European Medicines Agency), genaamd PRIME ('priority medicines'), is nog niet toegekend voor MDMA bij de behandeling van PTSS.

Welke risico's spelen een rol bij het gebruik van psychedelica?

Aan het gebruik van psychedelica (zowel recreatief als therapeutisch) zijn risico's verbonden. De aard van de risico's (of bijwerkingen) lijken grotendeels met elkaar overeen te komen, maar er zijn ook verschillen. Van belang is dat deze bijwerkingen en risico's per middel verschillen.

Bijwerkingen en risico's van het recreatief gebruik van psychedelica

De meest voorkomende acute en lange termijn risico's die gerelateerd zijn aan het (recreatief) gebruik van MDMA, ketamine en klassieke psychedelica (LSD, paddo's en triptruffels), zijn hieronder, in tabel 3, kort samengevat. Meer informatie over de bijwerkingen en risico's van deze middelen is ook te vinden op [DRUGSinfo.nl](https://www.drugsinfo.nl).

Tabel 3. Overzicht van korte en lange termijn risico's van psychedelica

	Ecstasy (MDMA)	Ketamine	Paddo's/triptruffels (psilocybine)
Korte termijn risico's	Verhoogde hartslag en bloeddruk Malaise Verlaagd bewustzijn Braken/misselijkheid Opwinding/agressie Angst Versnelde ademhaling Trekkingen/insult	Pijn op de borst Desoriëntatie/verwardheid Malaise Angst Verhoogde hartslag en bloeddruk Braken/misselijkheid Opwinding/agressie	Angst Flauwvallen Malaise Opwinding Braken/misselijkheid Verhoogde hartslag en bloeddruk Desoriëntatie/verwardheid Psychose
Lange termijn risico's	Psychische klachten, zoals lang aanhoudende visuele waarnemingsstoornissen en herbelevingen (en HPPD) en verschijnselen van depersonalisatie Verminderd verbaal geheugen	Blaasproblemen Buikpijn (K-krampe) Geestelijke afhankelijkheid en tolerantie	Lang aanhoudende visuele waarnemingsstoornissen en herbelevingen (en HPPD) Lang aanhoudende psychose (ook na eenmalig gebruik)

Dit overzicht is niet uitputtend. In de tabel in de bijlage zijn de veelvoorkomende acute klachten en symptomen na het gebruik van ecstasy, ketamine en paddo's/triptruffels (al dan niet in combinatie met alcohol) weergegeven naar mate van intoxicatie (licht, matig, ernstig).
Bron: Monitor Drugsincidenten, 2022 [66]; Nationale Drug Monitor, 2022 [7].



Klachten en bijwerkingen na het medisch-therapeutisch gebruik van psychedelica

In onderzoeken in een medisch-therapeutische context lijken tot nu toe de meeste gerapporteerde klachten en bijwerkingen van psychedelica licht tot matig van ernst [54]. Er is ook een aantal ernstige bijwerkingen gerapporteerd, zoals suïcidale gedachten [63], maar dat komt niet vaak voor. Zie ook tabel 4 voor een overzicht.

Risico op verslaving

Er zijn geen aanwijzingen dat klassieke psychedelica lichamelijk of geestelijk verslavend zijn [69, 70]. Er treedt vrij snel (kruis)tolerantie⁷ op voor de

psychedelische effecten. Er is dan een hogere dosis nodig om hetzelfde effect te kunnen ervaren. Bij frequent ketaminegebruik treedt ook vrij snel tolerantie op [71, 72], maar ook 'craving' (hunkering naar het middel) [23]. Ketamine kan dus wel verslavend zijn. Voor MDMA is het risico op verslaving beperkt, al kan dat wel voorkomen [7]. In een medisch-therapeutische setting lijkt het risico op verslaving vooralsnog ook beperkt [73, 74].

De risico's van recreatief gebruik versus de risico's van therapeutisch gebruik

Het gebruik van een psychedelicum als onderdeel van therapie vindt vaak maar één of twee keer plaats (met uitzondering van ketamine).

Tabel 4. Overzicht van de meest gemelde bijwerkingen en ernstige risico's van het medisch-therapeutisch gebruik van ketamine, psilocybine en MDMA

Ketamine	Behandelingen met ketamineneusspray lijken over het algemeen goed te worden verdragen. De tot nu toe meest gerapporteerde psychologische bijwerkingen zijn dissociatie (waarbij mensen het gevoel hebben los te raken van zichzelf of hun omgeving) en angst. De dissociatieve effecten beginnen kort na toediening en bereiken een hoogtepunt na ongeveer 30 tot 40 minuten. Ze verdwenen 1,5-2 uur na toediening. De tot nu toe meest gerapporteerde lichamelijke bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, verandering van smaak (metaalsmaak) en verhoogde bloeddruk. De bijwerkingen treden vrij snel na de indiening op en lijken binnen een dag verdwenen. In enkele gevallen zijn er ook ernstige bijwerkingen gemeld, zoals suïcidale gedachten, depressiesymptomen, depersonalisatie, verminderd bewustzijn, onderkoeling en beroerte (CVA). Bij sommige patiënten moest de ketamine-dosis verlaagd worden, omdat zij de ketamine niet goed konden verdragen. Ontwenningssverschijnselen, misbruik of hunkering (weer willen gebruiken) lijken niet voor te komen [57].
Psilocybine	De tot nu toe meest gerapporteerde psychologische bijwerkingen van psilocybine zijn psychische 'distress' (vervelend voelen) en angst. De tot nu toe meest gerapporteerde lichamelijke bijwerkingen zijn hoofdpijn, verhoogde bloeddruk en hartslag, misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen lijken van voorbijgaande aard; ze waren aan het einde van de sessie volledig verdwenen. Er zijn tot dusver geen gevallen bekend van afhankelijkheid, langdurige psychotische symptomen of visuele waarnemingsstoornissen [57]. Wel is er in een studie (nog niet gepubliceerd) een aantal ernstige bijwerkingen gerapporteerd. Van de 97 patiënten rapporteerden 7 patiënten die een hoge dosis psilocybine kregen suïcidale gedachten en gedrag en/of zelfbeschadiging, tegenover 6 patiënten die een gemiddelde dosis kregen en 4 patiënten die een zeer lage dosis kregen [67, 68].
MDMA	Behandelingen met MDMA lijken over het algemeen goed te worden verdragen. De bijwerkingen lijken over het algemeen mild tot matig van ernst. De tot nu toe meest gerapporteerde bijwerkingen zijn knarsetanden, angst, stuipen, hoofdpijn en misselijkheid. Ook spierspanningen en verminderde eetlust worden als bijwerking gerapporteerd [63]. Tot dusver zijn er een in twee studies ernstige bijwerkingen gerapporteerd: in de ene studie was er een patiënt met een (reeds bestaande) hartritmestoornis. Ook waren er twee patiënten uit de controlegroep die na een lage dosis MDMA suïcidale gedachten en neigingen ervaarden [67].

