**Klassieke psychedelica: veiligheid, neveneffecten en medicatie-interacties**

C. Geleyn1, K. Kuypers2, M. Seynaeve3, G. Lemmens4, 5

1 ASO psychiatrie, vakgroep hoofd en huid - psychiatrie, Universiteit Gent.

2 Departement neuropsychologie en psychofarmacologie, faculteit psychologie en neurowetenschappen, Universiteit Maastricht.

3 Doctoral researcher, Psychedelic Trials Group (IoPPN), King’s College London.

4 Dienst psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent en hoofddocent vakgroep hoofd en huid - psychiatrie, Universiteit Gent.

5 Correspondentieadres: prof. dr. G. Lemmens, dienst psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Gent, Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gent; e-mail: gilbert.lemmens@uzgent.be

# In een oogopslag

Het gebruik van klassieke psychedelica als behandeling voor allerlei psychische aandoeningen kent een groeiende wetenschappelijke interesse en maatschappelijke popularisering. Dit artikel gaat hun veiligheid, bijwerkingen en medicatie-interacties na.

# Samenvatting

Door de groeiende wetenschappelijke en maatschappelijke interesse voor het gebruik van klassieke psychedelica bij psychiatrische stoornissen zien artsen zich steeds vaker geconfronteerd met patiënten die hun toevlucht zoeken tot deze middelen. Tot op heden is een behandeling met klassieke psychedelica binnen een medisch kader onbestaande. Hierdoor zouden patiënten zelf een dergelijke therapie kunnen opzoeken via een retraite onder begeleiding van (non-)professionals in een onofficiële gezondheidsinstelling in landen waar het gebruik van deze stoffen legaal is. Ze zouden ook ‘underground’ kunnen gaan in landen waar deze stoffen illegaal zijn. Het is belangrijk dat artsen hierover een open gesprek aangaan met hun patiënten om hen voldoende te informeren en een risico-inschatting te maken.

Dit artikel overloopt de veiligheid, bijwerkingen en medicatie-interacties van klassieke psychedelica. Deze middelen zijn niet verslavend en hebben een lage toxiciteit. Het gebruik ervan onder gecontroleerde omstandigheden vermindert het risico op ernstige ongewenste effecten, zoals aanhoudende psychotische verschijnselen, invaliderende flashbackfenomenen of toegenomen suïcidaliteit. Onder ongecontroleerde omstandigheden en bij gebrek aan psychologische ondersteuning zijn deze risico’s echter reëel en is het gebruik ervan ter behandeling van psychische klachten dus sterk te ontraden. Interacties met andere geneesmiddelen zijn mogelijk. Dit risico moet per patiënt individueel ingeschat worden, afhankelijk van de medicatie en het soort psychedelicum.

# Abstract

**Classic psychedelics: safety, side effects and medication interactions**

Given the growing scientific and social interest in the use of classic psychedelics for psychiatric disorders, physicians are increasingly confronted with patients resorting to these drugs. To this date, treatment with classic psychedelics within a medical framework is non-existent. Patients could seek such a treatment themselves by means of a retreat under the guidance of (non-)professionals in a non-official health facility in countries where the use of these substances is legalised. They could also go ‘underground’ in countries where these substances are illegal. It is important that physicians have an open conversation with their patients in order to adequately inform them and make a risk assessment.

In this article, the safety, side effects and drug interactions of classic psychedelics are reported. Classic psychedelics are non-addictive and have a low toxicity. Their use under controlled conditions reduces the risk of serious unwanted effects, such as persistent psychotic symptoms, disabling flashback phenomena or increased suicidality. Under uncontrolled conditions and in the absence of psychological support, these risks are, however, real and thus the use of these drugs to treat psychological symptoms should be strongly discouraged. Interactions with other drugs are possible. This risk should be assessed individually for each patient, depending on the medication and type of psychedelic.

