MDMA sem liður í meðferð áfallastreituröskunar

Helga Þórarinsdóttir[1] læknir
Berglind Guðmundsdóttir[1,2] sálfræðingur
Engilbert Sigurðsson[1,2] læknir

[1]Geðþjónustu Landspítala, [2]læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Engilbert Sigurðsson, engilbs@landspitali.is

Greinin barst til blaðsins 29. desember 2023,
samþykkt til birtingar 19. mars 2024.

ÁGRIP

MDMA hefur lengi verið rannsakað sem liður í samtalsmeðferð við áfallastreituröskun, geðröskun þar sem fá lyf hafa sýnt fram á virkni og brottfall úr meðferð er umtalsvert. Farið er yfir stöðu þekkingar á meðferð við áfallastreituröskun og notkun MDMA í samsettri meðferð við röskuninni. Gerð var leit á PubMed, Web of Science og Google Scholar og farið yfir heimildir í birtum fræðigreinum.

Meðferð með MDMA er viðbótarmeðferð samhliða samtalsmeðferð sem er annars konar en þær samtalsmeðferðir sem nú teljast gagnreyndar við áfallastreituröskun. Meðferðin felst í fræðslu fyrir gjöf MDMA í tvö til þrjú skipti samhliða stuðningi tveggja meðferðaraðila í allt að 8 klukkustundir og í kjölfarið allt að 9 eftirfylgdarsamtölum. Slík notkun MDMA er talin minnka tilfinningalegt uppnám í tengslum við upprifjun áfalla og auðvelda þannig úrvinnslu þeirra. Nýleg safngreining sýndi að MDMA-gjöf samhliða slíkri samtalsmeðferð dró meira úr einkennum áfallastreitu en sama samtalsmeðferð án MDMA-gjafar.

Nýleg safngreining og tvær fasa III rannsóknir styðja að gjöf MDMA samhliða samtalsmeðferð dragi úr áfallastreitueinkennum og þolist almennt vel. Slíkar rannsóknir eru forsenda þess að MDMA geti hlotið markaðsleyfi sem liður í samsettri áfallastreitumeðferð á næstu árum. Brýn þörf er síðan á samanburði þessarar samsettu meðferðar við gagnreyndar samtalsmeðferðir við áfallastreituröskun með og án MDMA.

Inngangur

Á síðustu árum hafa nokkur ofskynjunarefni (*psychedelics*) og skyld skynörvandi eða hugvíkkandi efni verið rannsökuð sem möguleg meðferð eða liður í meðferð við ýmsum geðröskunum.[1] Þar á meðal eru rannsóknir á notkun á entactogen-efninu 3,4-methylenedioxy-methamphentamine (MDMA), sem viðbót við samtalsmeðferð til að draga úr einkennum áfallastreituröskunar og auðvelda meðferð hennar.[2] Niðurstöður þeirra rannsókna sem nú liggja fyrir lofa góðu en sýna þarf ótvírætt fram á virkni þess og öryggi til að það geti hlotið markaðsleyfi til notkunar í slíkri samsettri meðferð áfallastreituröskunar. Fjöldi rannsókna á þeim gagnreyndu áfallamiðuðu samtalsmeðferðum sem eru í boði hefur sýnt fram á góðan árangur við að lækna eða draga verulega úr einkennum eftir ólíkar tegundir áfalla.[3] Áfallamiðuð samtalsmeðferð getur hins vegar verið afar krefjandi fyrir

einstaklinga sem þurfa að vinna sig í gegnum erfið áföll og tilfinningar, til dæmis í tengslum við líkamlegt ofbeldi, nauðgun, annað kynferðisofbeldi og aðkomu að alvarlegum slysum eða reynslu af styrjöldum. Umfangsmikil úttekt á stöðu þekkingar sýnir umtalsvert brottfall (21%) úr gagnreyndri áfallamiðaðri samtalsmeðferð meðal almennings en þess ber að geta að það er þó sambærilegt og úr ógagnreyndri samtalsmeðferð (19%).[4] Lyfjameðferð hefur sýnt takmarkaðan árangur við meðferð áfallastreituröskunar, en aðeins tvö SSRI-lyf (sertralín og paroxetín) eru með markaðsleyfi, og auk þess hafa flúoxetín og eitt SNRI-lyf (venlafaxín) sýnt árangur í tveimur fasa III rannsóknum við þeirri ábendingu. Önnur skyld lyf eru þó einnig notuð gegn áfallastreituröskun, þoli einstaklingar þau betur en ofangreind lyf. Engu að síður svara um 40% einstaklinga með áfallastreituröskun ekki lyfjameðferð með slíkum lyfjum og af þeim sem svara er hlutfall þeirra sem öðlast fullan bata eða fara í sjúkdómshlé aðeins um 20-30%.[5] Hlutfall þeirra sem ná fullum bata eða fara í sjúkdómshlé er á bilinu 30-97% fyrir CPT (*cognitive processing therapy*) og 61-82% fyrir hugræna atferlismeðferð, almennt nokkuð lægra fyrir hermenn en almenning.[6] Árétta skal að rannsóknir hafa ekki sýnt að bensólyf hafi virkni sem liður í meðferð áfallastreituröskunar. Því er ljóst að brýn þörf er á fleiri meðferðarúrræðum, þar með talið virkari lyfjameðferð og öflugri samsettum meðferðum, fyrir þau sem glíma við alvarlega áfallastreituröskun.[7] Í þessari yfirlitsgrein verður farið yfir mikilvæg atriði í þessu samhengi um MDMA, mögulega verkunarmáta og niðurstöður rannsókna á áhrifum þess samhliða fræðslu og samtalsmeðferð í samsettri meðferð áfallastreituröskunar. Síðferðileg álitaefni verða einnig reifuð.

Aðferðir

Leitað var að fræðigreinum á Pubmed, Web of Science og Google Scholar með leitarorðunum *MDMA & PTSD, MDMA & adverse effects, MDMA & mechanism of action, MDMA & ethics* í mars 2023 og aftur í janúar 2024 til að finna fræðigreinar um MDMA, meðferð með því við áfallastreituröskun, aukaverkanir, verkunarmáta og siðferðileg álitamál tengd notkun þess við meðferð áfallastreitueinkenna. Í september 2023 var seinni fasa III rannsóknin birt og voru niðurstöður hennar fléttaðar inn í greinina í kjölfarið, sem og lykilrannsóknir á gagnreyndri samtalsmeðferð við áfallastreituröskun.