Dit overzicht is niet uitputtend en het onderzoek naar bijwerkingen kent beperkingen, zie *De risico's van recreatief gebruik versus de risico's van therapeutisch gebruik*.

⁷ Kruistolerantie is een situatie waarbij gewenning voor een stof (bijvoorbeeld LSD), leidt tot verminderde werkzaamheid van één of meer andere stoffen (bijvoorbeeld psilocybine).



Waarschijnlijk vermindert dit de kans op lange termijn risico's. De aard van de **acute** risico's en bijwerkingen lijken wel grotendeels op die van het recreatief gebruik. Echter, de ernstige, acute risico's bij recreatief gebruik, verschillen van de ernstige, acute risico's bij medisch-therapeutisch gebruik. Dit heeft te maken met verschillen in 'set' en 'setting' (zie ook *Drug, set en setting*). Het gaat dan bij recreatief gebruik bijvoorbeeld om illegaal verkregen [75] of hoog gedoseerde [76] middelen, combi- of polygebruik of de uitgaanssetting (bijvoorbeeld hoge omgevingstemperatuur, lang dansen) [77]. Het gebruik van psychedelica als paddo's/triptruffels (psilocybine) zonder (juiste) begeleiding kan ook leiden tot gevaarlijk gedrag, zoals agressie [1]. Maar ernstige, acute bijwerkingen komen óók in medische context voor. Ondanks goede begeleiding en middelen van farmaceutische kwaliteit.

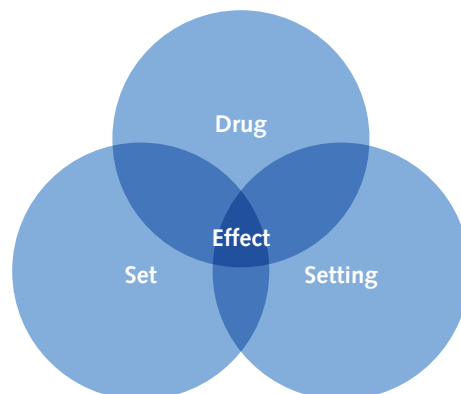
Het is echter lastig om de gerapporteerde bijwerkingen te interpreteren omdat onderzoek naar psychedelica meerdere **beperkingen** kent (zie ook *Beperkingen van wetenschappelijk onderzoek*). Zo bestaan deze studies vaak uit relatief kleine groepen patiënten, die van te voren een streng lichamenlijk en psychisch screeningsproces hebben doorlopen.

Zo worden bijvoorbeeld mensen die een hoog risico lopen op bijwerkingen of incidenten (bijvoorbeeld hartproblemen of een psychose) uitgesloten van onderzoek [78]. De kans dat er ernstige bijwerkingen worden gevonden in kleinschalige studies onder een beperkte patiëntenpopulatie, is minder groot dan bij grotere studies onder een bredere patiëntenpopulatie. Daarnaast zijn bijwerkingen in deze onderzoeken **1** vaak niet goed gedefinieerd, **2** niet goed gemonitord en **3** niet duidelijk en systematisch gerapporteerd [67].

Drug, set en setting

De effectiviteit en veiligheid van psychedelica-ondersteunende-therapie hangt waarschijnlijk sterk samen met de omgeving, waarbij '**set**' en '**setting**' een belangrijke rol spelen (zie figuur 3). Set heeft betrekking op de eigenschappen van de gebruiker (zoals persoonlijkheid, verwachtingen en gemoedstoestand). Met setting wordt de externe omgeving en de context waarin de ervaring plaatsvindt bedoeld [79, 80]. Bij onderzoek naar de medisch-therapeutische toepassing van psychedelica worden psychedelica meestal ingezet als **hulpmiddel** náást psychotherapie. Meestal zijn er twee therapeuten aanwezig en wordt er muziek afgespeeld [81]. Een positieve context⁸ kan de kans op risico's verminderen en de therapeutische effectiviteit vergroten. Wanneer deze niet voldoende aanwezig is zouden mensen die (psychisch) kwetsbaar zijn een grotere kans hebben op een vervelende ervaring (bad trip). Zo'n ervaring zou de toestand kunnen doen verslechteren. Bij sommige patiënten kunnen vervelende ervaringen juist therapeutische waarde hebben. Het is echter nog onduidelijk hoe en voor welke patiënten dit precies werkt [67].

Figuur 3. Drug, set en setting beïnvloeden het effect



⁸ Zoals screening, psychologische ondersteuning tijdens de psychedelische ervaring en voorbereidende sessies, integratie met therapie daarna en patiëntrelatie.



Tabel 5. Overzicht van de kenmerken van behandeling met psychedelica bij psychische aandoeningen

Middel	Ketamine	Psilocybine	MDMA
Wetgeving Nederland	Geneesmiddelenwet	Opiumwet (lijst I) ¹	Opiumwet (lijst I)
Toediening	Nasaal (o.a.); Herhaalde toediening in enkele weken/maanden	Oraal; 1-3 doseringen verspreid over enkele maanden	Oraal; 2-3 doseringen verspreid over enkele maanden
In combinatie met	SSRI, SNRI	Psychotherapie	Psychotherapie
Psychische aandoeningen	Therapieresistente depressie of ernstige depressie met suïcidaliteit (o.a.)	In onderzoek naar ernstige (therapieresistente) depressie	In onderzoek naar (therapieresistente) PTSS (o.a.)
Psychoactieve effecten	Dissociatief	Bewustzijnsveranderende effecten, 'hallucinaties'	Bewustzijnsveranderende effecten
Voordelen ten opzichte van bestaande behandelmethoden	Nasale toediening; Snelle effectiviteit	Niet verslavend of (neuro)toxisch; Orale toediening; Snelle en langdurige effecten; Waarschijnlijk geen ernstige bijwerkingen of misbruikpotentieel	Mogelijk aanhoudende effectiviteit
Bijwerkingen	Licht/matige bijwerkingen: o.a. hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, verhoogde bloeddruk; Ernstige bijwerkingen: o.a. suïcidaliteit, beroerte, verminderd bewustzijn	Lichte/matige bijwerkingen: verhoogde bloeddruk, angst en verdriet, hoofdpijn; Ernstige bijwerkingen: suïcidaliteit, zelfbeschadiging	Lichte/matige bijwerkingen: knarsetanden, angst, hoofdpijn, misselijkheid; Ernstige bijwerkingen: hartritmestoornis, suïcidaliteit

Dit overzicht is niet uitputtend. SSRI = serotonineheropnameremmers. SNRI = serotonine-noradrenalineheropnameremmers. I. Paddo's en triptruffels bevatten allebei de stof psilocybine. Paddo's staan op lijst II van de Opiumwet, triptruffels zijn legaal. Bewerkt overgenomen van Psiuk et al., 2022 [57]; Smith et al, 2022 [63].

