

# MDMA bij posttraumatische stressstoornis: we zijn er nog niet

De Staatscommissie MDMA adviseert om 'de medische toepassing van MDMA bij posttraumatische stressstoornis (PTSS) zo snel mogelijk in Nederland te ontwikkelen'. Eén dag voordat de Staatscommissie de resultaten rapporteerde, adviseerde een wetenschappelijke commissie aan de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) om MDMA niet te registreren als geneesmiddel in de Verenigde Staten. De meningen over deze therapie zijn kennelijk verdeeld.

Yfke Prins  
y.prins@medischcontact.nl

**M**DMA-ondersteunde therapie is gericht op patiënten met therapieresistente PTSS. Dat zijn er in Nederland ongeveer 400 duizend, van wie volgens schattingen van de Staatscommissie er tien-duizenden therapieresistent zijn. De belangstelling voor de

inzet van psychedelica bij de behandeling van deze patiëntengroep neemt toe.

De medische toepassing van MDMA, de werkzame stof in XTC, bestaat uit een combinatie van MDMA en psychotherapie voor PTSS. MDMA zorgt ervoor dat patiënten een minder hevige angstreactie ervaren als zij tijdens een therapiesessie teruggaan naar een trauma. Daardoor zijn ze ontvankelijker voor trauma-verwerkingstherapie. Metten Somers, psychiater in het UMC Utrecht en coördinator van het Platform Psychedelica in de Psychiatrie bij de Nederlandse vereniging voor Psychiatrie vertelt hoe deze behandeling eruitziet. 'De behandeling bestaat uit drie sessies van zes tot acht uur waarin patiënten MDMA krijgen, in de aanwezigheid van twee speciaal opgeleide therapeuten. Het wordt altijd voorafgegaan door voorbereidende sessies en opgevolgd door integratiesessies, waarbij er samen wordt teruggekeken op de ervaring. In totaal duurt de behandeling vier maanden.' Patiënten krijgen doseringen tussen de 80 en 120 mg MDMA.

## Fase-III-studies

De zes koppige Staatscommissie adviseert op basis van het 'overtuigende wetenschappelijke bewijs' om de medische toepassing van MDMA zo snel mogelijk te ontwikkelen. Ze baseert dit op meerdere fase-III-studies, waarbij patiënten na MDMA-therapie minder symptomen vertoonden dan bij een placebobehandeling. Zo voldeed een groter deel van de patiënten in een fase-III-trial die behandeld werden met MDMA niet meer aan de DSM-criteria voor PTSS: 71,2 procent voor de MDMA-groep versus 46,2 procent in de placebogroep. Daarnaast werd er gekeken naar remissie na twaalf weken. 46,2 procent van de patiënten in de interventiegroep bereikte remissie, tegenover 21,4 procent van de patiënten behandeld met placebo.

## Methodologische beperkingen

Farmaceut Lykos diende vorig jaar een registratieverzoek in bij de FDA op basis van twee fase-III-onderzoeken, een vereiste voor registratie. Een adviescommissie van de FDA heeft de afgelopen week geadviseerd tégen het registreren van MDMA als geneesmiddel, mede vanwege methodologische beperkingen in de onderzoeken. De blinding vormde een struikelblok in de ogen van de commissie. Alhoewel de onderzoeken geblindeerd waren, kon circa 90 procent van de interventiegroep en circa 70 procent van de placebogroep deduceren in welke studiearm ze zaten. Daarnaast had 40 procent van de deelnemers al eerder MDMA gebruikt, wat kan leiden tot selectie-

*Patiënten vertoonden na MDMA-therapie minder symptomen dan bij een placebo-behandeling*

bias. Ook draagt de commissie aan dat er veel vrije invulling mogelijk was in de psychotherapie, waardoor de psychotherapie mogelijk kon variëren tussen de interventiegroep en de placebogroep. De FDA is overigens niet verplicht om het advies van de commissie op te volgen. Het definitieve oordeel volgt nog. Somers is verbaasd over de stelligheid waarmee de

adviescommissie ertegen adviseert. 'De FDA dacht dat de therapie veelbelovend zou zijn en kende het in 2017 de status *'breakthrough therapy designation'* toe. Ook zijn er twee fase-III-studies die een goed resultaat lieten zien en waaruit bleek dat het veilig was.' Tegelijkertijd zijn de kritiekpunten die de commissie aandraagt bekend. 'In die zin is het niet verrassend. De redenen waarom ertegen geadviseerd werd zijn denk ik invoelbaar.'

