

Signalement

Therapeutische toepassingen van psychedelica

Kansen, uitdagingen en zorginnovatie voor behandelresistente psychiatrische aandoeningen



ZonMw-signalement

Therapeutische toepassingen van psychedelica

**Kansen, uitdagingen en zorginnovatie voor
behandelresistente psychiatrische aandoeningen**

Maart 2023



Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie. Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.





ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail geneesmiddelen@zonmw.nl of telefoon 070 349 54 64.

Datum: 6 maart 2023

ZonMw
Laan van Nieuw Oost-Indië 334
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Tel. 070 349 51 11
www.zonmw.nl
 info@zonmw.nl

Sociale media

-  www.facebook.com/zonmwNL
-  www.twitter.com/zonmw
-  www.linkedin.com/company/zonmw
-  www.youtube.com/ZonMwTV

Inhoud

Verantwoording	5
Samenvatting.....	7
1 Inleiding: de maatschappelijke vraag	11
2 TTP: Therapeutische Toepassingen van Psychedelica	14
2.1 Wat zijn psychedelica	14
2.2 Begeleiding en therapie	14
2.3 Hoe werken psychedelica?	16
2.4 Risico's van psychedelica.....	17
2.5 Samenvattend: behandelingen met psychedelica.....	18
3 Bij welke aandoeningen kunnen psychedelica een verschil maken?	20
3.1 Depressie.....	20
3.2 Posttraumatische stressstoornis.....	21
3.3 Middelgerelateerde en verslavingsstoornissen	22
3.4 Neuropathische pijn en clusterhoofdpijn	23
3.5 Andere mogelijke indicaties	24
3.6 Contra-indicaties voor TTP	26
3.7 Samenvattend: bij welke aandoeningen kunnen psychedelica een verschil maken?	26
4 Kennishiaten en aandachtspunten bij implementatie van TTP	28
4.1 Klinisch-wetenschappelijke vragen.....	28
4.2 Financieel-economische vragen.....	31
4.3 Patiënten: tussen hype en hoop	33
4.4 Behandelingen met niet-geregistreerde geneesmiddelen: off-label en compassionate use.	34
4.5 Opleiding en inrichting zorgstelsel.....	35
4.6 Wet- en regelgeving	36
4.7 Ethische vraagstukken in de behandelkamer.....	37
4.8 Maatschappelijke acceptatie	38
4.9 Samenvattend: kennishiaten en aandachtspunten	40
5 Oplossingsrichtingen	42
5.1 Een samenhangend onderzoeksprogramma voor snelle, efficiënte en gecoördineerde kennisontwikkeling.....	42
5.2 Voortrekkersrol van Nederland.....	47
5.3 Fasering van onderzoek en implementatie	48
5.4 Aanbevelingen	49
6 Literatuuroverzicht	50

Bijlagen

Bijlage A Overzicht kennishiaten, uitdagingen en oplossingsrichtingen.....	58
--	----

Verantwoording

Dit ZonMw-signalement is tot stand gekomen aan de hand van een uitgebreid literatuuronderzoek, een stakeholderanalyse en vele andere gesprekken met betrokken partijen. Dit betreft zowel individuen en organisaties die momenteel bij onderzoek naar en/of behandeling met TTP betrokken zijn, als belanghebbenden die daar naar verwachting in de toekomst een belangrijke rol in zullen spelen. Gesproken werd met experts en vertegenwoordigers vanuit:

- Nederlandse universiteiten, universitair medische centra en specialistische ggz-instellingen
- Patiënten en hun naasten
- Professionals die als behandelaar ervaring hebben met TTP
- Zorgverzekeraars
- Beleidsmakers en volksvertegenwoordigers van verschillende politieke partijen
- Beroepsorganisaties
- Farmaceutische bedrijven en Contract Research Organisaties
- Wetenschapsfondsen, andere subsidieverstrekken en private investeerders
- Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development (FAST)
- Handhavingsinstanties
- Nationale en internationale registratie-autoriteiten
- Nationale en internationale experts en organisaties op het gebied van TTP

Het signalement bevat tevens een aantal korte casusbeschrijvingen, en fragmenten uit berichten van patiënten en familieleden die gestuurd zijn aan klinisch onderzoekers die bezig zijn met onderzoek op dit gebied. Mogelijk herleidbare details in deze uit het leven gegrepen uitingen zijn aangepast om de anonimiteit te kunnen garanderen.

Auteurs:

- Prof. dr. Robert Schoevers, hoogleraar en afdelingshoofd psychiatrie UMCG
- Joost Breeksema, MA, filosoof en promovendus LUMC/ UMCG, directeur Stichting OPEN
- Rutger Boesjes, MSc, neurowetenschapper UMCG

Tekst- en eindredactie: Pieter van Megchelen

Foto omslag: ARQ Centrum '45. Impressie van een MDMA-behandeling voor patiënten met PTSS

Samenvatting

Naar schatting 200.000 mensen in Nederland met een psychiatrische aandoening houden ondanks regulier aangeboden behandelingen ernstige psychische klachten. Deze chronische en moeilijk behandelbare psychiatrische aandoeningen hebben een grote impact op de kwaliteit van leven en het functioneren van patiënten, hun familieleden en andere naastbetrokkenen. Juist deze behandelresistente aandoeningen dragen sterk bij aan de maatschappelijke ziektelast, de hoge zorgkosten en de lange wachttijden in de ggz. Deze aandoeningen zijn daarbij verantwoordelijk voor een forse beperking van de levensduur, door een slechtere lichamelijke gezondheid en door suïcide. Helaas zijn in de psychiatrie in de afgelopen decennia weinig therapeutische innovaties of nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld die deze impasse hebben kunnen doorbreken.

Uit een toenemend aantal studies komen in de afgelopen jaren aanwijzingen naar voren dat therapeutische toepassingen van psychedelica (TTP) significante verbeteringen kunnen opleveren voor patiënten met therapieresistente psychiatrische aandoeningen en bij (neurologische) pijnstoornissen. Dit signalement beschrijft de stand van zaken op het gebied van TTP, de mogelijke doelgroepen en voor- en tegenstanders, de kennishiaten en de barrières die onderzoek en implementatie in de weg staan. Ook worden oplossingsrichtingen benoemd, met name het instellen van een omvangrijk landelijk onderzoeks- en implementatieprogramma.

TTP: middelen en therapeutische context

Bij therapeutische toepassingen van psychedelica worden middelen zoals psilocybine, ketamine of MDMA ingezet bij de behandeling van patiënten met psychiatrische aandoeningen zoals depressie of posttraumatische stressstoornis. De resultaten bij een meerderheid van de patiënten met therapieresistente psychiatrische aandoeningen zijn veelbelovend. Er is vaak sprake van langer aanhoudende positieve effecten, die daadwerkelijk verschil maken voor de kwaliteit van leven van de patiënt en diens omgeving.

Om psychedelica veilig en effectief in te zetten in een therapeutische context zijn zorgvuldige voorbereiding, begeleiding en nazorg essentieel. Zonder deze therapeutische context is toediening van psychedelica aan mensen met psychiatrische problematiek onveilig en dus gecontra-indiceerd. Farmacotherapie wordt in de psychiatrie meestal ingezet in combinatie met andere therapievormen. Voor de inzet van psychedelica geldt dit in bijzondere mate. In dit signalement wordt daarom consequent gesproken van TTP, om te benadrukken dat deze therapeutische innovatie om een geïntegreerde benadering vraagt waarbij farmaco- en psychotherapie worden gecombineerd voor een optimaal effect. Dit heeft consequenties voor hoe zorg wordt aangeboden, maar ook voor de beoordeling door regelgevende instanties en zorgverzekeraars.

In de context van TTP zijn uiteenlopende psychedelische middelen onderzocht. Voor een aanzienlijk deel betreft het middelen die momenteel onder de Opiumwet vallen, zoals psilocybine, MDMA en LSD. Een uitzondering vormt het geneesmiddel ketamine, dat al geregistreerd was voor toepassing in de anesthesiologie en inmiddels ook geregistreerd is voor de behandeling van therapieresistente depressie.

Psychiatrische en andere indicaties

TTP zijn in meerdere of mindere mate onderzocht voor de behandeling van een aantal uiteenlopende psychiatrische aandoeningen. Het betreft primair patiënten bij wie meerdere reguliere behandelingen gefaald hebben (therapieresistentie). Voorbeelden van TTP waarvoor al een zekere mate van wetenschappelijke onderbouwing bestaat zijn: ketamine en psilocybine bij depressie, MDMA bij posttraumatische stressstoornis (PTSS), ketamine en psilocybine bij middelgerelateerde stoornissen ('verslaving'), LSD en lyserginederivaten bij clusterhoofdpijn.

De kracht van het wetenschappelijke bewijs varieert sterk, en is nog onvoldoende representatief voor de grote groep therapieresistente patiënten in Nederland die op zoek zijn naar betere behandeling en levensperspectief. Bovendien zijn er diverse methodologische uitdagingen die inherent zijn aan het onderzoek naar TTP, waaronder de complexiteit van de behandeling. Door de sterke directe effecten van psychedelica is het bovendien niet eenvoudig om dubbelblind placebocontroleerd onderzoek uit

te voeren (waarbij zowel de patiënt als de behandelaar niet kunnen raden of de actieve stof of een placebo is toegediend).

Kennishiaten en aandachtspunten

Voor het inzetten van TTP als reguliere behandelingen in de ggz en pijnbehandeling is op diverse terreinen meer kennis nodig. Het betreft methodologische en inhoudelijke vragen op het gebied van klinisch wetenschappelijk onderzoek, onderzoek naar kosteneffectiviteit en vragen op het gebied van *health technology assessment* (HTA), ethische, juridische en maatschappelijke aspecten. Ook is het van belang dat praktische vraagstukken worden aangepakt, zoals het opleiden van therapeuten en het inrichten van TTP binnen ggz-instellingen.

Een overkoepelend probleem dat het beantwoorden van deze kennisvragen en het aanpakken van knelpunten in de weg staat is het feit dat het onderzoek naar TTP tot dusver nog te versplinterd is. Binnen de huidige ggz zijn weliswaar de randvoorwaarden en het draagvlak voor onderzoek naar TTP aanwezig (zoals bijvoorbeeld de registratie van behandeluitkomsten), maar er is nog geen adequate infrastructuur voor de noodzakelijke grootschalige klinische studies. Er is dringend behoefte aan meer volume en samenhang om de kennishiaten op een systematische, gecoördineerde manier aan te pakken en te komen tot verantwoorde implementatie binnen een termijn die recht doet aan de ziektelast en de nood van patiënten. Op kortere termijn bieden uitbreiding van *off-label* behandeling en *compassionate use* programma's mogelijk uitkomst voor schrijnende gevallen. Veilige en zorgvuldige implementatie van TTP vereist dat deelnemende instellingen en personeel al in een vroeg stadium betrokken worden en tijdige investering in de ontwikkeling van kwalitatief hoogstaande opleidingen, behandelprotocollen, richtlijnen voor professioneel gedrag en toezicht.

Risico's en maatschappelijke context

De media besteden veel aandacht aan de mogelijke positieve effecten van psychedelica, wat leidt tot hoop bij patiënten en hun omgeving die al jaren op zoek zijn naar mogelijkheden om hun lijden te verlichten. Belangrijke vragen zijn echter nog niet beantwoord, en het onderzoek tot dusver is te kleinschalig, verloopt niet gecoördineerd en vordert met kleine stapjes. Soms wordt vergeten dat het gebruik van psychedelica ook risico's met zich meebrengt. Op de korte termijn kunnen bijwerkingen optreden zoals duizeligheid, misselijkheid en gevoelens van angst, verwarring, paranoia of paniek. Juist ook bij mensen met psychiatrische problematiek kunnen deze bijwerkingen overweldigend zijn. Sommige mensen ervaren ook geruime tijd na een psychedelische sessie nog dergelijke negatieve gevolgen en herbelevingen. De frequentie, ernst en impact van deze ongewenste effecten is tot dusver onvoldoende systematisch in kaart gebracht.

Het spanningsveld tussen de wanhoop van patiënten en het (te) rooskleurige beeld dat her en der wordt geschetst, brengt het risico met zich mee dat patiënten, buiten het reguliere zorgcircuit om, zelf op zoek gaan naar mogelijkheden om met psychedelica hun toestand te verbeteren. Dit alles vergoot de kans op incidenten en bemoeilijkt een zorgvuldige maatschappelijke afweging over de inzet van TTP. Om behandeling met psychedelica binnen afzienbare tijd op een veilige, doelmatige en effectieve manier in te kunnen zetten bij grotere groepen patiënten is een omvangrijk landelijk onderzoeks- en implementatieprogramma van groot belang.

Conclusie en aanbevelingen

Zoals uit dit signalement blijkt, vormen TTP een hoopvolle ontwikkeling die voor patiënten met therapieresistente psychiatrische aandoeningen een grote betekenis kan hebben. Tegelijkertijd worden er belangrijke kennishiaten en risico's gesignaleerd op het gebied van werking en bijwerkingen, en (kosten)effectiviteit, en zijn er belangrijke aandachtspunten op het gebied van regelgeving, ethische en maatschappelijke aspecten.

Om de kansen die TTP bieden voor patiënten met therapieresistente psychiatrische aandoeningen te verzilveren en TTP veilig, verantwoord en kosteneffectief aan te bieden is het gewenst dat de overheid een samenhangend onderzoeks- en implementatieprogramma instelt. Zo'n programma, uit te voeren door een breed samengesteld, landelijk consortium, zou kunnen bestaan uit de volgende componenten: 1) kwalitatief hoogstaand toegepast wetenschappelijk onderzoek, 2) stapsgewijze implementatie van nieuwe behandelingen, 3) kwaliteitsbewaking en systematische monitoring van uitkomsten en bijwerkingen, 4) beschikbaarheid, betaalbaarheid en doelmatigheid en 5) opleiding, training en accreditatie. Met zo'n programma kan Nederland een belangrijke rol spelen op het gebied

van hoogwaardig, multidisciplinair klinisch onderzoek naar TTP en daarmee zijn internationale positie op het gebied van therapieontwikkeling en innovatie in de ggz versterken. Voor Nederlandse patiënten en hun lotgenoten wereldwijd is het te hopen dat deze inspanningen leiden tot nieuwe toepasbare inzichten en tot veilige effectieve behandelingen.

Leeswijzer

Het doel van dit signalement is om een overzicht te geven van de huidige stand van zaken rondom therapeutische toepassingen van psychedelica (TTP). Wat zijn de mogelijkheden, belemmeringen en kansen voor onderzoek en aansluitende implementatie van TTP in de Nederlandse ggz, en welke belanghebbenden en perspectieven moeten worden betrokken bij een gecoördineerde en zorgvuldige benadering?

In hoofdstuk 2 wordt allereerst uiteengezet wat TTP inhouden en welke risico's ermee gepaard gaan. Vervolgens wordt in hoofdstuk 3 besproken wat er al bekend is over behandelresultaten bij verschillende psychiatrische en neurologische aandoeningen. Hoofdstuk 4 gaat in op de belangrijkste kennislacunes en aandachtspunten die moeten worden geadresseerd voordat tot bredere implementatie van TTP in de ggz kan worden overgegaan. Hoofdstuk 5 verkent hiervoor een aantal oplossingsrichtingen. Dit signalement wordt besloten met de belangrijkste conclusies, aanbevelingen en vervolgstapen.

Casus 1: MDMA helpt politieagente herstellen van trauma

Layla Demir is 46 jaar en werkt al ruim 20 jaar voor de Nationale Politie. In 2016 moest zij als dienstdoend agent ter plaatse een dodelijke aanrijding onderzoeken. Het ernstig gehavende slachtoffer bleek haar broer te zijn. Sinds die dag had ze bijna dagelijks herbelevingen en nachtmerries over haar broer en andere slachtoffers, waardoor ze nauwelijks meer sliep. Ze ging alles vermijden wat haar aan het incident herinnerde, en werd zo angstig dat ze de deur niet meer uit durfde, en zelfs boodschappen doen een uitdaging werd. Layla had een beroepsgerelateerde post-traumatische stressstoornis (PTSS), vermoedelijk door de combinatie van hoge werkdruk, vele ernstige incidenten in een relatief korte tijd en weinig ruimte om deze gebeurtenissen te verwerken. Haar geval is bepaald niet uniek. PTSS komt helaas vaker voor bij politiemedewerkers.

Na een traject binnen de gespecialiseerde ggz onderging Layla jarenlang uiteenlopende traumabehandelingen. Deze behandelingen gaven wel enige verlichting en inzicht, maar brachten haar niet het gewenste herstel waardoor zij haar werk had kunnen hervatten. Als uitbehandelde patiënt kwam zij in 2019 in aanmerking voor een onderzoek met MDMA-therapie voor ernstige PTSS. Layla was de eerste deelnemer in dit innovatieve onderzoek.

Tijdens twee sessies die acht uur duurden, en die zij zelf als heftig en emotioneel beschrijft, heeft Layla met hulp van ervaren therapeuten haar trauma's kunnen herbeleven, afscheid kunnen nemen van haar broer en vrede gekregen met haar situatie. De zorgvuldige begeleiding en goede vertrouwensband met de twee therapeuten zorgden dat ze zich begrepen voelde en zich kwetsbaar durfde op te stellen. Anderhalf jaar later is zij nog steeds klachtenvrij en heeft zij haar leven weer grotendeels terug; ze werkt weer en is opgeleid tot ervaringsdeskundige om ook andere collega's met PTSS te kunnen ondersteunen.

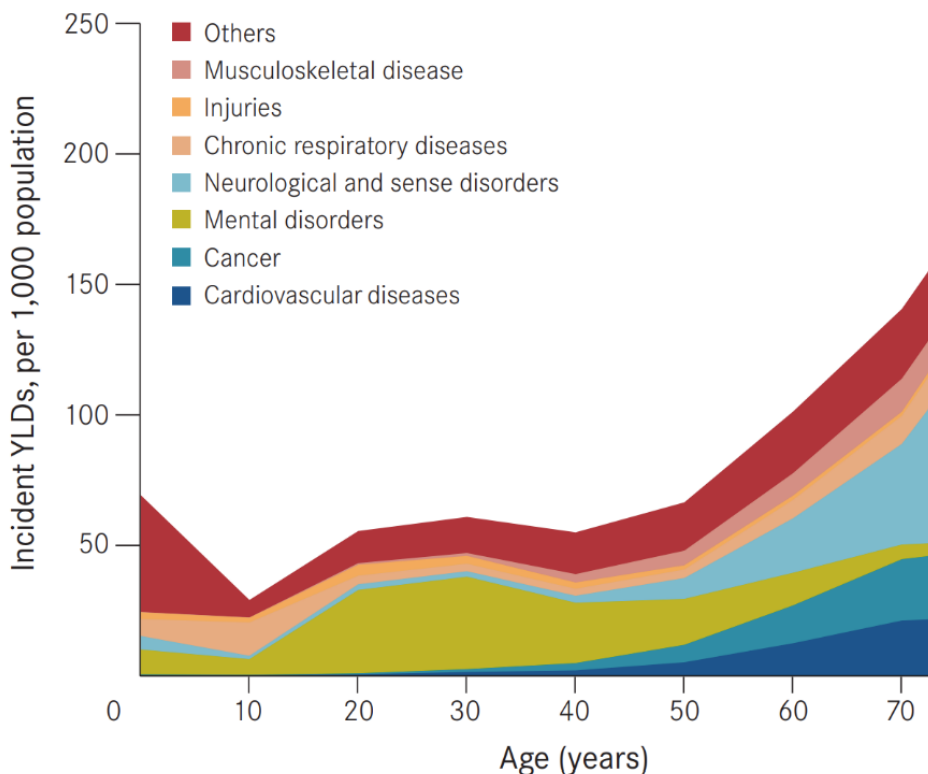
1 Inleiding: de maatschappelijke vraag

Psychiatrische aandoeningen komen veel voor en hebben een grote impact op de kwaliteit van leven van patiënten en hun omgeving. Deze impact is aanzienlijk groter dan die van veelvoorkomende lichamelijke ziekten. Dat komt ook doordat aandoeningen zoals een depressie, angststoornis, psychose, posttraumatische stressstoornis, of middelgerelateerde stoornis al relatief vroeg in het leven ontstaan; de piek ligt tussen het 15e en 25e levensjaar. Vaak keert de aandoening terug of krijgt dezelfde persoon later in het leven opnieuw psychiatrische problemen. De invloed op het leven van patiënten is dus groot en langdurig: psychiatrische aandoeningen zijn de grootste oorzaak van ziektebelasting voor mensen tussen 20 en 50 jaar oud (figuur 1).

Behandelresistentie

Psychiatrische aandoeningen zijn in het algemeen goed te behandelen. Toch is er ook een groep patiënten bij wie het huidige arsenaal aan behandelingen geen of onvoldoende effect sorteert.¹ Zo'n behandelresistente psychiatrische aandoening gaat gepaard met aanzienlijk individueel lijden voor zowel het individu als diens naasten. Een inschatting gebaseerd op prevalentiecijfers en percentages van therapieresistentie suggereert dat meer dan 200.000 mensen in Nederland vaak jarenlang lijden zonder hoop op genezing.²

Behandelresistente psychiatrische aandoeningen brengen hoge zorg- en maatschappelijke kosten met zich mee, en gaan gepaard met aanzienlijk (tot 50%) hogere directe en indirecte zorgkosten dan niet-behandelresistente aandoeningen.³ Langdurig bestaande psychiatrische aandoeningen dragen sterk bij aan de individuele en maatschappelijke ziektebelasting en lange wachttijden in de geestelijke gezondheidszorg (ggz).⁴ Behandelmotivatie voor psychiatrische aandoeningen gaat ook vaak gepaard met bijkomende lichamelijke en/of psychische ziekten. Mede daardoor, maar ook door het verhoogde suïciderisico, is de levensverwachting van patiënten met een behandelresistente aandoening significant korter.⁵⁻⁷



Figuur 1 Ziektebelasting van verschillende groepen aandoeningen, per leeftijd. Psychiatrische aandoeningen, of *mental disorders* (groen) zijn verreweg de grootste oorzaak van ziektebelasting voor mensen tussen 20-50 jaar oud. Ziektebelasting wordt weergegeven in incidentie-YLD's (*Years Lived with Disability*), berekend door de incidentie (jaarlijks aantal nieuwe gevallen) van een aandoening te vermenigvuldigen met de bijbehorende disability weight (wegingsfactor voor de mate van beperking door een ziekte). Bron: *Victoria Burden of Disease Study* (2001)

Achter de min of meer neutrale term ‘behandelresistentie’ gaat veel persoonlijk leed schuil. Patiënten en hun naasten komen in een wanhopige en uitzichtloze situatie terecht wanneer behandelingen keer op keer niet het gewenste resultaat behalen. Ter illustratie van dit leed zijn hieronder geanonimiseerd enkele fragmenten opgenomen uit de berichten aan onderzoekers zijn gestuurd. Mails en verzoeken met een dergelijke strekking komen bijna dagelijks binnen. Voor sommige mensen is de situatie zo ondraaglijk dat zij euthanasie als enige uitweg zien: euthanasie voor ondraaglijk en onbehandelbaar psychisch lijden wordt nu al meer dan honderd keer per jaar uitgevoerd.⁸ Naast de wachtlijsten voor de ggz, groeit ook de wachtlijst bij het Expertisecentrum Euthanasie gestaag door.

‘Ik kamp al sinds mijn pubertijd met depressie en OCD. Ik zit al jarenlang volledig in de WAO omdat het ‘gewoon’ functioneren in de maatschappij niet wil lukken. Ik schaam me ervoor om het te zeggen maar ik ben vaak jaloers op mensen die nog maar kort te leven hebben. Ik zag gisteravond een Netflix documentaire waarin iemand na onderzoek met psilocybine van zijn dwangklachten af was gekomen. Alstublieft, alstublieft, alstublieft. Nodig me uit.’

‘Ik lijd aan een hardnekkige dwangstoornis waar ik na een paar jaar therapie een volledige terugval van heb gekregen. Ik heb al twee keer een poging gedaan om mijzelf van het leven te beroven. Ik heb veelbelovende resultaten gelezen over de behandeling van OCD met psilocybine en kwam bij het [medisch centrum] uit. Het zou veel voor me betekenen, omdat ik gewoonweg niet het idee heb dat ik er ooit van af kom.’

‘Ik lijd al jaren aan PTSS, en heb al zeker 10 jaar therapie. Mijn patronen, gedachten en gevoelens kwellen me. Mijn familie heeft last van mijn gedrag. Ik raak vrienden kwijt. Ik heb de Netflix serie How to Change Your Mind gezien. Ik wil zo graag genezen. Kunt u mij helpen alstublieft?’

Van stilstand naar hoop

Er bestaat dan ook dringend behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe effectievere behandelmethoden, juist voor de meest zieke patiënten. Helaas is dit de afgelopen tientallen jaren niet eenvoudig gebleken. Psychiatrische ziekten zijn complex en onderzoek is kostbaar. Farmaceutische bedrijven hebben daarom de ontwikkeling van nieuwe psychiatrische medicatie veelal beperkt of zelfs gestaakt. De beperkte vorderingen staan in schril contrast met de toename van de zorgvraag van patiënten met hardnekkige psychiatrische aandoeningen.

In dit sombere beeld is recent verandering gekomen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat therapeutische toepassingen van psychedelica – middelen als psilocybine, ketamine en MDMA – grote effecten kunnen hebben bij ernstige, vaak behandelresistente, psychiatrische aandoeningen. Dit biedt hoop.

Wetenschappelijke inbedding

Er zijn echter ook nog veel vragen die beantwoord moeten worden om deze therapeutische toepassingen veilig en effectief te kunnen inzetten binnen de Nederlandse ggz. Er is begrijpelijkerwijze veel druk vanuit patiënten en vanuit de samenleving om dit thema te exploreren. Wanneer dat niet mogelijk is binnen de bestaande instituten, in een wetenschappelijke setting, groeit het risico op incidenten en ongewenste uitkomsten.

Tegelijkertijd bestaan er ook maatschappelijke weerstanden tegen psychedelica, ook in een therapeutische context. Om het maatschappelijke debat evenwichtig en met rationele argumenten te kunnen voeren, is meer kennis en objectieve communicatie nodig over de gewenste en ongewenste effecten van deze middelen. Ook dat pleit voor een wetenschappelijke inbedding van TTP in Nederland.

Casus 2: Na 20 jaar depressie eindelijk verbetering dankzij esketamine

De heer Meijer (56) leeft al meer dan 20 jaar met een depressie. Daarnaast is hij gediagnostiseerd met een obsessief-compulsieve stoornis (OCS) en heeft hij last van psychotische symptomen: hij hoort soms stemmen die er niet zijn. Door zijn ziekte kan hij moeilijk aan het werk komen, en lukt het hem soms niet om voor zichzelf te zorgen. Vanaf het moment dat zijn depressie begon, is hij behandeld met meerdere soorten medicatie, verschillende vormen van psychotherapie en met elektroconvulsietherapie. Deze behandelingen hebben echter nog niet tot significante verbetering geleid. Ook een experimentele behandeling van een implantaat voor deep brain stimulation (DBS) mocht niet baten. Na verschillende pogingen en een jaar follow-up waren ook met DBS zijn klachten niet verbeterd. Hierdoor is meneer Meijer wanhopig geworden, en heeft hij steeds vaker last van suïcidale gedachten.