Áfallastreituröskun

Áfallastreituröskun (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) er vel skilgreind geðröskun sem hluti fólks þróar með sér eftir áföll. Einkennin geta verið alvarleg og langvinn, og hafa í för með sér aukna hættu á fíknivanda, svefntruflunum, þunglyndi, átröskunum og geðrofssjúkdómum.[8] Meira en 70% fullorðinna hafa upplifað einhvers konar áfall á lífsleiðinni en lífstíðaralgengi áfallastreituröskunar liggur oftast á bilinu 5-10% í rannsóknum.[9,10] Þótt það sé einstaklingsbundið hvaða áföll leiða helst til þróunar áfallastreitu, hafa rannsóknir sýnt að beiting ofbeldis, ekki síst kynferðisofbeldis, er hlutfallslega mun líklegri til að valda áfallastreituröskun en aðkoma að slysum eða náttúruvá eins og jarðskjálftar eða eldgos.[11] Áætlað er að tíðni áfallastreituröskunar sé um tvöfalt hærri hjá konum en körlum.[12] Greiningarviðmið áfallastreituröskunar hafa þróast og verið uppfærð reglulega frá því að röskunin var fyrst sett fram 1980, nú síðast í DSM-5[13] og ICD-11.[14,15] Áfallastreituröskun samanstendur af einkennum sem má skipta í þrjár meginvíddir sem koma fram í báðum kerfum:

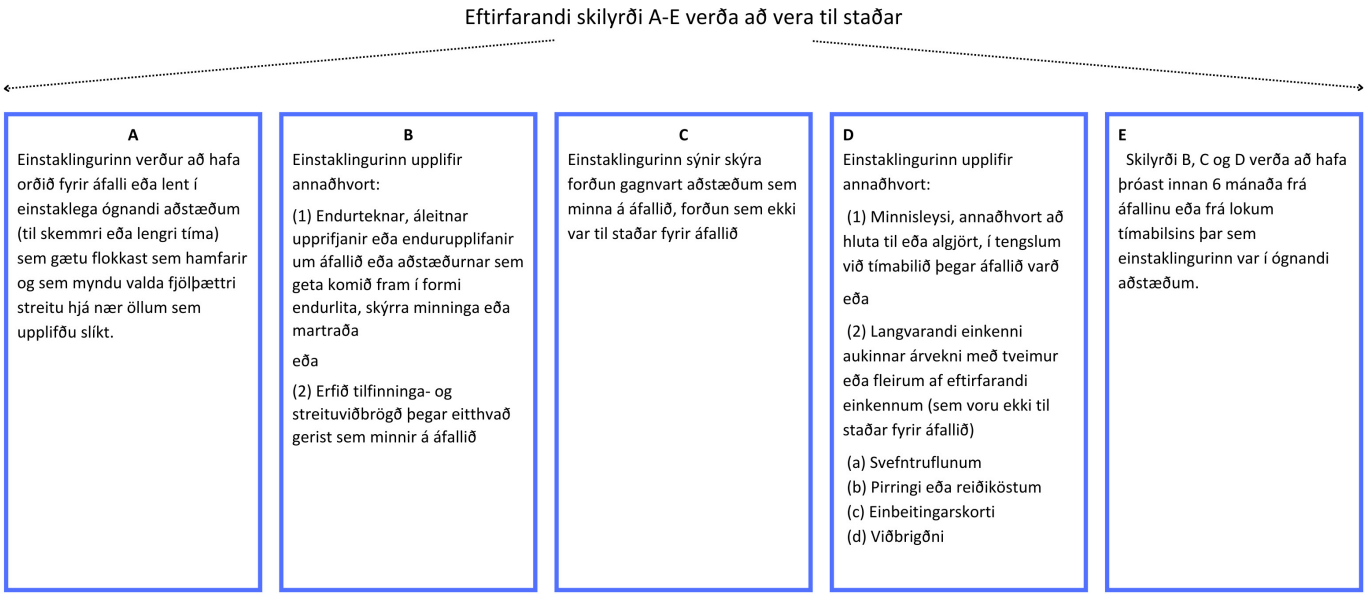
1) Endurupplifanir – endurteknar, áleitnar og ósjálfráðar minningar um áfallið. Þær geta verið í formi endurlita og martraða eða í formi mikilla viðbragða þegar eitthvað minnir á áfallið.
2) Umtalsverð forðun – fólk forðast hugsanir og tilfinningar sem tengjast áfallinu ásamt því að forðast allt í umhverfinu sem getur minnt á áfallið.
3) Aukin árvekni eða ofurárvekni – fólk verður viðbrigðið og lýsir gjarnan svefntruflunum og lakari einbeitingu.

Bandaríska DSM-5 greiningarkerfið tilgreinir einnig fjórða flokk einkenna sem felur í sér neikvæðar breytingar á hugsun og tilfinningum, til dæmis neikvæð viðhorf um sjálfan sig, aðra og umheiminn, sjálfsásökun og sterkar neikvæðar tilfinningar.[13]

Ofangreindum einkennum fylgja gjarna ýmsar breytingar á atferli, hugarfari og tilfinningalífi fólks. Einkennin verða að hafa verið til staðar í meira en mánuð samkvæmt DSM-5 greiningarkerfinu en að minnsta kosti í nokkrar vikur samkvæmt ICD-11 og valda að auki umtalsverðri truflun og færniskerðingu í lífi fólks.[16] Í Evrópu er enn aðallega notast við greiningarkerfið ICD-10 á heilbrigðisstofnunum (tafla I), en ný útgáfa af því (ICD-11) verður tekin í notkun á næstu misserum. Í rannsóknum er oftast stuðst við DSM-5 greiningarskilmerkin.[15,17] Ómeðhöndluð áfallastreituröskun er oft langvinn og í meira en helmingi tilfella fylgja henni þunglyndis- og/eða kvíðaeinkenni og talsverð hætta er á að fíknivandi þróist samhliða þessum einkennum.[18] Áfallastreituröskun fylgir einnig aukin hætta á margvíslegum heilsufarsvanda, þar á meðal verkjavanda, fíkn, sjálfsofnæmissjúkdómum og heilabilun og umtalsverð heildarsjúkdómsbyrði (fötlun, örorka og skertar lífslíkur).[19-22]

Meðferð við áfallastreituröskun

Fyrstu línu meðferð við áfallastreituröskun er sérhæfð gagnreynd samtalsmeðferð sem leggur áherslu á markvissa úrvinnslu á áfallatengdum minningum.[24] Ólíkar tegundir af gagnreyndri áfallamiðaðri hugrænni atferlismeðferð (áHAM), til dæmis *cognitive processing therapy, cognitive therapy* og *prolonged exposure* eru þær meðferðir sem eru best studdar af rannsóknum.[25,26] ÁHAM er oftast veitt vikulega í 6-16 vikur en nýlegar rannsóknir sýna einnig góðan árangur sé meðferðin veitt í samþjöppuðu formi yfir styttra tímabil.[24] Áherslur í áHAM geta verið breytilegar en fela ýmist í sér einkum hugræna úrvinnslu eða berskjöldun eða blöndu af báðum þessum þáttum. Hugræn úrvinnsla í áHAM miðar að því að kenna einstaklingnum aðferðir sem hjálpa honum að skilja og vinna með óhjálplegar hugsanir og sterkar tilfinningar tengdar áfallinu. Berskjöldun í áHAM felur í sér stigvaxandi og endurtekna



