



LUNDS
UNIVERSITET

Institutionen för psykologi
Psykologprogrammet

MDMA-assisterad psykoterapi för PTSD

Teddy Winroth & Stefan Eriksson

Psykoterapeutexamensuppsats. 2021

Handledare: Anders Tingström
Examinator: Per Johnsson

Abstract

There are widespread rumors that the substance MDMA (metylendioximetamphetamine) has therapeutic properties. Some researchers are speculating that MDMA could be used as an aid in psychotherapy, especially for patients suffering from trauma and/or PTSD (posttraumatic stress disorder). Since 2008, a few RCT (randomized controlled trials) studies on the matter have been published. The researchers themselves claimed the preliminary results were very interesting and promising, and the FDA (Food and Drug Administration) has called this method “a break through therapy”. This study is a systematic literature review to explore what the scientific community has discovered regarding the clinical value of MDMA. This study found seven RCT-studies of various sizes. The first study was shut down prematurely because of political reasons, hence that study had statistically weak results. The other six studies were completed and all had very similar results. The studies claimed that the method had very few negative effects and low rates of attrition. Also, the method had good effects for treating treatment resistant PTSD. However, the studies are flawed, mainly because of small populations and the use of active placebo.

Keywords: psychotherapy, PTSD, MDMA, psychedelics, randomized controlled tests, MAPS.

Sammanfattning

Det har en tid cirkulerat rykten att preparatet MDMA (metylendioximetamfetamin) skulle ha terapeutiska egenskaper. Vissa forskare har spekulerat i att MDMA är ett preparat som skulle kunna underlätta psykoterapi, inte minst för människor som lider av trauma och/eller PTSD (posttraumatiskt stressyndrom). Sedan år 2008 har ett fåtal RCT-studier kring saken publicerats. Forskarna själva hävdade att de preliminära resultaten var mycket intressanta och lovande, och den amerikanska motsvarigheten till läkemedelsverket (FDA, the Food and Drug Administration) har kallat denna metod för en ”genombrottsterapi”. Detta arbete är en systematisk litteraturoversikt över var forskningen står idag rörande det kliniska värdet av MDMA. Författarna hittade totalt sju RCT-studier av varierande storlek som var relevanta. Den äldsta av studierna stängdes ner i förtid av politiska skäl, och det är därför svårt att dra några slutsatser från den. De resterande sex studierna fullföljdes dock och uppvisade alla tämligen identiska resultat. Studierna hävdade att metoden har få biverkningar och att få deltagare valde att avbryta behandlingen. Metoden uppvisade även goda behandlingsresultat för behandlingsresistent PTSD. Studierna är emellertid behäftade med olika problem så som små behandlingsgrupper och nyttjandet av aktiv placebo.

Nyckelord: psykoterapi, PTSD, MDMA, psykedelia, randomiserade kontrollstudier

Tack!

Ett tack till vår handledare Anders Tingström. Även ett stort tack till Gisela Priebe, Martin Bergström och Cecilia Kjellgren som gett en av författarna möjligheter att träna på hur man gör systematiska översiktsstudier.

Innehållsförteckning

MDMA-assisterad psykoterapi för PTSD	1
Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)	1
CAPS-5	2
Metylendioximetamfetamin (MDMA)	2
Multi Disciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)	3
Underjordisk forskning och MDMA-assisterad psykoterapi	3
Syfte och forskningsfråga	5
Metod	5
Skattningsinstrument	7
Etiska ställningstaganden	7
Resultat	7
MDMA-Assisted Psychotherapy Using Low Doses in a Small Sample of Women with Chronic Posttraumatic Stress Disorder (Bouso et al., 2008)	9
The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study (Mithoefer et al., 2011). Med tillhörande uppföljning (Mithoefer et al., 2013)	12
A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4- Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (Oehen et al., 2013)	15
3,4-Methylenedioxymethamphetamine- assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial (Ot’alora et al, 2018)	18
3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post- traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomized, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial (Mithoefer et al., 2018)	20
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 (Mithoefer et al, 2019)	22
Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials (Jerome et al., 2020)	24
Analys och diskussion	29

Politiska komplikationer	30
Diskussion kring skattningsinstrumenten	31
Studiens begränsningar	31
Framtida forskning och klinisk signifikans.....	32
Slutsatser	32
Referenser	33

MDMA-assisterad psykoterapi för PTSD

Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

PTSD är diagnos som är behäftad med vissa problem. Den har sina rötter i de kliniska observationer man gjorde under första världskriget hos soldater som var fysiskt oskadda, men ändå uppvisade ett svårt lidande så som återkommande mardrömmar och okontrollerbart gråtande. Under 1900-talet har diagnosen diskuterats och ifrågasatts flitigt. År 1980 fick diagnosen ingå i DSM-III och 1992 antog världshälsoorganisationen (WHO) den i sitt klassifikationssystem (ICD-10). Enligt diagnosmanualen DSM-V (American Psychiatric Association [APA], 2014) består posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) av åtta grupper av symptomkriterier. A. Exponering för faktiskt död eller livsfara, allvarlig skada eller sexuellt våld. B. Påträngande symptom associerade med den traumatiska händelsen föreligger med debut efter att händelsen inträffat. C. Ständigt undvikande av stimuli associerade med den traumatiska händelsen, med debut efter händelsen inträffat. D. Negativa kognitiva förändringar och negativt förändrad sinnesstämning med koppling till den traumatiska händelsen, med debut eller försämring efter att den traumatiska händelsen inträffat. E. Markanta förändringar av personens stimulusreaktioner som en följd av den traumatiska händelsen, med debut eller försämring efter att den traumatiska händelsen inträffat. F. Varaktighet av symptomen (kriterierna B, C, D och E) mer än en månad. G. Symptomen orsakar kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion socialt, i arbete eller inom andra viktiga funktionsområden. H. Symptomen kan inte tillskrivas fysiologiska effekter av någon substans (t. ex läkemedel, alkohol) eller något annat medicinskt tillstånd.

En av många som har kritiserat diagnosens giltighet är McNally (2005), som har påvisat att vissa av de undersökningar som utgjorde underlaget för skapandet av PTSD-diagnosen var behäftade med felaktiga data som kan ha uppstått på grund av omfattande försäkringsbedrägerier. Diagnosen PTSD har sina problem, men oavsett det råder ett tämligen starkt vetenskaplig konsensus om att det föreligger ett synnerligen kliniskt signifikant lidande bland krigsveteraner (Grossman, 2009; McNally, 2005). Ett lidande som även verkar svårbehandlat. De behandlingar idag som vanligtvis används för PTSD är SSRI (Selektiv Serotonin Reuptake Inhibitor) preparat, EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) samt KBT (Kognitiv Beteende Terapi) i lite olika varianter (främst Prolonged Exposure och Trauma Fokuserad KBT). Metoderna har lite varierande resultat men anses av

flertalet granskar som relativt goda (American Psychiatric Association, 2017; Katzman et al, 2014). Dock är de etablerade metoderna inte utan sina problem. En översikt menar att så mycket som 50% av patienter med PTSD svarar inte på de sedvanliga behandlingarna man främst använder och många kan även utveckla biverkningar av både medicineringen som psykoterapi (Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Final Assessment, 214).

CAPS-5

Det anses att den gyllende standarden för att mäta PTSD är ett instrument som heter Clinically Administered Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) (International Society for Traumatic Stress Studies, 2021; US Department of Veteran Affairs, 2021). CAPS-5 är en strukturerad intervju med 30 objekt som kan användas för att bedöma både aktuell (den senaste månadens) och livstids PTSD-diagnos. Metoden kan även användas för att utvärdera PTSD-symtom under den senaste veckan. Förutom att bedöma de 20 DSM-5 PTSD-symtomen, riktar intervjufrågorna in sig på uppkomst och varaktighet av symtom, subjektiv ångest, inverkan av symtom på social och yrkesmässig funktion, förbättring av symtom sedan en tidigare CAPS-skattning m.m. (Weathers et al., 2018).

Metylendioximetamfetamin (MDMA)

År 1912 skapade kemisten Anton Köllisch preparatet metylendioximetamfetamin (MDMA), preparatet patenterades för första gången i Tyskland 1914. Preparatet är centralstimulerande och var ursprungligen tänkt att användas för att underlätta blodkoagulering, men kom aldrig till någon direkt användning förrän långt senare. Under 1980-talet blev preparatet populärt som en rekreationsdrog. Det blev vanligt att preparatet blandades med andra centralstimulerande substanser som amfetamin och distribuerades i pillerform under gatunamnet "extacy". Substansen kriminaliserades i USA år 1985 (Nutt, 2012). Det uppstod då även ett rykte om att preparatet hade neurotoxiska effekter (fungerade som ett nervgift). Det råder delade meningar om detta, från vissa håll hävdas det att de neurotoxiska effekterna har överdrivits kraftigt och är baserade främst på en dålig studie (Ricaurte et al., 2002) som drogs tillbaka av författarna själva året efter den publicerats (Ricaurte et al., 2003). Rick Doblin, som själv forskar i ämnet har kallat rykten om neurotoxicitet och MDMA för ett villospår (MAPS, 2021). Det finns gott om anekdotisk bevisföring och fallstudier av att MDMA har haft

psykoterapeutiska effekter. Det saknas dock i stor utsträckning vetenskapliga studier i ämnet, men det har tagit en rejäl fart de senaste åren, vilket har väckt en del kontrovers (Nielson, 2020). Detta nyväckta intresse för substansens terapeutiska potential har bland annat rapporterats av Sveriges Television (21:a oktober 2018), som skrev på sin hemsida:

”MDMA kan ge en känsla av eufori och glädje, minskad rädsla, stress och ångest samt ökad empati och tillit – och det är dessa effekter som gjort drogen intressant i terapiesammanhang... I höst kommer en större, så kallad fas 3-studie, att sätta i gång i USA och om resultaten fortsätter att vara positiva kan MDMA godkännas för PTSD-behandling i USA 2021.”