Mogelijke verklaringen voor de therapeutische effecten van psychedelica

Het werkingsmechanisme van psychedelica bij psychische aandoeningen is zeer complex en lang niet alles is bekend. Psychedelica brengen verschillende processen op gang zowel op **farmacologisch**, **neurocognitief** en **psychologisch** niveau (en interacties daartussen).

Een aantal veelbesproken theorieën over de werkingsmechanismen worden in tabel 6 kort samengevat. Zie voor een uitgebreide beschrijving bijvoorbeeld Vermetten [82] of Van Elk [83] uit 2020 of Van Elk & Yaden uit 2022 [84].

Tabel 6. Mogelijke werkingsmechanismen van psychedelica

<p>Farmacologisch niveau</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Activatie van bepaalde serotonine-, dopamine- en sporenamine-receptoren in de hersenen [2] • Toename signaalstoffen in de hersenen die zorgen voor mentale balans (glutamaat) en een stof die de beschadiging van neuronen voorkomt én herstelt (BDNF) [85] • Toename herstellend vermogen van het brein ('neuroplasticiteit') [86] • Ontstekingsremmende werking [87]
<p>Neurocognitief niveau</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderd filtermechanisme van interne en externe informatie [88] • Verminderde activatie van het defaultmodenetwerk [89, 90] • Toename verbindingen tussen verschillende hersengebieden ('entropie') [91]
<p>Psychologisch niveau</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Emotie: mystieke ervaring [92], gevoelens van ontzag [93], verlies van zelf (ego-dissolutie) [94] en versterking van emoties • Cognitie: toegenomen psychologische [95] en cognitieve [96] flexibiliteit • Opvattingen: bovennatuurlijke overtuigingen [97], betekenisgeving [98], beïnvloedbaarheid [99] • Sociaal: gevoelens van (sociale) verbondenheid [100, 101] • Gedrag: aanleren van nieuwe gewoontes en gedragsverandering [102]

Bewerkt overgenomen van Van Elk uit 2020 [83] en Van Elk & Yaden uit 2022 [84].

Bewustzijnsveranderende effecten lijken belangrijk onderdeel van het psychotherapeutisch proces

Bij psychedelica-ondersteunende-therapie worden de bewustzijnsveranderende effecten (zoals gevoelens van verbondenheid) van klassieke psychedelica en MDMA als onderdeel van het proces beschouwd. Het zou bijvoorbeeld kunnen helpen om denkpatronen waar patiënten in vastzitten te doorbreken. Zie ter illustratie ook onderstaande (vrij vertaalde) quotes van patiëntervaringen uit de overzichtsstudie van Breeksema en collega's [81]. De dissociatieve effecten van ketamine worden vaak alleen gezien als ongewenste bijwerking, maar binnen een psychotherapeutisch kader zouden deze de patiënt mogelijk óók inzichten en betekenis kunnen geven, bijvoorbeeld bij traumaverwerking [82].

"Die plek was sereen en vredig, en er viel zo'n last van me af. En het was verfrissend om iets anders te voelen dat zo anders was dan ik normaal voel." [ketamine, depressie]

"(Tijdens de dosis) was ik iedereen, eenheid, één leven met 6 miljard gezichten, ik was degene die liefde vroeg en gaf, ik zwom in de zee, en de zee... was ik." [psilocybine, depressie]

"Ik heb veel geleerd. Ik heb veel over mezelf geleerd. Ik was op het punt gekomen... op het punt gekomen dat ik mezelf in twijfel trok, mijn eigen moraal, en voor iemand die dit niet heeft gedaan, zullen ze niet... het niet begrijpen. Je kunt jezelf zien zoals je een boek leest en alles ziet waar je voor staat en... je eigen zelf analyseren, je eigen gedachten, je... je eigen redenering." [MDMA, PTSS]

Beperkingen van wetenschappelijk onderzoek

De resultaten van onderzoek naar de medisch-therapeutische toepassing van psychedelica zijn tot dusver veelbelovend. Deze studies hebben echter verschillende beperkingen:

- 1 Problemen met het interpreteren van de risico's en bijwerkingen.** Zie *De risico's van recreatief gebruik versus de risico's van therapeutisch gebruik*.
- 2 Problemen met methodologische opzet en statistische inferenties.** Vanwege de unieke, zintuigelijk effecten van psychedelica is het bijvoorbeeld lastig om onderzoek uit te voeren met een dubbelblinde controlegroep [103]. Tegenwoordig wordt wel vaker gebruik gemaakt van 'actieve placebo's', zoals nicotinezuur, methylfenidaat en dexamfetamine, die wel psychoactieve effecten hebben, maar geen psychedelische effecten, of lagere doseringen in de controlegroep. Toch hebben zowel de deelnemers als de therapeuten vaak door tot welke behandelgroep de persoon is toegewezen [104]. De resultaten van de trials kunnen dan vertekend worden en positiever uitvallen [105]. Met name de personen die doorhebben dat zij in de experimentele groep zitten kunnen sterke

placebo-effecten ervaren (bovenop de eventuele therapeutische effecten die daarnaast op kunnen treden). Anderzijds kunnen de personen in de controlegroep teleurgesteld zijn dat zij niet in de experimentele groep zitten [106].