Inmiddels is de heer Meijer gestart met een off-label behandeling met esketamine. Naast zijn reguliere medicatie kreeg hij twee keer per week een esketaminedrank toegediend in het ziekenhuis. Hij werd hierdoor tijdelijk duizelig, maar verder traden hierbij geen bijwerkingen op. Al snel begonnen zijn behandelaren en hij zelf verbetering te merken. Opmerkelijk was dat door de behandeling niet alleen zijn depressieve symptomen afnamen, maar dat er ook verbetering optrad in zijn OCS en psychotische symptomen. Ook lukte het de heer Meijer weer om mee te komen in het dagelijks leven, en verbeterde zijn functioneren in verschillende, voor hem zeer betekenisvolle, levensgebieden. Inmiddels neemt hij nog steeds thuis de esketaminedrank in, waarbij hij in overleg met zijn behandelaar de frequentie met kleine stapjes afbouwt. De verbeteringen houden nu al 17 maanden aan.

2 TTP: Therapeutische Toepassingen van Psychedelica

Dit hoofdstuk beschrijft wat psychedelica zijn, hoe therapeutische toepassing van psychedelica eruit kan zien, hoe dit therapeutische effect mogelijk tot stand komt en welke risico's verbonden zijn aan het gebruik van psychedelica.

2.1 Wat zijn psychedelica

Psychedelica zijn stoffen die een voorbijgaande ingrijpende verandering van waarnemen, denken en voelen bewerkstelligen. De term 'psychedelisch' is in de jaren 50 van de vorige eeuw gemunt door de Britse psychiater Humphrey Osmond. Met een verwijzing naar de Griekse woorden *psyche* (geest) en *delein* (zichtbaar maken) wilde hij duidelijk maken dat deze stoffen bijzondere ervaringen en inzichten konden bewerkstelligen.⁹

Tegenwoordig wordt onderscheid gemaakt tussen klassieke en atypische psychedelica. Klassieke psychedelica, zoals LSD, psilocybine, mescaline en DMT zijn (semi)natuurlijke stoffen die worden gewonnen uit verschillende soorten planten en schimmels. Zij kennen een lange geschiedenis van gebruik in ceremoniële en religieuze contexten, met name in Noord- en Zuid-Amerika. Klassieke psychedelica hebben als gemeenschappelijk kenmerk dat de werkzame stof qua structuur lijkt op serotonine; een signaalstof (neurotransmitter) in de hersenen. Door de structurele gelijkenis kunnen de klassieke psychedelica binden aan bepaalde serotonine-receptoren, waardoor het psychedelische effect optreedt.

De atypische psychedelica verschillen in chemische structuur en farmacologie van de klassieke psychedelica. Tot deze groep behoren onder andere ketamine, MDMA en ibogaïne. Ketamine is een zogeheten NMDA-antagonist. Het middel remt tijdelijk de signaaloverdracht van de neurotransmitter glutamaat. Wellicht het meest kenmerkende subjectieve effect van ketamine is dissociatie. Deze kan variëren van een lichte emotionele afstand van de directe omgeving tot een sterke ont koppeling van eigen gedachten, emoties of gevoelens van identiteit en de blokkade van signalen tussen lichaam en geest. Dat laatste effect maakt ketamine een bijzonder effectief verdovingsmiddel en pijnstillert, dat in de geneeskunde al jaren succesvol wordt toegepast. Ten opzichte van andere verdovingsmiddelen heeft ketamine het voordeel de ademhaling niet te onderdrukken, waardoor het middel bekend staat als een veilig anestheticum.

Een heel ander soort atypische psychedelica zijn zogenaemde entactogenen, waarvan MDMA de bekendste is. MDMA verhoogt onder meer de uitstoot van serotonine, wat leidt tot gevoelens van openheid, vertrouwen en empathie. Daarnaast stelt het mensen in staat zich open te stellen, zich verbonden te voelen, en makkelijker contact te maken met anderen (entactogeen).¹⁰ In een therapeutische context helpt het daarnaast met het verminderen van gevoelens van angst, schuld, of schaamte en maakt het patiënten makkelijker om emotioneel beladen onderwerpen onder ogen te zien.

Een laatste atypisch psychedelicum is ibogaïne, dat natuurlijk voorkomt in de schors van de *Tabernanthe iboga* struik. Ibogaïne wordt in Centraal-Afrika ceremonieel gebruikt; in het Westen wordt ibogaïne op sommige plekken, meestal zonder medisch toezicht, aangeboden voor behandeling van verslaving.

In dit signalement worden met psychedelica zowel klassieke psychedelica, als MDMA en ketamine bedoeld; vanwege het relatief ongunstige veiligheidsprofiel van ibogaïne wordt dit middel niet besproken.

2.2 Begeleiding en therapie

Toepassingen van psychedelische middelen voor therapeutische doeleinden zijn niet nieuw. Culturen waarin natuurlijke psychedelica een rituele toepassing kennen, gebruiken deze middelen ook vaak om inzichten te verschaffen en te helen. Psychiatrische toepassingen van psychedelica ontstonden in de jaren '40 en '50 van de vorige eeuw, na de ontdekking van de psychedelische eigenschappen van LSD door de Zwitserse farmacoloog Albert Hofmann in 1943 en de succesvolle identificatie en synthese van psilocybine in 1959.

Er kwam een vruchtbare periode van wetenschappelijk onderzoek op gang. Door psychiaters en psychologen werd uitgebreid geëxperimenteerd met verscheidene psychedelische middelen als hulpmiddel bij psychotherapie. Psychodynamisch georiënteerde psychiaters en therapeuten zagen psychedelische middelen als een krachtig instrument om onbewuste processen en gevoelens bij patiënten bloot te leggen en onverwerkt psychologisch materiaal beschikbaar te maken. Anderen gaven psychedelica in hoge doseringen voor het opwekken van intense 'piekervaringen' om patiënten een nieuw perspectief te verschaffen op hun leven en hun psychiatrische problematiek. Uit het onderzoek in deze pioniersfase bleek dat psychedelica effectief kunnen zijn bij meerdere veelvoorkomende psychiatrische aandoeningen; angsten en depressies, verslaving, traumatische ervaringen opgedaan in gevangenen- en concentratiekampen en psychische problemen bij patiënten in palliatieve zorg/stervensfase.¹¹

Aan deze eerste fase van onderzoek naar TTP kwam een einde door het wereldwijde verbod op psychedelica in de jaren '70. De toenemende populariteit en politieke zorgen over het wijdverbreide gebruik ervan leidden tot maatschappelijke onrust. Met de 'war on drugs' kwam ook een wereldwijd verbod op psychedelica, waarmee het onderzoek vrijwel geheel tot stilstand kwam. Sinds het begin van de 21^e eeuw is er hernieuwde aandacht voor onderzoek naar TTP.

Begeleiding voor, tijdens en na een psychedelische sessie

De hedendaagse vormen van TTP beginnen met één of meerdere voorbereidende gesprekken. Zo wordt gewerkt aan het opbouwen van een vertrouwensband tussen de patiënt en de begeleidende therapeut(en). Patiënten worden in deze gesprekken ook voorbereid op de intense of uitdagende ervaringen die zij kunnen hebben tijdens de sessie met het psychedelische middel. Bij de kennismaking wordt veelal ook aandacht besteed aan het levensverhaal en het verhaal van de psychiatrische aandoening vanuit het perspectief van de patiënt.

Na deze voorbereidende gesprekken volgt de sessie waarin het middel wordt toegediend. Bij enkele patiënten lijkt een éénmalige sessie met middelen zoals LSD, psilocybine of MDMA al voldoende te zijn; het lijkt erop dat bij de meerderheid van de patiënten enkele sessies, geflankeerd door gesprekstherapie-sessies vooraf en nadien, verspreid over enkele maanden, het meest effectief zijn. Bij ketamine is herhaalde toediening mogelijk effectiever.

Tijdens een sessie met het psychedelische middel wordt de regie in belangrijke mate bij de patiënt gelegd. Zo kunnen patiënten kiezen om al dan niet te praten, muziek te luisteren of de ogen te sluiten. De begeleiders stellen zich non-directief op, en hebben als voornaamste taak het garanderen van een veilige setting en het bieden van ondersteuning en vertrouwen wanneer de patiënt daar behoefte aan heeft. Ondersteuning kan bijvoorbeeld behulpzaam zijn wanneer de patiënt zich moeilijk kan ontspannen, zich niet goed aan de ervaring kan overgeven of overweldigd dreigt te worden door emoties, angst of paniek. Grondings- of ademhalingstechnieken die tijdens de voorbereidingen geoefend zijn, kunnen zeer behulpzaam zijn bij het hanteren van de ervaring.

Ten slotte vinden na de behandelsessie een of meerdere integratiegesprekken plaats waarin de patiënt met de begeleider stilstaat bij de ervaring. Gezamenlijk onderzoeken zij welke gedachten of waarnemingen naar boven kwamen en hoe de ervaring betekenis kan krijgen in de persoonlijke context van de patiënt. Ook wordt de patiënt aangespoord opgedane inzichten en motivatie te gebruiken om veranderingen in hun leven en in de omgang met problemen vorm te geven. Het gebruik van psychedelica in de psychiatrie betekent een integratie van farmaco- en psychotherapie, waarbij de psychologische betekenis van de farmacologisch geïnduceerde ervaring van de patiënt centraal staat.

Set en setting

Al in de beginjaren van het therapeutische onderzoek naar psychedelica bleek dat de behandelcontext belangrijk was voor een veilige en effectieve sessie met psychedelica. Wie onder invloed van deze middelen verkeert, is extra gevoelig voor zintuiglijke prikkels en emotionele associaties. Bij de eerste studies met psychedelica, in een klinische omgeving met dokters in witte jassen die op strenge toon vragenlijsten afwerkten, ontstonden bijvoorbeeld nogal eens onaangename reacties. Ook toediening van psychedelica aan proefpersonen die niet wisten wat zij kregen, leidde vaak tot problemen. Vandaar dat systematisch aandacht wordt besteed aan de context, oftewel de 'set en setting'.

Met 'set' worden persoonlijke, interne factoren bedoeld, zoals de mate van voorbereiding op de ervaring, verwachtingen, iemands gemoedstoestand en de vertrouwensband met andere aanwezigen. De term 'setting' verwijst naar de externe omgeving tijdens de sessie, zoals de aanwezigheid van muziek en de sfeer in de kamer en het eerdergenoemde non-directieve steunende gedrag van de begeleiders. Tot de setting behoort ook de bredere sociale, culturele of klinische context waarbinnen de ervaring door de patiënt en de behandelaar wordt geïntegreerd en betekenis krijgt.

2.3 Hoe werken psychedelica?

Het (therapeutische) effect van psychedelica kan op verschillende niveaus worden onderzocht en begrepen: op het niveau van hersencellen en hersennetwerken (neurobiologisch) of op het niveau van de ervaring en mentale processen (psychologisch). Hier worden in het kort de belangrijkste inzichten besproken, met de kanttekening dat er ook nog veel onbekend is en dat er op elk niveau verschillen bestaan tussen de diverse middelen, met name tussen de klassieke en atypische psychedelica.

Farmacologie en neuroplasticiteit

Op celniveau beïnvloeden psychedelica de signaaloverdracht tussen hersencellen en bevorderen zij de aanmaak van *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Deze stof beschermt hersencellen en stimuleert hun groei en herstel. BDNF is een van de factoren die zorgen voor het vermogen van de hersenen om zich aan te passen aan een veranderende omgeving of veranderingen in het brein zelf (neuroplasticiteit).¹² Neuroplasticiteit is essentieel voor cognitieve functies, zoals leren en geheugen en voor het herstel na beschadigingen in de hersenen.

In de context van TTP maakt toegenomen neuroplasticiteit het mogelijk om nieuwe verbanden te zien, verdrongen herinneringen op te halen en uit de vicieuze cirkel van steeds dezelfde nare gedachten en gevoelens te komen waar patiënten veelal in vastzitten. Dit laatste wordt ook wel cognitieve rigiditeit genoemd. Iemand met depressie kan bijvoorbeeld eindeloos piekeren, en te maken hebben met steeds dezelfde zelfkritiek en negatieve conclusies en suïcidale gedachten. Het doorbreken van zo'n kwellende gedachtegang maakt voor patiënten een groot verschil, en maakt dat zij meer openstaan voor andere perspectieven en mogelijkheden en ook bijvoorbeeld voor gesprekstherapie.

Hersennetwerken

Mede dankzij beeldvormende technieken is duidelijk geworden dat hersencellen met elkaar communiceren in netwerken. Psychedelica blijken activiteit te remmen in hersengebieden die betrokken zijn bij zelfreflectie en piekeren, en stimuleren de communicatie tussen andere hersengebieden die normaal minder intensief met elkaar in contact staan.¹² Er zijn hersenscans gemaakt van mensen die onder invloed waren van psychedelica, waarop toenemende activiteit gezien wordt van hersennetwerken die bij een psychiatrische aandoening juist verminderd actief zijn.¹³ Ook op dit niveau vindt verandering plaats: nieuwe verbindingen worden aangemaakt en rigide patronen worden door elkaar geschud. Het is goed denkbaar dat er zo ruimte wordt geschapen om op andere manieren naar dingen te kijken, hardnekkige patronen te doorbreken en nieuwe patronen te ontwikkelen.

Betekenisvolle ervaringen

Op psychologisch niveau blijkt dat psychedelica (in de juiste set en setting) ervaringen kunnen oproepen van eenheid, inzicht en verlies van het zelf. Er ontstaan gevoelens van vergrote verbondenheid met zichzelf, met anderen en met de natuur. Het ultieme gevoel van verbondenheid dat mensen soms ervaren, wordt ook wel beschreven als 'mystiek', 'religieus' of 'nonduaal'.¹⁴ Deze ervaringen blijken zeer betekenisvol te zijn en kunnen het leven van patiënten in een nieuw perspectief plaatsen. Zij kunnen zelfs leiden tot significante verschuivingen in wereldbeschouwing, waarden, relaties met anderen, of gedrag.¹⁵ Mits goed begeleid kunnen zulke ervaringen gepaard gaan met therapeutisch en persoonlijk betekenisvolle groei. Zij kunnen ook leiden tot ernstige twijfel ten opzichte van eerder gehouden overtuigingen of aannames, hetgeen verwarrend en onaangenaam kan zijn.¹⁶

Patiënten kunnen tijdens een psychedelische sessie ook nieuwe inzichten krijgen in zichzelf, in hun eigen functioneren, de oorzaken van hun stoornis of in relaties met anderen. Dergelijke inzichten gaan vaak gepaard met veranderingen in hoe zij naar zichzelf kijken. Ook kunnen zij beter in contact komen met hun eigen gevoelens, waardoor meer compassie ontstaat en een afname van de vaak kwellend

aanwezige zelfkritiek. Deze vergrote gevoelens van verbondenheid, met zichzelf, met anderen, maar ook met de natuur, dragen waarschijnlijk ook bij aan de therapeutische effecten.

Psychologische trauma's

Psychologisch trauma is een veelvoorkomend element in het levensverhaal van veel mensen met een psychiatrische aandoening. Een psychologisch trauma ontstaat als iemand een ontwrichtende gebeurtenis geen plaats kan geven. Blootstelling aan extreem negatieve ervaringen tijdens de jeugd, zoals verwaarlozing, mishandeling of seksueel misbruik, is een van de belangrijkste voorspellers van het ontwikkelen van uiteenlopende psychiatrische aandoeningen later in het leven.¹⁷ Ook schokkende gebeurtenissen later in het leven kunnen een grote psychologische impact hebben, die wanneer zij onvoldoende verwerkt worden, kunnen leiden tot het ontwikkelen van een posttraumatische stressstoornis (PTSS) of andere psychiatrische aandoeningen. Een kenmerkend verschijnsel van PTSS is dat de herinneringen aan de traumatische ervaring zich moeilijk laten onderdrukken. Dat leidt tot slapeloosheid, nachtmerries, schrikachtigheid en indringende herbelevingen. De psychotherapeutische behandeling van PTSS en gerelateerde stoornissen is vaak gebaseerd op het opzoeken van traumatische herinneringen, met als doel het trauma te kunnen bekijken, bespreken en uiteindelijk een plek te geven. MDMA, en mogelijk ook andere psychedelica, kunnen dit proces faciliteren door toegang te verschaffen tot moeilijke ervaringen of herinneringen en tegelijkertijd de intensiteit van bijkomende negatieve emoties te verminderen. Op die manier kan de oorsprong van emoties of patronen verkend worden, zonder dat patiënten worden overweldigd door negatieve emoties zoals angst of schaamte. Op deze ervaringen kan vervolgens in integratieve sessies gereflecteerd worden. Zo kunnen psychedelica werken als katalysator voor een (vastgelopen) therapeutisch proces.

Andere neurobiologische effecten

Op nog onbekende manieren hebben psychedelica ook rechtstreeks effecten op allerlei functies in het brein zoals bijvoorbeeld stemming, motivatie, zucht naar middelen, slaap en de reactie op stress en emotie.¹⁸ Deze functies zijn verstoord bij verschillende psychiatrische aandoeningen. Het is aannemelijk dat de eerdergenoemde veranderingen op het niveau van neurotransmitters, cellen en hersennetwerken ook een rol spelen bij het effect van psychedelica op deze hersenprocessen.

2.4 Risico's van psychedelica

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van psychedelica. Op korte termijn kunnen psychedelica effecten zoals duizeligheid, misselijkheid en gevoelens van angst, verwarring, paranoia of paniek opwekken.¹⁹ Deze bijwerkingen zijn veelal van voorbijgaande aard, maar wanneer deze effecten optreden in de afwezigheid van bekwame begeleiding bestaat het risico dat mensen zichzelf in onveilige situaties brengen. Met goede begeleiding en voorbereiding kunnen onveilige situaties vermeden worden en mensen meestal gerustgesteld worden. Echter, ook in de aanwezigheid van goede begeleiding kunnen mensen heftige of negatieve ervaringen hebben en emotioneel en psychologisch behoorlijk ontregeld worden. Uit een recente overzichtsstudie lijkt dit niet vaak voor te komen, maar blijkt tevens dat deze effecten niet consequent worden geregistreerd en dat ook niet altijd duidelijk is of toegenomen angst, of suïcidale gedachten of gedrag rechtstreeks te maken hadden met TTP.²⁰ Ook ongewenste effecten op de langere termijn zijn tot dusver onvoldoende systematisch onderzocht.

Een ander risico is het optreden van serotonine-syndroom, een vergiftiging door te hoge hoeveelheden serotonine die optreedt door de combinatie van middelen die de hoeveelheid serotonine verhogen, zoals MDMA en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), worden gecombineerd met middelen die de afbraak van serotonine remmen, zoals MAO-remmers.²¹ Met gedegen screening en goede voorbereiding kan worden voorkomen dat psychedelica worden gecombineerd met stoffen met MAO-activiteit, en is het risico op serotoninesyndroom in een behandelsetting zeer klein. Ook andere potentieel riskante interacties met medicijnen kunnen door gedegen screening voorkomen worden.

Het is nog onduidelijk of psychedelica veilig gebruikt kunnen worden door mensen die moeite hebben met het loslaten van controle, zoals mensen met ernstige persoonlijkheidsproblematiek, en bestaat er het risico dat psychedelica bij mensen met een gevoeligheid voor psychose of manie zulke episodes kunnen induceren. Deze mogelijke contra-indicaties voor TTP worden verder toegelicht in hoofdstuk 3.6 van dit signalement. Ten slotte lijken klassieke psychedelica geen afhankelijkheid op te wekken.²²

Dit ligt mogelijk anders bij herhaald gebruik van ketamine, dat potentieel verslavend is, en MDMA, maar het risico hierop bij gebruik in het kader van TTP lijkt vooralsnog beperkt te zijn.^{23,24} Nochtans zou dit risico, net als andere potentiële risico's, in follow-uponderzoek nauwkeurig moeten worden gemonitord.

2.5 Samenvattend: behandelingen met psychedelica

Het gebruik van psychedelica in de psychiatrie geeft een geheel nieuwe invulling aan de combinatie van gesprekstherapie en farmacologische behandeling. De door psychedelica geïnduceerde subjectieve ervaring staat centraal in de behandeling, bijvoorbeeld door als katalysator te dienen voor een vastgelopen therapeutisch proces en nieuwe informatie te leveren waarin gedurende de verdere behandeling op kan worden ingegaan. Ook kunnen psychedelica helpen met het doorbreken van rigide denk- en gedragspatronen en het stimuleren van psychologische flexibiliteit, zodat het mogelijk wordt om een ander perspectief en nieuwe gewoontes te ontwikkelen. Naast deze sterke wisselwerking met psychotherapeutische interventies hebben psychedelische middelen ook rechtstreekse gunstige effecten op de hersenen, waarbij onder andere neuroplasticiteit gestimuleerd wordt en verscheidene hersenfuncties worden genormaliseerd. Bij (therapeutisch) gebruik van psychedelica kunnen ongewenste effecten en bijwerkingen optreden. Met goede begeleiding kunnen deze risico's worden beperkt, maar nooit geheel uitgesloten.

In het volgende hoofdstuk wordt beschreven welke patiënten en welke psychiatrische aandoeningen in aanmerking komen voor TTP, en voor welke patiënten TTP juist geen geschikte behandeloptie lijkt. Ook wordt een overzicht gegeven van het beschikbare klinisch-wetenschappelijk onderzoek naar TTP voor deze stoornissen.

Casus 3: Experimenteren met psychedelica helpt chronische clusterhoofdpijn verminderen

Menno Boerema is een 30-jarige man die sinds zijn 22e lijdt aan clusterhoofdpijn. Hij krijgt elke dag zes tot acht aanvallen van heftige, ondraaglijke hoofdpijn, vaak om de twee uur, zowel overdag als 's nachts. Met hoge doses sterke espresso's, pure zuurstof, of injecties met sumatriptan kon hij zijn pijn enigszins verlichten, maar voorkomen of verminderen van de aanvallen lukte niet. Hierdoor sliep hij nauwelijks en was hij zeer beperkt in zijn sociale leven en arbeidsproductiviteit. Hij was door de pijnaanvallen niet in staat om romantische relaties of vriendschappen te onderhouden. Betaald werk was niet mogelijk, waardoor hij al op jonge leeftijd volledig op een uitkering aangewezen was. Hij raakte geïsoleerd en voelde zich steeds vaker eenzaam en wanhopig. Uit angst voor de volgende aanval leefde hij in een constante staat van stress en paniek. Niet veel later werd hij gediagnosticeerd met een sociale angststoornis en PTSS. Menno had ieder perspectief op verbetering verloren en ondernam uit wanhoop een suïcidepoging.

Via de website Clusterbusters.org kwam hij ten slotte op het idee om psilocybine te proberen. In een smartshop kocht hij psilocybine-houdende truffels, die hij thuis in zijn eentje innam. Na een moeilijke psychedelische ervaring was hij voor het eerst in jaren een paar dagen pijnvrij. Hij ervoer dat als niets minder dan een wonder. De pijn kwam na enkele dagen helaas terug, maar na maandenlang experimenteren met verschillende doses en middelen lukt het Menno om een psychedelisch mengsel te vinden waardoor hij (enigszins) kan functioneren en de pijn kan minimaliseren. Zulke informatie heeft hij van behandelaren nooit ontvangen. Bovendien konden ze hem geen psilocybine, LSD of DMT voorschrijven. Inmiddels adviseert Menno lotgenoten over het verkrijgen en de bereiding van deze middelen die voor een belangrijk deel niet langs legale wegen verkrijgbaar zijn.

3 Bij welke aandoeningen kunnen psychedelica een verschil maken?

Met de huidige stand van de wetenschap komen de volgende aandoeningen het meest in aanmerking voor TTP: depressie, posttraumatische stressstoornis, middel-gerelateerde stoornissen (verslavingen), neuropathische pijn en clusterhoofdpijn. Het zijn relatief veel voorkomende aandoeningen waarvoor inmiddels sterke aanwijzingen bestaan voor een gunstig effect. Bovendien is bij een significant deel van de patiënten met deze aandoeningen sprake van behandelresistentie en een chronisch beloop. TTP kunnen ook werkzaam zijn bij andere indicaties, zoals eetstoornissen, dwangstoornissen en existentieel lijden bij een onbehandelbare lichamelijke aandoening. In dit hoofdstuk worden tevens enkele aandoeningen en problemen besproken waar TTP tot nog toe gecontra-indiceerd zijn, omdat psychedelica bij deze patiënten een verslechtering teweeg kunnen brengen en/of ernstige bijwerkingen kunnen hebben.

3.1 Depressie

Van alle aandoeningen waarbij TTP veelbelovend lijken, is het meeste onderzoek gewijd aan de behandeling van depressie. De antidepressieve effecten van ketamine en psilocybine zijn het beste onderzocht, maar ook LSD, ayahuasca en DMT kunnen mogelijk een rol spelen in de behandeling van depressie.

Bijna 1.5 miljoen mensen in Nederland hebben een depressie, waarvan naar schatting 500.000 gebruikmaken van de ggz.^{25,26} Bij ongeveer 20% van alle patiënten houdt de depressie meer dan 2 jaar aan, en bovendien keert de ziekte vaak terug. Tot 30% van de patiënten met een depressie zijn therapieresistent.⁷ Dat wil zeggen, in Nederland zijn er 150.000 patiënten met een depressie voor wie reguliere therapieën onvoldoende verbetering bieden. Mensen met een depressie hebben vaak last van hardnekkige negatieve denkpatronen zoals langdurige fixatie op negatieve emoties en gedachten, en aanhoudende gevoelens van waardeloosheid en uitzichtloosheid. De aandoening heeft ingrijpende gevolgen voor de lichamelijke gezondheid en levenskwaliteit en is een belangrijke oorzaak van suïcidaliteit. Patiënten met depressie hebben een verhoogd risico om te overlijden door zelfdoding.²⁷ Daarnaast zorgt depressie voor ernstige beperkingen in het maatschappelijk en persoonlijk functioneren. Het is de grootste oorzaak van ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid in Nederland.²⁸ In 2019 zijn de zorguitgaven voor depressie in Nederland geraamd op ruim 1 miljard euro.²⁹ De indirecte kosten door ziekteverzuim en verminderde productiviteit maken de totale maatschappelijke kosten nog vele malen groter.

De behandeling van depressie bestaat, afhankelijk van de ernst van de aandoening, uit psycho-educatie, psychotherapie of farmacologische behandeling met antidepressiva. Wanneer meerdere medicamenteuze en psychotherapeutische behandelingen onvoldoende effect hebben, kunnen meer ingrijpende behandelingen zoals elektroconvulsietherapie (ECT) worden ingezet.