Multi Disciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)

Rick Doblin har mer eller mindre vikt sitt yrkesliv åt att få det kliniska samfundet att få upp ögonen för den terapeutiska potentialen i MDMA, och då främst som ett hjälpmedel till psykoterapi för människor som lider av PTSD. Doblin är grundaren av en organisation som heter multi disciplinary association for psychedelic studies (MAPS), en tvärvetenskaplig organisation som har som syfte att främja och verkställa god vetenskaplig forskning rörande psykedeliska substansers kliniska potential. Doblin hävdar i en dokumentärfilm (VICE News, 2019) att krigsveteranernas mycket olyckliga situation i USA har lyckats öppna en tidigare stängd dörr. Under 1900-talet har USA varit involverade i ett stort antal väpnade konflikter världen över (Stone & Kuznick, 2012). Enligt Förenta staternas folkräkningsbyrå (United States Census Bureau) (2020) finns det cirka 18 miljoner amerikanska krigsveteraner som ännu är i livet. Vissa undersökningar och rapporter pratar om höga frekvenser av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) i denna population. Hoge et al. (2004) hävdar att så mycket som 18% av de soldater som återvänt från Irak- och Afghanistankrigen lider av PTSD. Vissa rapporter har hävdat att det dör fler krigsveteraner av suicid än av strid (Giacomo, 2019). Doblin hävdar att denna situation har gjort att den amerikanska militärmakten bland annat börjat visa intresse för att återuppta den forskning som förbjöds av politiska skäl.

Underjordisk forskning och MDMA-assisterad psykoterapi

Doblin (VICE News, 2019) och Nielson (2020) vittnar om att det länge funnits ett illegalt nätverk av forskare i bland annat USA som haft stort intresse för den terapeutiska potentialen i MDMA, men att det politiska läget har omöjliggjort forskningen. Det har fått en

del kliniker att välja att bryta mot lagen och bedriva forskningen i ett hemligt/underjordiskt nätverk. Hur omfattande detta nätverk och dess forskning är kan författarna omöjligt ta reda på i nuläget. Däremot hävdas det att denna forskning var med och lade grunden till den terapimanual som MAPS har tagit fram för MDMA-assisterad psykoterapi.

Den första versionen av manualen publicerades år 2005. Den senaste manualen är den åttonde versionen och den publicerades år 2017. Manualen är teoretiskt förankrad i bland annat teorier av Stanislaf Grof (Mithoefer, 2017). De MDMA-assisterade psykoterapisessionerna enligt manualen är ganska omfattande och intensiva. Behandlingsförloppet inleds med att patienten tillsammans med två terapeuter har cirka tre sessioner som är förberedande inför den MDMA-assisterade sessionen. Man eftersträvar att alltid använda sig av samma behandlare genom hela processen. Man eftersträvar också att ha en manlig och en kvinnlig behandlare, båda med gedigen klinisk utbildning så som en psykologutbildning. De inledande sessionerna har tonvikten på psykoeduktation. Patienten skall i största möjliga mån ha förståelse för hur substansen kommer att påverka hen och hur hen kan affektreglera och härbärgera ångest, främst genom avslappning och andningsövningar. Behandlingen eftersträvar att bygga en god och stabil allians mellan behandlarna och patienten så tidigt som möjligt. Manualen poängterar att man skall eftersträvar optimal transparens. Patienten kan exempelvis erbjudas att titta på filmer från tidigare MDMA-assisterade sessioner för att uppleva just transparens. När man har den MDMA-assisterade terapisesionen ser man till att patienten är ordentligt utsövd och i bästa möjliga form. Substansen administreras oralt via ett piller och patienten ligger ner på en bädd under större delen av sessionen. Sessionen pågår i ungefär åtta timmar och halvvägs genom sessionen administreras en påfyllnadsdos. Patienten får inte äta under sessionen men däremot dricka vatten och gå på toaletten, helst skall dock patienten gjort alla sina toalettbehov före sessionen börjar. Själva MDMA-sessionen är uppbyggd på ett antal moduler som till viss del är baserade på traumafokuserad KBT, men även med inslag av psykodynamisk terapi. Behandlingen är även mycket patientdriven. Behandlarna kan ibland inta en mycket passiv roll och låta patienten ligga och vila ifred med skygglappar över ögonen och hörlurar över öronen som spelar behaglig och lugnande musik. Det poängteras att det är patienten som driver sessionen framåt och själv avgör när hen är redo att gå vidare till nästa modul. Under sessionen lägger man stort fokus på somatiska markörer och ber patienten att kroppsscanna sig själv och våga utforska sitt trauma med sina kroppsliga förmågor och minnen. När substansen går ur kroppen är patienten ofta mycket trött och har gått igenom mycket känslor. Patienten skall då

helst kunna sova på mottagningen där behandlingen utförts och gärna ha tillgång till en nära anhörig som stödperson. Patienten erbjuds även en lättare måltid efter behandlingen, vilken kan vara svår att äta då MDMA ofta påverkar aptiten negativt. Efter den MDMA-assisterade terapisessionen har man ett antal sessioner för att hjälpa patienten bearbeta och integrera den MDMA-assisterade sessionen. Vikten av de integrativa sessionerna betonas redan under de förberedande sessionerna. Rationalen utgår ifrån att utan goda integrativa sessioner kan den MDMA-assisterade sessionen bli verkningslös. Under dessa sessioner ligger ett stort fokus på kognitiv omstrukturering och validering samt självvalidering. Det blir även inslag av exponering då man uppmanar patienten att minnas och reflektera över den MDMA-assisterade sessionen, bland annat genom att lyssna på den musik som man lyssnade på under sessionen. När ett antal integrativa sessioner har avklarats (oftast tre) så erbjuds patienten en ny MDMA-assisterad session. Maximalt går patienten tre MDMA-assisterade sessioner, någon direkt gräns för hur många integrativa sessioner man får gå finns ej.

Syfte och forskningsfråga

Det verkar som att etablerade metoder att behandla PTSD har stora problem och det borde förhoppningsvis gå att förbättra dessa metoder. Syftet med detta arbete är att undersöka om det idag finns vetenskapligt belägg för att behandling med MDMA skulle kunna vara en metod för att utveckla och effektivisera behandling av PTSD. Arbetets frågeställning lyder således: ”var står den psykoterapeutiska forskningen idag gällande MDMA-assisterad psykoterapi för människor som lider av posttraumatiskt stressyndrom?”. Arbetet kommer inte att beröra andra liknande studier som exempelvis involverar substanser som LSD och psilocybin. Inte heller kommer några studier som berör andra patientgrupper än de med PTSD som primär diagnos beröras.

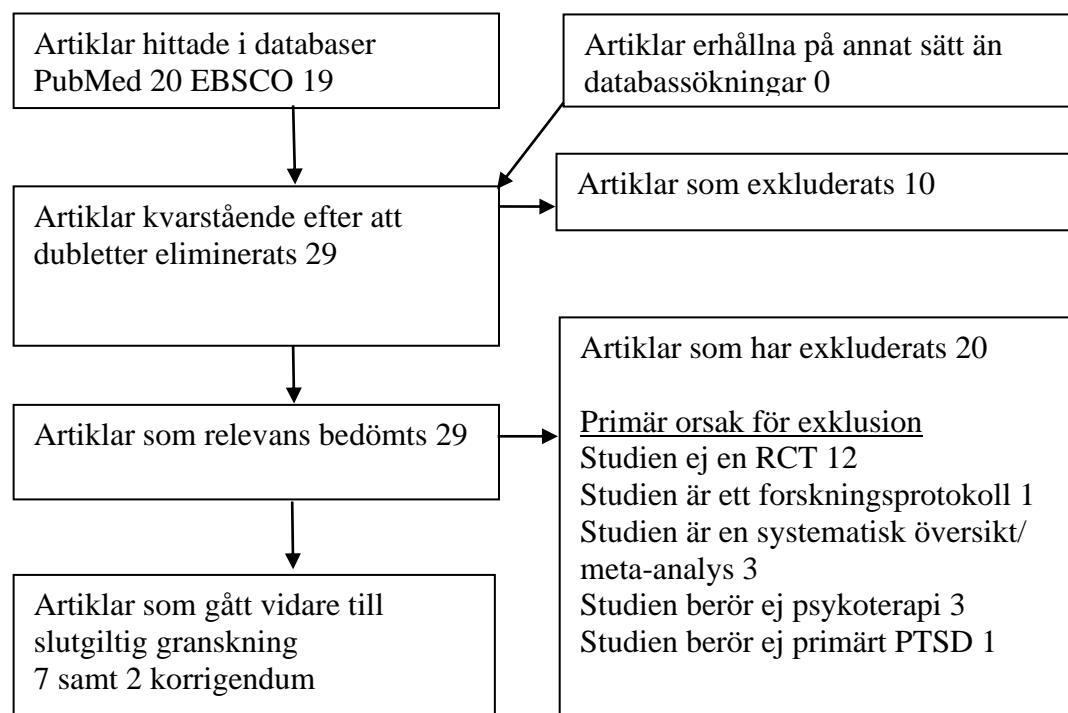
Metod

Frågeställningen handlar om att sammanfatta den publicerade kunskapen i ett mycket avgränsat område. Detta uppnås bäst genom en så systematisk översikt som möjligt. Författarna har utgått ifrån SBU:s handbok för utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, 2017) för att försöka uppnå det. Huvudsökningen gjordes den 1 februari 2021 i EBSCO och Pubmed. Sökorden var följande: MDMA AND PTSD AND randomized controlled trials. Vi hade planerat att exkludera samtliga studier som inte nyttjade någon form av placebo och där PTSD inte var den