- 3 Kleine steekproefgroottes in beperkte patiëntengroepen** [107]. Deelnemers van deze studies zijn bijvoorbeeld vaak bovengemiddeld hoogopgeleid en grotendeels wit. Ook hebben sommigen al eerdere ervaringen met psychedelica en is er een kans dat mensen die eerder een negatieve ervaring hebben gehad met psychedelica niet mee willen doen met deze onderzoeken (selectie-bias) [51].
- 4 Relatief beperkte duur (follow-up)** [107]. Psychedelica (met uitzondering van ketamine) lijken al na één of enkele keren therapeutische effecten hebben. Systematisch onderzoek naar de optimale behandelrequentie van klassieke psychedelica en MDMA heeft tot nu toe niet of nauwelijks plaatsgevonden [51].

Daarom is er nog onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid en veiligheid in bredere patiëntengroepen en op lange termijn.



Andere beperkingen en aandachtspunten bij implementatie van psychedelica-therapie

Recent is het signalement Therapeutische toepassingen van psychedelica van ZonMw uitgekomen, waarin kennishiaten en de kansen en belemmeringen op het gebied van implementatie uitvoerig worden besproken [51]:

- Financieel-economische vragen (financiering onderzoek, kosteneffectiviteit)
- Psychedelicagebruik buiten de zorg (zelfmedicatie, privéklinieken, psychedelica-retraites)
- Behandelingen met niet-geregistreerde geneesmiddelen (off-label, compassionate use)
- Opleiding en inrichting zorgstelsel (professionals, integratie GGZ, erkenning)
- Wet- en regelgeving (goedkeuring, markttoelating, vergoeding, wettelijke status, betaalbaarheid en toegankelijkheid)
- Ethische vraagstukken in de behandelkamer (angst, ontologische shock, beïnvloedbare gemoedstoestand)
- Maatschappelijke acceptatie (politiek, maatschappelijk, wetenschappelijk, juridisch, praktisch)

Onderzoek naar ketamine, MDMA en psilocybine in Nederland

Ook in Nederland wordt er onderzoek gedaan naar de medisch-therapeutische toepassingen van onder meer ketamine, psilocybine en MDMA (zie tabel 7). Inmiddels is ketamine in Nederland een goedgekeurd aanvullend medicijn bij (therapie-resistente) depressie. Maar psychotherapie met behulp van MDMA en psilocybine wordt op het moment van schrijven van deze factsheet nog niet als reguliere behandelingsmethode toegepast. Wel lijkt het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) positief over de toekomst van onderzoek naar psychedelica in Nederland. Zo verklaarde de minister in een brief aan de Tweede

Kamer dat Nederland een “voortrekkersrol” moet gaan nemen bij het gebruik van psychedelica als ondersteuning bij behandelingen in de GGZ. Om dat te stimuleren is geld beschikbaar gesteld voor het *Onderzoeksprogramma GGZ*, mede bestemd voor onderzoek naar psychedelica. Daarnaast is de staatscommissie MDMA ingesteld, die naar verwachting voor 31 januari 2024 zal adviseren over de voor- en nadelen van medicinale toepassing van MDMA, met inbegrip van een analyse uit verschillende disciplines van risico's voor de gezondheid, preventie en de Europese context en relevante verdragen [108].

Tabel 7. Onderzoek dat in Nederland wordt uitgevoerd naar ketamine en psilocybine bij depressie en MDMA bij PTSS

<p>Ketamine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) heeft in de afgelopen jaren een studie plaatsgevonden naar orale ketamine bij patiënten met therapieresistente depressie. In deze kleinschalige studie kregen zeven participanten driemaal daags orale ketamine onder begeleiding van een medisch specialist. Tijdens de eerste vier dagen werd de dosering stapsgewijs opgehoogd. Er zijn geen ernstige bijwerkingen of 'craving' (hunkering naar het middel) gerapporteerd. Tijdens de behandeling ervaarden patiënten een afname van depressiviteit en suïcidale gedachten en een verbeterde stemming en energie. Er werd echter geen complete respons of remissie waargenomen. Na de behandeling namen depressie-scores binnen twee weken ook weer toe. Vergeleken met intraveneuze ketamine (via injectie), waren de therapeutische effecten van orale ketamine in deze studie relatief matig [109]. • Het UMCG onderzoekt daarnaast of ketamine (ook) suïcidale gedachten kan verminderen bij andere groepen patiënten dan patiënten met een (therapieresistente) depressie. Het onderzoek vergelijkt de werking van een dosis ketamineneusspray met de effecten van het middel midazolam (een benzodiazepine) als controle [110]. Er zijn op het moment van schrijven nog geen resultaten gepubliceerd. • Ook onderzoekt het UMCG samen met vijf psychiatrische ziekenhuizen/afdelingen of behandeling met ketaminedrank even goed werkzaam is als electroconvulsiotherapie (ECT) bij patiënten met een therapieresistente depressie. Daarnaast wordt onderzocht hoe patiënten beide behandelingen verdragen. Tijdens dit onderzoek worden patiënten willekeurig toewezen aan de behandelgroep met ketamine of ECT. Beide behandelingen worden twee keer per week uitgevoerd voor een periode van acht weken. De patiënten worden bij voldoende herstel een jaar gevolgd [111]. Er zijn op het moment van schrijven nog geen resultaten gepubliceerd.
<p>Psilocybine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Het UMCG, het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) hebben meegedaan met een internationaal onderzoek naar de effectiviteit van psilocybine bij therapieresistente depressie (zie ook het kader <i>Voorbeeld: fase 2-studie en Klachten en bijwerkingen na het medisch-therapeutisch gebruik van psychedelica</i> hierboven). Op basis van de resultaten van deze studie zal naar verwachting in 2023 een fase-3 studie worden gestart [68].
<p>MDMA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bij ARQ Centrum'45, het LUMC vindt er momenteel onderzoek plaats naar de medisch-therapeutische toepassing van MDMA bij PTSS. Het project maakt deel uit van een Amerikaans onderzoek van de onderzoeksgroep MAPS (<i>Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies</i>), zie ook de studie van Mitchell en collega's [64]. Op het moment van schrijven zijn er nog geen resultaten van de Nederlandse tak van dit onderzoek beschikbaar.

Internationale ontwikkelingen

Wanneer de effectiviteit van MDMA en psilocybine als voldoende bewezen wordt geacht zullen mogelijk ook psilocybine en MDMA (net als ketamine) door geneesmiddelenautoriteiten als de FDA en het EMA worden goedgekeurd als medicijn bij respectievelijk (therapieresistente) depressie en PTSS. Onbekend is of dit op termijn ook zal leiden tot een mogelijke **herclassificatie** van deze illegale stoffen in de drugsverdragen van de Verenigde Naties.

