

MDMA-assistert psykoterapi

## Ingen revolusjon ennå

Joar Øveraas Halvorsen

førsteamanuensis og psykologspesialist

Harald Bækkelund

forsker II, psykologspesialist, Nasjonalt kunnskapssenter om vold og traumatisk stress og Modum Bad

Dagens kunnskap gir ikke grunnlag for å påstå at MDMA-assistert psykoterapi for PTSD har vesentlig bedre effekt enn eksisterende psykologisk behandling. Til det er dataene for sparsomme.

Eksisterende psykologiske behandlingstilnærminger for PTSD har moderat til god effekt (American Psychological Association, 2017; Cusack et al., 2016; Lewis et al., 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2018; Watts et al., 2013), men det er fremdeles mange pasienter som enten kun responderer delvis eller ikke responderer i det hele tatt. Det er et stort behov for å identifisere tiltak som kan hjelpe pasienter som har begrenset utbytte av eksisterende behandlingstilnærminger. MDMA-assistert psykoterapi er en slik potensiell tilnærming. Den får mye faglig og populærvitenskapelig oppmerksomhet, og er blitt beskrevet med superlativer som «revolusjonerende» (Blomkvist, 2020b), et «paradigmeskifte» (Blomkvist, 2020a; Lunde, 2021) og «en kur» (Skogstrøm, 2017). Hvis vi skal påstå at MDMA-assistert behandling vil revolusjonere behandlingen av PTSD, må vi dokumentere at MDMA-assistert behandling enten (1) virker vesentlig bedre enn eksisterende kunnskapsbaserte behandlingstilnærminger eller (2) gir god effekt for pasienter som ikke responderer på eksisterende kunnskapsbaserte behandlingstilnærminger.

## Bedre enn eksisterende behandling?

Det er så langt gjennomført og publisert seks små fase 2 randomiserte kontrollerte studier (RCT) og en fase 3 RCT av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD.

### *Ingen studier sammenligner MDMA-assistert psykoterapi med eksisterende kunnskapsbasert behandling*

Det finnes allerede nesten like mange metaanalyser av fase 2-studiene som det er primærstudier (Amoroso & Workman, 2016; Bahji et al., 2020; Goksøyr et al., 2019; Illingworth et al., in press; Mithoefer et al., 2019). Effektstørrelsene i meta-analysene varierer. Den eneste meta-analysen som inkluderte data fra alle seks fase 2-studiene fant en effektforskjell mellom MDMA-assistert psykoterapi og placebo-assistert psykoterapi på  $d = 0.80$  (Mithoefer et al., 2019). I fase 3 RCT-en fant man en effektforskjell mellom MDMA-assistert psykoterapi og placebo-assistert psykoterapi på  $d = 0.91$  (Mitchell et al., 2021).

Effektstørrelsene må tolkes i lys av åpenbare og betydelige begrensninger ved studiene, for eksempel at utvalgene er små og selvselekterte. Trolig består utvalgene av personer som er spesielt motivert for MDMA-assistert psykoterapi, noe som er særlig problematisk fordi det har vist seg å være vanskelig å blinde pasienter og terapeuter for hvilken behandling pasientene har mottatt. I fase

3 RCT-en gjettest eksempelvis over 90 % av pasientene rett på hvilken behandlingbetingelse de var randomisert til (Mitchell et al., 2021). Resultatene fra disse studiene kan derfor være betydelig påvirket av for eksempel forventningseffekter (Muthukumaraswamy et al., 2021).

Ingen studier sammenligner MDMA-assistert psykoterapi med eksisterende kunnskapsbasert behandling. Det betyr at man må sammenligne effekten av MDMA-assistert psykoterapi med kunnskapsbasert behandling av PTSD *på tvers* av studier. Dette kan være vanskelig på grunn av metodiske ulikheter, som forskjeller i metodisk kvalitet, utvalg eller kontrollgrupper. Hvis vi ser bort fra dette, tyder foreliggende forskning foreløpig på at MDMA-assistert psykoterapi har tilsvarende eller dårligere effekt enn eksisterende psykologiske behandlingstilnæringer for PTSD (Halvorsen et al., accepted for publication).