primära diagnosen att behandla. En studie handlade om social fobi och exkluderades. Samtliga övriga RCT studier valde vi att inkludera. Vi exkluderade de tre systematiska översikter som redan finns i ämnet (Bahji et al., 2020; Illingworth et al. 2021; Luoma et al., 2020). Dock läste vi dessa studier för att se om det fanns relevanta studier vi missat i vår initiala sökning, några sådana fann vi ej. Endast artiklar på engelska och svenska användes. Sökning i PubMed och EBSCO gav oss 39 sökträffar. 9 träffar var dubletter, vilka eliminerades. 29 träffar gick vidare till relevansgranskning och 20 av dessa exkluderades, främst för att dessa inte var artiklar/studier som handlade om en RCT studie. Två studier var korrigerande till artiklar vi ansåg uppfyller våra sökkriterier, dessa slogs samman med sina tillhörande artiklar. Det blev således åtta artiklar med två tillhörande korrigerande. Två av artiklarna (Mithoefer et al., 2011, 2013) hörde samman. Den senare var en uppföljning av den tidigare, därmed har dessa två slagits samman och betraktas som en artikel, därmed är det totala antalet artiklar sju. Två av de sju artiklarna var poolade analyser. En schematisk bild över hur sökningen och urvalet skett ges i Figur 1. Vilka de sju utvalda artiklarna var som gick till slutgiltig granskning framgår av Tabell 1. De tre meta-analyser/systematiska översikter som hittades redovisas i Tabell 2.

Figur 1.

Flödesdiagram över artikelsökning och urval.



De artiklar som gick vidare till slutgiltig granskning lästes och bedömdes först individuellt av författarna med hjälp av Cochrane Risk of Bias Tool (CRBT) (Cochrane Methods, 2021) samt Psychotherapy Outcome Study Methodology Rating Scale (POSMRS) (Tolin, 1999) (svensk översättning av Lars-Göran Öst). Därefter jämförde och diskuterade författarna sina bedömningar med varandra.

Skattningsinstrument

CRBT är ett vida använt instrument för att utvärdera randomiserade kontrollerade studier (SBU, 2017). Dock har instrumentet sina utmaningar. Minozzi et al. (2020) hävdar att instrumentet är krävande och svåränvänt. Det bedöms ha endast måttlig interbedömarreliabilitet. CRBT mäter kvalitén i studien inom sju olika domäner; slumpmässigt utvalda deltagare, förutsättningslös bedömning av resultat, ofullständiga data från studien, slumpmässig generering av sekvenser, att dölja vem som fått vilken behandling, selektiv rapportering och andra källor till bias. Varje domän bedöms som "hög risk" eller "låg risk" eller "otillräcklig information finns".

POSMRS konstruerades ursprungligen av KBT-forskaren Tolin och formuläret bestod då av 13 frågor som skattades i en skala 0-2. Öst (2016) konstruerade om formuläret genom att lägga till 9 frågor. Det omarbetade formuläret för att bedöma olika aspekter av metodologisk kvalitet i psykoterapistudier omfattar således 22 frågor som graderas enligt följande: 0 = dåligt, 1 = hyggligt, 2 = bra.

Etiska ställningstaganden

Då studien enbart är en litteraturöversikt av ett smalt område inom experimentell psykoterapiforskning såg inte författarna några etiska problem med studien.

Resultat

Det sju artiklar som valdes ut för granskning redovisas i Tabell 1 och de tre artiklar som innehöll systematiska översikter redovisas i Tabell 2. Nedan sammanfattas innehållet i de olika studierna. För var och en av studierna görs därefter en bedömning av hur väl de uppfyller grundläggande vetenskapliga kriterier.

Tabell 1.

De sju artiklar som gick vidare till slutgiltig granskning.

<u>Författare, årtal, population</u>	<u>Titel och kommentar</u>
Bouso et al, 2008 n = 29 / 6	MDMA-Assisted Psychotherapy Using Low Doses in a Small Sample of Women with Chronic Posttraumatic Stress Disorder <i>Denna studie var en fas 1 studie och den stängdes ner prematurt av politiska skäl</i>
Mithoefer et al, 2011 + 2013 n = 20	The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study <i>Den första RCT studien som gjorts kring MDMA-terapi, en fas 1 studie.</i>
Oehen et al, 2013 n = 14	A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) <i>Denna studie nyttjade aktiv placebo och var en fas 2 studie.</i>
Ot'alora et al, 2018 n = 28	3,4-Methylenedioxyamphetamine- assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial <i>Denna studie nyttjade aktiv placebo och var en fas 2 studie</i>
Mithoefer et al, 2018 n = 26	3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomized, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial <i>I denna studie fanns ett hemligt exklusionskriterium. Studien nyttjade aktiv placebo och var en fas 2 studie</i>

Mithoefer et al, 2019 n = 105	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
	<i>Denna studie är en poolad analys, en fas 2 studie</i>
Jerome et al, 2020 n = 105	Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials
	<i>Denna studie är en poolad analys, en fas 2 studie</i>

Tabell 2.

Tabell över meta-analyser/systematiska översikter av relevans för detta arbete.

<u>Författare</u>	<u>Titel</u>
Bahji et al, 2020	Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis
Luoma et al, 2020	A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy
Illingworth et al, 2021	A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis

MDMA-Assisted Psychotherapy Using Low Doses in a Small Sample of Women with Chronic Posttraumatic Stress Disorder (Bouso et al., 2008)

Denna studie erbjuder bara preliminära data, det är den första officiellt erkända studien i ämnet och den stängdes ner i förtid av politiska skäl. Patientgruppen var tänkt att bestå av 29 kvinnor som alla led av behandlingsresistent PTSD som uppstått på grund av sexuellt våld. Endast sex patienter kunde behandlas innan studien stängdes ned, alltså en begränsad studie. Tanken var att studien skulle vara en dubbel-blind, randomiserad, placebo-kontroll studie med stigande dosering. Doserna man avsåg att administrera var tämligen låga doser (50 respektive 75mg). När människor rent rekreationellt konsumerar substansen brukar de ta betydligt större doser (ofta runt 200mg). De sex patienter som behandlades var alla kvinnor mellan 29 och 49 år, vilka aldrig hade tidigare provat substansen och inte hade några andra psykiatriska diagnoser än PTSD. Alla patienter hade tre vanliga förberedande psykoterapisessioner. De förberedande sessionerna var 90 minuter långa, de experimentella sessionerna (de under substanspåverkan)

var 6 timmar långa samt två timmars vila inplanerat i respektive session. Patienterna screenades med en mängd olika psykologiska tester före och efter behandling av en utomstående och blindad utvärderare. Ett antal longitudinella uppföljningar planerades men få av dessa verkställdes då studien avbröts. Psykoterapiupplägget var till stor del baserat på den metod och idéer kring psykdeliskt assisterad terapi som finns sammanfattade av Greer och Tolbert (1998). Screeninginstrumenten som användes var bland annat "The semi-structured interview about sexual assault" (Spansk version) (Echeburúa et al., 1993), "The severity of symptoms scale for post-traumatic stress disorder" (Echeburúa et al., 1997), "The state-trait anxiety inventory, state version" (Spielberger et al., 1970), "Beck depression inventory" (Beck et al., 1961), "The Hamilton rating scale" (Hamilton, 1960) och "Penn helping alliance questionnaire" (Alexander & Luborsky, 1986). Resultatet i denna studie är svåranalyserade eftersom studien bara innehöll sex patienter. Exempelvis kunde man inte genomföra statistiska analyser för att jämföra de två grupperna, då endast två patienter ingick i placebogruppen. Den enda av patienterna som tilldelades den högre dosen MDMA (75mg) fick den största förbättringen, det var även hon som hade den svåraste graden av PTSD. Samtliga patienter utom en (i placebogruppen) skattade att alliansen till terapeuten förbättrats avsevärt. En intressant observation rörande blindheten i studien är att en av terapeuterna trodde att en av placebo patienterna fått aktiv substans. En av patienterna trodde hon fått placebo när hon i själva verket fått en aktiv dos på 50mg. En annan trodde hon fått en dos på 50mg men i själva verket fått en placebo. Detta indikerar att den dubbel-blinda tekniken är mycket effektiv när man arbetar med låga doser MDMA. På grund av det tunna underlaget kan man dra väldigt lite övriga slutsatser av denna studie. Studien deklarerar jävsförhållanden, den var finansierad av MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 3 (POMRF) och Tabell 4 (CRBT).

Tabell 3.

Kvalitébedömning av Bouso et al, 2008. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Otillräcklig information
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Dålig
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Otillräcklig information
Specificitet hos utfallsmåtten	Hyggligt	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Otillräcklig information
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeututbildning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Otillräcklig information	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Otillräcklig information
Kontroll av samtidiga behandlingar	Otillräcklig information	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Otillräcklig information	Likhet rörande terapitimer	Bra

Tabell 4.