Tafla I. Greiningarskilmerki ICD-10 fyrir áfallastreituröskun.[22]

berskjöldun að minningum og kveikjum (*triggers*) sem tengjast áfallinu. Áfallamiðuð meðferð byggir á þeirri hugmynd að með markvissri úrvinnsla hugsana og/eða endurtekinni berskjöldun nái einstaklingurinn að horfast í augu við það sem gerðist og flokka og skilja áfallaminninguna betur, sem dregur smám saman úr einkennum og styrk þeirra. Önnur gagnreynd samtalsmeðferð er svokölluð EMDR-meðferð (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*).[27] EMDR-meðferðin notar tvíhliða áreiti eins og til dæmis augnhreyfingar fram og til baka samhliða því að einstaklingurinn rifjar upp áfallaminningar og tengdar tilfinningar með aðstoð meðferðaraðila. Tvíhliða áreitið virðist hjálpa til við að draga úr styrk tilfinningalegra viðbragða, sem auðveldar einstaklingum úrvinnslu áfallsins.[28]

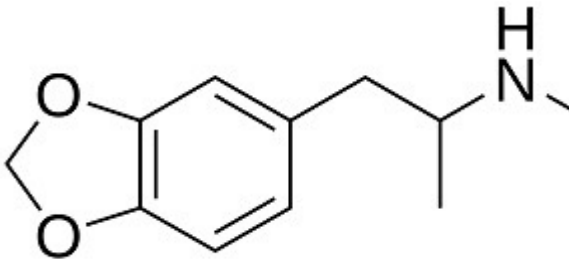
Saga MDMA-notkunar

MDMA var fyrst framleitt árið 1912 af lyfjafyrirtækinu Merck í Þýskalandi og sett þar á markað sem megrunarlyf.[29] Efnið varð þó fyrst vinsælt um miðjan áttunda áratug síðustu aldar þegar farið var að nota það sem viðbót við samtalsmeðferð við ýmsum geðröskunum og sálrænum kvillum. MDMA var talið auka samkennd og auðvelda skjólstæðingum að takast á við erfiðar tilfinningar og upplifanir og hafði þess utan lítil ofskynjunaráhrif. Vísindamenn lögðu því til að MDMA væri ekki flokkað sem hefðbundið ofskynjunarefni heldur sem *empathogen-entactogen*.[30] Eins og mörg önnur efni sem kalla fram tímabundna sælutilfinningu, samanber heitið alsæla sem notað var yfir efnið um tíma á íslensku, varð MDMA einnig fljótt vinsælt sem vímugjafi. Notkun þess sem vímugjafa, ásamt niðurstöðum úr dýrarannsóknum sem sýndu fram á taugaskemmdir við notkun svipaðra efna, varð til þess að MDMA var flokkað sem fíkniefni, „Schedule I drug“, og gert ólöglegt árið 1985 í Bandaríkjunum.[31] MDMA hélt þó áfram að vera vinsæll vímugjafi þrátt fyrir fjölmiðlaumfjöllun um andlát af þess völdum vegna hættu á hyponatremíu og vökvatapi.[32,33] Árið 1986 stofnaði Rick Doblin Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), samtök sem hafa barist fyrir endurskilgreiningu á MDMA. Samtökin hafa unnið að því að sýna fram á gagnsemi þess og skyldra ofskynjunarefna sem viðbótarþáttar við samtalsmeðferð gegn áfallastreituröskun.

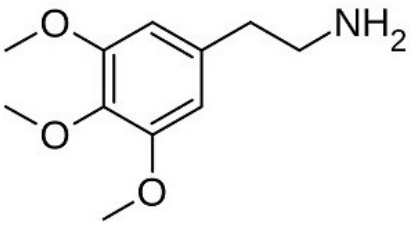
Helstu rannsóknum MAPS er nú lokið, en almennt þurfa tvær fasa III rannsóknir að hafa sýnt fullnægjandi árangur til að efni geti mögulega hlotið markaðsleyfi sem lyf eða í þessu tilviki orðið liður í meðferð. Fyrri fasa III rannsóknin var birt árið 2021 en sú seinni í september 2023.[34-36] Leyfisstofnunum eins og Matvæla- og lyfjaeftirliti Bandaríkjanna (FDA) er þó nokkur vandi á höndum hvað varðar markaðsleyfi fyrir efni sem er liður í skilgreindri samtalsmeðferð eins og hér á við. Meginreglan er að slíkar stofnanir leggja mat á áhrif gjafar efnis X í tilteknum skömmtum á skilgreindum tíma á svarbreytu Y. Í þessu tilviki er hins vegar um samsetta meðferð að ræða þar sem byrjað er á nokkrum fræðslutímum en MDMA svo notað samhliða stuðningi og nýrri tegund samtalsmeðferðar á meðan áhrif lyfsins vara. Svo eru frekari úrvinnslusamtöl veitt að lokinni meðferð. Það flækir mat á árangri enn frekar að samtalsmeðferðin sem veitt er hefur ekki verið rannsökuð sjálfstætt eða hlotið opinbera viðurkenningu sem virk samtalsmeðferð við áfallastreitu, ólíkt áHAM og EMDR. Skýringin á þessari nálgun er að eitt fyrirtæki, MAPS, hefur verið að þróa þessa samsettu meðferð, MDMA og MAPS-samtalsmeðferðina, og fyrirtækið hyggst væntanlega sækja um einkaleyfi á henni að fengnu markaðsleyfi frá FDA sem kann að fást fyrir lok þessa árs.

Efnafræði og lyfjaform

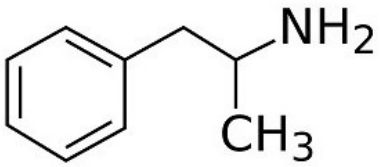
MDMA hefur efnaformúluna 3,4-metýlendíoxýmetamfetamín og svipar til amfetamíns og meskalíns að byggingu.[37] MDMA fyrirfinnst ekki í náttúrunni en hægt er að búa það til á tilraunastofum með nokkrum aðferðum.[29,38] Lyfjahvörf MDMA hafa lítið verið rannsökuð í mönnum en helmingunartími efnisins er um 8-9 klukkustundir og útskilnaður er ekki línulegur, líklegast vegna bindingar við lifrarensím (CYP2D6) þar sem MDMA hamlar sínu eigin niðurbroti.[39] Áhrif þess koma



MDMA



Meskalín



Amfetamín

Mynd 1. *Efnafræðileg bygging MDMA. Mynd/Wikipedia.*

Mynd 2. *Efnafræðileg bygging meskalíns og amfetamíns. Mynd/Wikipedia.*

fram um 30 mínútum eftir inntöku um munn, ná hámarki um 90 mínútum eftir inntöku og vara yfirleitt skemur en fjórar klukkustundir, en tímalengd áhrifanna er þó skammtaháð. Áhrifin koma fyrr fram ef efnið er tekið í nös, reykt eða sprautað í æð.[40] Til eru mörg efni sem eru skyld MDMA (til dæmis MDA og MDEA) og algengt er að e-töflur sem seldar eru sem MDMA innihaldi blöndu af þessum efnum.