Op andere plekken op de wereld zien we zulke ontwikkelingen al wel. Zo is in de Verenigde Staten,

in bijvoorbeeld de staat Oregon, sinds januari 2023 het gebruik van psilocybine onder volwassenen (21 jaar en ouder) gelegaliseerd. Dit gebruik mag alleen plaatsvinden onder toezicht van een gecertificeerde begeleider in zogeheten psilocybine-centra. De geneesmiddelenautoriteit van Australië (*Therapeutic Goods Administration*) heeft besloten dat psychiaters, onder strenge voorwaarden, per juli 2023, MDMA en psilocybine mogen voorschrijven bij de behandeling van respectievelijk PTSS en therapieresistente depressie. Australië is daarmee het eerste land ter wereld dat psychedelica officieel als geneesmiddel erkent.

Heeft het goedkeuren van psychedelica als medicijn effect op het niet-medisch gebruik?

De media-aandacht en het onderzoek naar (en de mogelijke goedkeuring van) psychedelica als medicijn zou het gebruik kunnen aanmoedigen onder mensen die psychisch kwetsbaar zijn (bijvoorbeeld voor 'zelfmedicatie'). Of invloed kunnen hebben op de veronderstelde schadelijkheid van deze middelen onder recreatief gebruikers. Hierover is echter weinig bekend.

- In het Verenigd Koninkrijk is een onderzoek uitgevoerd naar de veronderstelde schadelijkheid van ketamine onder 2415 jongvolwassenen (18-34 jaar) die geregeld uitgaan. Uit de resultaten van deze studie blijkt dat de risicoperceptie van ketamine niet is veranderd sinds de goedkeuring van ketamine als medicijn bij depressie. Het recreatief gebruik van ketamine is onder de onderzochte jongeren en jongvolwassenen ook niet toegenomen [112]. Hierbij moet echter wel aangemerkt worden dat slechts een derde van de deelnemers op de hoogte was van de goedkeuring.
- In de Verenigde Staten is een onderzoek uitgevoerd naar de invloed van de toegenomen media-aandacht voor de medische toepassing van ketamine en MDMA op het recreatief of niet-medisch gebruik van deze middelen. Het onderzoek is uitgevoerd onder 209 uitgaande volwassenen in New York. Relatief veel respondenten gaven aan dat de media-aandacht voor ketamine (46,1%) en MDMA (39,9%) geen invloed had op de (zelf-gerapporteerde) intentie om deze middelen in de toekomst te gebruiken. Er waren ook mensen die aangaven dat de media-aandacht hun intentie om te gebruik waarschijnlijk wél zou beïnvloeden; respectievelijk 10,1% voor ketamine en 21,0% voor MDMA. De intentie om in de toekomst te gebruiken lijkt toe te nemen met de frequentie van het gebruik [113].



Tot slot

Psychedelica lijken een uitkomst te kunnen bieden voor bepaalde groepen patiënten met ernstige psychische aandoeningen. Inmiddels is ketamine door de FDA en het EMA goedgekeurd als aanvullend medicijn bij therapieresistente en ernstige depressie (en suïcidaliteit). De FDA heeft MDMA geclassificeerd als doorbraakmedicijn bij PTSS en psilocybine bij ernstige depressie. De resultaten van de eerste (kleinschalige) studies zijn positief. Op dit moment lopen er wereldwijd – ook in Nederland – verschillende fase-3 studies om de werkzaamheid en veiligheid verder te onderzoeken.

Naast de bovengenoemde psychedelica en psychiatrische aandoeningen, wordt er ook onderzoek gedaan naar andere psychedelica (bijvoorbeeld LSD, ayahuasca en 5-MeO-DMT) en andere psychische aandoeningen (bijvoorbeeld middelenstoornis of OCD). Ook hier lijken de

resultaten vaak positief. Het gaat hier echter vaak om kleine (fase-1 of fase-2) studies in beperkte patiëntengroepen. Er zijn daarnaast ook studies met psychedelica die géén of matige effecten, of negatieve effecten of ernstige bijwerkingen, zoals depressieve gedachten of suïcidaliteit, rapporteren [67].

Meer grootschalig en goed opgezet onderzoek is nodig naar de effectiviteit van deze middelen en hoe lang de mogelijke therapeutische effecten aanhouden. Daarbij bestaat het risico dat mensen met psychische problematiek zonder (de juiste) begeleiding niet-medicinale psychedelica gaan gebruiken, waardoor hun problemen zouden kunnen verergeren. Er is nog onvoldoende bekend over wat het goedkeuren van psychedelica als medicijn betekent voor de risicoperceptie en het niet-medisch gebruik van deze middelen.