Biasbedömning av Bouso et al, 2008. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Randomsequence generation	Otillräcklig information	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding, outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Hög risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study (Mithoefer et al, 2011). Med tillhörande uppföljning (Mithoefer et al, 2013)

Enligt litteraturen är detta den första RCT studie som någonsin gjorts med MDMA. 20 personer i åldersspannet 21 till 70 år fick ingå i studien, dessa hade rekryterats via brev till psykoterapeuter och via internetannonser, samtliga hade behandlingsresistent PTSD och komorbida sjukdomar så som depression. Den vanligaste orsaken till deras trauma var "sexual assault" och "assault". Deltagarna vilka fick placebo (8) blev informerade om detta när man hade uppföljning efter 2 månader. Dessa blev då erbjudna att delta i en "open-label crossover". Samtliga patienter kontrollerades med urinprover under studien för att utesluta påverkan av andra droger. Inga deltagare testade positivt. Under sessionerna mätte man även fysiologiska variabler hos patienterna så som blodtryck, temperatur och puls. Terapisessionerna pågick i upp till 8 timmar med två psykoterapeuter, en manlig och en kvinnlig. Den ena psykoterapeuten var en psykiater och den andra en psykiatrisjuksköterska. Det psykoterapeutiska upplägget som användes var huvudsakligen baserat på arbete som bland annat Stanislav Grof och hans kollegor utvecklat för LSD-assisterad psykoterapi (Pahnke et al., 1971). Terapiupplägget hade ytterligare anpassats för MDMA-assisterad psykoterapi (Greer & Tolbert, 1998). MDMA dosen låg på 125mg och intogs oralt via kapsel. Patienterna kunde ligga eller sitta under sessionerna som skedde i trivsamt inredda rum där patienterna erbjöds lyssna på avslappnande musik. Dosen fylldes på med ytterligare 62,5mg efter ca 2 timmar. Behandlingseffekten mättes bland annat med Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS) (Weathers et al, 2001) och Impact of Events Scale-Revised (IES-R) (Weiss, 1997). 83% procent av de som ingick i den aktiva behandlingsgruppen fick god behandlingseffekt, till skillnad från 25% i den passiva behandlingsgruppen. Det förekom några lindriga biverkningar i den aktiva behandlingsgruppen så som spänd käke, illamående, yrsel, sömnsvårigheter och nedsatt balans. Samtliga dessa var att betrakta som lindriga och kortvariga. Deltagarna screenades även före och efteråt för eventuella kognitiva nedsättningar, några sådana kunde inte uppmätas. Nästan alla patienterna kunde korrekt gissa ifall de ingick i den aktiva behandlingsgruppen eller i placebo-gruppen, likaså kunde terapeuterna. Dock förekom det att några av gissningarna var osäkra. Författarna hävdar att studien fastslår att MDMA-assisterad psykoterapi för PTSD jämfört med samma terapi med placebo är statistiskt signifikant bättre och säkert. Den aktiva behandlingsgruppen

halverade ungefär sina värden på CAPS och IES-R jämfört med placebogruppen som ofta bara sänkte sina värden med cirka en femtedel. Författarna betonar att detta är ett första och trevande försök att utforska MDMA som ett möjligt terapeutiskt komplement. Det fanns en liten och kanske viktig skillnad mellan experimentgruppen och baslinjegruppen. Deltagarna i baslinjegruppen hade i genomsnitt mer erfarenhet av psykoterapi än den aktiva behandlingsgruppen. Det kan möjligtvis ha skapat en skevhet, att placebogruppen var mer behandlingsresistent än den experimentella gruppen. Dock uppvisade placebogruppen snarlika resultat som den experimentella gruppen när de sedan själva fick ingå i "open-label" gruppen. 16 av de 20 deltagarna deltog i uppföljningsstudien. En av de 20 gick inte vidare till slutanalys eftersom denne aldrig tog MDMA i originalstudien, denne tackade även nej till att ingå i "open-label crossover". Två deltagare ville inte screenas med de huvudsakliga screeningformulären (CAPS och IES). En blev "lost to followup" på grund av att denne flyttat. Tiden som förlöpt innan uppföljningen varade mellan 17 och 74 månader (medelvärde = 45,4; SD = 17,3). Det viktigaste måttet för patientgruppens tillfrisknande var CAPS. Analys av resultaten visade att patienterna hade snarlika värden på CAPS i denna uppföljning som de hade vid sista mätningen i ursprungsstudien. Två deltagare patienter hade återfallit i måttlig till svår PTSD". Med hjälp av "intent-to-treat" analyser kunde man fastställa att de två som återinsjuknat var patienter som avbrutit sitt deltagande i ursprungsstudien. Försöksdeltagaren som avböjt att gå över till "open-label" studien hade fått en god och bestående effekt av psykoterapi med placebo. Samtliga deltagare svarade nej på att de hade upplevt vårdskador av att ha deltagit. Samtliga deltagare uppgav i varierande grad att de hade fördelar med att delta i studien. Då den grundläggande studien krävde drogfrihet kontrollerades det även om patienterna nyttjat andra droger. Åtta försökspersoner hade använt cannabis i varierande grad. En hade använt psilocibin (hallucinogena svampar) vid ett tillfälle men uppgav inte i vilken dos. En hade använt "ecstasy" efter att ha deltagit i studien och denne uppger hen gjorde det i "quasi-therapeutic setting". Den personen upplevde det hela som ganska otillfredsställande och uppgav att hen inte var intresserad av att göra om det. Samtliga deltagare ansåg att ytterligare MDMA-assisterad terapi hade varit hjälpsamt. Ingen av deltagarna hade upplevt kognitiv nedsättning efteråt. 13 deltagare däremot upplevde kognitiv förbättring. 15 av deltagarna fällde kvalitativa positiva omdömen om studien av ibland ganska dramatisk karaktär så som "terapi gjorde det möjligt för mig att leva" (s. 27) och "det tuffaste jag någonsin har gjort" (s. 27). Många av deltagarna beskrev det som ett steg i en läkningsprocess snarare än en simpel behandling. De vanligaste upplevda

fördelarna av deltagandet som deltagarna beskrev var: generellt bättre välmående (89%), förbättrad självförståelse (89%), mindre undvikande av att träffa människor och befinna sig på vissa platser (79%) och ”mindre omfattande vigilance” (79%). Författarna hävdade att 89% av deltagarna i den aktiva behandlingsgruppen hade en bestående förbättring av sin PTSD. Författarna lyfte även fram hur terapin kan handla om så mycket mer än symptomreduktion. Författarna i denna studie liksom originalstudien deklarerade att det föreligger jäv då de är i olika grad var anställda av MAPS. MAPS var även en viktig finansiär av studien. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 5 (POMRF) och Tabell 6 (CRBT).

Tabell 5.

Kvalitébedömning av Mitthoefer et al, 2011 + 2013. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra
Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeututbildning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimer	Bra

Tabell 6.

Biasbedömning av Mitthoefer et al, 2011 + 2013. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning	<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning
Randomsequence generation	Otillräcklig information	Blinding, participants	Hög risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding,outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (Oehen et al., 2013)

Denna studie är en dubbelblind RCT med MDMA-assisterad psykoterapi för behandlingsresistent PTSD. Totalt ingick 14 försökspersoner i studien, två deltagare hoppade av på grund av "adverse effects". Forskarna nyttjade aktiv placebo (25mg plus 12,5mg påfyllningsdos), den aktiva behandlingsdosen var 125mg med påfyllningsdos på 62,5mg. Patienterna fick först två förberedande sessioner utan MDMA. Därefter en session med MDMA. Totalt blev det tre sessioner med MDMA och vanliga sessioner däremellan. Författarna till studien hänvisar till Mitthoefers studie (2011) och svårigheter kring dubbelblindheten med substansen MDMA. Därför har författarna valt att använda sig av en aktiv placebo för att göra blindningen optimal. Deltagarna fick alla sluta med psykotropa droger medan studien pågick (undantags gabapentin för smärtlindring). Försökspersoner som tagit MDMA vid fler än fem tillfällen eller som hade tagit MDMA de senaste sex månaderna exkluderades från studien. Deltagarna fick ha komorbiditet så som depression, ångest och ätstörning (utan pågående självinducerade kräkningar). Deltagarna skattades före och efter behandling av en blindad och oberoende skattare med bland annat screeningverktygen CAPS och Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) (Foa et al., 1993, 1997), dock var det en icke validerad men väl använd tysk översättning av PDS (Ehlers, 1996). Psykoterapin var manualiserad (Mitthoefer, 2011). Patienterna anlände på morgonen och man kontrollerade att de varken var drogpåverkade eller gravida. En manlig och kvinnlig behandlare deltog genom hela sessionen som varade i 8 timmar. Patienterna fick även medicinsk övervakning regelbundet

under sessionen (blodtryck, puls och kroppstemperatur). Efter sessionen erbjöds deltagarna en lätt måltid och en tilldelad stödperson anlände. Patienterna med sina tilldelade stödpersoner fick sedan övernatta på mottagningen. Dagen efter hade man vanlig terapisesession och därefter ytterligare två vanliga terapisesessioner med en veckas mellanrum. Allt detta för att eftersträva att patienterna ska integrera och bearbeta sina erfarenheter från MDMA-sessionen. När resultatet analyserades upptäckte man en liten ökning på CAPS i gruppen med aktiv placebo, detta förvånade forskargruppen. I de aktiva behandlingsgrupperna såg man tydlig minskning av PTSD (15,6 poängs minskning på CAPS i genomsnitt. $P=0,002$). Värdet på PDS ökade något i aktiv placebogruppen och minskade påtagligt i den aktiva behandlingsgruppen. Endast två av deltagarna upplevde "adverse effects" och ingen av dessa ansågs vara allvarlig. En av deltagarna fick hjälp att sova på natten efter behandlingen med sömnmedlet Zolpidem. Några deltagare i placebogruppen samt den aktiva behandlingsgruppen behövde ångestdämpande mediciner veckan efter behandlingen. Flertalet av dessa medicinerade med antidepressiv medicin och bensodiazepiner sedan tidigare. Blindningen av studien verkar ha fungerat någorlunda, sammanlagt var cirka hälften av gissningarna rörande gruppstillhörighet korrekta. Som väntat var gissningarna i fulldosgruppen mer korrekta än i den aktiva placebogruppen. Långtidsuppföljningen visade att 5 av de 12 deltagarna inte längre hade PTSD. Två hade uppnått en sådan förbättring att deras PTSD nu var att betrakta som mild. Fyra deltagare hade fått sådan förbättring att deras PTSD nu betraktades som moderat. Studien kunde fastställa att tre MDMA-assisterade terapisesessioner hade mycket mer effekt än två. En oförutsedd klinisk observation är att det verkar som att för låga doser av MDMA i kombination med psykoterapi bara gör PTSD värre. Studien deklarerar jäv då den bland annat varit finansierad av "Swiss medical association for psycholytic therapy". Studieupplägget har även varit influerat av organisationen MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 7 (POMRF) och Tabell 8 (CRBT).