Verkunarmáti

Ekki er að fullu ljóst hver verkunarmáti MDMA er. Rannsóknir hafa þó sýnt að MDMA hefur áhrif á serótónín-, dópamín- og noradrenalínkerfi heilans með því að auka magn þessara boðefna á taugungamótum.[39,41] Talið er að þessi áhrif séu mikilvæg til að kalla fram þá upplifun sem margir lýsa eftir töku MDMA, svo sem aukna vellíðan, örvun og samkennd samhliða upplifun um meiri tilfinningalega nánd við aðra.[42] MDMA hækkar einnig magn oxytósíns og prólaktíns í blóði, sem kann að örva tilfinningu um nánd, áhuga á félagslegum tengslum og auka traust á öðrum, auk þess sem slökunaráhrif geta komið fram.[43] Aðrar jákvæðar afleiðingar MDMA sem sumir lýsa eru meðal annars minni ótti og neikvæðar tilfinningar, auk þess sem samkennd í eigin garð og annarra, sjálfstraust og úthverfa *(extroversion)* aukast.[44] Ofskynjanir virðast almennt minni og krefjast töku hlutfallslega hærri skammta en við notkun hefðbundinna ofskynjunarefna eins og til dæmis psilocybíns.[45] Þau áhrif MDMA að auka oft samkennd, getu og áhuga á nánum tengslum, en draga um leið úr neikvæðum tilfinningum og ótta gætu skýrt virkni þess í samsettri meðferð áfallastreituröskunar.

Skammtar

Sjö rannsóknir hafa verið birtar um notkun MDMA í samsettri meðferð við áfallastreituröskun og er sex þeirra lýst í nýlegri safngreiningu.[2] Sjöunda lykilrannsóknin, seinni fasa III rannsóknin, var birt í september 2023 og er ekki hluti af safngreiningunni.[36] Ein rannsókn notaði annan mælikvarða á áfallastreitueinkenni en hinar og var því ekki tekin með í tölfræðilegri greiningu safngreiningarinnar. Sú rannsókn var einnig ólík hinum að því leyti að þátttakendur fengu einungis eina MDMA-gjöf.[46] Til samanburðar voru í hinum rannsóknunum fimm í safngreiningunni annaðhvort í boði lyfleysa (*placebo*) eða lágskammta MDMA sem virkt lyf í óvirkum skammti (*active control*). Misháir skammtar af MDMA hafa verið notaðir í þessum rannsóknum og þátttakendur fengu ýmist eina eða tvær MDMA-gjafir í hverjum meðferðartíma. Meðferðartímarnir voru ýmist einn, tveir eða þrír með nokkurra vikna millibili. Í þeim rannsóknum þar sem lyfleysa var notuð var upphafsskammtur hár (125 mg) eða mismunandi eftir meðferðartímum (fyrst 80 mg og svo 80-120 mg í seinni tímum).[35,47] Hinar rannsóknirnar báru saman tvo til þrjá hópa sem fengu ólíka skammta, háan skammt (125 mg eða hærri), miðlungs skammt (50-100 mg) og lágan „óvirkan" skammt (30-49 mg).[48-50] Þessar fimm rannsóknir buðu þátttakendum upp á seinni skammt af MDMA nokkrum klukkutímum eftir upphafsskammtinn en sá skammtur var helmingi minni.[35,47-50] Sjöunda rannsóknin notaði sömu aðferðafræði. Ekki kom fram marktækur munur á meðferðarsvörun við notkun hás eða miðlungs skammts.[2]

Aukaverkanir

Í rannsóknum er aukaverkunum MDMA yfirleitt lýst sem vægum til miðlungsalvarlegum og skammvinnum, en á heimasíðu MAPS kemur fram að einn þátttakandi af 1700 hafi fengið alvarlegar aukaverkanir af meðferðinni.[35,47,51] Rannsóknirnar voru framkvæmdar í öruggu, notalegu og vel skilgreindu umhverfi þar sem fylgst var með blóðþrýstingi og hjartslætti þátttakenda vegna örvandi áhrifa MDMA. Ýmsir líkamlegir sjúkdómar, þar á meðal hjarta- og æðasjúkdómar, voru af þessum sökum hluti af útilokunarskilmerkjum rannsóknanna.[2] Aukaverkanir MDMA kunna að vera fleiri í öðrum aðstæðum og enn fleiri þegar um er að ræða ólöglegt MDMA þar sem innihaldið er ekki eins vel skilgreint og öruggt.[45] Algengar aukaverkanir eru ofvirkni, ringlun, kvíði, gnístran tanna og kjálkastjarfi (*trismus*).[52] MDMA getur valdið ofhitnun, mikilli svitamyndun og vökvatapi og blóðnatríumlækkun vegna mikillar vatnsdrykkju er þekkt vandamál.[53] Aðrar alvarlegar en sjaldgæfar aukaverkanir MDMA eru bráð lifrarbilun, rákvöðvarof, flog og hjartastopp.[33] Náskyld örvandi efni eins og amfetamín geta valdið geðrofi en MDMA hefur ekki verið sérstaklega rannsakað með tilliti til þess og það virðist ekki koma fram sem aukaverkun í þeim tiltölulega fámennu rann-

sóknum sem enn hafa verið gerðar.[54] Samsett greining (*pooled analysis*) var gerð á sex fasa II rannsóknum (með samtals 105 þátttakendum) þar sem meðal annars var farið yfir aukaverkanir. Fylgst var með aukaverkunum frá upphafi meðferðar og þar til einn til tveir mánuðir voru liðnir frá síðasta meðferðartíma. Aukaverkanir voru almennt metnar vægar til miðlungsalvarlegar (tafla II) en tveimur alvarlegum aukaverkunum er þar lýst; einn þátttakandi fékk aukaslög frá sleglum og annar upplifði auknar sjálfsvígshugsanir. Brottfall úr þessum rannsóknum var 7,6%[55] sem er töluvert lægra en meðalbrottfall úr rannsóknum á meðferð við áfallastreituröskun (21%).[4] Í fasa III rannsóknunum tveimur voru algengustu aukaverkanirnar kvíði, svimi, aukin svitamyndun, stífleiki í kjálka, minnkuð matarlyst og ógleði. Alls upplifðu níu þátttakendur auknar sjálfsvígshugsanir meðan á meðferð stóð en enginn munur var á þeim sem fengu MDMA-meðferð og þeim sem fengu lyfleysu eða óvirkan skammt af MDMA.[35,36] Einhverjar aukaverkananna má rekja beint til MDMA en einnig er hugsanlegt að hluti aukaverkananna tengist samtalsmeðferðinni og úrvinnslu erfiðra tilfinninga. Í spurningalistum sem sendir voru á þátttakendur í fasa II rannsóknunum taldi minnihluti þeirra, 8,4%, að þau hefðu hlotið skaða af meðferðinni en meirihluti lýsti ávinningi af meðferð.[56]

