

MDMA-assistert psykoterapi for PTSD: Mellom hype og håp

Joar Øveraas Halvorsen
førsteamanuensis og psykologspesialist

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

Vi ser frem til nye studier som kan avdekke hvorvidt MDMA-assistert behandling kan bidra til bedre behandling for mennesker med PTSD.

I desember-utgaven av Psykologtidsskriftet kommer Ivar Goksøyr og Ramtin Daghighi med tilsvaret til vårt debattinnlegg «Ingen revolusjon ennå». Vi er helt enige med Goksøyr i at vi skal ønske velkommen nye, potensielt effektive behandlingstilnærminger, og Daghighi i at vi ikke skal stille andre krav til MDMA-assistert psykoterapi enn til andre behandlingstilnærminger.

Vi vil imidlertid understreke at vi står ved vårt budskap om at hypen forbundet med MDMA-assistert psykoterapi i liten grad samsvarer med de dataene vi har tilgjengelig om MDMA-assistert psykoterapi for PTSD per i dag. Vi trenger både mer og bedre data før man med rette kan påstå at MDMA-assistert psykoterapi vil «revolusjonere» eller representere «et paradigmeskifte» eller «en kur» i behandlingen av PTSD.

Vi mener vårt debattinnlegg står seg godt til tross for innvendingene fra Goksøyr og Daghighi. Vi ønsker imidlertid å utdype noen poenger for leserne av Psykologtidsskriftet, slik at de selv kan gjøre seg opp en mening om hypen rundt MDMA-assistert psykoterapi for PTSD står seg.

Komparativ effekt

I debattinnlegget påpekte vi at det ikke foreligger noen kliniske studier som undersøker den komparative effekten av MDMA-assistert psykoterapi med eksisterende kunnskapsbasert behandling. Daghighi beskylder oss for å unnlate «å rapportere hovedfunnene ved en solid statistisk metaanalyse», med henvisning til Amoroso og Workman (2016). Amoroso og Workman sammenligner effektstørrelsen fra en tidligere meta-analyse av effekten av forlenget eksponeringsterapi ($k=13$, $N=675$; Powers mfl., 2010) med kun to fase II-studier av MDMA-assistert psykoterapi med totalt 37 pasienter. Amoroso og Workman rapporterer en effektstørrelse på $g=1.17$ (95 % CI 0.38–1.90), og sammenligner så denne med effektstørrelsen funnet av Powers mfl. (2010) på $g=1.08$ (95 % CI 0.69–1.46). Etter vår vurdering er det lite i sammenligningen av effektstørrelsene som tyder på at MDMA-assistert psykoterapi vil representere et paradigmeskifte eller revolusjonere behandlingen av PTSD.

Vi mener vårt debatt-innlegg står seg godt til tross for innvendingene fra Goksøyr og Daghighi

Metaanalysen vi velger å basere oss på i vårt brev, er Mithoefer mfl. (2019), som samlet data fra samtlige av de seks fase II-studiene ($N=105$) som var gjennomført på det tidspunktet. Den kontrollerte effektstørrelsen Mithoefer mfl. fant, var en god del lavere ($d=0.80$) enn effektstørrelsen rapportert

av Amoroso og Workman. Vi mener at metaanalysen til Mithoefer mfl. holder en høyere metodisk standard enn Amoroso og Workman, og dermed mest sannsynlig gir et bedre bilde av den reelle effektstørrelsen for MDMA-assistert psykoterapi for PTSD. Dette var også bakgrunnen for at vi vektla resultatene fra Mithoefer mfl. i vårt innlegg. Resultatene fra den første fase III studien av MDMA-assistert psykoterapi (Mitchell mfl., 2021; $d=0.91$ (95 % CI 0.44–1.37)) er også mer i samsvar med metaanalysen til Mithoefer mfl. enn Amoroso og Workman.