Tabell 7.

Kvalitébedömning av Oehen et al, 2013. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra
Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeututbildning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimmor	Bra

Tabell 8.

Biasbedömning av Oehen et al, 2013. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Randomsequence generation	Låg risk	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding, outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

3,4-Methylenedioxymethamphetamine- assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial (Ot' alora et al, 2018)

Denna studie var en fas 2-studie. 28 patienter som led av behandlingsresistent PTSD delades slumpmässigt in i aktiv behandlingsgrupp (100mg eller 125mg) eller aktiv placebogrupp (40mg). Randomiseringen skedde via ett internet-baserat system. Psykoterapin var manualiserad (Mithoefer, 2016). Två patienter hoppade av studien, den ena därför att hen upplevde sig blivit helt botad av en enda session MDMA-assisterad psykoterapi och därmed inte behövde vidare behandling. Tre deltagare fick avlägsnas från studien då det framkom att dessa hade andra psykiatriska diagnoser förutom PTSD, vilka de försökt dölja under screening (dissociativ identitetsstörning, emotionellt instabilt personlighetssyndrom och schizotypalt personlighetssyndrom). Studien tillät viss komorbiditet men inte dessa diagnoser. Patienterna screenades av blindade och utomstående utvärderare före och efter behandling med bland annat screeningformulär som CAPS, BDI, dissociative experience scale-II (DES-II), Pittsburgh sleep quality index (PSQI) och Clinician-administered Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Deltagarna övervakades även medicinskt under studien (blodtryck, kroppstemperatur, puls). Förbättringar kunde uppmätas i grupperna, dock var det lite olika sådana. Studien kunde fastställa att svårighetsgraden på PTSD hade sjunkit signifikant mer för behandlingsgruppen än för placebogruppen ($t_{24}=11.30$, $P<0.0001$). CAPS hade genomsnittligen sjunkit med 9,6 poäng i behandlingsgruppen. 76% av deltagarna uppfyllde inte längre diagnoskriterierna för PTSD vid den sista mätningen. Studien visade också en signifikant förbättring gällande depression ($t_{23}=8.15$, $P<0.0001$), sömnkvalitet (PSQI: $t_{22}=6.46$, $P<0.0001$) och dissociation ($t_{22}=5.7$, $P<0.0001$). 40% av deltagarna i de blindade studierna rapporterade biverkningar. Biverkningarna var alla lindriga och det rörde sig främst om sömnsvårigheter, huvudvärk, spänd käke, ångest, illamående och svårigheter att koncentrera sig. Författarna verkar nöjda med sina resultat och sammanfattar slagkraftigt:

The promising efficacy and safety results from this dose response study, along with findings from five other phase 2 trials form the basis for expansion into multi-site phase 3 trials. In addition, the FDA granted "breakthrough therapy" designation for MDMA-assisted psychotherapy for PTSD treatment, which may expedite the drug development process.(s. 1306).

Författarna deklarerar jäv då studien bland annat varit finansierad av MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 9 (POMRF) och Tabell 10 (CRBT).

Tabell 9.

Kvalitébedömning av Ot'adora et al, 2018. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra
Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeutträning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimmar	Bra

Tabell 10.

Biasbedömning av Ot'adora et al, 2018. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Randomsequence generation	Låg risk	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding,outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomized, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial (Mithoefer et al., 2018)

Denna studie var en fas 2 studie. 26 patienter som alla led av behandlingsresistent PTSD delades slumpmässigt in i antingen aktiv placebo- (30mg) eller aktiv behandlingsgrupp (75mg eller 125mg), randomiseringen skedde med hjälp av en internet-baserad slumpgenerator. De patienter som randomiserades till placebogruppen fick sedan efter första behandlingen erbjudande att delta i "open label cross over"-studie. Patienterna screenades och undersöktes medicinskt av utomstående blindade granskare. Samtliga deltagare fick tre 90 minuter långa psykoterapi-sessioner (utan MDMA) för att förbereda sig för den MDMA-assisterade psykoterapisessionen, vilken varade i 8 timmar. Patienterna fick övernatta på mottagningen och sedan gå i ytterligare terapisesioner utan MDMA för att bearbeta och integrera sina upplevelser. Utfallet av studien mättes primärt med CAPS. Några andra screening instrument som användes var BDI, PSQI, "post-traumatic growth inventory" (PTGI) och "global assessment of functioning" (GAF). Medelvärdet på CAPS sjönk i alla grupperna när det jämfördes mot baseline, en månad efter behandling. Med stigande dos sjönk CAPS mer drastiskt. 30mg dosen gav en genomsnittlig sänkning på 11,4 poäng (SD 12,7). 75mg dosen gav en genomsnittlig sänkning på 58,3 (SD 28,7) och 125mg dosen uppmätte en genomsnittlig sänkning på 44,3 (SD 28,7). P värdena var mycket låga för 75mg gruppen ($P=0,0005$) och 125mg gruppen ($P=0,004$). Mellan behandlingsgruppen och den aktiva placebogruppen uppmättes en stor effektstorlek, Cohens d 2,8 (95% Ci 1,19-4,39) för 75mg gruppen och för 125mg gruppen var effektstorleken 1,1 (0,04-2,08). En stor andel av patienterna uppfyllde inte diagnoskriterierna för PTSD efter studien. 86% av deltagarna i 75mgs gruppen friskförklarades. 58% av deltagarna i 125mgs gruppen friskförklarades. Endast 29% hade tillfrisknat i den aktiva placebogruppen (30mg). Studien kunde även uppmäta stora förbättringar gällande depression och sömnkvalitet. Dessa förbättringar var även bestående över tid och sista uppföljningen skedde efter 12 månader. Antalet patienter som upplevde biverkningar var ungefär lika stort i alla grupper och de vanligaste biverkningarna var ångest, huvudvärk, trötthet och spända muskler. Biverkningarna bedömdes vara huvudsakligen "mild" och "moderate" och var snabbt övergående. Fyra fall av "adverse effects" bedömes dock som allvarliga. En deltagare som tidigare uppvisat "premature ventricular contraction" upplevde obehagligt hög puls och fick tillbringa natten på sjukhus för observation, personen blev fullt återställd utan några tecken på

att fått hjärtproblem. En annan av deltagarna drabbades av blindtarmsinflammation under studien och fick därför avbryta. En tredje deltagare fick suicidtankar ”in respons to live events”. Dessa biverkningar anses inte vara kopplade till substansen som använts i studien. Det fjärde fallet av ”adverse events” skulle kunna bero på substansen. Författarna är nöjda med sina resultat. Dock är de lite förvånade att 75mg gruppen verkade ha bättre effekt än 125mg gruppen. Dock tror författarna detta kan bero på slumpen tack vare små stickprov eller att många i 125mg gruppen hade mer depression än 75mg gruppen. Författarna till studien konstaterar även att det har varit mycket låg frekvens av avhopp bland patienterna, vilket talar till studiens fördel. En liten men mycket intressant detalj är att det fanns ett exklusionskriterium för deltagarna som författarna måste hemlighålla för att inte förstöra möjligheten till vidare studier. Studien deklarerar jäv då den bland annat varit finansierad av MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 11 (POMRF) och Tabell 12 (CRBT).

Tabell 11.

Kvalitébedömning av Mithoefer et al, 2018. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra
Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeutträning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra

Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimmar	Bra
---	-----	-----------------------------	-----

Tabell 12.