TTP bij de behandeling van depressie

Ketamine werd in de jaren '70 van de vorige eeuw geïntroduceerd in de anesthesiologie. Al snel werd ook onderzocht of dit dissociatieve middel kan bijdragen aan de behandeling van psychiatrische aandoeningen. Ketamine bestaat uit een mengsel van het linksdraaiend S-ketamine (esketamine) en het rechtsdraaiend R-ketamine (arketamine). Onderzoek richt zich vooral op esketamine of het mengsel van beide vormen. Uit meta-analyses en overzichtsstudies blijkt dat ketamine bij patiënten met een (therapieresistente) depressie een snel en robuust gunstig effect kan hebben op zowel depressieve symptomen als op suïcidaliteit. Het gunstige effect houdt echter slechts een beperkt aantal dagen, tot maximaal een week, aan.³⁰ Een onderhoudsbehandeling waarbij ketamine over langere tijd regelmatig wordt toegediend, lijkt het therapeutische effect te kunnen verlengen.³¹ Voor zover bekend lijken de bijwerkingen van onderhoudsbehandelingen mild en van voorbijgaande aard. Cognitieve problemen en afhankelijkheid worden bij uitzondering waargenomen, en ook nier- en leverschade lijkt niet veelvuldig voor te komen.³¹ Dat is anders bij niet-medische gebruikers van ketamine, die vermoedelijk frequenter hogere doseringen gebruiken dan de dosering esketamine die patiënten toegediend krijgen. Urologen hebben recentelijk hun zorgen geuit over het stijgend aantal jonge blaaspatiënten ten gevolge van langdurig niet-medisch gebruik van ketamine.³² Dit benadrukt het belang van onderzoek naar bijwerkingen van onderhoudsbehandeling. Op basis van enkele grootschalige onderzoeken is inmiddels een esketamine neusspray onder de merknaam Spravato® geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van therapieresistente depressie.³³

Ook psilocybine lijkt een rol te kunnen spelen bij de behandeling van depressie. De Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit Food and Drug Administration (FDA) heeft een zogeheten ‘*breakthrough therapy*’-status toegekend aan psilocybine voor de behandeling van (behandelresistente) depressie. Daarmee wordt erkend dat behandeling met psilocybine een betekenisvol voordeel lijkt te bieden ten opzichte van bestaande behandelopties en worden producenten ondersteund in versneld klinisch onderzoek en eventuele markttoelating. In een viertal onderzoeken is bewijs gevonden voor een snelwerkend antidepressief effect van psilocybine in combinatie met therapeutische ondersteuning. Bij sommige patiënten houdt dit effect tot enkele maanden aan.^{34–37} Een belangrijke kanttekening bij deze studies is dat zij werden uitgevoerd met een klein aantal patiënten, en dat geen placebo-controlegroep werd gebruikt. In de afgelopen twee jaar zijn methodologisch sterkere studies gepubliceerd, die eveneens aantonen dat psilocybine een significant antidepressief effect heeft dat in ieder geval enkele weken aanhoudt.^{38,39}

De effecten van andere psychedelica op depressie zijn minder goed onderzocht, maar lijken in dezelfde richting te wijzen als psilocybine en ketamine. Therapeutische toepassingen van LSD^{40,41}, ayahuasca⁴² of 5-Meo-DMT^{43,44} lijken de symptomen van depressie ook snel en significant te kunnen verminderen. Onderzoek naar het therapeutisch gebruik van deze stoffen voor de behandeling van depressie bevindt zich echter nog in een vroeg stadium. Door methodologische beperkingen zoals kleine groepsgroottes, ineffectieve blinding, het gebrek aan controlegroepen of afwezigheid van langetermijneffecten kunnen uit de voorlopig beschikbare gegevens geen harde conclusies worden getrokken.

3.2 Posttraumatische stressstoornis

Een posttraumatische stressstoornis (PTSS) kan optreden nadat iemand slachtoffer is geweest van een schokkende gebeurtenis of zeer ingrijpende situatie, zoals blootstelling aan dreigende dood, ernstige verwonding of (seksueel) geweld, en deze gebeurtenis onvoldoende heeft kunnen verwerken. In sommige beroepen is het risico op PTSS groter, bijvoorbeeld als men werkt bij politie, defensie, brandweer of in het ziekenhuis. Sommige mensen hebben een verhoogde kwetsbaarheid voor PTSS, bijvoorbeeld door een onveilige jeugd (verwaarlozing, mishandeling, misbruik). In Nederland lijden ruim 400.000 mensen aan PTSS, waarvan ongeveer 90.000 in behandeling zijn bij de ggz.⁴⁵ Mensen met PTSS ondervinden ernstig lijden door ongewilde herbelevingen, nare dromen, vermijding van gedachten of gevoelens die aan het trauma herinneren, negatieve veranderingen in stemming en emotionele afvlakking en voortdurende waakzaamheid en prikkelbaarheid. PTSS gaat vaak samen met een of meer andere stoornissen; naar schatting heeft een derde tot de helft van de mensen met PTSS ook een depressie of problemen met alcohol- of drugsgebruik.⁴⁶ Daarnaast kan sprake zijn van complexe PTSS, waarbij patiënten ook ernstige dissociatieve symptomen of persoonlijkheidsproblematiek ondervinden. Het Zorginstituut Nederland heeft berekend dat de zorgkosten voor mensen met PTSS 11.000 euro per jaar bedragen.⁴⁵

De voorkeursbehandeling voor PTSS bestaat uit psycho-educatie en traumagerichte psychotherapieën, zoals cognitieve gedragstherapie, EMDR- of exposure-therapie, waarbij patiënten herhaaldelijk worden blootgesteld aan een traumatische stimulus. Doel van de behandeling is het op gang te brengen van verwerking en als persoon weer in evenwicht te komen. Er zijn twee geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van PTSS, die beide echter beperkte werkzaamheid laten zien.⁴⁷ Hoewel uit onderzoek blijkt dat traumagerichte therapieën effectief zijn, is PTSS voor een aanzienlijk deel van de patiënten ook na meerdere interventies een chronische stoornis.⁴⁷

TTP bij de behandeling van PTSS

Onderzoek naar TTP bij de behandeling van PTSS richt zich voornamelijk op therapeutische toepassing van MDMA. Doordat MDMA ruimte creëert om intense emoties en herinneringen toe te laten en het mensen met meer empathie naar zichzelf kan laten kijken, lijkt dit middel uitermate geschikt als katalysator bij de psychotherapeutische behandeling van PTSS. Op basis van de veelbelovende onderzoeksresultaten is in 2017 door de FDA ‘*breakthrough therapy status*’ toegekend aan therapeutische toepassingen van MDMA voor de behandeling van PTSS. Een gepoolde analyse van zes kleine fase-II studies liet zien dat patiënten die MDMA toegediend kregen een sterkere daling in PTSS-symptomen lieten zien dan placebogroepen die dezelfde psychotherapie kregen.⁴⁸ Na twee behandelingsessies voldeed meer dan de helft van mensen in de

MDMA-groepen niet meer aan de criteria voor een PTSS-diagnose. In de controlegroep was dit ongeveer 20%. Na het succes van deze fase-II onderzoeken is in 2021 het eerste fase-III onderzoek afgerond bij een grote groep PTSS-patiënten.⁴⁹ Drie sessies MDMA-therapie bleken effectief bij de behandeling van PTSS: 67% van de deelnemers die MDMA kregen, voldeden twee maanden later niet meer aan de criteria van PTSS, tegenover 32% bij de groep die reguliere psychotherapie kreeg. De tweede fase-III is recent ingediend bij de FDA; op het moment van schrijven waren de resultaten nog niet gepubliceerd.

Ketamine lijkt op basis van een aantal kleinschalige gerandomiseerde studies een snel en gunstig effect te kunnen hebben op PTSS-symptomen.⁵⁰ Het effect van ketamine houdt minder lang aan dan dat van MDMA-therapie, maar kan worden verlengd door herhaalde toediening en door combinatie met een *mindfulness-based*-traumabehandeling. De methodologische kwaliteit van deze studies is echter beperkt. Voor de effectiviteit van andere psychedelica bij de behandeling van PTSS bestaat minder bewijs⁵¹.

3.3 Middelgerelateerde en verslavingsstoornissen

De zogeheten stoornissen in het gebruik van middelen (de DSM-5 term voor 'verslaving') zijn chronische stoornissen met een sterk recidiverend karakter. Zij worden gekenmerkt door een sterk verlangen naar en regelmatig terugkerend gebruik van een middel (zoals alcohol, cocaïne, tabak, opiaten of andere middelen) en het hebben van onthoudingsverschijnselen wanneer men niet gebruikt. In Nederland ondervinden meer dan 190.000 mensen problemen met het gebruik van alcohol of andere middelen, met name jongvolwassenen.⁵² Mensen die lijden aan een middelgerelateerde stoornis ondervinden vaak sociale en interpersoonlijke problemen en functioneren slechter op diverse gebieden, zoals het nakomen van verplichtingen op school en werk en het functioneren als partner of ouder. Daarnaast worden deze stoornissen in verband gebracht met maatschappelijke problemen zoals huiselijk geweld, overlast, criminaliteit en verkeersongevallen.⁵³ Overmatig alcoholgebruik veroorzaakt bovendien stoornissen als levercirrose, alvleesklierontsteking, het Korsakovsyndroom en leidt tot een verhoogd risico op kanker.⁵⁴ Andere middelgerelateerde stoornissen zijn, afhankelijk van het middel in kwestie, geassocieerd met onder andere hartproblemen, oververmoeidheid, gewichtsverlies of overdoseringen. Middelgerelateerde stoornissen zijn wereldwijd verantwoordelijk voor een aanzienlijk deel van alle door psychiatrische aandoeningen verloren levensjaren.⁵⁵ Stoornissen in het gebruik van alcohol of andere middelen treden vaak op naast andere psychiatrische problemen zoals angststoornissen, depressie en PTSS. Zo heeft een kwart van de mensen met een depressie ook een stoornis in het gebruik van middelen.⁵⁶

In Nederland zijn meer dan 60.000 mensen in de ggz in behandeling voor problemen ten gevolge van alcohol- of drugsgebruik. De zorgkosten voor deze groep bedragen jaarlijks ruim 1 miljard euro.⁵⁶ De totale maatschappelijke kosten door alcoholgebruik bedragen een veelvoud hiervan.⁵⁷ Behandeling van middelgerelateerde stoornissen is complex en vindt voornamelijk plaats door middel van verschillende vormen van psychotherapie, maar de terugvalpercentages zijn hoog. Afhankelijk van het type therapie valt 40 tot 80% van patiënten na een jaar terug in de middenstoornis. Er bestaat voor veel middelgerelateerde stoornissen geen overtuigende farmacologische behandeling.⁵⁸

TTP bij de behandeling van middelgerelateerde stoornissen

Onderzoek naar TTP voor de behandeling van middelgerelateerde stoornissen is zowel afkomstig uit de jaren '50 en '60, als de afgelopen jaren. Oudere en meer recente onderzoeken zijn samengevat in twee overzichtsstudies.^{10,59} Daaruit blijkt dat verschillende psychedelica een gunstig therapeutisch effect hebben op de behandeling van stoornissen in het gebruik van onder andere alcohol, opioïden, cocaïne en tabak. Psychedelica verbeteren de motivatie en therapietrouw van patiënten, verminderen het gebruik van middelen en verlengen de duur van onthouding. Het therapeutische effect van eenmalige of korte behandeling met psychedelica lijkt bovendien lang stand te houden (3-24 maanden).¹⁰

Ook ketamine lijkt effectief te zijn bij stoornissen in het gebruik van alcohol, ontwenning bij opiaatafhankelijkheid en het verminderen van zucht naar cocaïne. Psilocybine kan effectief zijn bij stoornissen in het gebruik van alcohol en tabak. Ibogaïne lijkt veelbelovend bij problematisch opioïden- en cocaïnegebruik, maar er zijn zorgen over de veiligheid: toediening van het middel kan leiden tot ernstige hartritme stoornissen, die zelfs geleid hebben tot overlijdens in een niet-medische context.⁶⁰ De resultaten voor het gebruik van LSD, DMT, mescaline en MDMA bij middenstoornissen

zijn nog niet overtuigend, mede door beperkingen in methodologische kwaliteit van de (vaak oude) studies.⁵⁹ Zij zijn vaak uitgevoerd met kleine groepen patiënten, het is niet altijd duidelijk of de beoogde blindering (ook bij gebruik van actieve placebo's) effectief is en objectieve uitkomstmaten ontbreken soms. Daarnaast is er mogelijk sprake van publicatiebias en zijn negatieve resultaten mogelijk ondervetegenwoordigd. De auteurs van deze overzichtsstudies benadrukken dat met name de combinatie van psychedelica en therapie effectief lijkt en het effect van psychedelica zonder therapeutisch kader minder sterk is. In sommige onderzoeken lijken psychedelica al bij een lage tot gemiddelde dosering een snelle en langdurige gunstige werking te hebben. Andere studies suggereren echter dat een hogere dosering, die een piekervaring induceert, noodzakelijk is om het gewenste effect te bereiken. Ook voor ketamine is nog niet duidelijk in hoeverre combinatie met psychotherapie noodzakelijk is voor optimale werkzaamheid. Verder onderzoek met verschillende doses zal moeten uitwijzen welke dosering voor elk middel optimaal is voor het bereiken van het gewenste therapeutische effect.

3.4 Neuropathische pijn en clusterhoofdpijn

Bij neuropathische pijn (ook wel zenuwpijn of neuralgie) ervaren patiënten chronische pijnklachten die worden veroorzaakt door beschadiging van zenuwcellen. Hieronder vallen onder andere fantoompijn, pijn veroorzaakt door kanker, neuropathie bij diabetes, complex regionaal pijnsyndroom (CRPS) en aangezichtspijn. Voor de gehele bevolking wordt de jaarlijkse prevalentie van pijn met een neuropathisch karakter geschat tussen 6.9-10%.⁶¹ Er bestaan verschillende geneesmiddelen voor de behandeling van neuropathische pijn, maar de respons op medicatie is vaak beperkt en er treden vrijwel altijd bijwerkingen op. Daarbij is het risico op afhankelijkheid van sterke pijnstillende medicatie aanzienlijk gebleken. De rol van farmacotherapie in de behandeling is daarom beperkt. De nadruk ligt dan ook op psychotherapeutische behandeling.⁶² Over de zorgkosten en ziektelast van neuropathische pijn is weinig bekend, mede doordat er in grootschalige epidemiologische studies vaak geen onderscheid wordt gemaakt met chronische pijn door rug- en nekklachten. In de Verenigde Staten zijn de totale gezondheidskosten van patiënten met neuropathische pijnstoornissen drie keer hoger dan die van leeftijdsgenoten zonder deze stoornissen.⁶³

Mensen met clusterhoofdpijn ervaren aanvallen van heftige, stekende pijn rondom de ogen of in de rest van het hoofd, die tot drie uur kunnen duren. De pijn is vaak zo ernstig dat mensen niet stil kunnen blijven zitten en problemen ervaren in hun dagelijks functioneren. Clusterhoofdpijn komt bij 1 op de 1400 mensen voor, in Nederland naar schatting 12.500 mensen.⁶⁴ Hoewel bij veel patiënten de hoofdpijnaanvallen ophouden na enkele weken of maanden, is er bij tien tot vijftien procent van patiënten sprake van chronische clusterhoofdpijn. Bij hen komen aanvallen vrijwel dagelijks voor, zonder ziektevrije perioden. Omdat de aanvallen ook 's nachts voorkomen hebben deze patiënten naast pijn ook ernstige vermoeidheid en cognitieve problemen. Deze combinatie van symptomen drijft patiënten tot wanhoop en soms zelfs suïcidaliteit.^{64,65} Er bestaan geneesmiddelen die de pijnaanvallen kunnen verminderen of voorkomen. Helaas hebben deze vaak ernstige bijwerkingen en kan het weken duren voordat een therapeutisch effect wordt bereikt. Bovendien zijn deze middelen niet bij iedereen werkzaam.⁶⁶

TTP bij de behandeling van neuropathische pijn en clusterhoofdpijn

Onderzoek naar TTP voor de behandeling van pijnstoornissen bevindt zich in een vroeg stadium. Enkele casusbeschrijvingen rapporteren gunstige effecten van psilocybine en ketamine, maar grotere klinische studies naar de werkzaamheid van deze middelen ontbreken nog. Castellanos *et al.* (2020) hebben in een overzichtartikel de bestaande literatuur samengevat: enkele publicaties uit de jaren '60 rapporteren gunstige resultaten van een LSD-sessie bij de behandeling van fantoompijn en pijn door kanker.⁶⁷ In deze studies bleek dat LSD niet alleen een vergelijkbaar of beter effect had dan andere pijnstillers, maar dat dit pijnstillende effect tot drie weken na de behandeling aanhield. Recenter retrospectief vragenlijstonderzoek bij patiënten met clusterhoofdpijn suggereert dat het gebruik van LSD en psilocybine gepaard gaat met een vermindering van de ernst en frequentie van pijnaanvallen. Een recente kwalitatieve evaluatie van berichten op een online forum over zelfmedicatie met psychedelica toont aan dat psychedelica effectief zijn bij het verminderen van de frequentie en ernst van aanvallen van clusterhoofdpijn.⁶⁷

In een reeks casusbeschrijvingen is de behandeling van clusterhoofdpijn met een niet-psychedelische vorm van LSD (BOL-148) beschreven.⁶⁸ Drie doses van BOL-148 toegediend in tien dagen resulteerden in een aanzienlijke en langdurige vermindering van de frequentie en ernst van aanvallen

bij vier van de vijf patiënten. Omdat BOL-148 geen psychedelische effecten heeft, kan dit erop wijzen dat de psychedelische effecten van LSD en psilocybine mogelijk niet nodig zijn voor hun therapeutische werking bij clusterhoofdpijn.

De pijnstillende effecten van ketamine zijn goed beschreven. Een literatuuroverzicht van in totaal 36 studies met 685 patiënten analyseerde het effect van verschillende toedieningswijzen van ketamine bij patiënten met chronische of neuropathische pijn.⁶⁹ Ketamine werd in deze studies gemiddeld tussen 20 en 80 dagen toegediend, en leek bij de meerderheid van de beschreven studies effectief te zijn voor het verminderen van pijn, ook bij lage doseringen. Ook werden in een deel van deze studies bijkomende gunstige effecten op depressie of angst waargenomen. Zes studies naar intraveneuze toediening van ketamine lieten echter geen vermindering zien van pijnsymptomen.⁶⁹ Daarnaast lieten enkele studies zien dat bij patiënten met chronische pijn op den duur een hogere dosering nodig was om hetzelfde pijnstillende effect te bereiken. Een observationele pilotstudie bij zes mensen met chronische migraine vond dat een metaboliet van ketamine een pijnstillend effect had tot een week na toediening.⁷⁰ Een casusbeschrijving van een patiënt met terminale kanker benoemt daarnaast dat herhaalde lage doseringen van ketamine de ernst van pijn verminderde en daarnaast bijdroeg aan verminderd gebruik van opiaten.⁷¹

3.5 Andere mogelijke indicaties

Ook voor eetstoornissen, dwangstoornissen en existentieel lijden is onderzoek gedaan naar het effect van TTP. Dit onderzoek bevindt zich echter in een vroeg stadium en de *evidence base* voor de werkzaamheid van TTP bij deze stoornissen is nog klein. Wel lopen er al (pilot)studies naar TTP voor deze indicaties. Deze stoornissen worden hier besproken, omdat er een serieuze mogelijkheid bestaat dat TTP in de toekomst ook bij deze stoornissen een rol van betekenis kunnen spelen.

Eetstoornissen

In Nederland lijden bijna 200.000 mensen aan eetstoornissen zoals anorexia nervosa, boulimia nervosa of eetbuiestoornis.⁷² Naast lichamelijke klachten zoals toe- of afname van gewicht, lage bloeddruk, hartritmestoornissen en vermoeidheid, ervaren veel mensen gevoelens van schaamte en schuld en ondervinden zij problemen in hun sociale of professionele leven.⁷³ Eetstoornissen leiden tot aanzienlijk verlies van levenskwaliteit en zijn zwaar belastend voor naasten. Anorexia nervosa leidt het vaakst van alle psychiatrische aandoeningen tot de dood. Eén op de vijf patiënten komt om het leven door suïcide, somatische complicaties zoals hartstoornissen of infecties, en gebrek aan voeding zijn andere belangrijke doodsoorzaken.^{74,75} Er is vaak sprake van psychiatrische comorbiditeit: bij meer dan de helft tot bijna 100% van de volwassenen met een eetstoornis komt ook depressie, middelenmisbruik, suicidaliteit of PTSS voor.⁷⁶

Met psychotherapie en andere behandelingen kan ongeveer de helft van de patiënten volledig herstellen. Een aanzienlijk deel van de mensen met een eetstoornis herstelt helaas onvoldoende na een behandeling volgens de huidige richtlijnen en chroniciteit komt veelvuldig voor. Gezien het regelmatig voorkomen van bijkomende psychiatrische aandoeningen (comorbiditeit) wordt bij de behandeling van eetstoornissen vaak gebruikgemaakt van antidepressiva of stemmingsstabilisatoren. Bij de behandeling van boulimia nervosa wordt het antidepressivum fluoxetine (Prozac) gebruikt, maar voor anorexia nervosa zijn geen goedgekeurde medicijnen beschikbaar. De jaarlijkse gezondheidskosten van mensen met eetstoornissen zijn 48% hoger dan de algemene populatie, en wereldwijd gaan ieder jaar 3.3 miljoen gezonde levensjaren verloren door eetstoornissen.⁷⁴

Dwangstoornissen

Obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) komt in Nederland bij minstens 100.000 mensen voor. OCS wordt gekenmerkt door versturende dwanggedachten en dwangmatige handelingen. De onrust en angst die door dwanggedachten worden gecreëerd, kunnen alleen tijdelijk worden verlicht door een dwanghandeling uit te voeren. Patiënten worden door hun stoornis ernstig beperkt in het dagelijks functioneren, kunnen zich niet meer concentreren op werk, hebben geen tijd meer voor vrienden of familie en schamen zich voor hun klachten. OCS treedt vaak gelijktijdig op met depressie en/of een angststoornissen. Cognitieve gedragstherapie en behandeling met medicatie kunnen bij 50-70% van de patiënten voor verbetering zorgen. Ten minste 10% van de patiënten heeft zeer ernstige symptomen die niet te behandelen zijn.⁷⁷

Existentieel lijden bij onbehandelbare lichamelijke ziekte

De confrontatie met de naderende dood bij een niet meer behandelbare levensbedreigende ziekte zoals kanker leidt bij vele patiënten tot een scala aan invoelbare emoties en existentiële vragen. Een deel van de patiënten met een terminale diagnose ontwikkelt psychiatrische klachten, zoals depressie, angst, demoralisatie, wanhoop of existentiële nood.^{78,79} Dit wordt ook wel existentieel lijden genoemd. Existentieel lijden heeft ingrijpende gevolgen op fysiek, emotioneel, mentaal, sociaal en spiritueel niveau. Vaak verliezen patiënten betekenis en waardigheid en ervaart men hopeloosheid, suïcidaliteit, een verminderde kwaliteit van leven en welbevinden en angst voor de dood.⁸⁰ Existentieel lijden bemoeilijkt zowel de omgang met de ziekte als de mogelijkheid om de laatste levensfase betekenisvol en waardig af te sluiten. Het is daardoor ook vaak aangrijpend voor naasten en zorgverleners.

Existentieel lijden is geen nauw omschreven diagnosecategorie. Er bestaat een sterke overlap in verschijnselen met angst-, depressie- en aanpassingsstoornissen.⁸¹ Afhankelijk van de operationalisering van het concept komt existentieel lijden voor bij 3 tot 29 procent van mensen met een terminale ziekte.⁸²

TTP bij de behandeling van eetstoornissen, dwangstoornissen en existentieel lijden

Eetstoornissen

In twee kwalitatieve studies zijn mensen met een eetstoornis geïnterviewd over hun ervaringen met ayahuasca-ceremonies.^{83,84} Terugkerende thema's waren de snelle vermindering van gedachten en symptomen met betrekking tot hun stoornis. Ook noemden mensen dat de ervaring bijdroeg aan het verwerken van pijnlijke emoties en herinneringen en kreeg men dieper inzicht in de onderliggende oorzaak van hun eetstoornis, waardoor zij na de ayahuasca-ceremonie meer zelfacceptatie en zelfliefde voelden.⁸³ Ook werden veranderingen in zelfbeeld ervaren, en dat symptomen van eetstoornissen verbeterden of geheel verdwenen.⁸⁴

In een gerandomiseerd onderzoek bij 90 mensen met ernstige PTSS bleek dat de invloed van MDMA-ondersteunde therapie (in tegenstelling tot placebo) leidde tot een significante vermindering van symptomen van eetstoornissen.⁸⁵

Dwangstoornissen

Er zijn twee kleine ongecontroleerde studies en een kleine *randomized control trials* (RCT's) uitgevoerd naar de behandeling van patiënten met OCS met ketamine. De resultaten van de twee ongecontroleerde studies zijn wisselend; de eerste vond geen effect van ketamine, terwijl een tweede studie een respons zag bij 5 van de 8 patiënten wanneer ketaminebehandeling werd gecombineerd met tien therapiesessies^{86,87}. In de eerste placebogecontroleerde RCT met ketamine vond in de ketaminegroep een significante daling van OCS-symptomen plaats en bleek dat 50% van de patiënten één week na de ketamine-injectie een respons had, terwijl dat in de placeboconditie bij geen van de patiënten het geval was.⁸⁸ In één cross-over studie werd gekeken naar het effect van psilocybine bij OCS. Bij alle negen patiënten werd er na toediening van psilocybine een vermindering van OCS-symptomen gezien (23- 100%) die in elk geval tot 24 uur na toediening aanhield.⁸⁹

Existentieel lijden

Het eerste onderzoek naar LSD bij ernstig zieke patiënten werd uitgevoerd in 1964 en was primair gericht op pijnbestrijding. Na LSD-behandeling hadden patiënten niet alleen minder last van pijn, maar ook opener en positievere attitudes tegenover hun ziekte.⁹⁰ In vervolgonderzoek bij patiënten met terminale kanker bleek dat 89% van de deelnemers 'waardevolle inzichten' had opgedaan. Ook ervoeren patiënten na de behandeling een verbeterde stemming en een positievere levenshouding. Daarbij maakten zij zich minder zorgen over hun ziekte en de dood.^{91,92} In de hierop volgende onderzoeken met LSD en andere psychedelica werden aanzienlijke verbeteringen gezien in angst, depressie en sociale isolatie.^{93,94} Sommige patiënten ervoeren tijdens de sessie bijwerkingen als misselijkheid, braken, hoofdpijn, tremoren en ademhalingsproblemen. Vooral de bijna twaalf uur durende LSD-sessies werden als zeer vermoeiend ervaren.⁹⁵ Drie recente RCT's naar psilocybine of LSD werden uitgevoerd bij patiënten met existentieel lijden bij gevorderde kanker.^{96,97} Na TTP verminderden angst en depressieve symptomen. Deelnemers rapporteerden verbeterde sociale interacties, nieuwe inzichten over de invloed van hun ziekte op hun leven en een positievere houding ten aanzien van hun beperkte levensverwachting. In kwalitatieve studies bleken patiënten moeilijke, maar vaak ook transformatieve ervaringen gehad te hebben. Zij ervoeren nadien minder angst voor de

dood en besteedden meer tijd aan zaken die waardevol voor hen waren, zoals betekenisvol contact met naasten.⁹⁸

3.6 Contra-indicaties voor TTP

TTP zijn niet voor alle mensen met een psychiatrische stoornis geschikt. Zo is terughoudendheid geboden bij patiënten met een verhoogd risico op psychose of manie, bij mensen met een diagnose of (familie)geschiedenis van schizofrenie spectrumstoornis (SSD), bipolaire stoornis (BD), of een depressie met psychotische kenmerken. Zij lopen een verhoogd risico op ontregeling bij gebruik van psychedelica. Bij gezonde mensen lijkt het risico hierop klein.⁹⁹

Het overweldigende karakter van de psychedelische ervaring kan (zeer) negatief worden ervaren door mensen die moeite hebben zich eraan over te geven. Extra voorzichtigheid is dan ook nodig bij patiënten voor wie het verliezen van controle grote angst en ontreddeering veroorzaakt, bijvoorbeeld als gevolg van traumatische ervaringen en affectieve verwaarlozing vroeg in het leven. Dit kan het geval zijn bij patiënten met ernstige (borderline) persoonlijkheidsproblematiek.