Vi står derfor ved vår opprinnelige påstand om at når man sammenligner både kontinuerlige og dikotome effektstørrelser på tvers av studier, så synes MDMA-assistert psykoterapi for PTSD – gitt foreliggende data – å ha tilsvarende eller dårligere effekt enn eksisterende psykologiske behandlingstilnærminger (Halvorsen mfl., 2021). For å avklare komparativ effekt er det et presserende behov for metodisk adekvate og pragmatiske randomiserte kontrollerte kliniske studier som direkte sammenligner MDMA-assistert psykoterapi med eksisterende kunnskapsbaserte psykologiske behandlingsmetoder (Halvorsen mfl., 2021).

Frafallsrater

Både Goksøyr og Daghighi argumenterer at MDMA-assistert psykoterapi har lavere frafallsrater enn eksisterende kunnskapsbasert psykologisk behandling. I den siste metaanalysen av frafallsrater i behandling av PTSD fant man at traumefokusert psykologisk behandling er forbundet med noe høyere frafallsrater enn annen psykologisk behandling for PTSD (18 % vs. 14 %) (Lewis mfl., 2020). Til sammenligning er frafallsraten fra psykoterapi generelt 19,7 % (Swift & Greenberg, 2012), mens frafallsraten fra eksempelvis psykoterapi for depresjon er 17,5 % (Cooper & Conklin, 2015), og interpersonlig terapi har en overordnet frafallsrate på 20,6 % (Linardon mfl., 2019). Det er altså ikke slik at traumefokusert psykologisk behandling er forbundet med en betydelig høyere frafallsrate enn andre psykologiske behandlingsmetoder. Når traumefokusert behandling blir gitt i mer intensivt format, i stedet for ukentlige timer, synker frafallsraten til rundt 5 % (Sciarrino mfl., 2020), lavere enn frafallet rapportert i de kliniske studiene på MDMA-assistert psykoterapi (8 % som oppgitt av Goksøyr i hans debattsvår). Dette tyder på at frafall ofte handler mer om praktisk tilrettelegging og behandlingsintensitet enn behandlingens innhold, også i MDMA-behandling.

Som påpekt av Bisson og Olf (2021) bør vi være varsomme med å sette likhetstegn mellom frafall og i hvilken grad en behandling er tolererbar, med mindre man eksplisitt har undersøkt årsakene til frafall. Blant pasienter i to randomiserte kontrollerte studier fant man eksempelvis at mellom 36 % til 56 % av pasientene som falt fra behandling, opplevde klinisk betydningsfull bedring (Szafranski mfl., 2017).

Avsluttende kommentarer

Vi er helt enig med Goksøyr i at vi i påvente av flere og bedre kliniske studier av MDMA-assistert psykoterapi for PTSD «får (...) øve oss på å ikke vite», men mener at denne øvelsen er vel så relevant for dem som påstår at denne behandlingsformen vil «revolusjonere» og representere et «paradigmeskifte» i behandling av PTSD. Og mens vi øver oss på å ikke vite, bør vi være varsomme med å beskrive effekten av MDMA-assistert behandling for PTSD på en måte som det ikke er faglig grunnlag for. Goksøyrs sitering av Bessel van der Kolk, om at MDMA-assistert psykoterapi må sees på «som en behandling av 'selvet'», oppfatter vi som nettopp den typen hype og uvitenskapelig budskap man bør være varsom med. Så vidt vi er kjent med, er ikke endring av «selvet» målt i noen av studiene.

Eksisterende behandlingsmetoder for PTSD har dokumentert gode langtidseffekter (van Dis mfl., 2020), effekt på livskvalitet (Fortin mfl., 2021), emosjonsregulering og interpersonlige vansker (Oprel mfl., 2021) og endring i epigenetiske markører (Vinkers mfl., 2021), uten at det har medført påstander om at metodene behandler «selvet».