Meðferð með MDMA

Síðustu tvo áratugi hefur MDMA verið rannsakað sem viðbót við nýja ógagnreynda samtalsmeðferð MAPS-fyrirtækisins við áfallastreituröskun. Eins og fram kom að ofan hafa alls sjö rannsóknir verið birtar, þar af fimm fasa II rannsóknir og tvær fasa III rannsóknir. Safngreiningin sem birt var árið 2021 mat áhrif fyrstu sex rannsóknanna en sú sjöunda var birt árið 2023.[2] Þátttakendur sem safngreiningin náði til voru samtals 175 og þar af var yfir helmingur (90) þátttakendur í fyrstu fasa III rannsókninni. Skilyrði fyrir þátttöku voru langvinn áfallastreituröskun (>6 mánuði) og ákveðinn stigafjöldi á CAPS (*Clinician Administered PTSD Scale*), sem er vandað hálfstaðlað viðtalsmælitæki, en sá fjöldi var þó mismunandi milli rannsókna (frá >35 til >60 stig). CAPS er notað til að meta fjölda og alvarleika áfallastreitueinkenna, en einnig er hægt að nota CAPS til greiningar á áfallastreituröskun þar sem farið er kerfisbundið í gegnum greiningarskilmerki hennar.[57] Í fasa II rannsóknunum fjórum var það inntökuskilyrði að þátttakendur hefðu reynt aðrar meðferðir við áfallastreituröskun, en það var á hinn bóginn ekki skilyrði í fyrri fasa III rannsókninni. Þátttakendur í þessum rannsóknum þurftu að hætta töku flestra geðlyfja á meðan á rannsókninni stóð, en einstaka róandi lyf voru þó leyfð. Allar rannsóknirnar voru settar upp á svipaðan hátt og MDMA notað sem viðbót samhliða ofangreindri samtalsmeðferð. Þátttakendur fengu þrjá undirbúningstíma fyrir fyrstu MDMA-gjöf. MDMA-tímarnir voru annaðhvort tveir eða þrír með mánaðar millibili og vörðu í átta klukkustundir í senn. Meðferðin fór fram í rólegu og notalegu umhverfi þar sem tveir meðferðaraðilar, almennt karl og kona, voru til staðar allan tímann í þremur undirbúningsviðtölum og 9 úrvinnsluviðtölum. Því er um mannaflafreka og dýra meðferð að ræða. Áætlað hefur verið að kostnaður sé um

Tafla II. Aukaverkanir.

Aukaverkanir	Lyfleysa eða lágskammta MDMA, %	Miðlungs eða hár skammtur af MDMA, %
Fasa II rannsóknir		
Kvíði	48	72
Kjálkakrampar	19	64
Minnkuð matarlyst	23	49
Svimi	19	40
Ógleði	19	8
Lækkað geðslag	3	8
Pirringur	0	6
Kvíðaköst	0	6
Fyrri fasa III rannsókn (2021)		
Vöðvastífleiki	11	63
Minnkuð matarlyst	11	52
Ógleði/Uppköst	11/0	30/9
Aukin svitamyndun	2	20
Eirðarleysi	0	15
Kjálkakrampar	2	13
Svimi	5	13
Taugaspenna	0	11
Hiti	2	7
Kvíði	0	7
Óskýr sjón	2	9
Seinni fasa III rannsókn (2023)		
Vöðvastífleiki	25,5	58,5
Minnkuð matarlyst	9,8	35,8
Ógleði	21,6	45,3
Aukin svitamyndun	5,9	34
Eirðarleysi	3,9	15,1
Kjálkakrampar	2,0	13,2
Óskýr sjón	0	15,1

11.500 Bandaríkjadalir eða um 1,6 milljónir íslenskra króna eins og meðferðin fer fram í fasa III rannsóknum MAPS.[58] Hlutverk meðferðaraðilanna er að leiða þátttakandann í gegnum ferlið og aðstoða við úrvinnslu erfiðra tilfinninga og minninga. Þátttakendur fengu MDMA-gjöf í upphafi tímans og var einnig boðið upp á hálfan skammt aukalega eftir 1-2 klukkustundir, sem flestir þáðu. Í fasa II rannsóknunum gistu þátttakendur á staðnum, en í fasa III rannsókninni fóru þeir heim samdægurs. Þrír samþættir samtalstímar fylgdu í kjölfar hvers MDMA-tíma, sá fyrsti daginn eftir en hinir tveir með viku millibili. Meðferðin samanstendur því af tveimur til þremur allt að 8 klukkustunda löngum MDMA-tímum auk níu til tólf samtalstíma án MDMA-gjafar sem hver er 90 mínútna langur. Fjöldi samtalstímanna ræðst af því hvort tímarnir þar sem MDMA var gefið voru tveir eða þrír talsins.

Þátttakendur í samanburðarhópum fengu ýmist lyfleysu eða lágskammtameðferð með MDMA. Lágskammtameðferð var notuð til að reyna að koma í veg fyrir eftirtektarbjögun (*detection bias*) og til að freista þess að ná fram tvíblindun rannsóknarinnar. Hætt er þó við að þátttakendur fari nærri um hvort þeir hafi fengið meðferðarskammta, lágskammta eða lyf-

leysu vegna þeirra áhrifa á tilfinningar, nánd og skynjun sem fylgja MDMA-gjöf í meðferðarskömmtum. Einnig er líklegt að meðferðaraðilar taki eftir þessum áhrifum.

Áhrif MDMA sem viðbótar við samtalsmeðferð við áfallastreituröskun voru mæld á þrennan hátt: Í lækkun á stigafjölda á CAPS, í hlutfalli þeirra sem upplifðu lækkun á stigafjölda á CAPS sem hafði marktæk klínísk áhrif og loks í hlutfalli þeirra sem uppfylltu ekki lengur greiningarskilmerki áfallastreituröskunar.

Safngreiningin sýndi marktækt meiri lækkun á stigafjölda á CAPS hjá þeim sem fengu meðferð með meðferðarskammti af MDMA en hjá samanburðarhópnum (meðatalslækkun= - 22,03, 95% CI -38,53 til -5,52). Þau sem fengu meðferð með MDMA voru 3,65 sinnum líklegri til að finna marktækan mun á sínum einkennum en samanburðarhópurinn (RR 3,65, 95% CI 2,39 til 5,57). Þau voru einnig tvöfalt líklegri til að uppfylla ekki lengur greiningarskilmerki áfallastreituröskunar í lok meðferðar en samanburðarhópurinn (RR 2,10, 95% CI 1,37 til 3,21).[2] Í fasa II rannsóknunum höfðu um 10% þátttakanda notað MDMA áður.[56]

Fyrri fasa III rannsókn Mitchell og félaga var birt í júní 2021.[35] Hún fór fram í þremur löndum, Bandaríkjunum, Kanada og Ísrael og voru 90 þátttakendur í henni. Samtalsmeðferð samhliða MDMA-gjöf reyndist þar marktækt betri en samtalsmeðferð með lyfleysu, mælt í lækkun á stigum á CAPS og var hrifstærð meðferðarinnar d= 0,91 sem telst mikill meðferðarárangur. Til samanburðar má nefna að hrifstærðir í samanburði á áhrifum SSRI-lyfjanna sertralín og paroxetín og lyfleysu á CAPS voru mun lægri (0,09-0,56).[59] Hrifstærðir yfir 0,8 teljast almennt stórar, það er endurspegla mikil áhrif meðferðar.[60] Níu vikum eftir síðasta meðferðartíma uppfylltu 67% (28 af 42) af þeim sem fengu MDMA-gjöf samhliða samtalsmeðferð ekki lengur greiningarskilmerki áfallastreituröskunar samanborið við 32% (12 af 37) af þeim sem fengu lyfleysu.[35]