Een derde groep patiënten bij wie TTP mogelijk problematisch zijn, betreft mensen die minder goed in staat zijn om gevoelens in woorden uit te drukken, bijvoorbeeld door een laag opleidingsniveau en/of lage intelligentie. Deze kenmerken zijn veelvuldig aanwezig bij patiënten met verscheidene psychiatrische aandoeningen. Bij deze groep patiënten is extra aandacht nodig bij de begeleiding. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen bij welke specifieke kenmerken sprake is van een contra-indicatie voor TTP.

3.7 Samenvattend: bij welke aandoeningen kunnen psychedelica een verschil maken?

In dit hoofdstuk zijn acht psychiatrische of neurologische aandoeningen beschreven waarbij uit onderzoek aanwijzingen naar voren komen voor een gunstig effect van TTP. Het betreft aandoeningen met een forse impact op de kwaliteit van leven, waarbij een grote onbeantwoorde zorgvraag bestaat door therapieresistentie en suboptimale behandeluitkomsten. Er is daardoor sprake van een hoge lijdensdruk van patiënten en hun omgeving. Voor een groeiend aantal indicaties wordt de toepassing van TTP ondersteund door de ontwikkeling van een *evidence base* en zijn of worden grootschaliger, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Dit betreft depressie, PTSS, middelenstoornissen en (tot op zekere hoogte) existentieel lijden. Voor neuropathische pijn en clusterhoofdpijn, eet- en dwangstoornissen is het bewijs minder sterk en moeten grootschalige RCT's nog plaatsvinden. Alle hier beschreven indicaties hebben echter gemeen dat, ondanks de beperkte kwaliteit van het beschikbare onderzoek, TTP dusdanig beloftevol zijn dat verder onderzoek gerechtvaardigd is.

Voordat TTP een rol van betekenis kunnen spelen in de behandeling van de hierboven besproken indicaties, moet een aantal belangrijke klinisch-wetenschappelijke en economische vraagstukken nog beantwoord worden. Daarnaast roept onderzoek naar, en de mogelijke implementatie van TTP vragen op over financiering, wet- en regelgeving en opleidingen van behandelaren. Dit signalement richt zich daarom nu op de Probleemschets, waarin de belangrijkste kennisvelden en aandachtspunten rondom TTP worden geïdentificeerd en beschreven.

Casus 4: Psilocybine sessie versterkt gevoelens van eenzaamheid en verlating

Claartje is een jonge vrouw van 25, die al sinds haar jeugd worstelt met depressies. Daarnaast lijdt zij aan uiteenlopende andere psychische problemen, waaronder angstklachten. Er worden vermoedens uitgesproken van een autismespectrumstoornis en/of aandachtstekortstoornis, maar een duidelijke diagnose op dit gebied wordt niet gesteld. Door haar uiteenlopende klachten lukt het Claartje niet om binnen de ggz een behandelaanbod te vinden dat bij haar past.

Claartje komt in aanmerking voor een psilocybine-studie voor mensen met een behandelresistente depressieve episode. Na de voorbereidingssessies, die zij positief ervaart, krijgt zij een hoge dosis psilocybine. Deze sessie ervaart zij als ontzettend heftig en overweldigend. Ze beschrijft: “Ik was een babyvogeltje dat uit het nest is gevallen, mijn vleugeltje gebroken, alleen op de grond. Dat was ik, ik was zo ontzettend kwetsbaar op dat moment. Ik kon niet mezelf redden, ik kon het niet alleen. Ik was dat vogeltje, maar ik was ook mezelf en uiteindelijk pakte ik dat vogeltje op en hield het tegen mezelf aan. Ik wist dat ik dood zou gaan als niemand me hielp. Ik was ontzettend kwetsbaar, iemand moet je helpen en je verzorgen.”

De gevoelens van eenzaamheid en diep verdriet domineren de psychedelische sessie. Claartje huilt vrijwel de gehele tijd. In de dagen na de psilocybine sessie voelt zij zich slechter dan voor de behandeling. De drie geplande begeleidende sessies zijn voor Claartje niet genoeg om zelfs maar een begin te maken met het bespreken van haar overweldigende ervaring van eenzaamheid tijdens de psychedelische sessie. Haar depressiescores verslechteren, en haar therapeuten proberen om haar elders in behandeling te krijgen. Desondanks ervaart zij het alsof ze (opnieuw) in de steek wordt gelaten. Zelf zegt ze: “Het was alsof ik een nieuw trauma erbij had, puur van die behandeling omdat ik zo ongelukkig was geweest en zo eenzaam en verdrietig. Het was zo heftig geweest.”

4 Kennishiaten en aandachtspunten bij implementatie van TTP

Wat we inmiddels weten over TTP is hoopgevend voor patiënten met ernstige therapieresistente aandoeningen. TTP bieden kansen om de zorg voor mensen met een hoge lijdensdruk aanzienlijk te verbeteren en daarmee een grote impact te hebben op het leven van deze patiënten en hun naasten. Zij openen perspectief op meer kosteneffectieve gezondheidszorg voor deze patiënten en een reductie van de maatschappelijke en economische schade door deze aandoeningen. We staan echter aan het begin van een ontwikkeling en er moeten nog veel vragen worden beantwoord. Naast vragen op klinisch-wetenschappelijk vlak zijn er ook belangrijke juridische, maatschappelijke en organisatorische uitdagingen die geadresseerd moeten worden. Ook het spanningsveld tussen de wanhoop van patiënten, hoopgevende berichtgeving in de media, risico's van psychedelica en de beschikbaarheid van sommige psychedelica buiten de zorg verdient aandacht. Dit hoofdstuk beschrijft deze uiteenlopende kennishiaten en aandachtspunten die vragen om wetenschappelijk onderbouwde antwoorden en gerichte acties.

4.1 Klinisch-wetenschappelijke vragen

Op klinisch-wetenschappelijk gebied bestaan er nog belangrijke kennishiaten op het gebied van de optimale onderzoeksmethodologie, de representativiteit van geïncludeerde patiënten en de optimale uitvoering en duur van behandelingen. Het antwoord op deze vragen is van groot belang om te kunnen bepalen welke middelen het best kunnen worden ingezet bij welke patiënten, op welke manier, en voor hoe lang, om een optimaal resultaat te bereiken.

Onvoldoende generaliseerbaarheid van resultaten

Veel van de huidige studies zijn uitgevoerd in relatief kleine groepen patiënten. Bovendien is er weinig diversiteit als het gaat om etniciteit, opleidingsniveau, sociaaleconomische status en andere belangrijke demografische kenmerken. De deelnemers aan deze studies zijn vaak bovengemiddeld hoogopgeleid en grotendeels wit. Een bijkomend probleem is dat deze deelnemers soms al eerdere ervaring hadden met psychedelica. Hun ervaringen zijn daarmee niet representatief voor de overgrote meerderheid van de patiënten, die geen enkele ervaring hebben met psychedelica. Bovendien is het mogelijk dat mensen die geen positieve ervaring of juist onaangename ervaringen met psychedelica hadden, zich daarom niet hebben aangemeld voor deze onderzoeken. Door deze beperkingen is het de vraag in hoeverre de tot nu toe behaalde resultaten te generaliseren zijn naar de gehele populatie.

Replicatie en poolen van data

Om betrouwbare conclusies te kunnen trekken uit onderzoeksgegevens is een enkele studie niet voldoende. Een solide *evidence base* ontstaat door data van verschillende onderzoeken, uitgevoerd aan verschillende onderzoekscentra, samen te voegen ('poolen'), onderzoeken met elkaar te vergelijken en studiebevindingen te repliceren. In onderzoek naar psychedelica therapie heeft dit nog onvoldoende plaatsgevonden. Het is lastig om gegevens te poolen en onderzoeksuitkomsten onderling te vergelijken doordat studies onderling variëren in opzet. Er bestaat dringend behoefte aan een meer gestandaardiseerde benadering van studieopzet, gebruikte meetinstrumenten en studieuitkomsten, zodat resultaten van studies vergelijkbaar zijn en efficiënter kunnen worden gebruikt om belangrijke overkoepelende onderzoeksvragen te beantwoorden.

Uitkomstmaten

Bij het formuleren van gestandaardiseerde uitkomstmaten is het belangrijk om naar verschillende aspecten van symptoomvermindering en herstel te kijken. Er moet worden vastgesteld of de symptomen die passen bij een specifieke diagnose verminderd zijn. Vanuit het perspectief van patiënten en hun naasten is een bredere herstelgerichte benadering eveneens van groot belang. Dat betekent dat systematisch gekeken moet worden hoe patiënten functioneren, participeren en hun kwaliteit van leven ervaren. Met andere woorden of de patiënt weer verder kan met diens leven en naar vermogen kan deelnemen.

Verwachting en blinding

De verwachtingen van patiënt en onderzoeker over de uitkomst van een interventie kunnen invloed hebben op het effect. Daarom wordt vergelijkend effectiviteitsonderzoek naar (nieuwe) interventies meestal dubbelblind en (placebo)gecontroleerd uitgevoerd. Dat betekent dat deelnemers door loting worden toegewezen aan een groep die de actieve interventie krijgt en een groep die placebo krijgt en

dat deelnemers, therapeuten en onderzoekers niet weten wie placebo krijgt en wie niet. Door de doorgaans duidelijk merkbare directe effecten van psychedelica is het lastig om succesvolle blinding te realiseren. Het is voor zowel deelnemers als onderzoekers vaak al tijdens de sessie duidelijk wie de placebo of het actieve middel heeft gekregen. Dit kan van invloed zijn op de studieresultaten. Onderzoekers op het gebied van psychedelica voeren een levendige discussie over manieren om dit probleem op te lossen of te verminderen. Zo kan men begeleiders en deelnemers systematisch vragen of zij denken dat de deelnemer de actieve ingrediënt of de placebo heeft ontvangen. In sommige studies wordt gewerkt met een 'actieve placebo', een middel dat wel enige veranderingen in waarneming of beleving veroorzaakt, maar geen psychedelische werking heeft.

Psychotherapeutisch kader

Zoals beschreven staat in hoofdstuk 2 worden psychedelica meestal ingezet in de context van psychotherapie. Daarbij worden verschillende therapeutische referentiekaders gehanteerd. De keuze voor een therapievorm wordt mede bepaald door de individuele behoeften van de patiënt, de aard van de psychiatrische problematiek en door de opleiding en het referentiekader van de behandelaar. De nadruk van de verschillende psychotherapeutische modellen verschilt: zo is bijvoorbeeld cognitieve gedragstherapie (CGT) gericht op gedrag en hardnekkige gedachten die klachten in stand houden. Een andere aanpak wordt gevolgd in de inzichtgevende therapieën, die op een meer associatieve manier de achterliggende thema's die in de beleving van patiënten verkennen en bespreken. Bestaande modellen zoals *Acceptance & Commitment* therapie (ACT) sluiten aan op deze doelstellingen en worden al toegepast als basis voor TTP. Daarnaast worden nieuwe modellen ontwikkeld die aandacht hebben voor de sociale, fysieke, existentiële en emotionele omgeving van een patiënt.¹⁰⁰ Er is echter nog niet systematisch onderzocht welke vorm van therapie het beste werkt als uitgangspunt voor TTP.

Set en setting

Eveneens liggen er vragen over de rol van niet-farmacologische factoren (zoals muziek, atmosfeer, houding van de therapeut tijdens de sessies) op de uitkomsten van TTP. Hoewel experts het eens zijn dat set en setting een grote rol spelen bij de subjectieve ervaring en therapeutische effectiviteit van psychedelische middelen, worden deze factoren in de bestaande wetenschappelijke literatuur vaak slechts kort of nauwelijks beschreven.¹⁰¹ De kwaliteit van onderzoek naar TTP zou gebaat zijn bij betere beschrijving en standaardisering van deze niet-farmacologische factoren tijdens behandelsessies, waaronder de verwachting van patiënten, de fysieke omgeving en de vertrouwensband tussen patiënt en behandelaar. Het is om te beginnen van groot belang dat deze variabelen gedetailleerd beschreven worden. Ook zou het interessant zijn om te variëren met deze factoren, om te onderzoeken welke set en setting een gunstig effect hebben op de subjectieve en objectieve veiligheid van patiënten, minimalisatie van de risico's op korte en lange termijn, en verhoging van de kans op langdurige positieve behandeluitkomsten. Op dit punt verschilt onderzoek naar TTP van traditioneel geneesmiddelenonderzoek, waarin alle niet-farmacologische factoren zo veel mogelijk gelijk gehouden worden. Bij TTP zullen juist ook de niet-farmacologische factoren zoals de behandelrelatie van doorslaggevend belang zijn voor de behandeluitkomsten.

Dosering en behandelduur

Benaderingen voor de dosering van psychedelica verschillen van microdoseringen (een zeer kleine dosis zonder waarneembare subjectieve effecten) tot psycholytische doseringen (een medium dosis die als katalysator dient voor psychologische of emotionele doorbraken) en psychedelische doseringen (een hoge dosis bedoeld om mystieke of piekervaringen op te wekken). Daarnaast lijken sommige psychedelica, zoals LSD, psilocybine en MDMA al na één of enkele sessies therapeutische baten op te leveren, en is ketamine mogelijk effectiever wanneer het wordt aangeboden als langer durende onderhoudsbehandeling.³¹ Echter, met uitzondering van ketamine heeft systematisch onderzoek naar de optimale behandel frequentie niet of nauwelijks plaatsgevonden. Een belangrijke doelstelling voor onderzoek in de komende jaren is het uitbreiden van kennis over de keuze voor een hoge of lagere dosering en optimale behandel frequentie.

Systematische rapportage van bijwerkingen

Om psychedelica te kunnen registreren als geneesmiddelen en een gebalanceerde afweging te maken of een patiënt in aanmerking komt voor TTP, is het belangrijk om naast de therapeutische baten ook het volledige spectrum van bijwerkingen in kaart te brengen. Uit een recente systematische analyse van 44 klinische studies met MDMA en klassieke psychedelica blijkt dat deze middelen onder

andere (voorbijgaande) hoofdpijn, misselijkheid en angst kunnen opwekken.²⁰ Ernstige bijwerkingen worden niet vaak gerapporteerd. Suïcidale gedachten en gedrag lijken zeldzaam te zijn, maar komen wel voor. De interpretatie van de resultaten uit eerder onderzoek wordt echter sterk bemoeilijkt doordat bijwerkingen inconsistent zijn gedefinieerd en veelal niet systematisch worden bijgehouden. Ook de mate en duur van follow-up verschilt. Bovendien is het soms lastig om 'bijwerkingen' te onderscheiden van 'werking' (therapeutisch relevante ervaringen). Het ervaren van angst binnen een veilige, therapeutische setting kan uitdagend zijn, maar ook therapeutisch waardevol. Angst kan echter ook te lang duren, belastend zijn en ongewenste gevolgen hebben, bijvoorbeeld wanneer iemand geen baat heeft bij de behandeling.

Zeker nu onderzoek naar TTP toeneemt, ook onder kwetsbare patiënten, groeit de noodzaak van het gestandaardiseerd en systematisch monitoren van bijwerkingen. Om de aard van de bijwerkingen en negatieve ervaringen beter te duiden kunnen gespecialiseerde vragenlijsten (zoals *Challenging Experience Questionnaire*, CEQ) en kwalitatieve onderzoeksmethoden worden gebruikt. Eerlijke voorlichting over de bijwerkingen is essentieel voor een zorgvuldige afweging in het kader van *shared decision making* (samen beslissen) en om toekomstige therapeuten en patiënten goed te kunnen.

Langetermijneffecten

In wetenschappelijke literatuur over TTP wordt dikwijls de langdurige werkzaamheid van psychedelica therapie genoemd als een van haar grootste therapeutische baten.¹⁰² In tegenstelling tot bestaande geneesmiddelen zou het effect van een enkele behandeling in het kader van TTP weken tot maanden kunnen aanhouden, wat aanzienlijke implicaties zou kunnen hebben voor (onder andere) de kosteneffectiviteit van deze behandelingen. De kennis waarop deze veronderstelling is gestoeld, is grotendeels afkomstig uit studies waarin effecten tot enkele weken na de behandeling worden gemeten.

Juist bij patiënten met chronische, hardnekkige psychiatrische problemen is het van enorm belang om na te gaan of hun lijdensdruk en hun functioneren daadwerkelijk gedurende langere tijd verbeteren. Mede door het chronische karakter van psychiatrische aandoeningen en de hoge mate van terugval na reguliere behandelingen, is het de vraag of een studieduur van enkele weken voldoende is om lange termijnwerkzaamheid adequaat te beoordelen. Het is nu nog een open vraag hoe lang de effecten van TTP aanhouden, in welke mate verschillende soorten psychedelica hierin van elkaar verschillen, en hoe frequent een behandelsessie zou moeten plaatsvinden om het therapeutische effect te maximaliseren.

'Real world evidence'

Een langere opvolgtermijn vereist groter opgezette studies met meer middelen en personeel, idealiter opgezet in de reguliere behandelsetting. Het belang van gegevens van reguliere patiënten in de klinische praktijk, ofwel *real world evidence*, wordt in toenemende mate benadrukt. Ook bij de toelating van nieuwe geneesmiddelen en in fase 4 onderzoek, studies die plaatsvinden na markttoelating, is dit een belangrijke vraag. De meerwaarde van nieuwe behandelingen moet uiteindelijk niet in een studiecontext maar 'in de echte wereld' gestalte krijgen. Binnen de Nederlandse psychiatrie wordt in veel ggz-instellingen al actief gebruikgemaakt van *Routine Outcome Monitoring* (ROM), ofwel systematische meting van behandeluitkomsten in de praktijk. Deze data zijn op dit moment echter nog onvoldoende toegankelijk voor onderzoek.

Indicatiestelling en gepersonaliseerde behandeling

Het is nog onbekend welke middelen, welke therapievormen en welke mate van intensiteit het meest geschikt zijn voor de behandeling van welke aandoeningen bij welke patiënten. Op basis van het huidige onderzoek lijken sommige middelen te verkiezen voor bepaalde aandoening boven andere psychedelica. Zo wordt MDMA bij uitstek onderzocht voor de behandeling van PTSS, en zijn ketamine en in toenemende mate psilocybine de meest toegepaste middelen bij de behandeling van behandelresistente depressie. Dit sluit echter geenszins uit dat andere psychedelica eveneens effectief zijn voor deze stoornissen. Dit is nog onvoldoende onderzocht. Daarnaast moet worden onderzocht welke patiënten het meeste baat kunnen hebben bij TTP en op basis van welke individuele kenmerken. Naast diagnose geldt dit ook voor bijvoorbeeld psychosegevoeligheid, doorgemaakt trauma, hechtingsproblematiek en persoonlijkheidskenmerken. Hier ligt dus nog een belangrijk kennishiaat op het gebied van gepersonaliseerde behandeling.

Tot slot dient de vraag zich aan welke plaats TTP innemen in het behandeltraject van een individuele patiënt. Op dit moment ligt het accent bij patiënten die het gehele reguliere behandeltraject hebben doorlopen en daar onvoldoende op reageren. Het is duidelijk dat bij hen de nood het hoogst is, en wanneer al het andere heeft gefaald, liggen *off-label* en *compassionate use* toepassingen meer voor de hand. Het is echter denkbaar dat op termijn voor sommige patiënten TTP ook al op een eerdere plaats in het beloop van de aandoening of het behandeltraject een optie kunnen zijn, zonder dat zij noodzakelijkerwijs alle reguliere behandel mogelijkheden moeten hebben doorlopen. Het is daarom belangrijk om in de loop van de tijd te bepalen welke patiënten baat hebben bij TTP, en tijdens welke stap in hun behandeling TTP het grootste effect behalen.

4.2 Financieel-economische vragen

Financiering van onderzoek

Het uitvoeren van gedegen klinisch onderzoek naar innovatieve therapieën kost in het algemeen veel tijd en gaat gepaard met hoge kosten. De benodigde gelden worden opgebracht door overheid en andere subsidiegevers, door academische centra (veelal in natura door het financieren van onderzoekers) en door het bedrijfsleven. Bij geneesmiddelen en geavanceerde behandelingen is het farmaceutisch bedrijfsleven de belangrijkste geldschieter, zeker in de klinische fase van het ontwikkelingsproces. De manier waarop dit proces nu verloopt bij het onderzoek naar TTP is weinig efficiënt, en leidt ertoe dat het zeer lang duurt tot vernieuwingen in de zorg ook daadwerkelijk kunnen worden doorgevoerd.

Publieke financiering: in Nederland is binnen enkele academische centra en hoogspecialistische zorginstellingen met eigen financiering pilotonderzoek en *off-label* behandeling geïnitieerd, soms gevolgd door een onderzoeksproject met publieke financiering (ZonMw). Op dit moment loopt een landelijke studie naar de effectiviteit van *off-label* esketamine in vergelijking met elektroconvulsie therapie bij ernstige depressie en een studie met ketamine bij suïcidaliteit. Ook doen enkele Nederlandse centra mee in internationale studies naar psilocybine bij depressie gefinancierd vanuit de industrie, en een studie naar de behandeling van PTSS met MDMA, gefinancierd door de Amerikaanse non-profit organisatie MAPS. De subsidiemogelijkheden voor onderzoek naar TTP zijn op dit moment echter zeer beperkt.

Private/commerciële financiering: onderzoek geïnitieerd door marktpartijen richt zich eveneens op het verbeteren van de behandeling van ziekte. Daarnaast wil een marktpartij octrooien en intellectueel eigendom registreren en uiteindelijk met (liefst grootschalige) toepassing in de zorg aandeelhouderswaarde creëren. Dat standaardmodel voor geneesmiddelontwikkeling gaat niet op voor TTP. Om te beginnen zijn veel psychedelica natuurlijke stoffen die moeilijk te octrooieren zijn of synthetische stoffen zoals LSD waarop het patent al lang verlopen is. Alleen door chemische modificaties of door nieuwe toedieningswijzen is het mogelijk om toch een octrooi te verkrijgen. Een mogelijke oplossing is dat de geneesmiddelautoriteit (EMA) een bedrijf exclusieve rechten (*data exclusivity*) verleent op de resultaten van klinisch onderzoek met een middel waarop geen octrooi (meer) bestaat. Deze regelingen zijn bedoeld om farmaceuten te stimuleren toch onderzoek naar deze medicijnen te doen. Na een periode van acht jaar moet de verzamelde informatie vrijgegeven worden, zodat andere bedrijven generieke varianten kunnen ontwikkelen. Het voordeel van deze regeling is dat er toch een stimulans ontstaat om onderzoek te doen naar niet-octrooierbare middelen. Een nadeel kan zijn dat andere ontwikkelaars een aantal jaren geen onderzoek kunnen doen naar een veelbelovende stof.

Een fundamenteel probleem is het gegeven dat het effect van TTP maar ten dele berust op het farmacologische effect van een middel en voor een belangrijk deel op niet-farmacologische factoren waarop geen octrooi denkbaar is (psychotherapie, voorbereiding, set en setting, integratie achteraf). Ook is er geen stimulans voor bedrijven om aandacht te besteden aan de langere termijns (kosten)effectiviteit in het verbeteren van de prognose van patiënten. Onderlinge vergelijkingen tussen verschillende middelen en een meer programmatische opzet van het onderzoek naar TTP is niet in het belang van marktpartijen en zal door hen dan ook niet worden gefinancierd.

Op dit moment zijn verscheidene bedrijven bezig met het onderzoeken en ontwikkelen van psychedelica en TTP. Het onderzoek is echter fragmentarisch. De geschiedenis heeft bovendien geleerd dat psychiatrie een onzeker therapeutisch gebied is voor farmaceutische bedrijven, zodat zij terughoudend zijn met grote investeringen.

Al met al is het verkrijgen van schaarse onderzoekssubsidies voor individuele projecten een tijdrovend en arbeidsintensief proces met een grote kans op afwijzing. In de huidige situatie wordt veelal voor ieder project een eigen onderzoeksinfrastructuur opgezet (zoals de opzet van een consortium, opleiding van staf, werving, screening, het selecteren van meetinstrumenten en data-managementsystemen opzetten) die na beëindiging van de studie veelal weer verdwijnt omdat er geen middelen zijn om dit in stand te houden. Dit alles maakt dat de tijd tussen het formuleren van één klinisch relevante onderzoeksvraag en het publiceren van het resultaat in de orde van 8 tot 10 jaar ligt. Per studie wordt bovendien veel energie gestoken in de opzet en organisatie, die niet behouden blijft voor andere projecten. Een groot nadeel bij dit alles is dat een programmatische samenhang met andere aanvragen en projecten ontbreekt, waardoor inspanningen niet worden gebundeld. Dit betekent dat het buitengewoon lang kan duren voordat de minimaal noodzakelijke kennisvragen zijn beantwoord die nodig zijn voor bredere implementatie van een potentieel zeer relevante vernieuwing zoals TTP. Een belangrijk aspect van onderzoek en implementatie van TTP betreft daarom de vraag op welke wijze financiering voor TTP georganiseerd kan worden. Ligt deze verantwoordelijkheid uitsluitend bij overheden, (ook) bij private partijen, of moet worden gezocht naar nieuwe manieren van publiek-private samenwerking binnen een bredere gedeelde onderzoeks- en implementatie agenda?