Referenties

- [1] Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, et al. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology and Therapeutics*. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.010.
- [2] Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264–355.
- [3] McClure-Begley TD, Roth BL. The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21: 463–473.
- [4] De Jonge MC. *Persona's in middelengebruik: Eindrapportage*. Utrecht: Trimbos-insituut, 2021.
- [5] Hutten NRPW, Mason NL, Dolder PC, et al. Motives and Side-Effects of Microdosing With Psychedelics Among Users. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 426–434.
- [6] Kuypers KP, Ng L, Erritzoe D, et al. Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. *J Psychopharmacol* 2019; 33: 1039–1057.
- [7] Van Laar MW, Van Beek RJJ, Beenackers EMT, et al. *Nationale Drug Monitor*, <https://www.nationaledrugmonitor.nl/> (2022).
- [8] Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin* 2016; 37: 865–872.
- [9] Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Rep* 2018; 3: e674.
- [10] Sleigh J, Harvey M, Voss L, et al. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2014; 4: 76–81.
- [11] Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 370–380.
- [12] Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H, et al. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95: 219–229.
- [13] EUR-Lex - 02004R0726-20220128 - EN, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02004R0726-20220128>.
- [14] Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol* 2016; 7: 35.
- [15] Tupper KW. The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization? *Int J Drug Policy* 2008; 19: 297–303.
- [16] van Elk M, Fejer G, Lempe P, et al. Effects of psilocybin microdosing on awe and aesthetic experiences: a preregistered field and lab-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 1705–1720.
- [17] Kiraga MK, Mason NL, Uthaug M v, et al. Persisting Effects of Ayahuasca on Empathy, Creative Thinking, Decentering, Personality, and Well-Being. *Front Pharmacol* 2021; 12: 721537.
- [18] Uthaug M V, van Oorsouw K, Kuypers KPC, et al. Sub-acute and long-term effects of ayahuasca on affect and cognitive thinking style and their association with ego dissolution. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 2979–2989.
- [19] van Oorsouw K, Toennes SW, Ramaekers JG. Therapeutic effect of an ayahuasca analogue in clinically depressed patients: a longitudinal observational study. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 1839–1852.
- [20] Sarris J, Perkins D, Cribb L, et al. Ayahuasca use and reported effects on depression and anxiety symptoms: An international cross-sectional study of 11,912 consumers. *J Affect Disord Rep* 2021; 4: 100098.
- [21] van Miltenburg C, van Laar M, van Goor M. *Factsheet: Ketamine*. Utrecht: Trimbos-instituut, 2019.
- [22] Nabben T, Benschop A. *Antenne Amsterdam 2020: Trends in gebruik van alcohol, tabak, cannabis en andere drugs*. Amsterdam: Hogeschool van Amsterdam, 2021.
- [23] Monshouwer K, Van Miltenburg CJA, Van Beek RJJ, et al. *Het Grote Uitgaansonderzoek 2020: Uitgaanspatronen, middelengebruik, gezondheid en intentie tot stoppen of minderen onder uitgaande jongeren en jongvolwassenen*. Utrecht: Trimbos-instituut, 2021.
- [24] Kuypers KPC. Microdoseren met psychedelica: Wat weten we ervan? [Microdosing with psychedelics: What do we know?]. *Tijdschr Psychiatr* 2020; 62: 669–676.
- [25] Johnstad PG. Powerful substances in tiny amounts: An interview study of psychedelic microdosing. *Nordisk Alkohol Nark* 2018; 35: 39–51.
- [26] Webb M, Copes H, Hendricks PS. Narrative identity, rationality, and microdosing classic psychedelics. *International Journal of Drug Policy* 2019; 70: 33–39.
- [27] Bershada AK, Schepers ST, Bremmer MP, et al. Acute Subjective and Behavioral Effects of Microdoses of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Human Volunteers. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 792–800.

- [28] Szigeti B, Kartner L, Blemings A, et al. Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *ELife*; 10. Epub ahead of print March 2021. DOI: 10.7554/eLife.62878.
- [29] Winstock AR, Timmerman C, Davies D, et al. *Global Drug Survey (GDS) 2020 Psychedelics Key Findings Report*, <https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/03/GDS2020-Psychedelics-report.pdf> (2021).
- [30] Mendes FR, dos Santos Costa C, Wiltenburg VD, et al. Classic and non classic psychedelics for substance use disorder: A review of their historic, past and current research. *Addiction Neuroscience* 2022; 3: 100025.
- [31] Mosca A, Chiappini S, Miuli A, et al. Ibogaine/Noribogaine in the Treatment of Substance Use Disorders: a Systematic Review of the Current Literature. *Curr Neuroparmacol*. Epub ahead of print October 2022. DOI: 10.2174/1570159X21666221017085612.
- [32] Castellanos J, Woolley C, Bruno K, et al. Chronic pain and psychedelics: A review and proposed mechanism of action. *Reg Anesth Pain Med* 2020; 45: rapm-2020.
- [33] Schoevers RA, Chaves T V, Balukova SM, et al. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression†. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 108–113.
- [34] Schwenk E, Torjman M, Moaddel R, et al. Ketamine for Refractory Chronic Migraine: An Observational Pilot Study and Metabolite Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*; 61. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1002/jcph.1920.
- [35] Patel S, Tatachar V, Singh AB, et al. Low-dose ketamine as an adjuvant for pain control in a cancer patient: a case report. *Annals of palliative medicine* 2021; 10: 8328–8333.
- [36] van Hoeken D, Hoek HW. Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden. *Curr Opin Psychiatry* 2020; 33: 521–527.
- [37] Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A, et al. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: Proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.1038/npp.2013.150.
- [38] LSD Used As Analgesic. *JAMA* 1964; 187: A33–A33.
- [39] Kast E. LSD and the dying patient. *Chic Med Sch Q* 1966; 26: 80–87.
- [40] Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, et al. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA* 1970; 212: 1856–1863.
- [41] Grof S, Goodman LE, Richards WA, et al. LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *Int Pharmacopsychiatry* 1973; 8: 129–144.
- [42] Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: a qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 57–68.
- [43] Gasser P, Holstein D, Michel Y, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis* 2014; 202: 513–520.
- [44] Krebs TS, Johansen PØr. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*. Epub ahead of print 2012. DOI: 10.1177/0269881112439253.
- [45] Renelli M, Fletcher J, Tupper KW, et al. An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eat Weight Disord* 2020; 25: 437–444.
- [46] Lafrance A, Loizaga-Velder A, Fletcher J, et al. Nourishing the Spirit: Exploratory Research on Ayahuasca Experiences along the Continuum of Recovery from Eating Disorders. *J Psychoactive Drugs* 2017; 49: 427–435.
- [47] Davis AK, So S, Lancelotta R, et al. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2019; 45: 161–169.
- [48] Davis AK, Barsuglia JP, Lancelotta R, et al. The epidemiology of 5-methoxy- N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 779–792.
- [49] ten Have, M., Tuithof, M., van Dorsselaer, S., Schouten, F., de Graaf, R. NEMESIS Kerncijfers psychische aandoeningen Tabellenbijlage <https://cijfers.trimbos.nl/nemesis/nemesis-trends/tabellenbijlage-trends/>.
- [50] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.