Seinni fasa III rannsókn Mitchell og félaga birtist haustið 2023 en hún var gerð á 13 mismunandi rannsóknarsetrum í tveimur löndum, Bandaríkjunum og Ísrael, og voru þátttakendur 104.[36] Hún var frábrugðin fyrri fasa III rannsókninni að því leyti að yfir helmingur þátttakenda var ekki hvítur á hörund. Einnig voru einstaklingar með þunglyndi, margþætt áföll og sögu um hugrof ekki útilokaðir úr þessari rannsókn. Það er mikilvægt til að þátttakendur líkist meira almennu þýði í klínískri meðferð en var reyndin í fyrri fasa III rannsókninni. Eins og í fyrri fasa III rannsókninni reyndist samtalsmeðferð samhliða MDMA-gjöf marktækt betri en samtalsmeðferð með lyfleysu, mælt í lækkun á stigum á CAPS. Hrifstærð meðferðarinnar var aðeins lægri, d=0,7, en flokkast sem miðlungs til mikill meðferðarárangur. Sex til átta vikum eftir síðasta meðferðartíma uppfylltu 71% (37 af 52) af þeim sem fengu MDMA-gjöf samhliða samtalsmeðferð ekki lengur greiningarskilmerki áfallastreituröskunar samanborið við 48% (20 af 42) af þeim sem fengu lyfleysu.[36]

Forsendur fyrir markaðsleyfi lyfs

Til að fá samþykki Evrópsku lyfjastofnunarinnar (European Medicines Agency, EMA) fyrir lyfi sem meðferð við áfallastreituröskun og markaðsleyfi innan Evrópu þarf að uppfylla ýmis skilyrði. Framkvæma þarf viðamiklar eiturefna-, gæða- *(pharmacodynamic, pharmacokinetic and dose-response)* og klínískar rannsóknir. Slíkar klínískar rannsóknir skiptast í fasa I, II og III og nauðsynlegt er að gera tvíblindar, slembiraðaðar rannsóknir með samanburði við lyfleysu eða öðrum samanburði sem EMA telur ásættanlegan.[61] Til að lyf fái formlega ábendinguna áfallastreituröskun þarf einnig að sýna fram á að meðferðin sé betri en sú lyfjameðferð sem er nú þegar í boði eða að meðferðin sé að minnsta kosti jafngóð en hafi minni aukaverkanir. Ferlið hjá Matvæla- og Lyfjastofnun Bandaríkjanna (FDA) er svipað þegar kemur að samþykki og markaðsleyfi fyrir lyf.

Eins og fram hefur komið í þessari grein hefur MDMA einkum verið rannsakað sem viðbót eða liður í nýrri tegund samtalsmeðferðar. FDA er ekki vant að leggja mat á markaðsleyfi fyrir samsetta meðferð og óljóst hver myndi hafa og gæti haft eftirlit með slíkri meðferð, verði hún samþykkt.[62] Möguleg lausn á þeim vanda væri að fyrirmæli fylgdu með markaðsleyfinu þess efnis að MDMA mætti einungis gefa sem hluta af vel skilgreindri viðurkenndri samtalsmeðferð þar sem meðferðaraðilar hefðu lokið tiltekinni þjálfun. Erfiðlega gæti þó reynst að hafa eftirlit með slíkum meðferðum þar sem hvorki FDA né EMA hafa eða geta haft eftirlit með innihaldi samtalsmeðferða í Bandaríkjunum eða Evrópu.

Í júlí 2023 varð Ástralía fyrsta landið til að leyfa MDMA sem meðferð við áfallastreituröskun og psilocybín sem meðferð við meðferðarþráu þunglyndi.[63] Lyfjastofnun Ástralíu (the Therapeutic Goods Administration, TGA) samþykkti meðferðina eftir að umsókn barst frá samtökunum Mind Medicine Australia í mars 2022. Vísindamenn um allan heim hafa þó verið gagnrýnir á þessa ákvörðun þar sem formlegum lyfjarannsóknum á virkni og öryggi þessara efna var ekki lokið þegar leyfið var veitt og enn er beðið eftir lokamati FDA og EMA á niðurstöðum fasa III rannsóknanna tveggja. Ýjað hefur verið að því að TGA hafi látið undir þrýstingi almennings og þrýstihópa til að leyfa þessa meðferð að uppfylltum þröngum skilyrðum, meðferð sem hefur ekki enn verið fullprófuð og þar sem óljóst er hvernig hægt verður að tryggja að samsett meðferð verði sambærileg við þá sem veitt var á vegum samstarfsfólks MAPS í fasa III rannsóknunum tveimur.[64]

Siðferðileg álitamál

MDMA er þekkt vímuefni sem hefur verið ólöglegt um áratuga skeið. Það veldur miklum breytingum á tilfinningum, hugsun og ákveðinni berskjöldun í þeim skömmtum sem rannsakaðir hafa verið í meðferð áfallastreituröskunar.[45] Við meðferð einstaklinga með lyfi eða öðrum inngripum þarf alltaf að hafa í huga kosti og galla slíkra inngripa. Því alvarlegri sem sjúkdómurinn er, því meiri aukaverkanir er hægt að sætta sig við þar sem ávinningurinn er talinn meiri en áhættan, samanber meðferð krabbameina með skurðaðgerðum, geislum og frumudrepandi lyfjum. Hvað varðar áfallastreituröskun, er ljóst að núverandi lyfjameðferðir eru ekki eins áhrifaríkar og æskilegt væri. Til eru áhrifaríkar vel rannsakaðar sérhæfðar áfallamiðaðar samtalsmeðferðir (áHAM eða EMDR) sem

klínískar leiðbeiningar mæla með sem fyrsta vali á meðferð við áfallastreituröskun. Hins vegar er raunin sú að aðgengi að slíkri meðferð er takmarkað í flestum ef ekki öllum löndum og biðlistar oft langir og meðferðin ekki niðurgreidd. Því getur kostnaður verið mikil hindrun. Þá ber að hafa í huga að úrvinnsla áfalla er krefjandi meðferðarvinna þar sem einstaklingar eru að takast á við sterkar tilfinningar og minningar. Vel má hugsa sér að MDMA gæti í framtíðinni einnig orðið viðbót við áfallamiðaða samtalsmeðferð eða EMDR fyrir þá einstaklinga þar sem slíkar gagnreyndar samtalsmeðferðir duga ekki einar og sér. Slík samþætt meðferð yrði þó væntanlega töluvert dýrari en gagnreynd áfallamiðuð samtalsmeðferð og líklega helst notuð þegar hefðbundin áfallamiðuð samtalsmeðferð og/eða lyfjameðferð hefur ekki skilað tilætluðum árangri. Það er þá ekki ósvipað því og að bæta öðru lyfi við lyfjameðferð þunglyndis þegar meðferð með einu lyfi eða HAM-samtalsmeðferð hefur ekki borið árangur eða að bæta HAM við lyfjameðferð við þunglyndi hafi þunglyndislyf ekki skilað viðunandi svörun. Viðhorf og fjárhagur einstaklinga og reynsla meðferðaraðila munu einnig óhjákvæmilega hafa áhrif á val á meðferð. Það er ljóst að vart munu allir vera reiðubúnir til að taka inn efni sem hafa um áratuga skeið verið notuð og flokkuð sem vímugjafar, né heldur munu allir meðferðaraðilar verða reiðubúnir til að nýta slíka meðferð þar til nokkur reynsla er komin á hana að fengnu markaðsleyfi.[65]