Kosteneffectiviteit en HTA

Economisch onderzoek en *Health Technology Assessment* (HTA) rondom TTP zijn tot op heden in beperkte mate uitgevoerd. In het licht van de snelle ontwikkeling in klinisch onderzoek naar TTP wordt de kosteneffectiviteit van deze nieuwe behandelingen steeds relevanter.¹⁰³ Het vaststellen van de kosteneffectiviteit van TTP vraagt voor elke groep patiënten om gedegen onderzoek. Zowel de kosten als de mogelijke baten zijn immers groot. TTP gaan gepaard met significante zorgkosten tijdens de intensieve behandel fase. Zoals blijkt uit de beschrijvingen in hoofdstuk 2, vragen TTP om een forse inzet van klinisch personeel en beschikbaarheid van behandelruimtes.¹⁰⁴ Als TTP echter de beloftes uit eerdere studies waarmaken, kan een structurele verbetering worden bereikt bij patiënten met therapieresistente aandoeningen, bij wie de zorgkosten notoir hoog zijn. Op de langere termijn kan investeren in een behandeling met psychedelica dus grote besparingen opleveren. Het maatschappelijke en economische 'rendement' kan eveneens groot zijn door verbetering van het functioneren in relaties/gezinnen, in sociale verbanden en op het gebied van arbeidsparticipatie en levenskwaliteit. Bij onderzoek naar doelmatigheid en kosteneffectiviteit verdient het daarom aanbeveling om te kijken naar zowel de directe opbrengsten binnen de zorg, als naar de maatschappelijke kosten en baten.¹⁰³ Uiteindelijk zal voor elke toepassing van psychedelica in een therapeutische context het Zorginstituut Nederland over voldoende gegevens moeten beschikken om te beslissen of deze behandeling vergoed kan worden als reguliere behandeling (in het 'basispakket'). Daarbij zijn de uitkomsten van HTA en kosteneffectiviteitsstudies een belangrijke factor.

Onderzoek naar kosteneffectiviteit is voor de meeste vormen van TTP nog niet uitgevoerd. De twee uitzonderingen zijn de behandeling van behandelresistente depressie met esketamine neusspray en MDMA-therapie bij PTSS.¹⁰⁵ Het lijkt erop dat intranasale esketaminebehandeling in combinatie met standaardzorg kosteneffectief is ten opzichte van alleen standaardzorg, en dat de forse kosten van intranasale esketaminebehandeling opwegen tegen de levenskwaliteit die hiermee gewonnen wordt. Toch heeft het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recentelijk in het Verenigd Koninkrijk het opnemen van de Spravato® neusspray in het 'basispakket' van de National Health Service (NHS) afgewezen.¹⁰⁶ Deze afwijzing is voornamelijk gebaseerd op de 'klinische onzekerheden' in het aangeleverde bewijs van de werkzaamheid van het middel, die doorwerken in de economische modellen en een betrouwbare kosteneffectiviteitsanalyse in de weg staan. Daarnaast beargumenteerde NICE dat de kosten van implementatie onvoldoende zijn onderbouwd door de farmaceut.

Volgens recente kosteneffectiviteitsanalyses op basis van een fase-3 studie in de Verenigde Staten zou MDMA-behandeling van (zeer) ernstige PTSS een aanzienlijke kostenbesparing opleveren ten opzichte van standaardzorg en tevens gezondheidsbaten en verminderde mortaliteit opleveren.^{107,108} Het betreft hier wel patiënten met ernstige symptomen, die niet representatief zijn voor de gemiddelde patiënt met PTSS. In de totale populatie zou de kostenbesparing door MDMA-therapie dus lager kunnen uitvallen. Ook kunnen dergelijke analyses anders uitvallen door verschillen tussen zorgkosten in Nederland en de Verenigde Staten.

4.3 Patiënten: tussen hype en hoop

De gunstige uitkomsten van onderzoek naar TTP hebben niet alleen de belangstelling gewekt van wetenschappers en klinici. Er is grote belangstelling voor psychedelica bij de pers, op sociale media en in de vorm van Netflix-series en documentaires. De groeiende maatschappelijke aandacht heeft mogelijk implicaties voor de veiligheid van patiënten en de context waarin TTP worden gegeven. Psychedelische middelen zijn immers ook buiten een zorgcontext te verkrijgen, in Nederland zelfs ten dele legaal. Zeker zolang er nauwelijks tot geen regulier aanbod is van TTP binnen de zorg bestaat de mogelijkheid dat patiënten zelf gaan experimenteren in een context die extra risico's met zich meebrengt. De mediahype rond TTP kan er ook toe leiden dat patiënten te hoge verwachtingen hebben van behandeling. Als een behandeling in het individuele geval niet het gewenste effect heeft, kan de teleurstelling daardoor des te groter zijn, juist bij patiënten die al veel therapeutische opties tevergeefs geprobeerd hebben. De populariteit van het onderwerp in de media betekent ook dat er veel aandacht zal zijn wanneer zich ongewenste uitkomsten voordoen in de reguliere en alternatieve therapeutische toepassingen van psychedelica. Een suïcidepoging of suïcide na een psychedelische sessie bijvoorbeeld zal al snel worden toegeschreven aan het middel, of dit nu terecht is of niet. Aangezien er ook nog steeds maatschappelijke weerstanden bestaan tegen psychedelica, kan dergelijke publiciteit het onderzoek schade toebrengen. Kortom, onderzoekers op dit terrein dienen zich bewust te zijn van de maatschappelijke context en waar mogelijk bijdragen aan realistische en eerlijke beeldvorming. Een actief mediabeleid vormt een belangrijk onderdeel van de inspanningen op dit gebied.

Psychedelicagebruik buiten de zorg

De berichtgeving over TTP in de media is niet altijd evenwichtig en meestal niet erg kritisch. Zo wordt meestal niet vermeld dat het gaat om kleinschalige studies en worden risicofactoren vaak buiten beschouwing gelaten.¹⁰⁹ Door te positieve berichtgeving kunnen patiënten met therapieresistente psychiatrische aandoeningen die een hoge lijdensdruk ervaren in de verleiding komen om zelf te gaan experimenteren met psychedelica, zoals blijkt uit onderstaande citaten uit e-mailberichten. Het gebruik van psychedelica zonder ondersteuning of begeleiding door mensen met complexe psychiatrische problemen is echter ongewenst. Er bestaat een reëel risico op psychologische en/of fysieke schade. Dat geldt ook voor het groeiende commerciële aanbod van psychedelica therapie door private partijen, commerciële instellingen en individuele therapeuten. Dit aanbod ligt min of meer in het verlengde van het commerciële aanbod van bijvoorbeeld ayahuasca-rituelen voor mensen die geen psychiatrische problemen hebben. De commercialisering dreigt daarmee vooruit te lopen op door evidentie onderbouwde, veilige implementatie van TTP binnen de psychiatrie. Incidenteel zijn ernstige situaties gemeld waarbij patiënten met een psychiatrische aandoening bij toepassing van klassieke psychedelica in een grijs circuit forse complicaties kregen.

'Ik overweeg al een tijd om zelf met psilocybine te experimenteren, omdat ik al jaren rondloop met een aanhoudende depressie. Medicatie heeft nooit voldoende effect gehad met wel vervelende bijwerkingen. Ik probeer al jaren met psychotherapie het een en ander te bereiken, en hoewel ik daar wel van blijf leren heeft het nooit echt effect gehad op mijn stemming'.

'Ik heb vanaf mijn jeugd last van depressie. Ik slik antidepressiva, heb verschillende therapieën doorlopen maar sta nu opnieuw op de wachtlijst van het [medisch centrum] omdat de klachten weer toenemen. Drie jaar geleden heb ik een 6-weekse microdosis psilocybine geprobeerd. Ik kon stoppen met het gebruik van antidepressiva en na vier weken was het alsof de kleur in mijn leven terugkwam. Na een aantal jaar voel ik mezelf weer terugvallen in mijn depressie. Kunt u mij helpen alstublieft?'

'Ik heb ernstig last van PTSS, paniekaanvallen en slapeloosheid. Ik heb 25 EMDR-sessies gehad en cognitieve gedragstherapie. Niks werkt. Ik lees dat MDMA revolutionaire therapie is voor dit probleem. Ik zou 'graag' MDMA of iets anders willen proberen maar wel in een veilige setting.'

Voor ketamine, een geregistreerd geneesmiddel, is in de Verenigde Staten een uitgebreide praktijk ontstaan waarbij privéklinieken voor een fors bedrag ketaminesessies aanbieden. Daarbij bestaat grote variatie in de mate van zorgvuldigheid rondom diagnostiek, behandeling en monitoring in deze klinieken, waaraan soms niet eens een psychiater verbonden is.¹¹⁰ Ook in het Verenigd Koninkrijk waarschuwen zorgprofessionals voor de hoge kosten van ketaminebehandelingen in privéklinieken, en het gebrek aan toezicht op de screening en selectie van patiënten.¹¹¹

Inmiddels vindt deze ontwikkeling ook in Nederland plaats en worden voor hoge prijzen psychedelica-retraites aangeboden. Deze retraites lijken vooralsnog geen expliciet therapeutisch oogmerk te hebben, en benadrukken vooral meditatie en verkenning van de eigen geest. Toezicht op deze retraites ontbreekt en het is niet altijd duidelijk of zorgvuldig wordt gescreend op indicatoren van een verhoogd risico op bijvoorbeeld psychose of manie, en of medische ondersteuning beschikbaar is wanneer complicaties optreden. Zelfs als zulke sessies met de beste intenties worden aangeboden, leidt het ontbreken van wet- en regelgeving omtrent de registratie van instellingen en personen die met TTP mogen werken tot een juridisch grijs gebied waarin zorgkwaliteit niet gewaarborgd is en het risico op misstanden en ernstige incidenten groter is.

4.4 Behandelingen met niet-geregistreerde geneesmiddelen: off-label en compassionate use

TTP binnen de reguliere ggz vinden momenteel in Nederland uitsluitend plaats in het kader van wetenschappelijk onderzoek, met uitzondering van intranasale esketamine voor depressie. Dit betekent dat veel patiënten op dit moment geen toegang hebben tot TTP. Er bestaan twee mogelijkheden om veelbelovende, niet-geregistreerde middelen toch te kunnen voorschrijven aan patiënten in schrijnende situaties. Deze worden ook wel *expanded access* genoemd.

Off-label

Het *off-label* voorschrijven van geneesmiddelen houdt in dat een arts aan een *individuele patiënt* een geneesmiddel voorschrijft dat niet geregistreerd is voor de betreffende indicatie (diagnose, leeftijdsgroep, et cetera). *Off-label* gebruik is alleen toegestaan onder duidelijke, omschreven voorwaarden, geformuleerd door de KNMG en het Zorginstituut Nederland.^{112,113} In Nederland is esketamine geregistreerd als anestheticum (gebruikt bij algehele narcose bij operaties) en als analgeticum (voor de behandeling van bepaalde vormen van pijn). Het wordt door enkele academische centra ook *off-label* voorgeschreven voor patiënten met een ernstige, hardnekkige depressie; in orale of intraveneuze vorm. Hoewel inmiddels een esketamine neusspray op de Nederlandse markt beschikbaar is voor deze indicatie, prefereren sommige behandelaars de *off-label* toepassing van orale of intraveneuze ketaminepreparaten. De neusspray is onevenredig veel duurder en behandelaren zijn bezorgd over de beperkte beschikbaarheid van deze behandeling voor patiënten voor wie dit middel mogelijk effectief zou kunnen zijn.

Compassionate use

Er bestaat een tweede mogelijkheid voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelingen meer bestaan, die ook niet aan klinisch onderzoek kunnen meedoen en die dringend behandeling nodig hebben. Patiënten die mogelijk baat kunnen hebben bij een nog niet goedgekeurd/geregistreerd geneesmiddel kunnen daar op twee manieren toegang toe krijgen: allereerst voor individuele patiënten via het 'leveren op artsenverklaring'.¹¹⁴ Hiervoor moet een voorschrijvend arts een verzoek indienen bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), waarin de gewenste behandeling met een niet-geregistreerd geneesmiddel gemotiveerd wordt.

De andere optie geldt voor bepaalde patiëntengroepen. Wanneer het gaat om 'schrijnende gevallen' – patiënten met een ernstige aandoening waarvoor geen alternatief medicijn op de markt is – en een geneesmiddel in de toekomst geregistreerd zou kunnen worden, kan een geneesmiddelenfabrikant een verzoek voor een *compassionate use* programma (CUP) indienen. Het verlenen van toestemming daarvoor is een nationale aangelegenheid. In Nederland heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de bevoegdheid om zo'n CUP goed te keuren. Daaraan worden vaak voorwaarden verbonden: vermoede bijwerkingen moeten geregistreerd worden middels een zogeheten farmacovigilantie-systeem, en een CUP mag inclusie van patiënten in lopende klinische proeven niet belemmeren. In 2019 is de esketamine neusspray Spravato, na aanvraag van de producerende farmaceut Janssen, kortstondig goedgekeurd voor mensen met een behandelresistente

depressie; eind 2019 werd het medicijn geregistreerd voor de behandeling van TRD. Aanvragen voor andere psychedelica zijn, voor zover bekend, in Nederland niet aangevraagd voor individuele patiënten noch in het kader van een CUP.

Internationaal zijn er enkele voorbeelden van landen met *expanded access* programma's voor psychedelica. In **Zwitserland** heeft een selecte groep ervaren psychiaters een vergunning van het Ministerie van Gezondheid om LSD, psilocybine of MDMA voor te schrijven in het kader van CUP en toestemming voor zelfgebruik in het kader van leertherapie.¹¹⁵ Voor elke individuele patiënt moet een uitgebreide aanvraag worden ingediend. Sinds 2019 komen patiënten met ernstige PTSS in de **Verenigde Staten** en **Israël** in aanmerking voor MDMA-ondersteunde therapie, wanneer zij niet aan klinisch onderzoek kunnen deelnemen.^{116,117} Deelnemende behandelcentra zijn vooraf geselecteerd en behandelingen moet het daarvoor bestemde behandelprotocol volgen.¹¹⁸ In **Canada** heeft een handvol patiënten met een terminale ziekte toestemming gekregen om behandeld te worden met psilocybine-houdende paddenstoelen.¹¹⁹ Een half jaar later is ook toestemming verleend aan 16 behandelaren om zelf psilocybine te gebruiken in het kader van hun TTP-opleiding. In **Australië** mogen *bevoegde* psychiaters vanaf juli 2023 MDMA verstrekken aan patiënten met PTSS en psilocybine aan TRD-patiënten.¹²⁰ Welke behandelaren bevoegd zijn, welke kwalificaties gelden en hoe de kwaliteit van de behandeling kan worden gewaarborgd is tot op heden nog onduidelijk.

Voordat patiënten in **Nederland** aanspraak kunnen maken op *expanded access* moeten belangrijke vraagstukken beantwoord worden en keuzes worden gemaakt. De veiligheid en effectiviteit van TTP is afhankelijk van hun inbedding in een therapeutische context. Toediening dient plaats te vinden onder toezicht van in TTP opgeleide zorgprofessionals binnen een multidisciplinair team. Tot slot zou duidelijkheid moeten worden verschaft over vergoeding: er zijn geen bestaande betaaltitels voor de kosten van medicatie, en er is geen garantie dat de behandelingen van therapeuten vergoed worden door verzekeraars. Een bijkomende uitdaging is dat er maar een beperkt aantal fabrikanten is dat psychedelica volgens *Good Manufacturing Practice* (GMP; een kwaliteitsborging voor de productie van medicijnen) richtlijnen produceert. Bovendien is het denkbaar dat producenten terughoudend zijn in de levering van de middelen, uit vrees voor het optreden van complicaties (hetgeen denkbaar is bij ernstige zieke patiënten) die als neveneffect worden geregistreerd en het verkrijgen van een handelsvergunning kunnen bemoeilijken.

4.5 Opleiding en inrichting zorgstelsel

Het werken met patiënten in een veranderde bewustzijnstoestand vraagt om specifieke therapeutische vaardigheden. Met de huidige ontwikkelingen zal er toenemende behoefte zijn aan goed opgeleide klinische specialisten. Naast de behoefte aan het opzetten van schaalbare opleidingsprogramma's, stelt bredere implementatie van TTP eisen aan integratie in de ggz, accreditatie, certificering en positionering binnen het ggz landschap.

Opleiding van professionals

Aangezien TTP worden ingezet bij patiënten met ernstige aandoeningen, en bij hen forse veranderingen teweeg kunnen brengen, dienen deze aangeboden te worden door BIG-geregistreerde professionals, zoals psychiaters, gezondheidszorg-psychologen, psychotherapeuten en (psychiatrisch) verpleegkundigen. Zij hebben de gewenste ervaring met ernstige psychopathologie en zijn gehouden aan duidelijk omschreven beroepscode. Zij zullen voor deze behandelingen naast 'bevoegd' ook 'bekwaam' moeten worden, door aanvullende scholing in TTP.

Hoewel in de laatste jaren wereldwijd meerdere opleidingen voor TTP zijn opgezet, zijn deze nog niet formeel erkend en bestaan er nog geen door de betrokken beroepsgroepen onderschreven richtlijnen of keurmerken waar een opleiding aan moet voldoen. Niettemin zijn er wereldwijd verschillende organisaties, zoals de Zwitserse artsenvereniging SÄPT en de Amerikaanse non-profit MAPS, die jarenlange kennis en expertise hebben ontwikkeld over het curriculum en toelatingseisen. Ook kerncompetenties voor TTP-behandelaren zijn al uitvoerig beschreven.¹²¹ De elders opgedane praktische en theoretische kennis kunnen een goede basis vormen voor een gedegen opleidingsprogramma. Naast theoretische kennis (zoals kennis over werkingsmechanismen, indicaties en contra-indicaties, risico's etc.) moeten opleidingen ook praktische ervaring kunnen aanbieden. Dit omvat praktische ervaring met de begeleiding van mensen in veranderde bewustzijnsstaten, en ook inzichten in hoe deze de therapeutische relatie beïnvloeden en wat dit vraagt aan attitude en het hanteren van professionele grenzen. Door het kleine aanbod van TTP in Nederland en daarbuiten zijn

de mogelijkheden voor therapeuten om klinische ervaring met het begeleiden van patiënten nog beperkt. Een derde kennisdomein betreft leertherapie: de mogelijkheid om persoonlijke ervaring op te kunnen doen met veranderde bewustzijnsstaten, teneinde patiënten adequater te begeleiden. Het verkennen hiervan biedt gelegenheid om toekomstige therapeuten praktische ervaring te laten opdoen en hiervan te leren onder begeleiding van ervaren therapeuten. Ook voor *compassionate use* toepassingen van TTP zijn opleiding en monitoring van therapeuten belangrijke voorwaarden.

Integratie binnen de geestelijke gezondheidszorg

Goede waarborgen ten aanzien van veiligheid en kwaliteit kunnen worden gerealiseerd door te werken met professionals die in teams binnen ggz-instellingen werken. Om voldoende behandelcapaciteit te genereren is het – naast de beschikbaarheid van voldoende opgeleid zorgpersoneel – nodig dat ggz-instellingen behandelruimtes inrichten of aanpassen op de kwaliteitseisen van TTP. Met de huidige kennis is duidelijk dat het in elk geval prikkelvrije, rustgevende behandelruimtes moeten zijn, met snel beschikbare noodmedicatie (in geval van incidenten) en de mogelijkheid voor overnachting indien nodig. Door de bijzondere aard van de bewustzijnsstaten en het belang van de patiënt-therapeutrelatie is het aanbevelingswaardig dat patiënten bij dezelfde instelling en/of therapeuten (waar nodig langere tijd) in zorg kunnen blijven na de sessie(s).

Erkenning van professionals en instellingen

Het ontbreken van regelgeving en bekwaamheidsvoorschriften over welke instellingen en professionals met TTP mogen werken, leidt tot onduidelijkheid. Om de zorgkwaliteit te waarborgen en misstanden te voorkomen zijn patiënten en zorgverleners gebaat bij heldere professionele criteria voor erkenning van behandelaren en instellingen, liefst zowel op nationaal als Europees niveau. In dergelijke richtlijnen kan bijvoorbeeld vastgelegd worden welke beroepsgroepen met TTP mogen werken, aan welke eisen een opleiding tot TTP-therapeut moet voldoen, welke instellingen TTP mogen aanbieden, hoe toezicht op het naleven van professionele richtlijnen plaatsvindt en waar patiënten en therapeuten terecht kunnen met klachten of meldingen van misstanden.

4.6 Wet- en regelgeving

Het belang van een landelijke infrastructuur voor accreditatie en monitoring van instellingen en behandelaren is hierboven reeds geschetst. Voor alle relevante wet- en regelgevingsvraagstukken geldt nadrukkelijk dat deze nauw moeten aansluiten bij Europese en internationale ontwikkelingen op dit gebied. TTP betreft toediening van (grotendeels nog verboden) farmacologisch actieve stoffen gecombineerd met psychotherapie, waardoor vele verschillende instanties verantwoordelijk zijn voor het waarborgen van de wettelijke en regelgevende kaders. Hieronder worden kort enkele van deze uitdagingen geschetst.

Snelle en zorgvuldige ontwikkeling TTP-behandelingen

In de Verenigde Staten hebben psilocybine- en MDMA-ondersteunde therapie '*breakthrough therapy*' status gekregen vanwege het verwachte voordeel ten opzichte van bestaande therapieën. Het Europees Medicijn Agentschap (EMA) kent een vergelijkbare regeling, PRIME (*priority medicines*), die nog niet is toegekend voor TTP. Deze regelingen bieden ondersteuning in een vroeg stadium bij de ontwikkeling van veelbelovende therapieën. Zij zijn erop gericht om het ontwikkel- en evaluatieproces te versnellen, zodat behandelingen eerder terechtkomen bij patiënten met een grote onvervulde behoefte aan betere behandelingen. In Nederland zouden overheidsorganisaties zoals het *Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development* (FAST) ondersteuning kunnen bieden bij het ontwikkelen van deze complexe innovatieve therapieën, met inachtneming van betaalbaarheid en duurzaamheid, door alle partijen in het zorg- en regelgevingslandschap met elkaar te verbinden. Leidende principes bij de ontwikkelingen van TTP zouden moeten zijn dat deze leiden tot betere behandelingen, zonder onnodige vertraging en met optimale zorgvuldigheid een voldoende aandacht voor kwaliteit en veiligheid.

Goedkeuring, markttoelating en vergoeding van TTP

Medicijnen mogen pas op de markt gebracht worden na beoordeling en goedkeuring door een registratie-autoriteit. In Europa is het European Medicines Agency (EMA) verantwoordelijk voor de wetenschappelijke beoordeling van medicijnen, in Nederland is dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze autoriteiten zijn primair ingericht op het beoordelen van de veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van *farmacologisch actieve stoffen*. Echter, bij TTP zijn de veiligheid en

werkzaamheid van de toegediende stoffen in grote mate afhankelijk zijn van de *context*: zorgvuldige toediening door gekwalificeerde, bekwame zorgverleners, met inachtneming van zorgvuldige set en setting. Aangezien juist de combinatie van therapie en geneesmiddelen essentieel is voor TTP, moeten alle voorwaarden en restricties rondom veilig gebruik van TTP worden vastgesteld bij de goedkeuring.

Waar het vergoeding van interventies betreft spelen het Zorginstituut Nederland (ZIN) en de organisatie van Zorgverzekeraars Nederland (ZN) een belangrijke rol. ZIN beoordeelt de meeste geneesmiddelen voor opname in het basispakket van de zorgverzekering, terwijl psychologische behandelingen in eerste instantie beoordeeld worden door het kenniscentrum ggz van ZN. ZN adviseert de individuele zorgverzekeraars, die dan elk afzonderlijk ervoor kunnen kiezen om dit advies wel of niet over te nemen. Tot slot spelen beroepsverenigingen een rol bij het opstellen van professionele normen: welke voorbehouden handelingen en bekwaamheidseisen aan zorgprofessionals gesteld worden.

Door de combinatie van farmaco- en psychotherapie zijn verschillende organisaties betrokken bij het proces van goedkeuring, erkenning en vergoeding. Dat kan leiden tot (schijnbare) willekeur en onduidelijkheid over de manier waarop zorgverzekeraars instellingen contracteren en TTP vergoeden. Een jaar nadat de esketamine neusspray in Nederland in het basispakket werd opgenomen, sloegen enkele zorgprofessionals alarm: slechts enkele tientallen van de naar schatting tweeduizend patiënten die jaarlijks voor de behandeling in aanmerking zouden komen, werden daadwerkelijk behandeld.¹²² Zorgverzekeraars wijzen op de beperkte behandelcapaciteit van instellingen en zijn terughoudend bij het contracteren van zorgaanbieders, waardoor landelijke dekking niet gegarandeerd is. Daarnaast speelt de prijs van Spravato® mogelijk een rol. Uit dit voorbeeld blijkt dat brede implementatie van TTP meer vereist dan het oplossen van kennislacunes.

Wettelijke status psychedelica

Met uitzondering van ketamine (dat onder de Geneesmiddelenwet valt) staan vrijwel alle psychedelica op lijst 1 van de Opiumwet.¹²³ In navolging van de belangrijkste internationale verdragen (zoals het Enkelvoudig Verdrag uit 1961 of het Psychotrope Stoffen Verdrag uit 1971 van de Verenigde Naties) zijn psychedelica geclassificeerd in *Schedule 1* als middelen met een hoog risico op misbruik en zonder therapeutische waarde. Deze classificatie strookt niet met het therapeutische potentieel van psychedelica, en het minieme risico op afhankelijkheid. De indeling van MDMA en andere serotonerge psychedelica in *Schedule 1* of lijst I van de Opiumwet bemoeilijken ook het doen van (pre)klinisch onderzoek. Om wetenschappelijk onderzoek naar deze middelen te doen hebben organisaties een opiumonthefving nodig. Deze ontheffing kan worden verleend door Farmatec (een uitvoeringsorganisatie die valt onder het ministerie van VWS). Organisaties moeten dan aan verschillende voorwaarden voldoen, onder meer rondom de bereiding, verwerking, verstrekking en het in voorraad hebben van psychedelica. Deze maken het ingewikkelder en kostbaarder om klinisch-wetenschappelijke onderzoek te doen en deze middelen te produceren. Voor import en export zijn extra vergunningen nodig.

Betaalbaarheid en toegankelijkheid

Zoals het voorbeeld van Spravato® illustreert, betekenen goedkeuring en toelating op de markt niet automatisch dat behandelingen ook (op grote schaal) beschikbaar worden of opgenomen worden in de basisverzekering. De aanvankelijke zorgkosten van TTP zijn relatief hoog, door de duur van behandelingsessies en betrokkenheid van meerdere behandelaren. *Real world data* over kosteneffectiviteit van TTP op lange termijn zijn nog niet beschikbaar. Daarbij is het ook bij andere psychedelica niet ondenkbaar dat farmaceuten hoge prijzen rekenen voor gepatenteerde varianten. Het verkrijgen van *data exclusivity* kan een belemmering zijn voor innovatie door andere bedrijven, zoals toepassingen voor andere stoornissen. Om betaalbaarheid en toegankelijkheid te waarborgen moeten het Zorginstituut Nederland (ZIN), zorgverzekeraars en regelgevende instanties in een vroeg stadium worden betrokken. Het vraagt om een gezamenlijke inspanning om te zorgen dat behandelingen die patiënten echt kunnen helpen beschikbaar komen op een manier die betaalbaar is en voldoet aan professionele kwaliteitseisen.