Biasbedömning av Mithoefer et al, 2018. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Randomsequence generation	Låg risk	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding,outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

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 (Mithoefer et al, 2019)

Deltagarna blev alla (105) randomiserade till antingen passiv placebogrupp (0mg MDMA) eller aktiv placebo (25, 30 eller 40mg) eller aktiv behandling (75, 100 eller 125mg). Behandlingsuppläget var likt alla de tidigare studier som nämnts. Patienterna hade några förberedande sessioner och sedan hade de en MDMA-assisterad session som varade i 8 timmar med vanliga sessioner därefter innan ytterligare MDMA-assisterad session. De som hamnat i kontrollgruppen blev erbjudna att gå vidare till ”open-label”, vilket nästan alla valde att göra. Terapin utfördes av en manlig och en kvinnlig terapeut, totalt var det 18 par av terapeuter som utgjorde behandlarna på sex olika platser. Alla terapeuter utom ett par var tränade i den manual (Mithoefer, 2017) som MAPS tagit fram för MDMA-assisterad psykoterapi för PTSD. Patienterna blev alla screenade av oberoende och blindade granskare, främst med CAPS och BDI. Patienterna blev även medicinskt övervakade under studien. I perioderna efter MDMA-assisterad session så hade man daglig telefonkontakt med patienterna för att stämma av hur de mårde. Inför den statistiska analysen lät man lägga ihop alla grupperna av aktiv behandling till en grupp. Motsvarande gjordes för placebogrupporna. Eventuella gruppskillnader i baseline kontrollerades med χ^2 och independent-samples t tester. Effekterna mellan grupperna beräknades med Cohens d. Resultatet pekar på att baslinjen var balanserad. Sänkningen i CAPS

mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen var påtaglig. Den aktiva gruppen hade genomsnittlig sänkning på CAPS med 30,4 poäng (SD 3,20). Kontrollgruppens sänkning var i genomsnitt 10,5 poäng (SD 4,46). Effektstorleken beräknad med Cohens d var 0,8. Patienternas ålder, kön, varaktighet av PTSD, tidigare erfarenheter av "ecstasy" kunde inte predicera något om behandlingsutfallet. 40% av deltagarna fick "adverse effects", majoriteten av dessa klassades som milda eller måttliga och var främst ångest, yrsel, trötthet, huvudvärk, spänd käke, brist på aptit och illamående. Författarna till studien är mycket nöjda med att replikerbarheten verkar mycket hög. Generellt bedömer författarna av studien att metoden är både säker och effektiv. Författarna ifrågasätter även om det är nödvändigt att ha medicinsk övervakning av patienterna under behandling. Den mycket låga andelen patienter som avbryter behandling (7,6%) är markant lägre än andra behandlingar och det talar starkt för den här metodens styrka. Ingen av deltagarna rapporterade att de kände begär eller sug efter ytterligare MDMA efter avslutad behandling. Författarna lyfte fram att en brist med studien är att det var betydligt mer kvinnor än män i populationen. Likaså fanns det en viss bias av att patienterna var huvudsakligen "caucasian". Uppföljningen av patienterna skedde redan tre månader efter sista sessionen, vilket tyvärr är en brist i studien. Dock har författarna lyckats samla så pass mycket data nu att de kan börja göra mer meningsfulla statistiska analyser. Författarna sammanfattar att detta underlag utgör en start för de fas 3 studier som är planerade. Studien deklarerar jäv då alla författarna får lön eller ekonomiskt stöd av MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 13 (POMRF) och Tabell 14 (CRBT).

Tabell 13.

Kvalitébedömning av Mithoefer et al, 2019. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra

Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeutträning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimmar	Bra

Tabell 14.

Biasbedömning av Mithoefer et al, 2019. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning	<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning
Randomsequence generation	Låg risk	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding, outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials (Jerome et al., 2020)

Denna studie är mycket lik och bygger på en del av samma data som ovan nämnda studie (Mithoefer et al, 2019). Resultatet analyserades på lite annorlunda sätt. Studien tillför en långtidsuppföljning till Mithoefers et al (2019). Patienter från tidigare studier så som Mithoefer och hans kollegor (2018) fick nu uppföljning så mycket som 3,8 år efter avslutad behandling. Studien fastställde att 82% av alla deltagarna hade uppnått signifikant förbättring även om de inte var ”botade” från sin PTSD (minst 15 poängs sänkning på CAPS) efter sista MDMA sessionen. 56% av deltagarna uppmätte så låga värden på CAPS att de inte längre ansågs ha PTSD. Sänkningen av PTSD-symptomen pågick länge och väl efter avslutade MDMA-

assisterade sessioner. Vid sista uppföljningstillfället hade mängden deltagare som förbättrats stigit från 56% till 67%. Denna har samlat på sig så pass mycket data att de statistiska analyserna blir betydligt robustare. Med resultatet från denna och ovan nämnda studie har man nu kunnat ta fram protokoll för fas 3 studier. Denna studie deklarerar jäv då den är finansierad och nära kopplad till MAPS. Vår bedömning av studien redovisas i Tabell 15 (POMRF) och Tabell 16 (CRBT).

Tabell 15.

Kvalitébedömning av Jerome et al, 2020. Enligt Psychotherapy outcome study methodology rating scale.

<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>	<u>Metodologisk aspekt</u>	<u>Författarnas bedömning</u>
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Fördelning till behandling	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos störningen	Bra	Design	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Statistisk poweranalys	Hyggligt
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Mätpunkter	Bra
Specificitet hos utfallsmåtten	Bra	Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Antal terapeuter	Bra
Användning av blinda bedömare	Bra	Terapeutträning/erfarenhet	Bra
Träning av bedömare	Bra	Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Kontroller av terapeutkompetens	Bra
Handhavande av bortfall	Bra	Klinisk signifikans	Bra
Statistiska analyser och presentation av resultat	Bra	Likhet rörande terapitimmer	Bra

Tabell 16.

Biasbedömning av Jerome et al, 2020. Enligt Cochrane risk of bias tool.

<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning	<u>Metodologisk aspekt</u>	Författarnas bedömning
Randomsequence generation	Låg risk	Blinding, participants	Låg risk
Allocation concealment	Låg risk	Blinding,outcome assessment	Låg risk
Selective reporting	Låg risk	Incomplete outcome data	Låg risk
Other sources of bias	Otillräcklig information		

Av Tabell 17 och 18 framgår en översikt av samtliga kvalitét/bias bedömningar av berörda artiklar. Av Tabell 19 framgår en sammanställning av de skillnader i medelvärden av PTSD i de olika behandlingsgrupperna som ingått i de olika studierna.

Tabell 17.

Samlad biasbedömning över artiklarna som behandlats.

	Bouso et al, 2008	Mithoefer et al, 2011+2013	Oehen et al, 2013	Ot'alora et al, 2018	Mithoefer et al, 2018	Mithoefer et al, 2019	Jerome et al, 2020
Domän	1	2	3	4	5	6	7
Selection bias: Random sequence generation	-	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Selection bias: Allocation concealment	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Reporting bias: Selective reporting	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Other sources of bias	-	-	-	-	-	-	-
Performance bias: Blinding (participants and personnel)	Låg	Hög	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Detection bias: Blinding (outcome assessment)	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg
Attrition bias: Incomplete Outcome data	Hög	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg	Låg

Tabell 18.

Samlad kvalitetsbedömning av artiklarna som behandlats.

	Bouso et al, 2008	Mithoefer et al, 2011+2013	Oehen et al, 2013	Ot'alora et al, 2018	Mithoefer et al, 2018	Mithoefer et al, 2019	Jerome et al, 2020
Domän	1	2	3	4	5	6	7
Tydlig beskrivning av samplet	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Svårighetsgrad/kronicitet hos	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Representativitet hos samplet	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Reliabilitet för diagnosen i samplet	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt
Specificitet hos utfallsmåtten	Hyggligt	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Reliabilitet och validitet hos utfallsmåtten	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Användning av blinda bedömare	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Träning av bedömare	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Fördelning till behandling	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Design	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Statistisk poweranalys	Dålig	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt	Hyggligt
Mätpunkter	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Hyggligt	Bra
Manualiserat, replikerbart, specifikt behandlingsprogram	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Antal terapeuter	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Terapeutträning/erfarenhet	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Kontroller av följsamhet till behandlingsmanualen	-	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Kontroller av terapeutkompetens	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Kontroll av samtidiga behandlingar	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Klinisk signifikans	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra
Likhet rörande terapitimmar	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra	Bra

Tabell 19.

Redogörelse av standardiserade medelvärdeskillnader (CAPS) mellan aktiv behandling (MDMA) och kontrollgruppen. Även redogörelse för uppmätta effektstorlekar. Modifierad efter tabell i Bahji et al (2020).

Studie	Kontroll			MDMA			Standardiserad medelvärdeskillnad	
	μ	SD	Total	μ	SD	Total	IV, Random, 95% CI	Cohen's <i>d</i>
Bouso et al, 2008	40	1,41	2	31	2,01	4	3,83 [-0.24 , 7.91]	-
Mithoefer et al 2011 +2013	59,1	26,6	8	24,6	18,6	16	1,55 [0.58 , 2.53]	-
Oehen et al, 2013	66,5	7,6	4	38,8	15,7	12	1,82 [0.48 , 3.17]	-
Mithoefer et al, 2018	52,7	41,2	7	34,3	22	19	0,64 [-0.25 , 1.52]	2,8×××
Otálora et al, 2018	80,6	18,8	6	68,1	29,9	28	0,43 [-0.46 , 1.32]	0,42-1,12*
Mithoefer et al, 2019	-	-	-	-	-	-	-	0,8×
Jerome et al, 2020	-	-	-	-	-	-	-	1,4××
Jerome et al, 2020	-	-	-	-	-	-	-	1,58××
Total (studie 1-6; 95% CI)	-	-	27	-	-	79	1,10 [0.42 , 1.78]	

Heterogenitet: $\text{Tau}^2 = 0.23$; $\text{Chi}^2 = 6.77$; $\text{df} = 4$ ($P = 0.15$; $I^2 = 41\%$)
 Test för "overall effect": $Z = 3.16$ ($P = 0.002$)

× = between-group. ×× = within-participant pre-test (baseline) to post-test. ××× = independent-groups pretest to post-test. * = varierar beroende på MDMA-dosens styrka.