**Inleiding**

Klassieke psychedelica veroorzaken hun psychedelische werking voornamelijk via stimulatie van de serotonine 2A-receptoren (5-HT­­2A) in de hersenen (1, 2). In stijgende dosis induceren ze een toenemende verstoring van de subjectieve beleving met complexe veranderingen op het vlak van perceptie, cognities en affecten. Daarnaast worden het gevoel dat het ego verdwijnt en een toegenomen verbondenheid met de omgeving beschreven (3). Sommige mensen rapporteren na de inname ervan zelfs een spirituele of religieuze ervaring (4). Niet-klassieke psychedelica zoals MDMA (3,4-methyleendioxymethamfetamine), ketamine en ibogaïne kunnen (gedeeltelijk) vergelijkbare belevingen veroorzaken, maar hebben een ander werkingsmechanisme en worden in dit artikel niet besproken. De meeste klassieke psychedelica zijn tryptamines (structureel analoog aan serotonine) en komen vrij voor in de natuur. Zo bevatten ‘magic mushrooms’ psilocybine (in het lichaam omgezet tot het psychoactieve bestanddeel psilocine), de Zuid-Amerikaanse drank ayahuasca bevat DMT (N,N-dimethyltryptamine) en het gif van de paddensoort *Bufo alvarius* bevat 5-MeO-DMT (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine) (5). Ook mescaline, een fenethylamine afkomstig van de San Pedro- en de Peyote-cactussen, is een klassiek psychedelicum (6). Reeds honderden tot duizenden jaren gebruiken inheemse volkeren uit Noord- (Azteken), Midden- (Maya’s en Inca’s) en Zuid-Amerika (Amazonegebied) deze stoffen in rituele ceremonies, waaronder ook geneeskundige rituelen (7). Een uitzondering hierop is LSD (lysergeenzuurdi-ethylamide). Deze stof werd in 1938 gesynthetiseerd en in 1943 ontdekte de Zwitsersefarmacoloog Albert Hofmann de psychedelische werking ervan (8).

In 1958 synthetiseerde Hofmann tevens voor het eerst psilocybine. Zijn ontdekkingen luidden een westers tijdperk in van het onderzoek naar psychedelica binnen de psychiatrie en de psychotherapie in de jaren 1950 en 1960. Er vond echter ook een enorme popularisering plaats bij het grote publiek, waardoor deze stoffen al snel het symbool werden van de anti-Vietnam-generatie. In 1970 bestempelden de Verenigde Staten de klassieke psychedelica als illegaal. Het waren stoffen met verslavingspotentieel en zonder medische toepassingen, wat ook het wetenschappelijke onderzoek aan banden legde (9).

Sinds het begin van de jaren 1990 is er een hernieuwde wetenschappelijke interesse voor deze stoffen, wat de laatste jaren heeft geleid tot een paradigmashift (10). Men beschouwt psychedelica niet langer enkel als illegale drugs, maar ook als mogelijke geneesmiddelen die mentaal lijden zouden kunnen verlichten. Recent onderzoek bij in totaal een paar 100 patiënten toonde beloftevolle resultaten in de behandeling van (therapieresistente) depressie, alcoholverslaving, angststoornissen bij mensen met en zonder levensbedreigende ziektes en obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) (11-23).

Bovendien is er sprake van een maatschappelijke popularisering. In de voorbije jaren werden er in toenemende mate boeken, radioprogramma’s, artikels en documentaires gewijd aan het onderwerp en verschillende prominente figuren uitten zich als gebruikers en voorstanders van psychedelica (24, 25). Het hoeft dan ook niet te verbazen dat meer en meer patiënten notie krijgen van het therapeutische potentieel van deze middelen. Hierdoor zullen artsen steeds vaker geconfronteerd worden met patiënten die buiten de medische sector op zoek gaan naar psychedelica in de hoop hun psychische lijden te verminderen. Het is daarom belangrijk dat artsen voldoende kennis hebben van hun toxiciteit, mogelijke bijwerkingen en interacties met andere geneesmiddelen. Dit artikel geeft hiervan een overzicht. Een uitgebreider beeld van de werkingsmechanismen en de toepassingsgebieden van klassieke psychedelica is terug te vinden in het themanummer ‘psychedelica’ van het Tijdschrift voor Psychiatrie van augustus 2020 (26-30).