For å vurdere nytten av MDMA-assistert psykoterapi må vi også ta høyde for omfanget av behandlingstimer som tilbys i de kliniske studiene (Halvorsen et al., accepted for publication). Behandlingen i fase 2-studiene har bestått av tre 90-minutters forberedelsessesjoner, to til tre åttetimerssesjoner hvor pasienten får MDMA-assistert psykoterapi og tre til fire 90-minutters konsultasjoner etter hver sesjon med MDMA-assistert psykoterapi (Mithoefer et al., 2019). Til sammen utgjør dette fra 20 til 31 konsultasjoner à 90 minutter (tilsvarende 30–46,5 klokketimer). I fase 3-studien (Mitchell et al., 2021) var den psykotapeutiske behandlingen pasientene mottok tilsvarende 28 konsultasjoner à 90 minutter (tilsvarende 42 klokketimer). I tillegg benyttes alltid to terapeuter, i det minste i de sesjonene det administreres MDMA, slik at den faktiske ressursbruken ved MDMA-assistert psykoterapi altså er enda høyere enn dette. Til sammenligning har eksisterende kunnskapsbaserte psykologiske behandlingstilnæringer for PTSD ofte en ramme på 8–16 konsultasjoner på mellom 60 til 90 minutter (American Psychological Association, 2017). Ressursbruken ved MDMA-assistert psykoterapi er altså klart større enn ved eksisterende kunnskapsbasert behandling.

## For pasienter som ikke har nytte av eksisterende behandling?

Ressursbruken ved MDMA-assistert psykoterapi kan rettferdiggjøres hvis behandlingen hjelper pasienter som ikke har utbytte av eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling. Dette er også et argument som ofte fremsettes: MDMA-assistert psykoterapi hjelper pasienter som har høy grad av kronisk PTSD, komorbiditet og er «behandlingsresistente» (Karwowski, 2020; Pedersen, 2021).

Pasientene som har blitt inkludert i de seks fase 2-studiene, rapporterer å ha hatt PTSD gjennomsnittlig i cirka 18 år (Mithoefer et al., 2019), mens pasientene inkludert i fase 3-studien oppgav å ha hatt PTSD gjennomsnittlig i cirka 14 år (Mitchell et al., 2021). Det finnes etter hvert flere studier som viser at eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling har god effekt i behandling av PTSD hos pasienter med barndomstraumer, krigsveteraner og asylsøkere/flyktninger. Dette er pasientgrupper som kjennetegnes av kronisk og langvarig PTSD. Eksempelvis finnes det studier som viser effekt av eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling hos pasienter som har hatt PTSD gjennomsnittlig i omtrent 15 år (Oprel et al., 2021) og 23 år (Schnurr et al., 2007). Pasientene i studiene på MDMA-assistert psykoterapi kjennetegnes altså nødvendigvis ikke av mer langvarig eller kronisk PTSD enn pasienter inkludert i kliniske studier på eksisterende kunnskapsbaserte behandlingstilnæringer.

## *Ressursbruken ved MDMA-assistert psykoterapi er altså klart større enn ved eksisterende kunnskapsbasert behandling*

Et annet argument som fremsettes, er at studier på MDMA-assistert psykoterapi, i motsetning til andre kliniske behandlingsstudier på PTSD, inkluderer pasienter med høy grad av komorbiditet. Det stemmer ikke at pasienter med komorbiditet blir ekskludert fra de fleste behandlingsstudier på PTSD (Ronconi et al., 2014). De vanligste eksklusjonskriteriene i kliniske behandlingsstudier på eksisterende kunnskapsbaserte behandlingsmetoder er *pågående/aktiv* psykose, substansavhengighet, bipolar lidelse og suicidal intensjon (Lewis et al., 2020; Ronconi et al., 2014). Eksklusjonskriteriene i studiene på MDMA-assistert psykoterapi er nærmest helt identiske og faktisk noe strengere (Mitchell et al., 2021; Mithoefer et al., 2019). Et illustrerende eksempel på hvordan effekten av MDMA-assistert psykoterapi overselges/overdrives, er når Mitchell og kollegaer (2021) gjør et poeng av at pasienter med dissosiasjon ikke hadde dårligere behandlingsutfall av MDMA-assistert psykoterapi, mens de fremsetter at dissosiasjon vanligvis er forbundet med dårligere behandlingseffekt av eksisterende kunnskapsbaserte psykologiske behandlingsmetoder for PTSD, til tross for at en nylig metaanalyse ikke fant noe evidens for den antakelsen (Hoeboer et al., 2020). Som påpekt av både APA (2017) og NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2018) har vi foreløpig for lite forskningsbasert kunnskap til å påstå at spesifikke faktorer, som type traumatiske livsopplevelser, komorbiditet og så videre, er forbundet med dårligere eller bedre utfall av eksisterende kunnskapsbaserte behandlingsmetoder.