Analys och diskussion

Samtliga randomiserade studier som ingått i detta arbete (utom Bouso et al. (2008) som stängdes ner prematurt av politiska skäl), har hävdat att MDMA-assisterad psykoterapi har god effekt på behandlingsresistent PTSD. Vår bedömning är att studierna vi granskat håller över lag god kvalitet. Det bör poängteras att det i nuläget inte finns studier på PTSD patienter som inte provat annan behandling före MDMA-assisterad behandling. Författarna anser att sådana studier behövs för att kunna förstå och tolka resultaten i dessa studier ytterligare och försöka eliminera eventuella vidkommande variabler. Studierna verkar främst utgått ifrån patienternas värden på CAPS för att mäta sitt utfall. CAPS verkar av litteraturen vara ett av de mest etablerade och tillförlitliga sätten att mäta PTSD på, vissa hävdar att CAPS är ”gold standard” när det kommer till att mäta PTSD (International Society for Traumatic Stress Studies, 2021). Denna systematiska översikt har fått mycket snarlika resultat med de tre redan existerande systematiska översikterna (Bahji et al., 2020; Illingworth, 2021; Luoma et al., 2020). Det kan tolkas som ett utslag av en hög interbedömar reliabilitet, likaså kan det tolkas som att vi har varit färgade av de redan existerande systematiska översikterna. Artiklarna om de är korrekta har lyckats replikera goda behandlingsresultat och påvisat låg frekvens av biverkningar. Det har uttryckts bland annat oro för att MDMA skulle ha neurotoxiska effekter och därmed skapa kognitiv nedsättning. Några sådana kognitiva nedsättningar har inte påträffats i någon av studierna. Man har tvärtom uppmätt en kognitiv förbättring hos många patienter. Vad som orsakat den förbättringen är svårt att avgöra, en tänkbar förklaring är att de patienter som fått mildare PTSD symptom har fått bättre sömn. Det föreligger det ett antal problem av inte minst metodologisk karaktär som behöver diskuteras. För det första är det en återkommande brist hur studierna bedömt deltagarnas PTSD. Studierna nyttjade inte multipla bedömare, utan enskilda. Ifall studierna nyttjat multipla bedömare hade eventuella PTSD diagnoser kunnat fastställas mer reliabelt. Det föreligger i nuläget en risk att patienter som ansågs lida av behandlingsresistent PTSD är feldiagnosticerade. Många av studierna har också dessvärre så små populationer att de statistiska analyserna blir förenade med viss osäkerhet. Dock har de senaste två studierna använt sig av poolade analyser för att försöka kompensera för denna brist. Ett annat stort problem är att det föreligger jäv av olika grad i nästan alla studierna. Mer eller mindre alla studierna har kopplingar till och/eller finansiering av MAPS. Vissa forskare så som Rick Doblin är involverade i nästan varenda studie. Något som behövs är replikationer av dessa

studier som är mer eller helst helt fristående från MAPS. Nyttjandet av aktiv placebo har väckt en del frågor. En del vill mena att själva begreppet aktiv placebo är att betrakta som en oxymoron. Ett argument för nyttjandet av aktiv placebo har förts fram av Peter Gøtzsche (Läkartidningen, 2016). Han menar att om man exempelvis gör en placebostudie med SSRI preparat kommer placebogrupperna direkt räkna ut att de är placebogrupperna eftersom de med all sannolikhet inte kommer uppleva den mycket vanliga biverkningen av muntorrhet. Gøtzsche har argumenterat för att man bör göra dubbelblinda placebostudier i vilken placebogrupperna istället administreras en substans som skapar identiska biverkningar som SSRI men ger inga andra effekter. På så vis kan man isolera bättre vad som utgör själva placeboeffekten. Författarna bedömer att Gøtzsches argument har bäring även på de MDMA studier vi undersökt. Att vara påverkad av MDMA är en påtaglig upplevelse och vi ser av de studier som inte använde aktiv placebo att både behandlare och deltagare kunde korrekt gissa vilken grupp de ingick i. Själva psykoterapimetoden som nyttjas behöver diskuteras. Samtliga studier har nyttjat någon version av den manual som MAPS har tagit fram. De äldre studierna har nyttjat de tidigare versionerna. Författarna har försökt överblicka hur stora skillnaderna är mellan manualerna. Det är författarnas bedömning att det handlar om smärre uppdateringar mellan de olika versionerna. Makarna Mithoefer själva uppger detsamma (MAPS, 2021).

Politiska komplikationer

Denna forskning har stött på hårt politiskt motstånd, det ser vi inte minst i den första studien som blev nedstängd i förtid. Hela narkotikafrågan är onekligen en mycket komplicerad samhällsfråga som väcker starka känslor. Forskare som David Nutt (2012) argumenterar för att frågan är så pass känslig att sedvanliga vetenskapliga spelregler har fått stå tillbaka för just den närmast tabuistiska laddning frågan har. Det är lätt att avfärda Rick Doblin som en agendadriven eldsjäl. Det uppstår dock en problematisk situation om man gör så. Vi kan av vetenskapshistorien se hur det kan uppstå skadliga och hindrande strukturer inom vetenskapssamfundet att studera vissa frågor. Denner (2006) exemplifierar detta med hur sex under tidigare delen av 1900-talet ansågs som något vetenskapen inte skulle beblanda sig med och där godtyckligt moraliserande och åsikter gick före ett vetenskapligt utforskande. Alfred Kinsey som är sexologins grundare avfärdades av sina samtida kritiker som en agendadriven eldsjäl. Hart (2021) menar att precis denna vetenskapliga låsning har nu uppstått kring narkotikafrågan.

Diskussion kring skattningsinstrumenten

Författarna har använt sig av två skattningsinstrument för att bedöma de studier som granskats: CRBT (Cochrane Methods, 2021) samt POMRF (Tolin, 1999) (svensk översättning av Lars-Göran Öst). CRBT är ett väl ansett och vida tillämpat skattningsinstrument, dessvärre är det inte utan sina svårigheter. För en fullgod bedömning av en studie med detta verktyg behövs det inte bara tillgång till den publicerade artikeln utan även behandlingsprotokoll, studieplaner och annan dylik data som inte ingår i artikeln. Förutom behandlingsmanualerna som använts har författarna inte haft tillgång till sådan data. Två av de andra systematiska översikterna som gjorts (Bahji et al, 2020; Illingworth et al, 2021) nyttjade också CRBT och gjorde snarlika bedömningar som författarna. Luoma och hans kollegor (2020) använde sig av Cochrane's Handbook for Systematic Reviews and Interventions (Higgins & Green, 2011). Författarna kan dessvärre inte avgöra hur pass lik den handboken är CRBT. Det framgår av litteraturen (Minozzi, 2020) att CRBT är ett verktyg som kräver mycket träning och goda kunskaper i bland annat statistik. Författarna är här medvetna om att de har ett tillkortakommande. Något som dock talar för att bedömningarna har en viss substans är att de är tämligen lika de bedömningar som Bahjis och Illingsworths forskarlag gjorde.

Psychotherapy outcome study methodology rating scale (Tolin, 1999) (svensk översättning av Lars-Göran Öst). Detta instrument redogörs på sidan 14 och författarna anser att det har varit ett gott instrument för vårt arbete.

Studiens begränsningar

Eftersom studien har fokuserat på en mycket specifik behandlingsmetod som är högst experimentell har det varit lätt att hitta samtliga publicerade RCT studier i ämnet som existerar. Att författarna inte kunde hitta ytterligare studier i de andra redan publicerade översikterna, talar starkt för att inga studier har missats. Det har nämnts i detta arbete att det har bedrivits en del "underground" forskning i saken. Denna har vi inte haft tillgång till och det skapar en problematisk situation av en slags "file-drawer effect". Det vill säga att det kanske finns mycket forskning gjord som aldrig blev publicerad därför den forskningen kom fram till ett icke-resultat. Det hade varit önskvärt om denna "forskning" (omöjligt i nuläget att veta vad kvalitén på den forskningen har varit) gjordes tillgänglig. Det hade gjort ytterligare förståelse av resultaten möjlig.

Framtida forskning och klinisk signifikans

Nutt (2012) hävdar att de generellt fattas mycket grundforskning om droger. Det verkar som att vi nuläget saknar rudimentär förståelse kring de eventuella mekanismer som understöds av MDMA och dess tillhörande psykoterapi. Det behövs omfattande forskning kring detta. En oro som har uttryckts med denna forskning är att patienterna skulle utveckla ett beroende av MDMA. Studierna har inte berört detta i någon större omfattning. En av studierna undersökte uttryckligen ifall deltagarna haft ett sug att ta MDMA igen efter avslutad behandling men det är inte tillräckligt omfattande. Det är även fullt möjligt att denna behandlingsmetod har långsiktiga biverkningar och forskning kring den saken finns inte heller. Det fattas kvalitativa studier kring saken. Det finns enstaka citat i artiklarna av patienterna som försöker fånga en kvalitativ aspekt av upplevelsen av MDMA-assisterad psykoterapi. Dessvärre räcker inte det på långa vägar för en kvalitativ förståelse. Det är sannolikt att det nu kommer öppna MDMA kliniker i länder som USA, Holland och Israel. Det finns redan kliniker i Sverige som uttryckt ett intresse för att ta hit metoden om den blir etablerad i andra länder. En sådan kliniker är läkaren Gita Rajan (SVT, 2021). Huruvida det är möjligt att implementera denna metod i svensk sjukvård har dock bedömts som svårt av docent Filip Arnberg då den bland annat ställer höga krav på säkerhet och kräver mycket personal (SVT, 2021).

Slutsatser

Makarna Mithoefer kommenterade sin samlade forskning i en onlinesänd föreläsning (MAPS, 2021) med följande fyra punkter. För det första verkar det inte spela någon roll hur PTSD diagnosen har uppkommit för behandlingen. För det andra, små doser av MDMA underlättar blindningsprocessen men kan ha anti-terapeutiska effekter och därmed finns det en etisk problematik kring att använda aktiv placebo. För det tredje kan säkerheten fastställas i behandlingen. För det fjärde uppmäter man för det mesta medelstora till stora effektstorlekar på förbättringen för PTSD patienterna om man mäter med CAPS. Om man tolkar resultaten optimistiskt så finns det fog för att betrakta MDMA-assisterad psykoterapi som en ”break through therapy”, vilket FDA gjorde. Ifall de forskningsresultat som hittills framkommit är korrekta så står psykoterapiforskningen inför en intressant öppning. Om vi ponerar att dessa resultat är helt korrekta tror vi att MDMA kommer revolutionera psykoterapi på ungefär samma sätt lokalbedövning revolutionerade kirurgin en gång i tiden.