# Methoden

De literatuur naar de veiligheid, bijwerkingen en interacties van klassieke psychedelica werd onderzocht (uitgevoerd via PubMed tot en met januari 2023). Telkens werden de zoektermen ‘classic psychedelics’, ‘psilocybin’, ‘ayahuasca’, ‘N,N-dimethyltryptamine’, ‘lysergic acid diethylamide’, ‘5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine’ en ‘mescaline’ gecombineerd met de zoektermen ‘safety’, ‘negative effects’, ‘interactions’, ‘psychosis’, ‘suicidality’, ‘bad trip’ en ‘hallucinogen persisting perception disorder’. Inclusiecriteria waren enerzijds (systematische) reviews en anderzijds artikels gepubliceerd sinds 1 januari 2019. Relevante referenties van de bekomen artikels werden eveneens geïncludeerd. Exclusiecriteria waren artikels die niet handelden over klassieke psychedelica en hun veiligheid, bijwerkingen of interacties, artikels over microdosering of artikels waarvan geen Engels- of Nederlandstalige ‘full text’-versie beschikbaar was.

# Resultaten

Figuur 1 beschrijft de selectie, screening en inclusie van de bekomen artikels.

**Toxiciteit en afhankelijkheid**

De lethale dosis (de dosis waaraan 50% van de gebruikers overlijdt (LD50)) van psilocybine en LSD is zo ongeveer 1.000 keer hoger dan de dosissen gebruikt in onderzoekssettings (effectieve dosis voor 50% van de gebruikers (ED50)) (31, 32). Deze ratio (LD50/ED50) is veel gunstiger dan deze van andere drugs, zoals alcohol (10), heroïne (6) en cocaïne (15), maar ook dan deze van standaard voorgeschreven antidepressieve geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI’s), bv. fluoxetine (100) (31, 33). Voor ayahuasca schat men deze ratio op basis van dierstudies op 20 (34, 35). Ayahuasca bereikt dus sneller een toxische grens bij hogere dosissen, wat vermoedelijk te verklaren valt door het feit dat ayahuasca naast het klassieke psychedelicum DMT ook monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) (harmine, harmaline en tetrahydroharmine) bevat, nodig om de snelle afbraak van DMT door MAO-enzymen te voorkomen bij peroraal gebruik (34).

Er zijn geen casussen beschreven van overlijden ten gevolge van intoxicatie met enkel psilocybine, LSD, mescaline of ayahuasca (32, 34, 36). Van alle druggerelateerde aanmeldingen op urgentiediensten vormen klassieke psychedelica een absolute minderheid (37). Bovendien blijkt dat het overgrote deel van alle meldingen van LSD- of psilocybine-intoxicaties door urgentiediensten bij Amerikaanse antigifcentra slechts beperkte medische ondersteuning (intraveneuze vochttoediening, benzodiazepines) nodig heeft (38). Redenen voor aanmeldingen op urgentiediensten na de inname van LSD of psilocybine zijn voornamelijk angst, paniek en achterdocht, waarbij de klachten vrijwel steeds binnen de 24 uur verdwenen zijn (39, 40). Op populatieniveau beschouwen zowel het Verenigd Koninkrijk als Europa psilocybine en LSD als de (illegale) middelen die de minste schade toebrengen aan de gebruiker of diens omgeving (41, 42).

Er zijn geen aanwijzingen dat klassieke psychedelica lichamelijke afhankelijkheid veroorzaken en er zijn geen ontwenningsverschijnselen beschreven (43, 44). Na de inname van psilocybine, LSD en mescaline treedt er evenwel snel tolerantie op, waardoor herhaalde toedieningen niet langer het gewenste effect geven, maar dit leidt niet tot een toename in gebruik (32, 44). Bij DMT blijkt er geen tolerantie op te treden (34, 45). Bovendien tonen klassieke psychedelica potentieel in de behandeling van verslavingsproblematieken (46).

**Neveneffecten**

Somatische neveneffecten

De gerapporteerde somatische neveneffecten in klinische studies met klassieke psychedelica zijn beperkt tot de acute fase. Vrijwel steeds ziet men transiënte hypertensie en tachycardie. Bij 145 patiënten die in totaal 268 dosissen psilocybine kregen, rapporteerde 22% hoofdpijn en 12% misselijkheid, telkens van voorbijgaande aard (47-51). Meer specifiek bij ayahuasca worden ook braken en diarree gemeld (geschatte incidentie van 47% tot 50%) (52, 53). Er zijn 3 gevalsbeschrijvingen van het ontstaan van rabdomyolyse en 1 van het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) na de inname van ayahuasca (53, 54).