Avslutningsvis vil vi si oss enige med Goksøyr og Daghighi i at vi må være åpne for nye behandlingsmetoder, og vi ser frem til nye studier som kan avdekke hvorvidt MDMA-assistert behandling kan bidra til bedre behandling for mennesker med PTSD. Vi håper samtidig at nysgjerrigheten og engasjementet for MDMA-assistert psykoterapi for PTSD ikke nødvendigvis må føre til en grunnløs hype som potensielt bidrar til urealistisk håp og frarøver pasienter muligheten til å ta informerte valg. Ikke minst, som påpekt av Aday og kollegaer (2021), vil «den betydelige hypen fra positiv mediedekning om det kliniske potensialet av psykedelika kunne påvirke forskningsdeltakernes forventninger om behandlingseffekt» (vår oversettelse; s. 2), som kan medføre at det blir vanskeligere å tolke resultatene fra kliniske studier på denne behandlingsformen.

Referanser

- Aday, J., Heifets, B. D., Pratscher, S. D., Bradley, E., Rosen, R. & Woolley, J. (2021). Great Expectations: Recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. <https://doi.org/10.31234/osf.io/nrb3t>
- 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>
- Bisson, J. I. & Olf, M. (2021). Prevention and treatment of PTSD: the current evidence base. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1824381. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1824381>
- Cooper, A. A. & Conklin, L. R. (2015). Dropout from individual psychotherapy for major depression: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Psychology Review*, 40, 57–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.05.001>
- Fortin, M., Fortin, C., Savard-Kelly, P., Guay, S. & El-Baalbaki, G. (2021). The effects of psychotherapies for posttraumatic stress disorder on quality of life in the civilian population: A meta-analysis of RCTs. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*.
- Halvorsen, J. Ø., Naudet, F. & Cristea, I. A. (2021). Challenges with benchmarking of MDMA-assisted psychotherapy. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01525-0>
- Lewis, C., Roberts, N. P., Gibson, S. & Bisson, J. I. (2020). Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1709709. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1709709>
- Linardon, J., Fitzsimmons-Craft, E. E., Brennan, L., Barillaro, M. & Wilfley, D. E. (2019). Dropout from interpersonal psychotherapy for mental health disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychotherapy Research*, 29(7), 870–881. <https://doi.org/10.1080/10503307.2018.1497215>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., O'Alora G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., Amiaz, R., Worthy, R., Shannon, S., Woolley, J. D., Marta, C., Gelfand, Y., Hapke, E., Amar, S., Wallach, Y., Brown, R., Hamilton, S., Wang, J. B., Coker, A., Matthews, R., de Boer, A., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A. & Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

- Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A. & Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, 236(9), 2735–2745. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5>
- Oprel, D. A. C., Hoeboer, C. M., Schoorl, M., Kleine, R. A. d., Cloitre, M., Wigard, I. G., van Minnen, A. & van der Does, W. (2021). Effect of Prolonged Exposure, intensified Prolonged Exposure and STAIR+Prolonged Exposure in patients with PTSD related to childhood abuse: a randomized controlled trial. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1851511. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1851511>
- Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J. & Foa, E. B. (2010). A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review*, 30(6), 635–641. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.04.007>
- Sciarrino, N. A., Warnecke, A. J. & Teng, E. J. (2020). A Systematic Review of Intensive Empirically Supported Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 33(4), 443–454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jts.22556>
- Swift, J. K. & Greenberg, R. P. (2012). Premature discontinuation in adult psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 80(4), 547–559. <https://doi.org/10.1037/a0028226>
- Szafranski, D. D., Smith, B. N., Gros, D. F. & Resick, P. A. (2017). High rates of PTSD treatment dropout: A possible red herring? *Journal of Anxiety Disorders*, 47, 91–98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.01.002>
- van Dis, E. A. M., van Veen, S. C., Hagenars, M. A., Batelaan, N. M., Bockting, C. L. H., van den Heuvel, R. M., Cuijpers, P. & Engelhard, I. M. (2020). Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 77(3), 265–273. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3986>
- Vinkers, C. H., Geuze, E., van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Schür, R. R., Nispeling, D. M., Smith, A. K., Nievergelt, C. M., Uddin, M., Rutten, B. P. F., Vermetten, E. & Boks, M. P. (2021). Successful treatment of post-traumatic stress disorder reverses DNA methylation marks. *Molecular Psychiatry*, 26(4), 1264–1271. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0549-3>