### Verwarrend voor patiënten

In Nederland geldt strenge wetgeving rondom MDMA. Het middel staat niet geregistreerd als geneesmiddel en staat samen met harddrugs op lijst I van de Opiumwet. Somers licht toe wat nu in de praktijk kan. 'Heel kort door de bocht is het zo dat er nu nog niks mogelijk is voor psychiaters en andere zorgprofessionals. En dat is best verwarrend voor patiënten, omdat er in de media steeds meer berichten komen over deze behandeling. Het idee kan ontstaan dat het al voorhanden is en dat het voorgeschreven kan worden.' Voor onderzoeksdoeleinden kan er wél MDMA voorgeschreven worden. De Staatscommissie adviseert dan ook verder onderzoek, in de vorm van 'naturalistisch onderzoek'. Hierbij is geen sprake van een controlegroep, maar wordt een groep patiënten, die allen de behandelingen krijgen, langere tijd gevolgd. 'Naturalistisch onderzoek is een stap in de goede richting. De randvoorwaarden in Nederland om het onderzoek van de grond te krijgen zijn ook goed', zegt Somers. In het onderzoek moet er ook aandacht zijn voor de langetermijneffecten. 'Mensen moeten langere tijd zonder klachten kunnen blijven. Dat is een belangrijke randvoorwaarde voor het inbedden van MDMA-therapie in ons medisch systeem.'

### Grijs gebied

Een aantal BIG-geregisteerde behandelaren kiest ervoor om de behandeling al aan te bieden, zelfs al bevinden ze zich daardoor in juridisch (zeer) grijs gebied. Een reden hiervoor is de morele druk om therapieresistente patiënten – die volgens het rapport in sommige gevallen zelfs op basis van uitbehandelde PTSS een euthanasieverzoek doen – te helpen. Ook 'eigen lezing van het wetenschappelijk onderzoek' en 'een gebrekkig vertrouwen in een snelle registratie van MDMA-therapie in Nederland' zijn genoemde redenen.

Bij de presentatie van het rapport van de staatscommissie zei demissionair minister Pia Dijkstra dat ZonMw een subsidie van 2,6 miljoen euro gaat verdelen. Een deel van de subsidie is voor het opzetten van een samenwerkingsverband. Het andere gedeelte dient voor onderzoek naar één psychedelicum bij één indicatie. ZonMW stelt het middel en de indicatie later vast.

## Bij MSI-darmkanker eerst immuuntherapie, daarna resectie



**K**ortdurende immuuntherapie blijkt zeer effectief voor patiënten met *deficient mismatch repair*-darmkanker (dMMR) ook wel: microsatteliet-instabiele (MSI) darmkanker. Dit type tumoren wordt gevonden bij 10 tot 15 procent van de patiënten met niet-gemetastaseerde darmkanker. In NEJM publiceren Myriam Chalabi e.a. (Antoni van Leeuwenhoek) de uitkomsten van een fase-II-studie (Niche-2) waaraan 111 patiënten deelnamen. In de maand voorafgaand aan hun operatie kregen patiënten twee kuren immuun-

therapie met nivolumab en ipilimumab. Bij 95 procent van de patiënten waren er nog maar 10 procent of minder van de kankercellen aanwezig op het moment van de operatie en bij 68 procent waren er geen levende kankercellen meer te vinden. Bovendien keerde bij geen van de patiënten de kanker terug in de ruim twee jaar dat ze na de ingreep zijn gevolgd. In een commentaar bij de studie merkt Andrea Cercek, verbonden aan het Memorial Sloan Kettering Cancer Center in

### Bij 68 procent waren er geen levende kankercellen meer te vinden

New York, op dat resectie van dit type tumoren in de meeste gevallen op zich al curatief is, mits het gaat om stadium-II-dMMR-darmkanker en dat adjuvante therapie voornamelijk van toepassing is als het gaat om stadium III van de ziekte. Maar stadiëring van dMMR-darmkanker is volgens haar 'bijzonder uitdagend'; beide stadia zijn niet gemakkelijk te onderscheiden. En dat zou impliceren dat een deel van de patiënten met dMMR-darmkanker behalve een chirurgische ingreep geen verdere behandeling nodig zou hebben, terwijl ze die wel krijgen. Volgens Cercek kan alleen een goed opgezette gerandomiseerde studie wat dat betreft meer duidelijkheid verschaffen. Niettemin feliciteert ze de onderzoekers met de bereikte resultaten, die op een recent congres juichend werden ontvangen. Onderzoeker Chalabi stelt in een toelichting voor de pers dat eind 2024 de patiënten in de trial drie jaar zijn gevolgd. 'Als dan het grootste deel van hen nog steeds ziektevrij is kan de nieuwe therapie als standaardbehandeling overwogen worden.'

## Impact reumatische hartziekte groot in arme landen

**R**eumatische hartziekte is volgens de WHO de meestvoorkomende hartziekte bij mensen jonger dan 25 jaar. De ziekte eist jaarlijks meer dan 288 duizend levens – voor het overgrote deel in lage- of middeninkomenslanden. In JAMA publiceren Ganesan Karthikeyan e.a een prospectieve, observationele studie naar het ziekteverloop onder 13.696 patiënten uit 24 lage- en middeninkomenslanden.