4.7 Ethische vraagstukken in de behandelkamer

Bij TTP spelen enkele ethische vraagstukken die ten dele lijken op ethische vraagstukken bij andere behandelingen en ten dele uniek zijn voor deze bijzondere behandelingsvorm.

Een reëel risico bij TTP is dat patiënten ernstig emotioneel en psychologisch ontregeld raken. Een recente overzichtsstudie lijkt te laten zien dat dit niet vaak voorkomt, maar toont tevens dat ontregeling niet consequent wordt geregistreerd.²⁰ Bovendien is zeker niet altijd duidelijk of toegenomen angst of suïcidale gedachten of gedrag rechtstreeks te maken hadden met TTP. Met name wanneer patiënten niet langdurig worden gevolgd, bestaat het risico dat nare ervaringen tijdens TTP-sessies klachten eerder verergeren dan verbeteren. Kortom, bij TTP bestaan bijwerkingen op de korte en langere termijn, enigszins vergelijkbaar met andere ingrijpende behandelingen in de zorg.

Een ethisch probleem van een andere orde is dat sommige patiënten door de intense psychedelische ervaring een dramatische verschuiving doormaken in hun wereldbeeld of religieuze overtuiging. Zulke ervaringen, aangeduid met de term 'ontologische shock', kunnen enerzijds aanleiding geven tot therapeutisch betekenisvolle groei, maar kunnen ook ernstige twijfel veroorzaken ten opzichte van eerder gehouden overtuigingen of aannames.¹⁶ Ethisch gezien roept dit vragen op over de rol en verantwoordelijkheid van de behandelaar, en of zo'n 'ontologische shock' vermeden moet en kan worden, of dat deze wellicht een wenselijk onderdeel van de behandeling is. De aard en intensiteit van dergelijke intense subjectieve ervaringen (waaronder ook mystieke, spirituele of transpersoonlijke ervaringen, of het verlies van de notie van een zelf)¹⁴ roept eveneens vragen op over de mogelijkheid patiënten hier goed op voor te bereiden en of *informed consent* – het geïnformeerd toestemming geven voor deelname aan een behandeling – wel mogelijk is.¹²⁴

Ten slotte maakt de veranderde bewustzijnstoestand patiënten kwetsbaarder en ontvankelijker voor suggestie. Hierdoor zijn zij mogelijk minder goed in staat zijn om assertief grenzen aan te geven en hun eigen wensen kenbaar te maken.¹²⁵ 'Therapeutische aanraking' met wederzijdse goedkeuring, zoals iemands hand vasthouden, kan tijdens een psychedelische sessie kalmerend en troostend werken. Sommige therapeuten betogen dat het onthouden daarvan zelfs contraproductief kan zijn.¹²⁶ Net als bij andere hulpverleningscontacten zijn helaas ook bij TTP incidenten beschreven met seksueel grensoverschrijdend gedrag. De specifieke aspecten van een psychedelische sessie, maar ook het feit dat deze behandelingen soms werden gegeven door aanbieders zonder formele opleiding, BIG-registratie en beroepscode, hebben hier mogelijk aan bijgedragen.^{127,128} Het is duidelijk dat het uiterst belangrijk is om hiervoor eenduidige richtlijnen op te stellen en deze in de praktijk te toetsen en te handhaven, en waar nodig bij te stellen. Tevens is het essentieel dat behandelaren hierbij kunnen worden gehouden (en indien nodig gesanctioneerd) aan hun professionele beroepscode.

4.8 Maatschappelijke acceptatie

Waar veel nieuwe geneesmiddelen relatief onbekend zijn ten tijde van hun introductie op de markt, zijn psychedelica al langere tijd onderwerp van een maatschappelijk debat. Psychedelica hebben niet alleen een plaats in medische behandelingen, maar worden ook gebruikt in recreatieve, religieuze of andere niet-medische settings, en ook ondergrondse (illegale) psychedelica therapieën worden her en der aangeboden. De publicatie van het boek 'Verruim je geest' (*How to change your mind*) en de gelijknamige Netflix-documentaire van journalist Michael Pollan hebben voor een enorme opleving van de aandacht voor psychedelica gezorgd. Dit enthousiasme wordt verder gevoed door *believers*: onderzoekers die in dit onderzoek geloven en gemotiveerd zijn om de werkzaamheid van TTP te bewijzen, en wetenschappers die de media opzoeken na publicatie van positieve resultaten (zonder vermelding van eventuele kanttekeningen of beperkingen bij de interpretatie van bevindingen). Dit wekt een ongebalanceerd beeld en zorgt voor overtrokken verwachtingen.

Deze TTP-hype wordt verder gevoed door nieuwe, kleine farmaceutische bedrijven die miljoenen aan investeringen moeten binnenhalen om hun kostbare klinische studies te bekostigen. Toen de eerste resultaten van een RCT naar psilocybine voor de behandeling van TRD werden gepubliceerd in november 2021, vielen deze tegen bij de torenhoge verwachtingen. Ook het vóórkomen van enkele gevallen van suïcidale gedachten zorgde voor een enorme daling in de aandelen in psychedelica, een crash die sindsdien nog niet hersteld is. Bovendien zorgen studies die door de industrie worden gesponsord mogelijk voor belangenverstrengeling; gesponsorde studies hebben vaker significante positieve resultaten.¹²⁹ Er is dus sprake van een hype met overdreven verwachtingen op het gebied van TTP. Zoals ook bij andere hoopgevende nieuwe therapievormen en technologieën is gezien, volgt op zo'n hype vaak een fase van teleurstelling, waarna een realistischere fase aantreedt. Het is zaak om voorbij de hype te kijken, door goed te kijken welke patiënten precies baat kunnen hebben bij TTP en hoe een behandeling met psychedelica zo goed mogelijk complementair kan zijn aan bestaande therapievormen.

Overigens zijn er zeker niet alleen voorstanders van TTP. Psychedelica zijn al decennialang omstreden. De intense ervaringen die optreden bij het gebruik van deze middelen en de religieuze en filosofische vragen die zij soms oproepen, kunnen ook als bedreigend worden ervaren door mensen die zelf nooit zulke middelen zouden gebruiken. Ook onder professionals bestaan zeer uiteenlopende opvattingen over psychedelica. Deze variëren van taboe, bezorgdheid, angst voor verslechtering van psychiatrisch welzijn of afhankelijkheid, tot onverschilligheid, nieuwsgierigheid of verheerlijking. Sommige professionals zijn terecht bezorgd dat de bovengenoemde hype leidt tot onoordeelkundig gebruik en misbruik van psychedelica door kwetsbare patiënten, en keren zich om die reden af van TTP. Sommige tegenstanders van TTP maken zich zorgen dat het niet-medische gebruik van psychedelica gestimuleerd zal worden door aandacht voor TTP. Een saillant probleem doet zich voor bij de behandeling van politiemensen, bijvoorbeeld in het kader van de behandeling van PTSS met MDMA. In hun dagelijks leven zijn zij gericht op het bestrijden van illegale productie en verkoop van dit middel, waardoor het wrang kan zijn om in een behandelcontext dit middel zelf toegediend te krijgen. Recent vragenlijstonderzoek in de Verenigde Staten suggereert dat patiënten met geestelijke gezondheidsklachten over het algemeen positief gestemd zijn over therapie en onderzoek met psychedelica.^{130,131} Dergelijk onderzoek is onder patiënten nog niet uitgevoerd in Nederland. Het is duidelijk dat goede, objectieve informatievoorziening van groot belang is, niet alleen aan patiënten en professionals maar ook voor het bredere publiek.

Aandachtspunten geformuleerd door stakeholders

Veel van de thema's die in dit hoofdstuk besproken worden, zijn (mede) afkomstig uit de gesprekken die de auteurs hebben gevoerd met diverse stakeholders (zie ook de verantwoording aan het begin van dit signalement). Alle stakeholders is expliciet gevraagd om te benoemen wat, volgens hen, de voornaamste barrières, belangrijkste kritiekpunten en aandachtspunten zijn omtrent onderzoek naar en implementatie van TTP in Nederland. Uit deze gesprekken komt een breed scala aan belangrijke suggesties en overwegingen naar voren. Velen zien TTP als potentieel waardevol, maar er zijn ook punten van kritiek en bezorgdheid. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de aandachtspunten die in deze gesprekken naar voren kwamen. We benoemen hier specifiek de belangrijkste domeinen waarin kennishiaten, barrières en bezwaren tegen TTP werden gesignaleerd:

- De **politieke** context: het onderwerp psychedelica roept al decennialang sterk gemengde reacties op. Conservatieve partijen zijn bezorgd over de impact van deze middelen en van drugs in het algemeen. Het versoepelen van de stringente beperkingen op het gebied van psychedelica staat voor velen niet hoog op de politieke agenda. In de opzet van een programma (zie hoofdstuk 5) en zeker ook in de communicatie is het van groot belang om rekening te houden met deze zorgen en gevoeligheden.
- De **maatschappelijke** context: de aandacht voor psychedelica en TTP in de media richt zich vaak op de uitersten van enerzijds overdreven optimisme en anderzijds het risico van incidenten. Dat is niet bevorderlijk voor een evenwichtige afweging van de voor- en nadelen van TTP en kan leiden tot onoordeelkundig gebruik door patiënten die (nog) niet in de reguliere ggz terecht kunnen voor deze behandelingsvorm. Diverse gesprekspartners toonden bezorgdheid dat acceptatie van TTP zal leiden tot een toename van het (niet-medische) gebruik van psychedelica in de samenleving.
- De **wetenschappelijke** context: het wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit van veel vormen van TTP voldoet nog niet aan de geldende eisen, onder meer doordat er nog maar weinig vergelijkend klinisch onderzoek heeft plaatsgevonden bij grote representatieve groepen patiënten. Dit betekent dat de inclusie breder moet zijn dan tot nu toe in de gepubliceerde studies, en dat een netwerk van instellingen noodzakelijk is om de ambitie te kunnen waarmaken. Aan zulk onderzoek zijn forse methodologische uitdagingen verbonden vanwege de complexiteit van TTP.
- De **juridische** context: de meeste psychedelica zijn verboden op grond van de Opiumwet en internationale afspraken. Er bestaat bovendien geen certificering voor behandelaars die TTP mogen toepassen. Het traject van therapieontwikkeling en de uiteindelijke beoordeling door regelgevende instanties is complex en vraagt om tijdige afstemming met diverse partijen.

- De **praktische** context: voor zowel grootschalig onderzoek naar TTP als de eventuele implementatie ervan in de zorgpraktijk bestaan diverse praktische barrières. De productie van psychedelica onder condities van *Good Manufacturing Practice* is geen sinecure, mede door de huidige juridische status van deze middelen. Farmaceutische bedrijven hebben weinig incentive om zich op deze markt te richten, onder meer doordat de meeste middelen niet (meer) te octrooieren zijn. Regelingen die een bedrijf exclusieve toegang geven tot data, brengen het risico van monopolisering met zich mee. Mede door het ontbreken van voldoende klinisch wetenschappelijke data en kosteneffectiviteitstudies is een reguliere vergoeding van TTP door de zorgverzekeraars nu nog niet mogelijk. Het opleiden van behandelaars wordt (mede) beperkt door het feit dat er nauwelijks gelegenheid bestaat om praktijkervaring op te doen.

4.9 Samenvattend: kennishiaten en aandachtspunten

In deze probleemschets zijn per domein (klinisch-wetenschappelijk, financieel-economisch, vanuit patiëntbelang, op gebied van opleiding en zorginrichting, juridisch, ethisch en maatschappelijk) de belangrijkste knelpunten, kennishiaten, zorgen en vraagstukken beschreven. TTP vormen een veelbelovende innovatie in het behandelaanbod voor verschillende psychiatrische en neurologische aandoeningen, maar de kwaliteit en kwantiteit van het bewijs variëren sterk. Naast het versterken van de wetenschappelijke *evidence base*, moeten ook essentiële klinische, methodologische, financiële en economische vraagstukken worden beantwoord voordat TTP grootschalig in de Nederlandse ggz-praktijk kunnen worden geïmplementeerd.

Tegelijkertijd bestaat er grote aandacht voor psychedelica, ook buiten de medische en wetenschappelijke wereld, met een verstoorde balans tussen het positieve beeld in de media over deze middelen en de zeer geringe beschikbaarheid van TTP in de reguliere zorg. Daardoor is het denkbaar dat wanhopige patiënten zelf gaan experimenteren en dat niet-zorgprofessionals hun aanbod afstemmen op deze doelgroep. Hoewel duidelijke aanwijzingen hierover momenteel ontbreken, is het risico dat een situatie ontstaat waarin patiënten tussen wal en schip vallen, waarin toezicht ontbreekt en zorgkwaliteit niet gegarandeerd is. Als zich een commercieel alternatief circuit zou vormen voor TTP, dreigt het klinische onderzoek onvolledig te worden en wordt implementatie gedreven door andere belangen dan veiligheid, effectiviteit en doelmatigheid.

Om de belangen van patiënten te blijven waarborgen en te voorzien in de dringende zorgbehoefte is het daarom noodzakelijk het klinische onderzoek naar TTP efficiënt en zonder onnodige vertraging uit te voeren, waarbij direct ook wordt gekeken naar mogelijkheden voor verantwoorde bredere implementatie. Hierbij moet rekening worden gehouden met de bezwaren en barrières die zijn benoemd door verschillende stakeholders. Een landelijk opgezet, grootschalig en goed afgestemd programma kan in deze behoefte voorzien. In het volgende hoofdstuk worden de contouren van mogelijke oplossingsrichtingen geschetst aan de hand van de punten genoemd in de probleemschets.

Casus 5: Terugval in depressie na aanvankelijk herstel

Mevrouw Sanchez (66) heeft al sinds jonge leeftijd regelmatig last van een langdurige sombere stemming. Acht jaar geleden krijgt ze voor het eerst een diepe depressie die daarna nog meerdere keren terugkeert. Ze heeft dan nergens zin in, wordt angstig van sociale situaties, haat zichzelf en heeft het idee dat de wereld beter af is zonder haar. Meerdere psychotherapieën brengen geen verlichting en van de diverse antidepressiva die zij geprobeerd heeft, ervaart zij erg veel bijwerkingen, waaronder onverklaarbare agressiviteit, niet kunnen slapen, zweetaanvallen en een afgestompt gevoelsleven.

In 2020 komt mevrouw Sanchez in aanmerking voor deelname aan een dubbelblinde behandelstudie (RCT) met psilocybine. Na enkele kennismakingsgesprekken met haar behandelaren krijgt ze onder begeleiding een zes uur durende sessie met psilocybine, begeleid door twee therapeuten. In de sessie ervaart zij intense eenzaamheid, gevolgd door het gevoel heel erg verbonden te zijn, met de natuur en met anderen. In de dagen erna staat ze meer open voor haar omgeving, heeft minder last van negatieve gedachten en staat vrolijker in het leven. Mevrouw Sanchez heeft na de sessie nog twee gesprekken met de therapeuten, maar daarna eindigt de begeleiding die in het studieprotocol wordt geboden. Een maand na de sessie keert haar somberheid geleidelijk terug. Zij mist mensen om zich heen die haar echt begrijpen en heeft moeite om betekenis in het leven terug te vinden. Drie maanden later voelt ze zich weer even slecht als voor haar deelname, en voelt ze zich in de steek gelaten door haar therapeuten. Volgens haar had een intensievere psychotherapie kort na haar psilocybinessessie en langduriger vervolcontact met therapeuten terugval kunnen voorkomen.

5 Oplossingsrichtingen

TTP bieden perspectief voor een betere behandeling van aandoeningen die nu gepaard gaan met veel individueel lijden, hoge zorgkosten en ernstige maatschappelijke en economische gevolgen. Om deze potentieel effectieve innovatie te realiseren, moeten echter nog veel vragen beantwoord worden, zowel klinisch wetenschappelijk als op diverse andere terreinen. De beperkte huidige onderzoeksinspanningen op dit terrein zijn ondergefinancierd en gefragmenteerd. In dit hoofdstuk worden daarom de contouren geschetst van een samenhangend programma van kennisontwikkeling gericht op snelle en zorgvuldige implementatie van TTP in de Nederlandse ggz. Een ambitieus onderzoeks- en implementatieprogramma vanuit de overheid zou daarvoor een essentiële impuls kunnen geven. Een dergelijk programma kan tevens het startschot zijn voor hierbij aansluitende publiek-private samenwerkingen met een breed palet aan partijen vanuit zorg, industrie, patiënten en wetenschap.

5.1 Een samenhangend onderzoeksprogramma voor snelle, efficiënte en gecoördineerde kennisontwikkeling

Klinisch-wetenschappelijk onderzoeksprogramma

Het doel van het voorgestelde onderzoeksprogramma is om generaliseerbare en repliceerbare uitkomsten te genereren die essentieel zijn om tegemoet te komen aan de in hoofdstuk 4 gesignaleerde klinische en wetenschappelijke kennishiaten. Het verkrijgen van deze ontbrekende evidence base is cruciaal voor bredere, verantwoorde implementatie van TTP in de Nederlandse hoogspecialistische ggz.

Op basis van de in hoofdstuk 3 besproken argumenten kan een dergelijk programma zich allereerst richten op vijf groepen indicaties; depressie, posttraumatische stress-stoornis (PTSS), middelen gerelateerde stoornissen, pijnstoornissen, en een groep van drie veelbelovende maar nog beperkt onderzochte indicaties (eetstoornissen, dwangstoornissen, existentieel lijden). In alle gevallen gaat het om patiënten met therapieresistente aandoeningen.

Zo'n programma zal gericht moeten zijn op het beantwoorden van kennislacunes op het gebied van:

- Effectiviteit en bijwerkingen van specifieke psychedelica, toegespitst op de verschillende diagnoses, rekening houdend met methodologische beperkingen van bestaand onderzoek;
- Dosering, toedieningsvorm en frequentie van toediening voor een optimaal resultaat;
- Optimale (psycho)therapeutische inbedding;
- Beloop (langetermijneffecten, behoefte aan voortgezette behandeling, eventuele langere termijnbijwerkingen);
- Kosteneffectiviteit;
- Voorspellende factoren van behandeluitkomst van verschillende middelen, gekeken naar met name individuele patiëntkenmerken (wat werkt voor wie?) gerelateerd aan de verschillende middelen;
- Verzameling van additionele gegevens, benodigd voor samenstelling van dossiers op basis waarvan de Europese en Nederlandse geneesmiddelenautoriteiten kunnen overgaan tot registratie, alsmede voor toelating binnen Nederland op basis van de 'stand van onderzoek en praktijk'.

Plan van aanpak per diagnosegroep

Per diagnose zal een aantal samenhangende onderzoeken moeten worden ontworpen, geprioriteerd op basis van de actuele kennis(hiaten). Dat betekent dat de studies per diagnosegroep zullen verschillen en dat de keuze voor het onderzoeksdesign afhankelijk is van de primaire vraagstelling. Bijvoorbeeld: de evidentie voor TTP in de behandeling van eetstoornissen bevindt zich nog in een pril stadium. De voornaamste onderzoeksvragen zullen primair gaan over het aantonen van effectiviteit en veiligheid in kleinere (pilot) en mogelijk *off-label* of *compassionate use* behandelingen, om daarna te worden gevolgd door klinische trials. Bij depressie, waar evidentie voor effectiviteit op de korte termijn bij ketamine en psilocybine inmiddels aanwezig is kan grootschaliger klinisch onderzoek zich meer richten op langeretermijnsaspecten, zoals de optimale therapeutische aanpak en een goede matching tussen patiënt en een van deze behandelingen. In deze onderzoeken moeten tevens de in hoofdstuk 4 gesignaleerde methodologische beperkingen van bestaand onderzoek, zoals ineffectieve blinding en homogene studiepopulaties, worden meegenomen. Naast pilotstudies en RCT's kan ook

gebruikgemaakt worden van andere onderzoeksmethodes, zoals kwalitatief onderzoek, cohortonderzoek, *mixed methods* designs, pre-post studies en *stepped-wedge* designs. Onderzoek naar optimalisatie van het (psycho)therapeutisch kader, de invloed van niet-farmacologische factoren, dosering, behandel frequentie en personalisatie van behandeling zal bijvoorbeeld niet altijd in een RCT hoeven worden uitgevoerd om antwoorden te verkrijgen op belangrijke vragen.

Overkoepelende vraagstellingen

Om studies onderling te kunnen vergelijken is het zinvol om overal dezelfde meetinstrumenten, meetmomenten en uitkomstmaten te gebruiken. Dit geldt niet alleen voor de primaire uitkomsten per diagnose, maar ook voor belangrijke diagnose-overstijgende kennisvragen, waaronder de mate van herstel en kwaliteit van leven, die beantwoord kunnen worden door het poolen van resultaten afkomstig uit studies voor de verschillende diagnoses. In zo'n matrix kunnen alle diagnose-overstijgende vraagstellingen (bijvoorbeeld omtrent vorm psychotherapie, dosering, frequentie, indicatiestelling en gepersonaliseerde behandeling) gevat worden. Daarnaast biedt zo'n matrixstructuur de mogelijkheid om op een innovatieve manier te kijken naar mogelijke werkingsmechanismen van TTP zoals psychologische veranderingen (bijvoorbeeld rigiditeit, zelfinzicht, acceptatie en zingeving); veranderingen in fysiologische of neurobiologische parameters en veranderingen in functioneren (bijv. oorbild kwaliteit van leven, herstel, sociaal, maatschappelijk, economisch). Datzelfde geldt ook voor de registratie van bijwerkingen, die in alle studies op dezelfde manier, met valide instrumenten, kunnen worden geregistreerd. Daarmee wordt een solide basis gelegd voor betere informatievoorziening aan patiënten en geïnformeerde klinische afwegingen over de eventuele risico's en baten voor TTP voor zowel individuele patiënten als specifieke patiëntengroepen.

Data-infrastructuur

Voor de zorgvuldige en systematische registratie van dergelijke gegevens is een gedeelde data-infrastructuur onontbeerlijk. Zoals beschreven in hoofdstuk 4 kan gebruik worden gemaakt van de bij vele instellingen al aanwezige Routine Outcome Monitoring (ROM) infrastructuur voor het vastleggen van behandeluitkomsten. Verzamelde data kunnen met gebruik van nieuwe technische mogelijkheden zoals *federated learning* worden opgehaald. Dat betekent dat algoritmes worden gebruikt om wetenschappelijke vragen te beantwoorden uit grote datasets zonder deze (privacygevoelige) data zelf uit te wisselen, zodat de privacy van patiënten gewaarborgd blijft. Een dataverzameling waarin studiedata, langetermijneffectiviteit en bijwerkingen volgens FAIR-principes¹³² (vindbaar, toegankelijk, uitwisselbaar en herbruikbaar) worden bijgehouden vergroot niet alleen de wetenschappelijke impact, maar verbetert ook de vertaling naar de klinische praktijk. Een dergelijke datastructuur kan in de toekomst dan ook dienen als platform om *real-world* data en data uit prospectieve cohortstudies uit reguliere behandelingen te kunnen vergelijken met resultaten van korte- en langere termijns klinische studies.

Netwerk

Een onderzoeksprogramma als het bovenstaande heeft de grootste kans van slagen wanneer deze wordt opgezet in een landelijke samenwerking van specialistische zorginstellingen en universitair medische centra (umc's). Zo'n netwerk omvat zowel de klinische expertise in de behandeling van patiënten met eerdergenoemde diagnoses, als de schaal die nodig is om een project van deze omvang te kunnen organiseren. Per diagnose kan een groep van enkele gespecialiseerde instellingen worden gevormd, bestaande uit umc's en gespecialiseerde (top)ggz-afdelingen met landelijke spreiding. Voorbeelden van dergelijke samenwerkingsverbanden zijn bijvoorbeeld het Landelijk Netwerk Hardnekkige depressie, waarin het UMCG, LUMC, Amsterdam UMC, Parnassia en Pro Persona samenwerken. Andere voorbeelden zijn academische werkplaatsen, een kennisinfrastructuur waarin praktijk, onderzoek, beleid en onderwijs samenwerken, en het Netwerk Psychotrauma Nederland, een zorgketen waarin zorginstellingen en beroepsverenigingen aan kennisuitwisseling, en via gezamenlijk onderzoek ook aan kennisopbouw doen. Naast zorg- en kennisinstellingen is het van groot belang om samen op te trekken met andere relevante belanghebbenden, zoals overheidsinstanties, verzekeraars, registratie-autoriteiten, en industriële partners.

Betrokkenheid van patiënten en opzetten van steun- en nazorgtraject

Patiëntenorganisaties en andere organisaties van betrokkenen zouden een belangrijke rol moeten spelen in alle fasen van het opzetten en uitvoeren van een landelijk TTP onderzoeks- en implementatieprogramma. Het perspectief en de expertise van patiënten is van groot belang waar het ethische, juridische en sociale vraagstukken betreft, maar ook als het gaat om het prioriteren van

kennisvragen en het meedenken over opzet van specifieke studies en bredere implementatie. Een belangrijk aspect is het opzetten van een traject voor de begeleiding en nazorg van patiënten, waarbij ook aandacht zou moeten zijn voor de impact op naasten. Dat is van belang voor de bredere maatschappelijke inbedding, maar ook als het gaat om betekenisgeving en het signaleren van eventuele problemen, op de korte en langere termijn. Lotgenoten/ervaringsdeskundigen met TTP kunnen hierin een rol spelen. Hun inzet kan ook een plaats krijgen in het voortraject, ter voorbereiding en ondersteuning van patiënten die niet eerder een psychedelische sessie hebben meegemaakt. Belangenorganisaties van patiënten kunnen een actieve rol spelen bij het opzetten en onderhouden van zulke ondersteunende trajecten.

Financiering van klinisch-wetenschappelijk onderzoek en kosteneffectiviteitsonderzoek

Er bestaat rondom TTP-onderzoek (in Nederland, maar ook internationaal) grote behoefte aan meer samenhang en het opbouwen van een duurzame onderzoeksinfrastructuur waarmee belangrijke kennisvragen sneller en veel efficiënter kunnen worden geadresseerd dan nu het geval is (zie hoofdstuk 4.2 voor een schets van de huidige situatie). Zo kunnen meerdere kennisvragen in samenhang worden onderzocht en kan tevens worden gekeken naar implementatie en monitoring van *real world* uitkomsten. Met financiële garanties voor een meerjarig (publiek-privaat) onderzoeksprogramma kunnen onderzoeksprotocollen gestandaardiseerd worden en wordt het aanvragen en beoordelen van projectaanvragen veel efficiënter. Daarbij geldt dat, eenmaal opgezet, een dergelijke onderzoeksinfrastructuur (screening, meetinstrumenten, data-management systemen, opgeleide medewerkers, samenwerkingen tussen betrokken partijen) blijft bestaan. De opgedane kennis en ervaring blijven behouden binnen de organisaties die het programma uitvoeren. Financiering in de context van publiek-private samenwerking maakt het mogelijk om zowel de meer farmacologisch geïntereerde onderzoeksvragen van de industrie te combineren met aandacht voor niet-farmacologische factoren en zorgaspecten zoals de lange termijn (kosten)effectiviteit en het verbeteren van de prognose en levenskwaliteit van patiënten.