- [51] Schroevers R, Breeksema JJ, Boesjes R. *Signalement Therapeutische toepassingen van psychedelica. Kansen, uitdagingen en zorginnovatie voor behandelresistente psychiatrische aandoeningen*, https://www.zonmw.nl/fileadmin/zonmw/documenten/Geneesmiddelen/ZonMw_signalement_Therapeutische_toepassingen_van psychedelica_2023.pdf (2023).
- [52] Han Y, Chen J, Zou D, et al. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.2147/NDT.S117146.
- [53] Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: A meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med*. Epub ahead of print 2016. DOI: 10.1017/S0033291716000064.
- [54] Breeksema JJ, van den Brink W, Veraart J, et al. Psychedelics in the treatment of depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorder. *Tijdschr Psychiatr*.
- [55] Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038.
- [56] Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, et al. Ketamine as an anesthetic, analgesic and antidepressant. *Tijdschr Psychiatr*.
- [57] Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, et al. Esketamine and Psilocybin-The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *Int J Mol Sci*; 23. Epub ahead of print September 2022. DOI: 10.3390/ijms231911450.
- [58] Zorginstituut-Nederland. Esketamine (nasaal), https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/esketamine__nasaal_.
- [59] Zorginstituut-Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel esketamine neusspray (Spravato®) bij de behandeling van volwassenen met een therapieresistente depressie, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/09/30/pakketadvies-esketamine-neusspray-spravato>.
- [60] COMPASS Pathways announces positive topline results from groundbreaking phase IIb trial of investigational COMP360 psilocybin therapy for treatment-resistant depression. <https://ir.compasspathways.com/node/7516/pdf>, 2021.
- [61] COMPASS Pathways announces positive topline results from groundbreaking phase IIb trial of investigational COMP360 psilocybin therapy for treatment-resistant depression. <https://ir.compasspathways.com/node/7516/pdf>.
- [62] *Zinnige Zorg - Verbetersignalement PTSS*, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/06/15/zinnige-zorg-bij-ptss-verbetersignalement>.
- [63] Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez A v, et al. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol* 2022; 62: 463–471.
- [64] Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01336-3.
- [65] Marseille E, Mitchell JM, Kahn JG. Updated cost-effectiveness of MDMA-assisted therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder in the United States: Findings from a phase 3 trial. *PLoS One* 2022; 17: e0263252.
- [66] Schürmann L, Valkenberg H, Croes E. *Monitor drugsincidenten: Factsheet 2021*. Utrecht: Trimbos-instituut, 2022.
- [67] Breeksema JJ, Kuin BW, Kamphuis J, et al. Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 1100–1117.
- [68] Behandeling met paddo's biedt hoopgevend resultaat tegen depressie, <https://nieuws.umcg.nl/w/effect-psilocybine-op-hardnekkige-depressie> (2022).
- [69] *Hallucinogens DrugFacts*, <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/hallucinogens> (2019).
- [70] Amsterdam J van, Opperhuizen A, Brink W van den. Harm potential of magic mushroom use: A review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Epub ahead of print 2011. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.01.006.
- [71] Chen L-Y, Chen C-K, Chen C-H, et al. Association of Craving and Depressive Symptoms in Ketamine-Dependent Patients Undergoing Withdrawal Treatment. *Am J Addict* 2020; 29: 43–50.
- [72] Yen C-F, Lin H-C, Ko C-H, et al. Sleep quality among individuals with ketamine use and the mediating role of craving. *Sci Rep* 2020; 10: 20535.

- [73] Van Amsterdam J, Van Den Brink W. Harm related to recreational ketamine use and its relevance for the clinical use of ketamine. A systematic review and comparison study. *Expert Opin Drug Saf* 2022; 21: 83–94.
- [74] Roger-Sánchez C, García-Pardo MP, Rodríguez-Arias M, et al. Neurochemical substrates of the rewarding effects of MDMA: implications for the development of pharmacotherapies to MDMA dependence. *Behavioural pharmacology* 2016; 27: 116–132.
- [75] Tupper KW, Wood E, Yensen R, et al. Psychedelic medicine: A re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1503/cmaj.141124.
- [76] Vreeker A, Croes E, Brunt T, et al. *MDMA-gerelateerde sterfgevallen*. Utrecht: Trimbos-instituut, 2017.
- [77] Croes E, Wijers L. *Ernstige intoxicaties na ecstasygebruik: Gegevens uit de Monitor Drugsincidenten*. Utrecht: Trimbos-instituut, 2017.
- [78] Smith WR, Appelbaum PS. Legalization of Psychedelic Substances-Reply. *JAMA* 2021; 326: 2435–2436.
- [79] Zinberg NE. *Drug, set, and setting. The basis for controlled intoxicant use*. . New Haven and London: Yale University Press, 1984.
- [80] Leary T, Litwin GH, Metzner R. Reactions to psilocybin administered in a supportive environment. *Journal of Nervous and Mental Disease*. Epub ahead of print 1963. DOI: 10.1097/00005053-196312000-00007.
- [81] Breeksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, et al. Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS Drugs*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s40263-020-00748-y.
- [82] Vermetten E, Krediet E, Bostoen T, et al. Psychedelics in the treatment of PTSD. *Tijdschr Psychiatr*.
- [83] van Elk M. Neurowetenschappelijke en psychologische verklaringen voor de therapeutische effecten van psychedelica. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2020; 62: 677–683.
- [84] van Elk M, Yaden DB. Pharmacological, neural, and psychological mechanisms underlying psychedelics: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 140: 104793.
- [85] Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature reviews. Neuroscience* 2010; 11: 642–651.
- [86] Ly C, Greb A, Cameron L, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*; 23. Epub ahead of print 12 June 2018. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.022.
- [87] Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 209–219.
- [88] Vollenweider FX, Geyer MA. A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull* 2001; 56: 495–507.
- [89] Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2138–2143.
- [90] Carhart-Harris RL, Muthukumaraswamy S, Roseman L, et al. Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 4853–4858.
- [91] Carhart-Harris RL. The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology* 2018; 142: 167–178.
- [92] Griffiths RR, Richards WA, McCann U, et al. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 268–292.
- [93] Hendricks PS. Awe: a putative mechanism underlying the effects of classic psychedelic-assisted psychotherapy. *Int Rev Psychiatry* 2018; 30: 331–342.
- [94] Nour MM, Evans L, Nutt D, et al. Ego-Dissolution and Psychedelics: Validation of the Ego-Dissolution Inventory (EDI). *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 269.
- [95] Davis AK, Barrett FS, Griffiths RR. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *J Contextual Behav Sci* 2020; 15: 39–45.
- [96] Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 574.
- [97] Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, et al. Survey of subjective 'God encounter experiences': Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS One* 2019; 14: e0214377.
- [98] Hartogsohn I. The Meaning-Enhancing Properties of Psychedelics and Their Mediator Role in Psychedelic Therapy, Spirituality, and Creativity. *Front Neurosci* 2018; 12: 129.
- [99] Carhart-Harris RL, Kaelen M, Whalley MG, et al. LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232: 785–794.