Referenser

- American Psychiatric Association. (2017). *Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults*. Available from: <http://doi.apa.org/getpe-doi.cfm?doi=10.1037/e501872017-001>
- 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 neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 96(1), 109735. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109735
- Boese, A. (2007). *Elephants on acid*. USA: Mariner Books
- Bould, C. (Regissör). (1992). *Relentless*. [Film]. Tiger television.
- Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. A., Gómez-Jarabo, G. (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of psychoactive drugs* 40(3), 225-36. DOI: 10.1080/02791072.2008.10400637
- Cochrane Methods. (12 mars 2021). *Risk of Bias 2 (RoB 2) tool*. Cochrane Methods. <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>
- Dennet, D. (2006). *Breaking the Spell: Religion as a Natural Phenomenon*. USA: Viking.
- Ehlers, A., Steil, R., Winter, H. & Foa, E.B. (1996). *Deutsche Übersetzung der Posttraumatic Stress Diagnostic Scale (PDS)*. Oxford: University, Warneford Hospital, Department of Psychiatry
- Foa, E. B., Riggs, D. S., Dancu, C. V., Rothbaum, B. O. (1993). Reliability and validity of a brief instrument for assessing post-traumatic stress disorder. *Journal of traumatic stress* 6, 459–473. DOI:10.1007/BF00974317
- Foa, E. B., Cashman, L., Jaycox L., Perry, K. (1997). The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. *Psychological assessment* 9(4), 445–451. DOI: 10.1037/1040-3590.9.4.445
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., Cohen, J.A. (2009). *Effective treatments for PTSD, practice guidelines from the international society for traumatic stress studies* (2 uppl.). New York, NY: Guilford Press.

- Giacomo, C. (1 november 2019). Suicide has been deadlier than combat for the military. *New York Times*. Hämtad från: <https://www.nytimes.com/2019/11/01/opinion/military-suicides.html>
- Greer, G. & Tolbert, R. (1998). A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *Journal of psychoactive drugs* 30 (4): 371-79. DOI:10.1080/02791072.1998.10399713
- Grof, S. (2008). *LSD psychotherapy: The healing potential of psychedelic medicine*. Ben Lomond, CA: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies.
- Hari, J. (2019). *Chasing the scream*. USA: Bloomsbury Publishing PLC
- Hart, C. (2021). *Drug use for grown-ups. chasing liberty in the land of fear*. USA: E P Dutton & Co Inc
- Higgins, J. & Green. S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. London: The Cochrane Collaboration.
- Hoge, C. W., Castro, C. A., Messer, S. C., McGurk, D., Cotting, D. I., Koffman, R. L. (2004). Combat duty in Iraq and Afghanistan, mental health problems, and barriers to care. *New england journal of medicine* 351(1), 13–22. DOI:10.1056/NEJMoa040603
- Illingworth, B. J. G., Lewis, D. J., Lambarth, A. T., Stocking, K., Duffy, J. D. MN., Jelen, L. A., Rucker, J. J. (2021). A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychopharmacology*, Förhandspublicering online. DOI:10.1177/0269881120965915
- Ipsier, J. Seedat., S. Stein., D. J. (2006). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder – a systematic review and meta-analysis. *South African medical journal* 96(10),1088-1096. DOI:10.1192/bjp.bp.114.148551
- International Society for Traumatic Stress Studies. (2021). *Clinician Administered PTSD Scale (CAPS-IV)*. Hämtad från: [https://istss.org/clinical-resources/assessing-trauma/clinician-administered-ptsd-scale-\(caps-5\)/clinician-administered-ptsd-scale-\(caps-iv\)](https://istss.org/clinical-resources/assessing-trauma/clinician-administered-ptsd-scale-(caps-5)/clinician-administered-ptsd-scale-(caps-iv))
- Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., Doblin, R. (2020). Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology* 237, 2485-2497. DOI:10.1007/s00213-020-05548-2

- Katzman, A. K., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post-traumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 14 (1) S1.
- Luoma, B. J., Chwyl, C., Bathe, G. J., Alan, K., Lancelotta, D., Lancelotta, R. (2020). A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy, *Journal of Psychoactive Drugs* 52(4), 289-299, DOI:10.1080/02791072.2020.1769878
- Läkartidningen. (2016-09-02). *Peter Gøtzsche på krigsstigen mot psykiatrin*.
<https://lakartidningen.se/aktuellt/nyheter/2016/09/peter-gotzsche-pa-krigsstigen-mot-psykiatrin/>
- MAPS. (16 mars 2021). *MDMA-assisted Therapy for PTSD: Its History, Research Data, Therapeutic Approach and Future* [Video].
https://www.youtube.com/watch?v=gUKhtwHOOG8&ab_channel=Teddy_Winroth
- Minozzi, S., Cinquini, M., Gianola, S., Gonzalez-Lorenzo, M., & Banzi, R. (2020). The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. *Journal of Clinical Epidemiology*, 126, 37–44.
- Mithoefer, M. C. (2011). *MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Revised Teaching Manual*. hämtad från:
http://www.maps.org/research/mdma/Manual_MDMA PTSD_30Nov11.pdf
- Mithoefer, M. C. (2016). *A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Version 8*. Hämtad från:
<http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>
- Mithoefer, M. C. (2017). *A manual for MDMA-assisted psychotherapy in the treatment of posttraumatic stress disorder; Version 8.1*. hämtad från: <http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/4887-a-manual-for-mdma-assisted-psychotherapy-in-the-treatment-of-ptsd>
- 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, 2735-2745. DOI:10.1007/s00213-019-05249-5

Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L. Wagner, M. Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-klosinski, B., Emerson, A. & Doblin, R. (2018). Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry* 5(6), 486-497. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4

Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A.T., Jerome, L. & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 25(4) 439-452. DOI: 10.1177/0269881110378371

Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. & Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., Timothy, M. Y., Brewerton, D. T. & Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of psychopharmacology* 27(1), 28-39. DOI: 10.1177/0269881112456611

Nielson, E. (5 mars 2020). MDMA-assisterad terapi för PTSD [Video]. YouTube. https://www.youtube.com/watch?v=oebmUaZcN8k&t=1599s&ab_channel=N%C3%A4tverket%C3%B6rpsykedeliskvetenskap

Nutt, D. (2012). *Drugs without the hot air*. England: UIT Cambridge LTD

Oehen, P., Traver, R., Widmer, V. & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology* 27(1), 40-52. DOI: 10.1177/0269881112464827

Ot'Alora, G. M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W.M, Giron, G. S., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C. & Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled

- trial. *Journal of psychopharmacology* 32(12), 1295-1307. DOI: 10.1177/0269881118806297
- Pollan, S. (2018). *How to change your mind*. USA: Penguin Press
- Ricaurte, G. A., Yuan, J., Hatzidimitriou, G., Cord, B. J., McCann, D. U. (2002). Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy"). *Science* 297, 2260-3. DOI:10.1126/science.1074501
- Ricaurte, G.A., Hatzidimitriou, G., Cord, B. J., McCann, D. U. (2003). Retraction. *Science* 301, 179. DOI: 10.1126/science.301.5639.1479b
- Sagan, C. (1997). *The demon-haunted world*. USA: Ballantine Books Inc
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. (2017). *SBU:s handbok Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten*. Hämtad från: <https://www.sbu.se/metodbok>
- Stein, D. J., Ipser, J., McAnda, N. (2009). Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. *CNS Spectrums* 14(1), 25–31.
- Stone, O. & Kuznick, P. (2019). *The untold history of the United States*. USA: Gallery Books
- Sveriges Television. (21 oktober 2018). *MDMA som medicin – överdriven hype eller efterlängtat genombrott?* Hämtad från: <https://www.svt.se/nyheter/vetenskap/mdma-som-medicin-overdriven-hype-eller-efterlangtat-genombrott>
- Sveriges Television. (15 maj 2021). *Hallucinogen substans effektiv för traumapatienter*. Hämtad från: <https://www.svt.se/nyheter/vetenskap/mdma-assisterad-terapi-effektivt-for-att-lindra-posttraumatiskt-stressyndrom>
- Tolin, D. F. (1999). *A revised meta-analysis of psychosocial treatments for PTSD*. Toronto: AABT
- Ursano, R., J, Bell., C, Eth., S, Friedman., M, Norwood., A, Pfefferbaum., B. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *American journal of psychiatry* 161, 3–31.
- U.S. Department of Veterans Affairs. (2021). *PTSD: National Center for PTSD*. Hämtad från: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-int/caps.asp>
- Weathers, F. W., Keane, T. M., Davidson, J. R. (2001). Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depression and Anxiety* 13(1), 132–156. DOI: 10.1002/da.1029

- Weathers, F. W., Bovin, M. J., Lee, D. J., Sloan, D. M., Schnurr, P. P., Kaloupek, D. G., . . . & Marx, B. P. (2018). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military Veterans. *Psychological Assessment, 30*, 383-395. doi:10.1037/pas0000486
- Weiss, D. M. (1997). The Impact of Event Scale-Revised. I: Wilson, J. P och Keanne, T. M. (redaktör) *Assessing Psychological Trauma and PTSD*. New York: Guilford Press.
- Öst, L.G. (2016). *Att utvärdera psykoterapi och kritiskt granska psykoterapistudier*. Stockholm: Natur & Kultur, 192 s.