Et annet mye brukt argument er at pasientene som har blitt inkludert i de kliniske studiene på MDMA-assistert psykoterapi, er «behandlingsresistente». Det finnes ingen konsensusbasert definisjon av behandlingsresistent PTSD. Behandlingsresistent depresjon defineres ofte som at pasienten ikke har respondert på eller hatt utbytte av minst to til tre ulike evidensbaserte behandlingsmetoder for depresjon. I samsvar med dette er en foreslått definisjon på behandlingsresistent PTSD at pasienten ikke har respondert på to til tre evidensbaserte behandlingsmetoder av adekvat dose og kvalitet, hvor minst *ett* av behandlingsforløpene har vært et fullt behandlingsforløp med traumefokusert behandling (Sippel et al., 2018). I de seks fase 2-studiene på MDMA-assistert behandling ble imidlertid behandlingsresistens definert som at pasienten ikke hadde respondert eller hatt utbytte av minst ett behandlingsforløp med psykofarmaka eller psykoterapi, og at pasienten tilfredstilte kriteriene til PTSD ved screening før inklusjon i studiene (Mithoefer et al., 2019). Man tok altså ikke høyde for at pasientene kunne ha hatt helt eller delvis utbytte av tidligere behandling, men opplevd tilbakefall av PTSD. Man vurderte heller ikke *mengden* eller *kvaliteten* på den behandlingen pasientene tidligere hadde blitt tilbudt.

Kun et *mindretall* av pasientene som har deltatt i studiene på MDMA-assistert behandling, oppgir å ha fått traumefokusert kunnskapsbasert behandling for PTSD. I fase 2-studiene er det kun henholdsvis 31 % og 8 % som oppgir å ha blitt tilbudt EMDR eller forlenget eksponeringsterapi, mens 4 % har fått kognitiv prosesseringsterapi eller interpersonlig terapi (Mithoefer et al., 2019). I fase 3-studien oppgir 33 % av pasientene å ha forsøkt EMDR, mens 1,1 % har fått forlenget eksponeringsterapi (Mitchell et al., 2021). I både fase 2-studiene og i fase 3-studien rapporteres det at en god del pasienter har mottatt kognitiv atferdsterapi (hhv. 65 % og 38 %), men det fremgår ikke om dette var traumefokusert kognitiv atferdsterapi. Hovedvekten av pasientene i studiene har imidlertid enten forsøkt psykofarmakologisk behandling eller annen psykoterapi.

### ... når det gjelder MDMA-assistert psykoterapi for PTSD, trenger vi mindre hybris og hype, og mer data

Når bare et mindretall av pasientene som inngår i de kliniske studiene på MDMA-assistert psykoterapi, har mottatt traume-fokusert kunnskapsbasert behandling for PTSD, er det høyst usikkert om de kan sies å ha vært «behandlingsresistente». Denne usikkerheten styrkes ytterligere av at det ikke fremkommer noen informasjon om verken *omfanget/mengden* eller *kvaliteten* på den behandlingen pasientene har fått tidligere.

Foreliggende forskning gir faktisk ikke grunnlag for å påstå at MDMA-assistert psykoterapi for PTSD har vesentlig bedre effekt enn allerede eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling, eller at den hjelper pasienter som ikke har utbytte av eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling for PTSD. Hittil er det derfor lite som tyder på at MDMA-assistert psykoterapi representerer et paradigmeskifte eller vil revolusjonere behandlingen av PTSD. Det er ingen tvil om at vi har et forbedringspotensial i behandlingen av PTSD, og vi håper at vi vil kunne finne behandlingstilnærminger med vesentlig bedre effekt for alle pasienter eller subgrupper av pasienter med PTSD. Men når det gjelder MDMA-assistert psykoterapi for PTSD, trenger vi mindre hybris og hype, og mer data.

## Referanser

- American Psychological Association. (2017). *Clinical practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults*. (1 ed.). APA. <https://www.apa.org/ptsd-guideline>
- Amoroso, T., & Workman, M. (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595–600. <https://doi.org/10.1177/0269881116642542>
- Bahji, A., Forsyth, A., Groll, D., & Hawken, E. R. (2020). Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 96, 109735. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109735>
- Blomkvist, A. W. (2020a, 4. desember). Medisinsk rus? *Dagbladet*. <https://www.dagbladet.no/meninger/medisinsk-rus/73132285>
- Blomkvist, A. W. (2020b). *Ulovlig medisin: Rusmidler på resept*. Frisk Forlag