Het in dit signalement geschetste onderzoeks- en implementatieprogramma is complementair aan, maar valt niet samen met het Nationaal Plan Hoofdzaken; dat is gericht op een veel breder kennis- en innovatieprogramma in de behandeling van hersenaandoeningen en psychische klachten. De hierboven beschreven onderzoeksagenda richt zich specifiek op de behandeling van de meest therapieresistente groep patiënten met TTP. In het opzetten en uitwerken van deze initiatieven wordt zoveel mogelijk samengewerkt, ook met initiatieven als Hoofdzaken, om maximale synergie te bereiken. Zo kan de hier beschreven onderzoeksinfrastructuur een uiterst nuttige rol vervullen voor projecten vanuit het programma Hoofdzaken, en is het streven om ook inhoudelijk bij het uitwerken van het voorgestelde onderzoeksprogramma te zoeken naar mogelijkheden van standaardisering; bijvoorbeeld van uitkomstmetingen over beide programma's heen.

Zowel voor de markttoelating als voor de toekomstige vergoeding van TTP door zorgverzekeraars is het essentieel dat er harde cijfers beschikbaar komen waarmee kosten, besparingen en gezondheidsbaten realistisch kunnen worden ingeschat.¹⁰³ Voor veel vormen van TTP moet onderzoek naar economische overwegingen nog worden uitgevoerd. Marseille *et al.* (2022) beschrijven in een economische onderzoeksagenda voor psychedelicaonderzoek verschillende typen van economisch onderzoek die ook in de Nederlandse context relevant zijn bij beleidsvorming en implementatie van TTP.¹⁰³ Aan de hand van kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en kostenbatenanalyses (KBA) kunnen de kosten van TTP worden afgewogen tegen de voordelen, zoals veranderingen in levenskwaliteit, zorguitgaven, verbeterde arbeidsparticipatie of verminderde criminaliteit. Naast KEA en KBA, die voornamelijk inzicht bieden in de doelmatigheid van een interventie, kan Budget Impact Analyse (BIA) worden uitgevoerd om de totale impact van implementatie van TTP in kaart te brengen.¹³³ Aan de hand van BIA kan inzicht worden verkregen in de verwachte verschuivingen in benodigde materiële en personele middelen en in de financiële consequenties van implementatie van TTP. Een BIA schetst daarnaast op landelijk niveau de impact van implementatie van TTP op publieke gezondheid en economie.¹⁰³

Expanded access

Zoals beschreven zijn er vele patiënten in Nederland met een behandelresistente psychiatrische stoornis voor wie de behandel mogelijkheden uitgeput zijn. Voor schrijnende gevallen die niet in aanmerking komen voor deelname aan klinisch onderzoek kunnen *off-label* behandeling en

compassionate use programma's het in principe mogelijk maken om veelbelovende, niet-geregistreerde middelen voor te schrijven. Om TTP via *expanded access* programma's ondanks eerder beschreven belemmeringen toch mogelijk te maken, is behoefte aan:

- Het op korte termijn ontwikkelen van opleidingsmogelijkheden voor ggz-professionals, accreditatie, behandelrichtlijnen zoals beschreven onder 4.5 'opleiding en inrichting zorgstelsel';
- Bereidwilligheid van ggz-instellingen, met al getrainde zorgverleners, om capaciteit vrij te maken voor de behandeling van dergelijke schrijvende gevallen;
- Onduidelijkheden over de vergoeding van TTP wegnemen: betaaltitels opstellen en vergoeding van behandelingen door zorgverzekeraars garanderen;
- Samenwerking met registratiehouders of producenten die in staat en bereid zijn om medicatie voor dit doel beschikbaar te stellen;
- In bijzondere gevallen kan voor productie en distributie volgens GMP-richtlijnen ook worden gedacht aan andere partijen (zoals bijvoorbeeld apotheek A15, een samenwerkingsverband van drie umc's met als doel de landelijke levering van commercieel niet verkrijgbare maar rationeel wel noodzakelijke geneesmiddelen). Als voorbeeld zou bijvoorbeeld het Bureau voor Medicinale Cannabis kunnen dienen.

Opleiding en inrichting zorgstelsel

Een cruciale factor om grootschalig onderzoek, *expanded access* en uiteindelijke implementatie van TTP mogelijk te maken, is tijdige investering in de ontwikkeling van kwalitatief hoogstaande opleidingen, behandelprotocollen, accreditatie en richtlijnen voor professioneel gedrag. Veilige en zorgvuldige implementatie van TTP vereist dat deelnemende instellingen en personeel al in een vroeg stadium betrokken worden. De ervaringen die worden opgedaan bij deelname aan klinisch onderzoek kunnen worden gebruikt bij de opzet van *expanded access* behandelingen en uiteindelijke implementatie van TTP. Bevindingen uit klinisch onderzoek en praktijkervaring kunnen worden ingezet om zorgprofessionals te trainen en superviseren. Door korte lijnen tussen onderzoek en opleiding kunnen de uitkomsten van onderzoeksprojecten snel geïmplementeerd worden in de praktijk. Er moet zo snel mogelijk een gespecialiseerd en geaccrediteerd scholingsaanbod voor alle professionals berokken bij TTP ontwikkeld worden. Hierbij is het essentieel om gebruik te maken van de kennis en ervaring die al is opgedaan door behandelaren betrokken bij (internationale) *compassionate use* programma's en klinische onderzoeken aan Nederlandse instellingen. Ook kunnen vergelijkbare beroepsverenigingen, opleidingen en behandelprotocollen in landen als Zwitserland, de Verenigde Staten of Canada als leidraad worden genomen.

Om de opleiding van zorgprofessionals mogelijk te maken is specifiek behoefte aan:

- Gedetailleerde beschrijving van vereiste competenties en beroepsgroepen die met TTP mogen werken
- Ontwikkeling van trainingsprogramma's en certificering
- Opzetten van beroepsvereniging ten behoeve van monitoring trainingstandaard en certificatie
- Formuleren van behandelrichtlijnen op basis van bestaande behandelprotocollen
- Formuleren van kwaliteitseisen voor inrichting en/of aanpassing van TTP-behandelruimtes
- Accreditatie van instellingen en behandelaren om met TTP te werken
- Wet- en regelgeving op nationaal en Europees niveau die accreditatie mogelijk maakt en de onduidelijkheden rondom *expanded access* wegneemt

Juridisch kader en aangepaste regelgeving

Voor registratie-autoriteiten (EMA en CBG) vormen TTP een uitdaging, omdat de veiligheid en effectiviteit van de behandeling als geheel beoordeeld moet worden, en de behandeling bestaat uit meer dan alleen het gebruik van de farmacologisch actieve stof. In een recente publicatie in Lancet onderstreepte de EMA dat het reguleren van psychotherapie niet eenvoudig is, en dat standaardisering van het psychotherapeutisch kader van TTP kan bijdragen aan effectieve regulering.¹³⁴ Hier ligt dus een taak voor een onderzoeksprogramma. Voorwaarden voor veilig gebruik van TTP moeten bij de goedkeuring worden vastgesteld: hoe en door wie middelen mogen worden toegediend en welke monitoringseisen er zijn.

Het is daarom verstandig dat de betrokken organisaties in een vroeg stadium de dialoog aangaan, zodat de betrokken beroepsgroepen, zoals de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), proactief overleggen met registratie-autoriteiten, het Zorginstituut Nederland en de Zorgverzekeraars Nederland over beoordelingstrajecten, kwaliteitscriteria en eisen rondom monitoring vast te stellen. Dat wil zeggen, *voor wie, hoe, onder welke omstandigheden en door wie* het middel mag worden toegediend. Mogelijk bieden bestaande regelgevingsinstrumenten hier al ruimte voor, bijvoorbeeld door deze expliciet te benoemen in de samenvatting van productkenmerken (SPC), het Risico Management Plan (RMP) en de aanvullende risicobeperkende maatregelen.¹³⁴ Daarin kan verplicht worden opgenomen dat afspraken moeten worden gemaakt over voorlichtingsmateriaal, opleidingseisen en programma's voor gecontroleerde toegang.

Ondersteuning door FAST

Aangezien het hier gaat om een nieuwe therapeutische benadering, met een potentieel grote maatschappelijke impact, is het van groot belang om naast regelgevende instanties zoals CBG, EMA en ZIN ook andere belanghebbenden te betrekken, met name beroepsverenigingen, patiëntenorganisaties en andere belangenorganisaties. Ondersteuning hierbij kan wellicht worden geboden door FAST, een expertisecentrum opgericht vanuit het ministerie van VWS met steun van Economische Zaken en Klimaat (EZK) om de keten van therapieontwikkeling vlotter te laten verlopen. FAST beoogt bruggen te slaan tussen verschillende publieke en private partijen en problemen rond wet- en regelgeving op te lossen en expertise rondom therapieontwikkeling te stimuleren. Door een brede kijk, waarin ook economische, HTA en maatschappelijke aspecten worden meegenomen, kan worden bevorderd dat TTP op hun daadwerkelijke merites worden beoordeeld door de regelgevende instanties.

Onderzoek naar ethische, wettelijke en maatschappelijke implicaties

Mede gezien de verschillende meningen die in de maatschappij bestaan en de rol van media in de communicatie over psychedelica is het van groot belang om bijzondere aandacht te besteden aan ethische, wettelijke en maatschappelijke aspecten, ook wel bekend als ELSI (*Ethical, Legal, Social Implications*). Er is inmiddels een nationale servicedesk ELSI, die dient als vraagbaak voor dit soort vraagstukken.¹³⁵ Zoals in hoofdstuk 4 besproken werd, brengen TTP diverse ethische vraagstukken met zich mee, die nadere verkenning vragen. Het betreft de inzet van middelen die ten dele nog verboden zijn in een groep patiënten die extreem kwetsbaar zijn en bij wie eerdere therapeutische interventies gefaald hebben. De psychedelische setting brengt bijzondere uitdagingen met zich mee, die slechts ten dele met de gebruikelijke kaders van regelgeving en richtlijnen te ondervangen zijn. Het is inherent aan de psychedelische ervaring dat grenzen kunnen vervagen. Binnen training, certificering en toezicht dient hier specifieke aandacht voor te zijn. Bij *informed consent*, het kernbeginsel van de medische ethiek, dient extra aandacht te worden besteed aan het gegeven dat het niet eenvoudig is om een adequaat beeld te schetsen van de psychedelische ervaring voor een patiënt die deze nooit gehad heeft. Dit geldt te meer bij de inclusie van patiënten die laaggeletterd zijn, de Nederlandse taal niet helemaal machtig zijn of communicatieve beperkingen hebben.

Gericht kwantitatief en kwalitatief onderzoek naar deze aspecten door ethici en andere deskundigen, kan dit adresseren. Daarbij dienen diverse groepen belanghebbenden betrokken te worden (patiënten, familieleden, behandelaars, maatschappelijke, religieuze en politieke groeperingen, bedrijven, etc.). Zulk ethisch onderzoek en het opgebouwde netwerk van belanghebbenden kunnen vervolgens de basis vormen voor een overlegstructuur die betrokken wordt bij de ontwikkeling van richtlijnen, protocollen, klachtenprocedures, incidentrapportage en voorlichtingsmateriaal.

In hoofdstuk 4 is beschreven hoe onkritische communicatie over de baten van psychedelica kan leiden tot onrealistische verwachtingen. In combinatie met de beschikbaarheid van deze middelen buiten de reguliere zorg leidt dit tot potentiële risico's voor patiënten. Omdat onoordeelkundig gebruik van psychedelica door patiënten en alternatieve aanbieders niet voorkomen kan worden, is het van groot belang om deze risico's zoveel mogelijk in te perken. Heldere en genuanceerde communicatie over de huidige wetenschappelijke kennis, waarbij wordt benadrukt dat het gaat om middelen die psychotherapie versterken, waarbij positief resultaat niet gegarandeerd is en afhankelijk van zorgvuldige therapeutische inbedding, is hierbij van groot belang. Gezien de urgentie die door patiënten en behandelaars wordt gevoeld, is het uiteraard van groot belang om gelijktijdig in te zetten op het ontwikkelen van de vereiste evidentie voor verantwoorde implementatie. Voor schrijnende gevallen die niet terechtkunnen in een van de op te zetten studies, kan een procedure worden

ingericht van *expanded access* door zorgaanbieders die deelnemen aan het landelijk netwerk. Op deze manier worden deze behandelingen met maximale zorgvuldigheid aangeboden, en kunnen behandeluitkomsten worden toegevoegd aan de landelijke *evidence base*.

5.2 Voortrekkersrol van Nederland

Nederland heeft de ambitie om een voortrekkersrol te spelen op het gebied van innovatieve therapieontwikkeling. De universitair medische centra en andere kennisinstellingen in de geestelijke en neurologische gezondheidszorg behoren tot de wereldtop in het medische onderzoek. In toenemende mate ontwikkelt zich ook een klimaat dat aantrekkelijk is voor innovatieve bedrijven in de biotechnologie en farmaceutische industrie. De komst van de EMA naar Nederland heeft de ambities van politiek en bedrijfsleven op dit gebied verder aangescherpt.

Tegen deze achtergrond is het eerdergenoemde *Centre for Future Affordable Sustainable Therapy Development (FAST)* opgericht en worden er gezamenlijke initiatieven ontplooid door de ministeries VWS en Economische Zaken en Klimaat en de Topsector Life Sciences & Health. Deze overheidsinitiatieven worden breed ondersteund door de umc's en universiteiten, door belangenorganisaties van patiënten en familieleden, door het innovatieve bedrijfsleven en door zorginstellingen, waaronder de ggz. Een innovatieve ontwikkeling zoals TTP, waar onmiskenbaar sprake is van 'onvervulde medische behoeften' (FAST), is bij uitstek een thema waarin Nederland voorop kan lopen. Door FAST en anderen wordt ook op andere terreinen al aandacht besteed aan het soort uitdagingen dat rond TTP ook speelt: methodologie van klinisch wetenschappelijk onderzoek, ethiek, wet- en regelgeving, samenwerking met stakeholders, opleiding en inbedding in de zorg.

Uitstekende uitgangspositie

Op het gebied van TTP heeft Nederland een uitstekende uitgangspositie. Onze ggz beschikt over hoogopgeleide professionals die deskundig zijn op het gebied van farmacotherapie en psychotherapie en gewend zijn om deze therapievormen geïntegreerd aan te bieden in goed geprotocolleerde zorgprogramma's. Uitkomstdata worden systematisch verzameld en vastgelegd via *routine outcome monitoring (ROM)*. Zeker op instellingsniveau bestaat er een gedegen ICT-infrastructuur om per patiënt de voortgang te evalueren en ROM-data op overkoepelend niveau te evalueren. Er wordt door Nederlandse initiatieven zoals Health-RI¹³⁶ hard gewerkt aan het ontsluiten van zulke data voor gefedereerde analyses. Mede dankzij deze inspanningen beschikt Nederland over een infrastructuur die in toenemende mate geschikt is voor multicenter klinisch onderzoek, ook op het gebied van TTP. Ook nieuwe ontwikkelingen, zoals de inzet van *machine learning* en andere AI-toepassingen zullen profiteren van deze infrastructuur.

Er zijn in diverse umc's, universiteiten en ggz-instellingen al kernen van innovatief onderzoek naar TTP ontstaan, die als basis kunnen dienen voor een netwerk waarin een dergelijke onderzoeks- en implementatie-infrastructuur rond TTP kan landen. Er beginnen zich contouren af te tekenen voor een consortium van meer dan 20 instellingen. Als deze opzet slaagt en het lukt om de bijbehorende infrastructuur voor onderzoeken implementatie gefinancierd te krijgen, kan Nederland op het gebied van TTP een voortrekkersrol vervullen, niet alleen door coördinatie van de belangrijkste onderzoeksvragen, maar (vooral) ook door het scheppen van de belangrijkste kaders rondom implementatie. De Nederlandse ggz, al jarenlang behorende tot de mondiale top 5, kan haar sterke internationale positie in het wetenschappelijke onderzoek dan verder versterken. Ook voor samenwerkingspartners uit bedrijfsleven en internationale organisaties wordt Nederland dan extra aantrekkelijk.

Ook maatschappelijke en culturele factoren dragen bij aan de gunstige uitgangspositie van Nederland op het gebied van TTP. Nederland kent een rijke traditie op het gebied van medische ethiek en onderzoek naar ethische, wettelijke en maatschappelijke aspecten van medische innovaties. Deze belangrijke aspecten van TTP kunnen dus goed worden ingebed in onderzoek en implementatie. De Nederlandse overlegcultuur maakt het gemakkelijker om daarbij ook patiënten, familieleden en andere relevante partijen te betrekken.

In de afgelopen decennia heeft Nederland een pioniersrol vervuld in een rationele, op openbare gezondheid gestoelde, omgang met psychoactieve middelen. Ook in de verstrekking van heroïne aan mensen met een therapieresistente afhankelijkheid van dit middel liep Nederland voorop. In het beleid rond middelengebruik staat het beperken van schade (*harm reduction*) voorop. Deze nuchtere

houding ten aanzien van 'drugs', waarbij beleid werd gebaseerd op het beschermen van de volksgezondheid en niet op basis van vooroordelen, heeft gunstige gevolgen gehad voor de volksgezondheid en niet geleid tot een toename van het aantal mensen met een middelenafhankelijkheid.

Kortom, het zou niet alleen voor Nederlandse patiënten, maar ook voor hun lotgenoten wereldwijd zeer waardevol zijn als Nederland op dit gebied het voortouw neemt en een wereldwijd referentiepunt vormt voor onderzoek, ontwikkeling en implementatie van therapeutische toepassingen van psychedelica in de gezondheidszorg.

Internationaal perspectief

Psychedelica en hun therapeutische toepassingen zijn een maatschappelijk en juridisch complex terrein, ook in het licht van internationale afspraken en verplichtingen. Ook in andere landen houden onderzoekers, ondernemers, belangenorganisaties, behandelaars en beleidsmakers zich bezig met deze complexe materie. Een onderzoeks- en implementatieprogramma TTP zou dan ook gebaat zijn bij nauwe contacten met experts in Europa en daarbuiten. De EU-instellingen en WHO Europa zijn immers perfect geplaatst om dergelijke inspanningen te ontwikkelen en te leiden en de kans van slagen zal sterk afhangen van proactieve maatregelen van de EU-instellingen en de lidstaten vóór de eventuele goedkeuring van TTP door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

In Australië kunnen psychiaters zich aanmelden bij de nationale registratie-autoriteit TGA voor het verstrekken van MDMA en psilocybine. In de Verenigde Staten is inmiddels op federaal niveau een inter-institutionele *task force* opgericht om TTP in de komende jaren te monitoren en reguleren. Een soortgelijk initiatief op Europees niveau kan instrumenteel zijn in het tijdig signaleren en gezamenlijk oplossen van de complexe beleids- en regelgevingskwesaties. Het is immers van groot belang dat een breed scala van belanghebbenden van meet af aan nauw bij het proces worden betrokken. Als Nederland kiest voor een ambitieus en breed gedragen onderzoeks- en implementatieprogramma TTP, kan ook op dit niveau een significante bijdrage worden geleverd aan de kwaliteit van het proces. Deze collectieve inspanning zal helpen een sterke en veilige basis te leggen voor de invoering van TTP. Door Europese richtlijnen vast te stellen die de EU-lidstaten zouden kunnen volgen wanneer zij kaders en structuren opzetten om het medisch gebruik van psychedelica mogelijk te maken.

5.3 Fasering van onderzoek en implementatie

Hoewel er sprake is van een duidelijke urgentie bij patiënten met verschillende therapieresistente aandoeningen vraagt het opbouwen van een infrastructuur voor het beantwoorden van kennisvragen en het implementeren van TTP in Nederland om een gefaseerde aanpak.

In de afgelopen jaren was sprake van een pioniersfase, waarin bevlogen onderzoekers aan verschillende kennisinstellingen na jaren van stilstand weer aandacht besteedden aan therapeutische toepassingen van psychedelica. Zowel binnen Nederland als daarbuiten ging het om kleinschalige studies, waarin ervaring werd opgedaan en waardevolle informatie werd verzameld.

Het wordt nu tijd voor een fase waarin gewerkt wordt aan meer samenhang en volume. Gezien de vereiste investeringen in infrastructuur en grootschalige studies is een gezamenlijk onderzoeks- en implementatieprogramma een essentiële randvoorwaarde (zie ook paragraaf 5.4). In deze fase zal het overigens niet alleen gaan om grootschalige klinische studies, maar juist ook om verkenningen op het gebied van ethiek, juridische en maatschappelijke aspecten, kleinschalige pilotstudies rond specifieke indicaties en contextfactoren en het ontwikkelen van mogelijkheden voor *compassionate use* en *off label* voorschrijving. Bij het uitbouwen van de infrastructuur hoort ook het opleiden van behandelaars die beschikken over adequate kennis en vaardigheden op het gebied van TTP. Een ander aspect dat in deze fase veel aandacht dient te krijgen, is het vergroten van het maatschappelijk draagvlak en het correct informeren van het brede publiek en specifieke doelgroepen over de mogelijkheden en onmogelijkheden van TTP.

Het uiteindelijke doel van al deze inspanningen is het ontwikkelen van een zorginfrastructuur op het gebied van TTP. De concrete invulling van dit ideaal hangt sterk af van de uitkomsten van de voorafgaande fase. Wat precies de plaats wordt van TTP in het landschap van de Nederlandse ggz is op dit moment nog niet exact te zeggen. Het is duidelijk dat er belangrijke kansen liggen die verkend moeten worden en op hun merites beoordeeld, zowel in termen van therapeutische effectiviteit als in termen van kosten en maatschappelijke baten.

5.4 Aanbevelingen

Voor het invullen van de kennishiaten en het implementeren van bestaande en nieuw te ontwikkelen kennis op het gebied van TTP is het gewenst dat er een breed gedragen samenhangend onderzoeks- en implementatieprogramma wordt opgezet. De ruggengraat van dit programma kan worden gevormd door een netwerk van academische expertisecentra en hun samenwerkingspartners in de ggz en het innovatieve farmaceutische bedrijfsleven. Ook kan het programma werken aan de opbouw en versterking van de infrastructuur op het gebied van onderzoek, protocolontwikkeling, implementatie en opleiding. De rol van patiënten en andere belanghebbenden dient hierbij geborgd te worden.

Enkele belangrijke partijen, die (bijvoorbeeld gefaciliteerd door FAST) betrokken dienen te worden bij het opzetten en uitvoeren van een onderzoeks- en implementatieprogramma TTP zijn:

- Ggz-instellingen: in het kader van grootschalige onderzoeksprojecten wordt gelijktijdig de benodigde infrastructuur ontwikkeld en worden de behandelaars opgeleid die nodig zijn voor eventuele implementatie in de zorg;
- Beroepsverenigingen: zij ontwikkelen zorg- en kwaliteitsstandaarden en behandelprotocollen, alsmede kennis over opleidingseisen en markttoelating van nieuwe behandelingen waarbij farmaco- en psychotherapie gecombineerd worden;
- Patiëntenorganisaties: zij zijn eveneens betrokken bij de ontwikkeling van standaarden en het waarborgen van zorgkwaliteit; zij vertegenwoordigen het belang van patiënten en hun naasten;
- Regelgevende instanties: kunnen informeren en ondersteunen bij licentieverlening en certificering van organisaties en individuen,
- Overheid: kan tijdig de juiste voorwaarden scheppen (en wet- en regelgeving aanpassen) om veilige, kosteneffectieve, toegankelijke en schaalbare innovatieve behandelingen in het zorgstelsel in te passen.
- Zorgverzekeraars: waarborgen van kwalitatief hoogstaande, betaalbare, toegankelijke, verzekerde zorg.
- Farmaceutische industrie: kan een belangrijke rol spelen bij de productie van psychedelische middelen volgens GMP-richtlijnen en het financieren van klinisch onderzoeken

De hoofddoelen van dit consortium en het onderzoeks- en implementatieprogramma zijn:

- Het verbeteren van de gezondheid en het welzijn van patiënten met psychiatrische aandoeningen door te zorgen voor een optimale, patiëntgerichte integratie van psychedelische behandelingen in het Nederlandse zorgstelsel
- Een ggz-sector die volledig is toegerust om TTP *evidence-based*, gereguleerd en op grote schaal toe te passen, samen met de volledig gerealiseerde wetenschappelijke, juridische, financiële, organisatorische en (overige) maatschappelijke voorwaarden hiervoor.
- De beschikbaarheid van kosteneffectieve en schaalbare behandelingen die bijdragen aan verlaging van de (financiële) zorgdruk, bescherming van de houdbaarheid van het zorgstelsel en met name de ggz, een structureel lagere ziektelast onder patiënten met therapieresistente, chronische psychiatrische aandoeningen en toegenomen arbeidsparticipatie en verhoging van arbeidsproductiviteit in Nederland.

Secundaire uitkomsten zijn:

- De zichtbaarheid van Nederland als innovatief kennisland, vooroplopend in ontwikkelingen in de gestagneerde ggz;
- Een internationaal erkend kennisinstituut dat wereldwijd dient als referentiepunt voor klinisch onderzoek naar en implementatie van TTP in de ggz;
- Deels tijdelijke, deels structurele nieuwe bedrijvigheid waaronder een belangrijk deel waarbij inkomsten niet-collectief worden gefinancierd.

6 Literatuuroverzicht

1. Howes, O. D., Thase, M. E. & Pillinger, T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* **27**, 58–72 (2022).
2. Chronisch-psychiatrische patiënten in de huisartspraktijk | Huisarts & Wetenschap. <https://www.henw.org/artikelen/chronisch-psychiatrische-patienten-de-huisartspraktijk>.
3. Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S. & Cline, S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord* **242**, 195–210 (2019).
4. Ranglijsten | Aandoeningen op basis van zorguitgaven | Volksgezondheid en Zorg. <https://www.vzinfo.nl/ranglijsten/aandoeningen-op-basis-van-zorguitgaven>.
5. Ferrari, A. J. *et al.* Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med* **10**, e1001547 (2013).
6. Mrazek, D. A., Hornberger, J. C., Altar, C. A. & Degtiar, I. A review of the clinical, economic, and societal burdens of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatric Services* **65**, 977–987 (2014).
7. Rush, J. A. *et al.* Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* **163**, 1905–1917 (2006).
8. Euthanasie | KNMG. <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/euthanasie.htm>.
9. Looking Back: A brief history of psychedelic psychiatry | BPS. <https://www.bps.org.uk/psychologist/looking-back-brief-history-psychedelic-psychiatry>.
10. van den Brink, W., Brekxema, J., Vermetten, E. & Schoevers, R. A. Psychedelica bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen Deel I: Verslaving en psychose. *Tijdschr Psychiatr* (2020).
11. Snelders, S. & Pieters, T. De opkomst, val en opkomst van LSD. *Tijdschr Psychiatr* **62**, 707–712 (2020).
12. van Elk, M. [Neuroscientific and psychological explanations for the therapeutic effects of psychedelics]. *Tijdschr Psychiatr* **62**, 677–683 (2020).
13. de Vos, C. M. H., Mason, N. L. & Kuypers, K. P. C. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Front Psychiatry* **12**, (2021).
14. Timmermann, C. *et al.* Psychedelics alter metaphysical beliefs. *Sci Rep* **11**, 1–13 (2021).
15. Anderson, B. T., Danforth, A. L. & Grob, C. S. Psychedelic medicine: safety and ethical concerns. *Lancet Psychiatry* **7**, 829–830 (2020).
16. Forstmann, M., Yudkin, D. A., Prosser, A. M. B., Megan Heller, S. & Crockett, M. J. Transformative experience and social connectedness mediate the mood-enhancing effects of psychedelic use in naturalistic settings. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 2338–2346 (2020).
17. Copeland, W. E. *et al.* Association of Childhood Trauma Exposure With Adult Psychiatric Disorders and Functional Outcomes. *JAMA Netw Open* **1**, e184493–e184493 (2018).
18. Inserra, A., de Gregorio, D. & Gobbi, G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev* **73**, 202–277 (2021).
19. Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116678781> **30**, 1279–1295 (2016).