MDMA hefur nú um árabil verið rannsakað sem viðbót við samtalsmeðferð þar sem MAPS hefur notað sínar eigin klínísku leiðbeiningar um tiltekna nýja ógagnreynda nálgun í samtalsmeðferð í rannsóknum sínum og þjálfað meðferðaraðila á þeim grunni.[66] Samtalsmeðferðin sem fyrirtækið notar hefur hins vegar ekki verið rannsökuð nægilega vel og ekki er ljóst hvaða þættir hennar eru nauðsynlegir eða nægilegir, né hve lengi hún þarf að vara. Í Ástralíu, þar sem meðferðin hefur verið samþykkt að uppfylltum ströngum skilyrðum, hefur lyfjastofnunin ekki gefið út neinar leiðbeiningar um samtalsmeðferðina sem veita á samhliða MDMA-gjöf. Einungis geðlæknar með ákveðið leyfi (*authorised prescription*) geta veitt meðferðina og þurfa þá að fá leyfi frá sérstakri nefnd til að meðferðin geti hafist. Þeir læknar sem fá slíkt leyfi hafa upplýsingaskyldu á hálfs árs fresti um fjölda sjúklinga og alvarlegar aukaverkanir sem hafa komið upp. Geðlæknafélag Ástralíu og Nýja Sjálands hefur búið til leiðbeiningar og viðmið fyrir þessa meðferð, en félagið hefur þó ekki lagalegt eftirlitshlutverk í þessu samhengi.[64] Einnig er mikilvægt að hafa í huga að MDMA eykur vilja fólks til félagslegrar nándar og traust einstaklinga með áfallasögu á öðru fólki eins og rakið var að ofan. Því er mikilvægt að sem tryggust umgjörð sé um meðferðina meðan MDMA-áhrifin vara. Hugsanlegt er að leyfi fyrir notkun MDMA verði skilyrt þannig að ávallt verði tveir meðferðaraðilar að vera til staðar og báðir með viðurkennda fagmenntun innan heilbrigðisvísinda. Slík krafa myndi þó gera meðferðina dýrari og draga úr aðgengi að meðferð sem vissulega er mikil þörf fyrir í öllum samfélögum.

Lokaorð

Um þessar mundir má finna hlaðvörp og þætti á netinu sem kynna meðferð með MDMA og skyldum efnum við áfallastreitu, þunglyndi, fíkn og ýmsum öðrum kvillum sem einhvers konar byltingu. Það er ofmælt að bylting sé handan við hornið, en því verður ekki neitað að nýlegar lykilrannsóknir hafa skilað lofandi niðurstöðum. Fari svo að samsett meðferð MAPS, með fræðslutímum og nokkrum tímum þar sem MDMA er gefið samhliða endurteknum úrvinnslusamtölum, mæti skilyrðum fyrir markaðsleyfi við áfallastreituröskun, verður það mikilvægt skref sem ber að nýta í þágu þeirra fjölmörgu sem búa við skert lífsgæði, oft til lengri tíma, í kjölfar áfalla.

MDMA-assisted therapy for PTSD

doi 10.17992/lbl.2024.05.793

Helga Þórarinsdóttir[1]
Berglind Guðmundsdóttir[1,2]
Engilbert Sigurðsson[1,2]

[1]Mental Health Services Landspitali-University Hospital, [2]Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: *MDMA, PTSD, psychotherapy, psychedelics, empathogen, entactogen.*

Correspondence: Engilbert Sigurðsson, *engilbs@landspitali.is*

MDMA is a potential novel treatment for post-traumatic stress disorder (PTSD). Our goal is to review current knowledge on MDMA and its use in MDMA-assisted psychotherapy for PTSD. Literature searches were done on PubMed, Web of Science and Google Scholar and references reviewed in identified articles. MDMA-assisted therapy for PTSD usually consists of a few preparatory sessions before two or three sessions where one or two oral doses of MDMA are given along with supportive psychotherapy. The therapy is delivered in the presence of two therapists for about eight hours each time. In addition, the patient receives up to 9 integrative sessions in due course. This use of MDMA as a part of psychotherapy for PTSD is proposed to lessen the psychological distress that often arises in the processing of traumatic events to facilitate the treatment process and reduce the risk of drop-out. Recent studies indicate that MDMA-assisted psychotherapy reduces PTSD symptoms and is generally well tolerated. These studies are necessary if this MDMA-assisted treatment is to be approved by licensing authorities. There is an urgent need for new effective treatments for PTSD and for comparisons between this MDMA-assisted psychotherapy and currently approved psychotherapies with and without MDMA-use.