- [100] Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Haijen E, et al. Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235: 547–550.
- [101] Kettner H, Rosas FE, Timmermann C, et al. Psychedelic Communitas: Intersubjective Experience During Psychedelic Group Sessions Predicts Enduring Changes in Psychological Wellbeing and Social Connectedness. *Front Pharmacol* 2021; 12: 623985.
- [102] Teixeira PJ, Johnson MW, Timmermann C, et al. Psychedelics and health behaviour change. *J Psychopharmacol* 2022; 36: 12–19.
- [103] Muthukumaraswamy SD, Forsyth A, Lumley T. Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 1133–1152.
- [104] Hall W. *The 21st Century Revival of Therapeutic Research on Classic Psychedelic Drugs: Antecedents, Evidence and Potential Future Medical and other Uses*, [https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/The 21st Century Revival of Therapeutic Research on Classic Psychedelic Drugs.pdf](https://ndarc.med.unsw.edu.au/sites/default/files/ndarc/resources/The%2021st%20Century%20Revival%20of%20Therapeutic%20Research%20on%20Classic%20Psychedelic%20Drugs.pdf).
- [105] Burke MJ, Blumberger DM. Caution at psychiatry's psychedelic frontier. *Nat Med* 2021; 27: 1687–1688.
- [106] Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. *N Engl J Med* 2020; 382: 554–561.
- [107] Bender D, Hellerstein DJ. Assessing the risk-benefit profile of classical psychedelics: a clinical review of second-wave psychedelic research. *Psychopharmacology (Berl)* 2022; 239: 1907–1932.
- [108] *Kamerbrief over instelling Staatscommissie MDMA*. Den Haag: Ministerie van VWS, <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-38302560c8b429fa0cb185880aed06d18717952a/pdf> (2023).
- [109] Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Ruhé HG, et al. Repeated, low-dose oral esketamine in patients with treatment-resistant depression: pilot study. *BJPsych Open* 2021; 8: e4.
- [110] Universitair Medisch Centrum Groningen. KETA-studie, <https://www.umcg.nl/-/keta-studie>.
- [111] Universitair Medisch Centrum Groningen. RESET-TRD studie, <https://www.umcg.nl/-/reset-trd-studie>.
- [112] Grabski M, Waldron J, Freeman TP, et al. Is approving esketamine as an antidepressant for treatment resistant depression associated with recreational use and risk perception of ketamine? Results from a longitudinal and cross-sectional survey in nightlife attendees. *Int J Drug Policy* 2022; 102: 103612.
- [113] Palamar JJ, Le A. Media coverage about medical benefits of MDMA and ketamine affects perceived likelihood of engaging in recreational use. *Addiction research & theory* 2022; 30: 96–103.

Bijlage

Tabel 1. Veelvoorkomende klachten en symptomen na intoxicatie van ecstasy (MDMA), ketamine en paddo's/triptruffels (psilocybine) als enige drug (al dan niet in combinatie met alcohol), ingedeeld naar mate van intoxicatie (licht/matig/ernstig)

	Licht ^I	Matig ^{II}	Ernstig ^{III}
Ecstasy (MDMA)	Hoge hartslag Hoge bloeddruk Malaise Versnelde ademhaling Braken/misselijkheid Pijn op de borst Angst	Hoge hartslag Verlaagd bewustzijn Hoge bloeddruk Opwinding/agressie Flauwvallen Versnelde ademhaling Angst Spierspanning/kaakklem Pijn op de borst Hoofdpijn Duizelig Hartkloppingen	Hoge hartslag Bewusteloosheid Hoge bloeddruk Versnelde ademhaling Opwinding/agressie Trekkingen/insult Flauwvallen Spierspanning/kaakklem Verhoogde lichaamstemperatuur Verlaagde bloeddruk Desoriëntatie/ verwardheid
Ketamine	Pijn op de borst Malaise Angst Hoge bloeddruk Braken/misselijkheid Duizeligheid Versnelde hartslag Buikpijn Hartkloppingen Verlaagde bloeddruk	Desoriëntatie/ verwardheid Malaise Braken/misselijkheid Opwinding/agressie Versnelde ademhaling Versnelde hartslag Buikpijn Hoge bloeddruk	Hoge bloeddruk Hoge hartslag Braken/misselijkheid Opwinding/agressie Desoriëntatie/ verwardheid Onderkoeling Zweten Flauwvallen Angst Versnelde ademhaling Vertraagde ademhaling Malaise Psychose
Paddo's/triptruffels (psilocybine)	Angst Malaise Hoge hartslag Braken/misselijkheid Hoge bloeddruk	Flauwvallen Angst Malaise Braken/misselijkheid Desoriëntatie/ verwardheid Opwinding/agressie Buikpijn Hoge bloeddruk Duizelig Maagpijn Diarree Hoofdpijn Verlaagde bloeddruk	Opwinding/agressie Hoge hartslag Angst Hoge bloeddruk Desoriëntatie/ verwardheid Psychose Verlaagde bloeddruk Onderkoeling

Dit overzicht is niet uitputtend. De klachten en symptomen zijn gerangschikt op volgorde van vóórkomen. I. Licht: goed aanspreekbaar, licht onder invloed, lichte klachten. Maximaal één afwijkende vitale parameter (zoals hartslag, bloeddruk en ademhalingsfrequentie).

II. Matig: verminderd aanspreekbaar, duidelijk onder invloed, symptomen die behandeling of kortdurende medische observatie vereisen.

III. Ernstig: niet aanspreekbaar wegens (sub)comateuze toestand, ernstige symptomen en/of verstoorde vitale parameters.

Bron: Monitor Drugsincidenten [66].



Colofon

Trimbos-instituut
Postbus 725
3500 AS Utrecht
T: 030 – 297 11 00

Projectleiding
Margriet van Laar

Auteurs
Frederiek Schutten¹
Michiel van Elk²
Lavinia Stegemann¹
Margriet van Laar¹

Met dank aan
Steven Biemans¹
Lonja Schürmann¹
Ruben van Beek¹
Marloes van Goor¹
Robin Jansen¹
Nadia Hutten¹

1. *Trimbos-instituut*
2. *Universiteit Leiden*

Deze factsheet is een uitgave van
de Nationale Drug Monitor.

Vormgeving
Canon Nederland N.V.

Foto's
Gettyimages

Bestelinformatie
*Deze factsheet is gratis te downloaden
via www.trimbos.nl.*

Artikelnummer: AF2076

Copyrights Trimbos-instituut
*Alle rechten voorbehouden. Niets uit
deze uitgave mag worden veelevoudigd
of openbaar gemaakt, in enige vorm
op enige wijze, zonder voorafgaande
toestemming van het Trimbos-instituut.*