De cijfers zijn schokkend: bijna 15 procent van de patiënten stierf na drie jaar, voornamelijk als gevolg van hartfalen of een plotselinge hartdood. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 43 jaar in de middeninkomenslanden, en nog tien jaar jonger in de lage-inkomenslanden. Bijna driekwart van de patiënten was vrouw. De ziekte is het gevolg van schade aan de hartkleppen veroorzaakt door een of meer episodische reumatische koorts, een auto-immuunontstekingsreactie op een keelinfectie met streptokokken van groep A. Reumatische hartziekten kunnen worden voorkomen door streptokokkeninfecties te voorkomen of door ze te behandelen met antibiotica als ze zich toch voordoen. Eerst en vooral is het dus noodzakelijk zieke individuen snel te identificeren om zo progressie van de ziekte met tijdige antibioticaprofylaxe te voorkomen. Vaak zijn die antibiotica er ook wel, maar melden zieke mensen in sociaaleconomisch gedepriveerde omstandigheden zich domweg te laat bij de dokter.

Dat in het JAMA-onderzoek corrigerende klepchirurgie of valvuloplastiek leidde tot een verminderd risico op overlijden, zal niet verrassen. Punt is echter dat slechts ongeveer 5 procent van de symptomatische patiënten binnen drie jaar een klepoperatie onderging. Geen wonder, aldus commentatoren Kumar Narayanan en Eloi Marijon, dat de mortaliteit zo hoog is. Ze wijzen daarbij ook op de vrij hoge sterftecijfers dertig dagen na opname voor hartfalen en klepchirurgie. Die zijn zo veelzeggend, omdat ze laten zien dat behandeling van deze patiënten vaak te laat wordt gestart en dat de follow-up 'suboptimaal' is.

Beide commentatoren vinden ook dat de sociale en economische ongelijkheden die reumatische hartziekten in de hand werken, niet alleen verholpen kunnen worden met adequate en betaalbare zorg, ook sociaaleconomische maatregelen die de toegang tot zorg vergroten zijn nodig. Bovendien: klepvervanging op jonge leeftijd kan in zekere zin tot een ziekte op zichzelf leiden, zo waarschuwen ze. Deze patiënten moeten immers levenslang warfarine slikken, lopen risico op bloedingen en trombose en moeten dus regelmatig gezien worden. Vooral vrouwen in de vruchtbare leeftijd lopen risico's: zwangerschap met een mechanische klep kan resulteren in zowel maternale als foetale morbiditeit.

Narayanan en Marijon prijzen het onderzoek van Karthikeya e.a. Het brengt volgens hen de tragiek van reumatische hartziekten in ontwikkelingslanden scherp in beeld. Terecht is er veel aandacht voor tuberculose en hiv, voegen ze daaraan toe, maar 'de wereldgemeenschap kan het zich niet langer veroorloven deze infectie met verwoestende cardiale gevolgen te verwaarlozen'.

## Overgangsklachten beïnvloeden werkniveau van vrouwen

**D**at ernstige overgangsklachten maken dat vrouwen hun werk vaak niet meer op hetzelfde niveau kunnen uitvoeren, is een kwestie die in de praktijk van alledag eigenlijk best bekend is. Maar tegelijkertijd rust er nog steeds een taboe op, zo blijkt uit het proefschrift van gynaecoloog Marije Geukes. Geukes onderzocht daarin het verband tussen klachten van de overgang en dit 'werkvermogen'. Ze promoveerde 13 juni aan de VU. In een getal uitgedrukt: vrouwen met ernstige overgangsklachten hadden in haar onderzoek 8,4 maal zoveel kans op een lager werkvermogen dan vrouwen met milde klachten.

In een van haar onderzoeken laat Geukes zien dat onder vrouwen die in een ziekenhuis en in een thuiszorgorganisatie werkzaam waren overgangsklachten maar liefst een derde van de variatie in het werkvermogen konden voorspellen. Ander onderzoek van haar wees uit dat bij ruim driekwart van de vrouwen ernstige overgangsklachten niet alleen een negatieve invloed hadden op hun werkprestaties, maar ook het risico op langdurig ziekteverzuim verhoogden.

Geen wonder dus dat het succesvol verlichten van overgangsklachten, vooral die van depressieve aard, gepaard ging met een verbetering van het werkvermogen. Ofschoon de meeste bedrijfsartsen er wel degelijk van overtuigd zijn dat er een verband bestaat tussen overgangsklachten en verminderde werkproductiviteit of ziekteverzuim, worden zulke klachten nauwelijks geregistreerd als hoofd- of nevenoorzaak van verzuim. Mogelijk speelt daarbij een rol dat veel bedrijfsartsen menen dat vrouwen met ernstige overgangsklachten niet ziek zijn, maar klachten ervaren van een normaal fysiologisch verouderingsproces. Ze vinden het bovendien lastig om de relatie tussen overgangsklachten en werk goed te beoordelen, vanwege onvoldoende kennis om overgangsklachten uit te vragen, laat staan om behandeladviezen te bespreken. Er is dan ook duidelijk behoefte aan een nationale richtlijn.



→ Bronvermeldingen bij de wetenschapsberichten  
[medischcontact.nl/wetenschap](https://medischcontact.nl/wetenschap).