Heimildir

1. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. J Neurosci 2021; 41: 891-900.
2. Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez AV, et al. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. J Clin Pharmacol 2022; 62: 463-71.
3. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, et al. Psychological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev 2016; 43: 128-41.
4. Varker T, Jones K, Arjmand H-A, et al. Dropout from guideline-recommended psychological treatments for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. vol 4. 2021: 100093.
5. Alexander W. Pharmacotherapy for Post-traumatic Stress Disorder In Combat Veterans: Focus on Antidepressants and Atypical Antipsychotic Agents. P T 2012; 37: 32-8.
6. Jonas DE, Cusack K, Forneris CA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
7. Krystal JH, Davis LL, Neylan TC, et al. It Is Time to Address the Crisis in the Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder: A Consensus Statement of the PTSD Psychopharmacology Working Group. Biol Psychiatry 2017; 82: e51-e59.
8. Köhler-Forsberg O, Ge F, Hauksdóttir A, et al. Adverse childhood experiences and psychological functioning among women with schizophrenia or bipolar disorder: population-based study. Br J Psychiatry 2023: 224: 1-7.
9. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, et al. Post-traumatic stress disorder. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15057.
10. Benjet C, Bromet E, Karam EG, et al. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. Psychol Med 2016; 46: 327-43.
11. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. Eur J Psychotraumatol 2017; 8(sup5): 1353383.
12. Tolin DF, Foa EB. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research. Psychol Bull 2006; 132: 959-92.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™. 5th edition. ed. DSM-5. American Psychiatric Publishing, a division of American Psychiatric Association; 2013.
14. Crocq MA, Crocq L. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. Dialogues Clin Neurosci 2000; 2: 47-55.
15. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/2070699808 - október 2023
16. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. N Engl J Med 2017; 376: 2459-69.
17. Treatment CfSA. Exhibit 1.3-4, DSM-5 Diagnostic Criteria for PTSD. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207191/box/part1_ch3.box16/ - október 2023
18. Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, et al. Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Anxiety Disord 2011; 25: 456-65.
19. Kessler RC. Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society. J Clin Psychiatry 2000; 61 Suppl 5: 4-12; discussion 13-4.
20. Kind S, Otis JD. The Interaction Between Chronic Pain and PTSD. Curr Pain Headache Rep 2019; 23: 91.
21. Lohr JB, Palmer BW, Eidt CA, et al. Is Post-Traumatic Stress Disorder Associated with Premature Senescence? A Review of the Literature. Am J Geriatr Psychiatry 2015; 23: 709-25.
22. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. JAMA 2018; 319: 2388-2400.
23. WHO. ICD-10 Version:2019. Accessed 16. október, 2023. icd.who.int/browse10/2019/en#/F43.1 - október 2023
24. Yunitri N, Chu H, Kang XL, et al. Comparative effectiveness of psychotherapies in adults with posttraumatic stress disorder: a network meta-analysis of randomised controlled trials. Psychol Med 2023; 53: 6376-88.
25. Roberts NP, Roberts PA, Jones N, et al. Psychological interventions for post-traumatic stress disorder and comorbid substance use disorder: A systematic review and meta-analysis. Clin Psychol Rev 2015; 38: 25-38.
26. Steenkamp MM, Litz BT, Hoge CW, Marmar CR. Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials. JAMA 2015; 314: 489-500.
27. Cuijpers P, Veen SCv, Sijbrandij M, et al. Eye movement desensitization and reprocessing for mental health problems: a systematic review and meta-analysis. Cogn Behav Ther 2020; 49: 165-80.
28. Novo Navarro P, Landin-Romero R, Guardiola-Wanden-Berghe R, et al. 25 years of Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): The EMDR therapy protocol, hypotheses of its mechanism of action and a systematic review of its efficacy in the treatment of post-traumatic stress disorder. Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed) 2018; 11: 101-14.
29. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. J Psychoactive Drugs 1986; 18: 291-304.
30. Nichols DE. Differences Between the Mechanism of Action of MDMA, MBDB, and the Classic Hallucinogens. Identification of a New Therapeutic Class: Entactogens. J Psychoactive Drugs 1986; 18: 305-13.
31. Barnes DM. Ecstasy returns to Schedule I. Science 1988; 240: 24.
32. Ecstasy-Fueled 'Rave' Parties Become Dances of Death For English Youths. JAMA 1992; 268: 1505-6.
33. Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. Br J Anaesthesia 2006; 96: 678-85.
34. Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. J Psychoactive Drugs 2002; 34: 185-94.
35. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Nat Med 2021; 27: 1025-33.
36. Mitchell JM, Ot'alora G M, van der Kolk B, et al. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med 2023; 29: 2473-80.
37. O'Leary G, Nargiso J, Weiss RD. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (mdma): A review. Curr Psychiatt Rep 2001; 3: 477-83.
38. Addiction EMCfDaD. emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma_en - maí 2023.
39. de la Torre R, Farré M, Roset PN, et al. Human Pharmacology of MDMA: Pharmacokinetics, Metabolism, and Disposition. Therap Drug Monitor 2004; 26: 137-44.
40. Freye E. Pharmacological Effects of MDMA in Man. In: Freye E, ed. Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs: A comprehensive review on their mode of action, treatment of abuse and intoxication. Springer Netherlands 2010: 151-60.
41. Costa G, Gołembiowska K. Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms. Experim Neurol 2022; 347: 113894.
42. Camí J, Farré M, Mas M, et al. Human Pharmacology of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"): Psychomotor Performance and Subjective Effects. J Clin Psychopharmacol 2000; 20: 455-66.
43. Green AR, Mechan AO, Elliott JM, et al. The pharmacology and clinical pharmacology of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA,"ecstasy"). Pharmacol Rev 2003; 55: 463-508.
44. Baylen CA, Rosenberg H. A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy. Addiction 2006; 101: 933-47.
45. Karlsen SN, Spigset O, Slørdal L. The dark side of ecstasy: neuropsychiatric symptoms after exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2008; 102: 15-24.
46. Bouso JC, Doblin R, Farré M, et al.MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. J Psychoactive Drugs 2008; 40: 225-36.
47. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. 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. J Psychopharmacol 2011; 25: 439-52.
48. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, et al. 3,4-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. Lancet Psychiatry 2018; 5: 486-97.
49. Oehen P, Traber R, Widmer V, et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA (± 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). J Psychopharmacol 2013;27: 40-52.
50. Ot'alora GM, Grigsby J, Poulter B, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. J Psychopharmacol 2018; 32: 1295-307.
51. Maps.org. maps.org/mdma/ - ágúst 2023.
52. Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. Hum Psychopharmacol 2013; 28: 289-307.
53. Rosenson J, Smollin C, Sporer KA, et al. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. Ann Emerg Med 2007; 49: 164-71, 171.
54. Alharbi FF, el-Guebaly N. Cannabis and amphetamine-type stimulant-induced psychoses: a systematic overview. Addict Disord Treatm 2016; 15: 190-200.
55. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, et al. 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. Psychopharmacol 2019; 236: 2735-45.
56. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. Psychopharmacol 2020; 237: 2485-97.
57. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, et al. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. Psychol Assess 2018; 30: 383-95.
58. Marseille E, Mitchell JM, Kahn JG. Updated cost-effectiveness of MDMA-assisted therapy for the treatment of posttraumatic stress disorder in the United States: Findings from a phase 3 trial. PLoS One 2022; 17: e0263252.
59. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. Front Psychiatr 2019; 10: 650.
60. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. Front Psychol 2013; 4: 863.
61. Agency EM. Development of medicinal products for the treatment of post-traumatic stress disorder - Scientific guideline ema.europa.eu/en/development-medicinal-products-treatment-post-traumatic-stress-disorder-scientific-guideline - ágúst 2023.
62. Reardon S. US could soon approve MDMA therapy - opening an era of psychedelic medicine. Nature 2023; 616: 428-30.
63. Change to classification of psilocybin and MDMA to enable prescribing by authorised psychiatrists. 2023. tga.gov.au/news/media-releases/change-classification-psilocybin-and-mdma-enable-prescribing-authorised-psychiatrists - ágúst 2023.
64. Haridy R. Australia to prescribe MDMA and psilocybin for PTSD and depression in world first. Nature 2023; 619: 227-8.
65. Ólafsson RP, Kvaran K, Ketilsdóttir K, et al. Hugvíkkandi efni og meðhöndlun geðraskana á Íslandi: Þekking og viðhorf geðlækna, heimilislækna og sálfræðinga. Læknablaðið 2023; 109: 495-503.
66. (MAPS) MAfPS. A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. Manual. Accessed 16. október, 2023. https://maps.org/wp-content/uploads/2022/05/MDMA-Assisted-Psychotherapy-Treatment-Manual-V8.1-22AUG2017.pdf?fbclid=IwAR1yGfYBkSFCi4X3abm2v-Pmi99nlMKwvm-Nqmq9BqBfA-6-M3sHv3KpnOO8