20. Brekke, J. J. *et al.* Adverse events in clinical treatments with serotonergic psychedelics and MDMA: A mixed-methods systematic review. *Journal of Psychopharmacology* Preprint at <https://doi.org/10.1177/02698811221116926> (2022).
21. Malcolm, B. & Thomas, K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology (Berl)* **239**, 1881–1891 (2022).
22. Nichols, D. E. Psychedelics. *Pharmacol Rev* **68**, 264–355 (2016).
23. 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. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1949454> **21**, 83–94 (2021).
24. Roger-Sánchez, C., García-Pardo, M. P., Rodríguez-Arias, M., Miñarro, J. & Aguilar, M. A. Neurochemical substrates of the rewarding effects of MDMA: Implications for the development of pharmacotherapies to MDMA dependence. *Behavioural Pharmacology* **27**, 116–132 (2016).
25. Zorggebruik in afgelopen 12 maanden. <https://cijfers.trimbos.nl/nemesis/nemesis-zorggebruik/zorggebruik-in-afgelopen-12-maanden/>.
26. Depressie en andere stemmingsstoornissen | Volksgezondheid en Zorg. <https://vzinfo.nl/depressie-en-andere-stemmingsstoornissen>.
27. Orsolini, L. *et al.* Understanding the Complex of Suicide in Depression: from Research to Clinics. *Psychiatry Investig* **17**, 207 (2020).
28. 1. Introductie - Depressieve stoornissen | GGZ Standaarden. <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/depressieve-stoornissen/introductie>.
29. Kosten van ziekten | Volksgezondheid en Zorg. <https://www.vzinfo.nl/kosten-van-ziekten>.
30. Brekke, J. J. *et al.* Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. *Tijdschr Psychiatr* **62**, 618–628 (2020).
31. Smith-apeldoorn, S. Y., Veraart, J. K. E., Spijker, J., Kamphuis, J. & Schoevers, R. A. Review Maintenance ketamine treatment for depression : a systematic review of efficacy , safety , and tolerability. *Lancet Psychiatry* **9**, 907–921 (2022).
32. Grote zorgen om stijgend aantal jonge blaaspatiënten door gebruik ketamine: 'Bij sommigen moeten we de blaas eruit halen' - EenVandaag. <https://eenvandaag.avrotros.nl/item/grote-zorgen-om-stijgend-aantal-jonge-blaaspatiënten-door-gebruik-ketamine-bij-sommigen-moeten-we-de-blaas-eruit-halen/>.
33. Canady, V. A. FDA approves esketamine treatment for MDD, suicidal ideation. *Mental Health Weekly* **30**, 6–7 (2020).
34. Carhart-Harris, R. L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* **3**, 619–627 (2016).
35. Carhart-Harris, R. L. *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* **235**, 399–408 (2018).
36. Gukasyan, N. *et al.* Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology* **36**, 151–158 (2022).
37. Davis, A. K. *et al.* Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* **78**, 481–489 (2021).
38. Carhart-Harris, R. *et al.* Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine* **384**, 1402–1411 (2021).
39. Goodwin, G. M. *et al.* Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med* **387**, 1637–1648 (2022).

40. 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. *Journal of Psychopharmacology* **29**, 57–68 (2015).
41. Gasser, P. *et al.* Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease* **202**, 513–520 (2014).
42. Więckiewicz, G., Stokłosa, I., Piegza, M., Gorczyca, P. & Pudło, R. Lysergic acid diethylamide, psilocybin and dimethyltryptamine in depression treatment: A systematic review. *Pharmaceuticals* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ph14080793> (2021).
43. Davis, A. K., So, S., Lancelotta, R., Barsuglia, J. P. & Griffiths, R. R. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024> **45**, 161–169 (2019).
44. Davis, A. K., Barsuglia, J. P., Lancelotta, R., Grant, R. M. & Renn, E. The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *Journal of Psychopharmacology* **32**, 779–792 (2018).
45. Zinnige Zorg - Verbetersignalement PTSS | Rapport | Zorginstituut Nederland. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2020/06/15/zinnige-zorg-bij-ptss-verbetersignalement>.
46. 1. Introductie - Psychotrauma- en stressorgerelateerde stoornissen | GGZ Standaarden. <https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/psychotrauma-en-stressorgerelateerde-stoornissen/introductie>.
47. Vermetten, E. *et al.* Psychedelica bij de behandeling van PTSS = Psychedelics in the treatment of PTSD. *Tijdschr Psychiatr* **62**, 640–649 (2020).
48. Jerome, L. *et al.* Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)* **237**, 2485–2497 (2020).
49. Mitchell, J. M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* **27**, 1025–1033 (2021).
50. Jumaili, W. al, Trivedi, C., Chao, T., Kubosumi, A. & Jain, S. The safety and efficacy of ketamine NMDA receptor blocker as a therapeutic intervention for PTSD review of a randomized clinical trial. *Behavioural Brain Research* **424**, 113804 (2022).
51. Varker, T., Watson, L., Gibson, K., Forbes, D. & O'Donnell, M. L. Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. *J Psychoactive Drugs* **53**, 85–95 (2021).
52. NEMESIS 2: De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking - Trimbos-instituut. <https://www.trimbos.nl/aanbod/webwinkel/af0898-nemesis-2-de-psychische-gezondheid-van-de-nederlandse-bevolking/>.
53. Criminaliteit en overlast 17.3 Alcohol- en drugsgelateerde overlast - Nationale Drug Monitor. <https://www.nationaledrugmonitor.nl/criminaliteit-en-overlast-alcohol-en-drugsgelateerde-overlast/>.
54. Alcohol - Somatische complicaties - Richtlijn - Richtlijndatabase. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/stoornissen_in_het_gebruik_van_alcohol/alcohol_-_somatische_complicaties.html.
55. Whiteford, H. A. *et al.* Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* **382**, 1575–1586 (2013).
56. Drugsverslaving | Volksgezondheid en Zorg. <https://www.vzinfo.nl/drugsverslaving>.

57. de Wit, G. *et al.* Maatschappelijke kosten-batenanalyse van beleidsmaatregelen om alcoholgebruik te verminderen. (2019) doi:10.21945/RIVM-2018-0146.
58. Ivan Ezquerra-Romano, I., Lawn, W., Krupitsky, E. & Morgan, C. J. A. Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology* **142**, 72–82 (2018).
59. Mendes, F. R. *et al.* Classic and non-classic psychedelics for substance use disorder: A review of their historic, past and current research. *Addiction Neuroscience* **3**, 100025 (2022).
60. Mosca, A. *et al.* Ibogaine/Noribogaine in the Treatment of Substance Use Disorders: a Systematic Review of the Current Literature. *Curr Neuropharmacol* **21**, (2022).
61. van Hecke, O., Austin, S. K., Khan, R. A., Smith, B. H. & Torrance, N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* **155**, 654–662 (2014).
62. neuropathische pijn.
https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/neuropathische_pijn#neuropathische_pijn_achtergrond.
63. Berger, A., Dukes, E. M. & Oster, G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *Journal of Pain* **5**, 143–149 (2004).
64. Wat is clusterhoofdpijn? - Hersenstichting.
<https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen/clusterhoofdpijn/>.
65. 'Huisarts en neuroloog moeten chronische clusterhoofdpijn beter leren herkennen' - DOQ.
<https://www.doq.nl/huisarts-en-neuroloog-moeten-chronische-clusterhoofdpijn-beter-leren-herkennen/>.
66. Behandeling van clusterhoofdpijn - Hersenstichting.
<https://www.hersenstichting.nl/onderzoeken-en-projecten/behandeling-van-clusterhoofdpijn/>.
67. Castellanos, J. P. *et al.* Chronic pain and psychedelics: a review and proposed mechanism of action. *Reg Anesth Pain Med* **45**, 486–494 (2020).
68. Karst, M., Halpern, J. H., Bernateck, M. & Passie, T. The non-hallucinogen 2-bromo-lysergic acid diethylamide as preventative treatment for cluster headache: An open, non-randomized case series. *Cephalgia* **30**, 1140–1144 (2010).
69. Schoevers, R. A., Chaves, T. v., Balukova, S. M., Aan Het Rot, M. & Kortekaas, R. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression†. *Br J Psychiatry* **208**, 108–113 (2016).
70. Schwenk, E. S. *et al.* Ketamine for Refractory Chronic Migraine: An Observational Pilot Study and Metabolite Analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology* **61**, 1421–1429 (2021).
71. Patel, S. *et al.* Low-dose ketamine as an adjuvant for pain control in a cancer patient: a case report. *Ann Palliat Med* **10**, 8328–8333 (2021).
72. Eetproblemen - Novarum. <https://novarum.nl/eetproblemen/>.
73. Smink, F. R. E., van Hoeken, D. & Hoek, H. W. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* **26**, 543–548 (2013).
74. van Hoeken, D. & Hoek, H. W. Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden. *Curr Opin Psychiatry* **33**, 521–527 (2020).
75. Anorexia nervosa en boulimia nervosa. II. Somatische gevolgen van ondervoeding | NTVG.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/anorexia-nervosa-en-boulimia-nervosa-ii-somatische-gevolgen-van-ondervoeding>.
76. 1. Introductie - Eetstoornissen | GGZ Standaarden.
<https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/eetstoornissen/introductie>.

77. Euser, A. M., Stapert, A. F., Oosterhoff, M., van Balkom, I. D. C. & Figee, M. Systematische review: Transcraniële magnetische stimulatie voor obsessieve-compulsieve stoornis. [Transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder: A systematic review.]. *Tijdschr Psychiatr* **59**, 617–625 (2017).
78. Mitchell, A. J. *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* **12**, 160–174 (2011).
79. Robinson, S., Kissane, D. W., Brooker, J. & Burney, S. A Review of the Construct of Demoralization: History, Definitions, and Future Directions for Palliative Care. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine* **33**, 93–101 (2016).
80. Boston, P., Bruce, A. & Schreiber, R. Existential Suffering in the Palliative Care Setting: An Integrated Literature Review. *J Pain Symptom Manage* **41**, 604–618 (2011).
81. Nierop-van Baalen, C., Grypdonck, M., van Hecke, A. & Verhaeghe, S. Associated factors of hope in cancer patients during treatment: A systematic literature review. *J Adv Nurs* **76**, 1520–1537 (2020).
82. Schimmel, N. *et al.* Psychedelics for the treatment of depression, anxiety, and existential distress in patients with a terminal illness: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* **239**, 15–33 (2022).
83. Renelli, M. *et al.* An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* **25**, 437–444 (2018).
84. Lafrance, A. *et al.* Nourishing the Spirit: Exploratory Research on Ayahuasca Experiences along the Continuum of Recovery from Eating Disorders. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1361559> **49**, 427–435 (2017).
85. Brewerton, T. D. *et al.* MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD. *J Psychiatr Res* **149**, 128–135 (2022).
86. Rodriguez, C. I. *et al.* Can Exposure-Based CBT Extend the Effects of Intravenous Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder? An Open-Label Trial. *J Clin Psychiatry* **77**, 7005 (2016).
87. Bloch, M. H. *et al.* Effects of Ketamine in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **72**, 964–970 (2012).
88. Rodriguez, C. I. *et al.* Randomized Controlled Crossover Trial of Ketamine in Obsessive-Compulsive Disorder: Proof-of-Concept. *Neuropsychopharmacology* **38**, 2475–2483 (2013).
89. Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K. & Delgado, P. L. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* **67**, 1735–1740 (2006).
90. LSD Used As Analgesic. *JAMA* **187**, 33 (1964).
91. Kast, E. LSD and the dying patient. *Chicago Medical School Quarterly* **26**, (1966).
92. Kast, E. Attenuation of anticipation: A therapeutic use of lysergic acid diethylamide. *Psychiatr Q* **41**, 646–657 (1967).
93. Pahnke, W. N., Kurland, A. A., Unger, S., Savage, C. & Grof, S. The Experimental Use of Psychedelic (LSD) Psychotherapy. *JAMA* **212**, 1856–1863 (1970).
94. Pahnke, W. N., Kurland, A. A., Goodman, L. E. & Richards, W. A. LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Curr Psychiatr Ther* **9**, 144–152 (1969).
95. Grof, S., Goodman, L. E., Richards, W. A. & Kurland, A. A. LSD-Assisted Psychotherapy in Patients with Terminal Cancer. *Int Pharmacopsychiatry* **8**, 129–144 (1973).

96. Grob, C. S. *et al.* Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 71–78 (2011).
97. Gasser, P. *et al.* Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *J Nerv Ment Dis* **202**, 513 (2014).
98. 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. *Journal of Psychopharmacology* **29**, 57–68 (2015).
99. Cormier, Z. No link found between psychedelics and psychosis. *Nature* (2015) doi:10.1038/nature.2015.16968.
100. Brennan, W. & Belsler, A. B. Models of Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Contemporary Assessment and an Introduction to EMBARK, a Transdiagnostic, Trans-Drug Model. *Front Psychol* **13**, (2022).
101. Garcia-Romeu, A. & Richards, W. A. Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry* **30**, 291–316 (2018).
102. Knudsen, G. M. Sustained effects of single doses of classical psychedelics in humans. *Neuropsychopharmacology* **2022** 48:1 **48**, 145–150 (2022).
103. Marseille, E., Bertozzi, S. & Kahn, J. G. The economics of psychedelic-assisted therapies: A research agenda. *Front Psychiatry* **13**, (2022).
104. Olson, D. E. The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci* **4**, 563–567 (2021).
105. Hernandez, L. G. *et al.* PMH19 COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ESKETAMINE IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION IN THE UNITED STATES. *Value in Health* **22**, S228–S229 (2019).
106. 1 Recommendations | Esketamine nasal spray for treatment-resistant depression | Guidance | NICE.
107. Marseille, E., Mitchell, J. M. & Kahn, J. G. 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* **17**, 1–12 (2022).
108. Marseille, E., Kahn, J. G., Yazar-Klosinski, B. & Doblin, R. The cost-effectiveness of MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of chronic, treatment-resistant PTSD. *PLoS One* **15**, e0239997 (2020).
109. Yaden, D. B., Yaden, M. E. & Griffiths, R. R. Psychedelics in Psychiatry—Keeping the Renaissance From Going Off the Rails. *JAMA Psychiatry* **78**, 469 (2021).
110. Smith-Apeldoorn, Veraart, Y. ; & Schoevers, E. ; Offlabelbehandeling met ketamine voor therapieresistente depressie. *Tijdschr Psychiatr* **61**, 516–518 (2019).
111. Warning of 'wild west' in depression treatment as UK clinics offer ketamine | Drugs | The Guardian. <https://www.theguardian.com/science/2021/nov/12/growing-number-of-uk-clinics-offer-ketamine-for-depression-say-experts>.
112. Off-label voorschrijven | KNMG. <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven>.
113. Offlabel-gebruik van geneesmiddelen. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/offlabel-gebruik-van-geneesmiddelen>.
114. Leveren op artsenverklaring | Geneesmiddelen | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geneesmiddelen-zonder-handelsvergunning/leveren-op-artsenverklaring>.

115. Oehen, P. & Gasser, P. Using a MDMA- and LSD-Group Therapy Model in Clinical Practice in Switzerland and Highlighting the Treatment of Trauma-Related Disorders. *Front Psychiatry* **13**, 739 (2022).
116. Israel Approves Compassionate Use of MDMA to Treat PTSD - Science & Health - Haaretz.com. <https://www.haaretz.com/science-and-health/2019-02-10/ty-article/.premium/israels-health-ministry-approves-compassionate-use-of-mdma-to-treat-ptsd/0000017f-db4f-d3ff-a7ff-fbfa24a0000>.
117. A Multi-site Expanded Access Program for MDMA-assisted Psychotherapy for Patients With Treatment-resistant PTSD - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04438512>.
118. Doblin, R., Emerson, A., Mithoefer, M. C. A. & Lilienstein, M. P. H. EAMP1 Protocol and Synopsis An Intermediate-size Multi-site Expanded Access Program for MDMA-assisted Psychotherapy for Patients with Treatment-resistant PTSD. (2019).
119. Notice to stakeholders: Considerations regarding the proposed use of psilocybin mushrooms in clinical trials, or as a drug accessed through the Special Access Program (SAP) - Canada.ca. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/notice-considerations-proposed-use-psilocybin-mushrooms-clinical-trials-special-access-program.html>.
120. MDMA and psilocybin | Therapeutic Goods Administration (TGA). <https://www.tga.gov.au/products/unapproved-therapeutic-goods/mdma-and-psilocybin>.
121. Phelps, J. Developing Guidelines and Competencies for the Training of Psychedelic Therapists. *J Humanist Psychol* **57**, 450–487 (2017).
122. Neusspray nog te vaak niet ingezet bij depressie - GZ-psychologie. <https://www.gzpsychologie.nl/neusspray-nog-te-vaak-niet-ingezet-bij-depressie/>.
123. wetten.nl - Regeling - Opiumwet - BWBR0001941. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2023-01-01>.
124. Smith, W. R. & Sisti, D. Ethics and ego dissolution: the case of psilocybin. *J Med Ethics* **47**, 807–814 (2021).
125. Carhart-Harris, R. L. *et al.* LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **232**, 785–794 (2015).
126. Mithoefer, M. C. A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder.
127. Brennan, W., Jackson, M. A., MacLean, K. & Ponterotto, J. G. A Qualitative Exploration of Relational Ethical Challenges and Practices in Psychedelic Healing. *J Humanist Psychol* (2021) doi:10.1177/00221678211045265.
128. Passie, T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Sci Policy Law* **4**, 205032451876744 (2018).
129. Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B. & Bero, L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* **2017**, (2017).
130. Survey Finds Majority of Affected Americans Approve of Psychedelics as an Alternative Treatment to Address Anxiety, Depression and PTSD. <https://www.prnewswire.com/news-releases/survey-finds-majority-of-affected-americans-approve-of-psychedelics-as-an-alternative-treatment-to-address-anxiety-depression-and-ptsd-301462380.html>.
131. Corrigan, K. *et al.* Psychedelic perceptions: mental health service user attitudes to psilocybin therapy. *Ir J Med Sci* **191**, 1385–1397 (2022).
132. Wilkinson, M. D. *et al.* The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Sci Data* **3**, (2016).

133. Sullivan, S. D. *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health* **17**, 5–14 (2014).
134. Butlen-Ducuing, F. *et al.* The therapeutic potential of psychedelics: the European regulatory perspective. *The Lancet* (2023) doi:10.1016/S0140-6736(23)00264-7.
135. ELSI Servicedesk | Elsi Servicedesk. <https://elsi.health-ri.nl/>.
136. Data Driven Health: Connect, Share and Reuse | Health-RI. <https://www.health-ri.nl/>.

Bijlage A Overzicht kennishiaten, uitdagingen en oplossingsrichtingen

	Kennishiaten en aandachtspunten	Oplossingsrichtingen
Klinisch-wetenschappelijk	<ul style="list-style-type: none"> - Methodologische beperkingen van bestaand onderzoek, zoals homogene studiepogmaties en ineffectieve blinding, belemmeren generaliseerbaarheid van onderzoek. Replicatie en poolen van data gebeurt nauwelijks. - Gehanteerde uitkomstmaten variëren en houden onvoldoende rekening met een voor patiënten relevante, herstelgerichte benadering. - Systematisch onderzoek naar diagnose-overstijgende kennisvragen (o.a. welke vorm van (psycho)therapie het beste werkt als uitgangspunt voor TTP; wat het effect is van niet-farmacologische factoren; optimale dosering en behandelduur) vindt niet of nauwelijks plaats. - Bijwerkingen worden inconsistent beschreven en bijgehouden. - Langetermijneffecten van TTP zijn onvoldoende bekend door korte follow-up termijnen, <i>real world evidence</i> is beperkt beschikbaar. - Meer kennis is nodig voor betere indicatiestelling en gepersonaliseerde behandelingen. - 	<ul style="list-style-type: none"> - Een gecoördineerd onderzoeksprogramma met gestandaardiseerde onderzoeksopzet kan generaliseerbare en repliceerbare uitkomsten genereren. - Door gebruik te maken van dezelfde meetinstrumenten en uitkomstmaten (met inachtneming van levenskwaliteit en herstel) en een gedeelde data-infrastructuur kunnen diagnose-overstijgende kennisvragen beantwoord worden. Ook bijwerkingen, langetermijneffectiviteit en RWE kunnen op deze wijze systematisch en consequent in kaart gebracht worden. - Een dergelijk onderzoeksprogramma kan worden opgezet door een landelijke samenwerking van specialistische zorginstellingen en umc's. - Patiëntenorganisaties moeten een belangrijke rol spelen in alle fasen van een onderzoeks- en implementatieprogramma.
Financieel-economisch	<ul style="list-style-type: none"> - Subsidiemogelijkheden voor onderzoek en implementatie van TTP zijn beperkt. - Investerings in onderzoeksinfrastructuur gaan verloren en samenhang tussen onderzoeken en projecten ontbreekt, waardoor overkoepelende onderzoeksvragen niet of nauwelijks kunnen worden beantwoord. - Onderzoek naar kosteneffectiviteit en HTA heeft nog onvoldoende plaatsgevonden. 	<ul style="list-style-type: none"> - Financiële garanties voor een meerjarig onderzoeksprogramma maken het mogelijk onderzoeksprotocollen te standaardiseren, onderzoeksinfrastructuur te behouden en brede, overkoepelende onderzoeksvragen te beantwoorden. - Economische analyses zoals KEA, KBA en BIA, en HTA zijn noodzakelijk voor geïnformeerde afweging over vergoeding van TTP.
Patiënten: tussen hype en hoop	<ul style="list-style-type: none"> - Toegenomen zichtbaarheid, onkritische communicatie en onrealistische verwachtingen over TTP dragen mogelijk bij aan hoger psychedelicegebruik en aanbod van TTP buiten de zorg. 	<ul style="list-style-type: none"> - Bewustzijn onder onderzoekers of behandelaren en een actief mediabeleid kunnen bijdragen aan eerlijke beeldvorming over TTP.

Expanded access	<ul style="list-style-type: none"> - Het aanbieden van <i>off-label</i> behandeling en CUP wordt belemmerd door het ontbreken van opleidingsmogelijkheden en beperkt aanbod van getrainde GGZ professionals; onduidelijkheid over de vergoeding van behandelingen en beperkte beschikbaarheid en GMP-productie van psychedelische middelen. 	<ul style="list-style-type: none"> - Expanded access kan mogelijk gemaakt worden door opleidingsmogelijkheden voor therapeuten te ontwikkelen; capaciteit vrij te maken in ggz-instellingen; onduidelijkheid over vergoeding weg te nemen en samenwerking aan te gaan met producenten.
Opleiding en inrichting zorgstelsel	<ul style="list-style-type: none"> - Erkende opleidingen voor TTP, door beroepsgroepen onderschreven richtlijnen en kwaliteitseisen voor opleidingen bestaan nog niet in Nederland. Mogelijkheden om praktijkervaring op te doen zijn zeer beperkt. - Integratie in de ggz vereist het inrichten of aanpassen van behandelruimtes op de kwaliteitseisen van TTP. - Erkenning van instellingen en professionals die TTP mogen aanbieden vereist heldere regelgeving en bekwaamheidsvoorschriften. 	<ul style="list-style-type: none"> - Om opleiding van zorgprofessionals mogelijk te maken is behoefte aan gedetailleerde beschrijvingen van competenties, ontwikkeling van certificering en trainingsprogramma's, het opzetten van beroepsverenigingen, het formuleren van behandelrichtlijnen en kwaliteitseisen voor TTP en accreditatie van instellingen en behandelaren.
Wet- en regelgeving	<ul style="list-style-type: none"> - Beschikbare regelingen om de ontwikkeling van complexe TTP behandelingen te versnellen worden nog niet toegepast. - Verschillende organisaties zijn verantwoordelijk voor goedkeuring, markttoelating en vergoeding van TTP, wat kan leiden tot onduidelijkheid. - Wettelijke Lijst-1 status maakt onderzoek naar TTP ingewikkelder en kostbaarder. 	<ul style="list-style-type: none"> - Expertisecentra zoals FAST kunnen een rol spelen bij tijdige en gecoördineerde ontwikkeling van TTP. - Standaardisering van het psychotherapeutisch kader kan bijdragen aan registratie van TTP door de EMA en CBG. - Betrokken beroepsgroepen kunnen proactief overleggen met registratie-autoriteiten over beoordelingstrajecten, kwaliteitseisen en eisen rondom monitoring.
Ethische vraagstukken en maatschappelijke acceptatie	<ul style="list-style-type: none"> - TTP gaan gepaard met bijwerkingen op korte- en lange termijn, en roepen ethische vragen op over 'ontologische shock' en <i>informed consent</i>. - Veranderde bewustzijnstoestand, therapeutische aanraking en het risico op grensoverschrijdend gedrag vragen om het opstellen en handhaven van professionele richtlijnen. - Onder verschillende tegenstanders van TTP bestaan zorgen over o.a. politieke en maatschappelijke acceptatie, wetenschappelijke evidentie, en juridische en praktische belemmeringen. 	<ul style="list-style-type: none"> - De nationale ELSI-servicedesk kan een rol spelen bij zorgvuldige inachtneming van ethische en maatschappelijke vraagstukken en de bezwaren van tegenstanders van TTP. - Kwantitatief en kwalitatief onderzoek bij diverse belanghebbenden en critici kan bijdragen aan de (door)ontwikkeling van o.a. richtlijnen en voorlichtingsmateriaal.

ZonMw werkt met kennis
aan een goede gezondheid
voor iedereen

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
info@zonmw.nl
www.zonmw.nl

Met kennis werken aan een goede gezondheid voor iedereen. Daar staat ZonMw voor.

ZonMw programmeert en financiert gezondheidsonderzoek en vernieuwing in zorg, gezondheid en welzijn. Ook stimuleert ZonMw het gebruik van de ontwikkelde kennis en signaleert waar kennis nodig is.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over dit signalement kunt u contact opnemen met Robert Schoevers via e-mail r.a.schoevers@umcg.nl of telefoon (050) 361 20 65.