‘Bad trip’

In het algemeen komen kortdurende en voorbijgaande angstgevoelens vaak voor tijdens een behandeling met psychedelica (47-52). Er is geen sluitende definitie vanaf wanneer men over een ‘bad trip’ spreekt, maar meldingen die onder deze noemer vallen, bevatten vaak beschrijvingen van uitgesproken angst, paniekaanvallen, paranoia, verwarring en dysforie, alsook aanhoudende psychische klachten na de trip (55-58). Een analyse van een online database met zelfrapportages van psychedelische trips wees op een verband tussen het simultane gebruik van psilocybine met andere drugs en aanhoudende psychische klachten, zoals angst en depressie na de trip (58). Ook een reeds bestaande psychiatrische problematiek is een mogelijke risicofactor voor een ‘bad trip’ (59, 60). Tegelijkertijd is er evidentie dat ‘bad trips’ therapeutisch potentieel kunnen hebben. In een online bevraging in 2013 door Carbonaro et al. naar de ergste ‘bad trip’ die 1.993 respondenten onder psilocybine hadden ervaren, beschreven een substantieel aantal deelnemers (84%) hun ‘bad trip’ als waardevol voor hun persoonlijke groei en vaak met belangrijke inzichten tot gevolg (56). Een kwalitatief onderzoek uit 2017 dat 50 diepte-interviews uitvoerde, rapporteerde gelijkaardige bevindingen (57).

Flashbackfenomenen

Een bijwerking die vaak gelinkt wordt aan klassieke psychedelica, is dat zij na de psychedelische trip flashbacks kunnen veroorzaken, waarbij er kortdurende herbelevingen van bepaalde elementen van de trip plaatsvinden, ook geruime tijd na het gebruik ervan. Als deze symptomen langdurig en hinderlijk zijn, duidt men het syndroom aan als ‘hallucinogen persisting perception disorder’ (HPPD), met een gerapporteerde prevalentie van 4,2% (61). Deze prevalentie is gebaseerd op 1 onderzoek, men vermoedt dan ook dat deze in werkelijkheid een stuk lager ligt (62). Recente onderzoeken naar psychedelische therapie rapporteerden nog geen gevallen van HPPD (63).

In het onderzoek van de jaren 1950 en 1960 zijn er wel HPPD-beschrijvingen terug te vinden, met de meerderheid van de casussen veroorzaakt door LSD (63). Een recente studie naar de effecten van LSD en psilocybine bij 142 gezonde proefpersonen vond een prevalentie van flashbackfenomenen van respectievelijk 7,8% en 8,3%. Deze fenomenen werden echter beschreven als mild en neutraal tot zelfs plezierig en waren veeleer beperkt in de tijd tot een week na de inname van het psychedelicum. Bij geen van de meldingen was er sprake van een negatieve impact op het algemene functioneren (64). Men vermoedt dat het risico op HPPD groter is in geval van een reeds bestaande psychiatrische aandoening, in het bijzonder angststoornissen (63).

Psychose

Klassieke psychedelica kunnen na de inname korte episodes van paranoia induceren. Recente onderzoeken naar klassieke psychedelica rapporteerden nog geen gevalsbeschrijvingen van psychedelicageïnduceerde psychoses waarbij de klachten langer dan 48 uur aanhielden (44, 62). Rigoureuze screeningsprocessen zorgen er echter voor dat patiënten met een psychotische kwetsbaarheid geweerd worden. Ook in de literatuur van de jaren 1950-1970, toen de methodologische procedures minder strikt waren en men soms weinig aandacht besteedde aan de mentale ingesteldheid van de patiënt en de setting waarin de toediening plaatsvond, beschouwde men het risico op een psychose als laag (32, 62). De incidentie werd toen geschat op 0,8 per 1.000 patiënten (65). In een ongecontroleerde omgeving buiten de klinische setting is het risico groter, zeker wanneer de gebruiker een psychiatrische kwetsbaarheid heeft en er geen ondersteuning en omkadering voorhanden zijn (53, 62, 65-67). Bovendien kunnen psychotische belevingen in ongecontroleerde omstandigheden tot uiterst gevaarlijk gedrag leiden, zowel voor de gebruiker zelf (suïcidaal gedrag) als voor diens omgeving (agressie) (53, 68-70).

Suïcidaliteit

Een recente meta-analyse van de resultaten van 7 verschillende klinische studies naar een behandeling met psychedelica bij o.a. angst en depressie die de data van 78 deelnemers analyseerde, toonde een significante daling op het vlak van suïcidaliteit op zowel korte als middellange termijn (71). Hoewel het om een beperkte dataset gaat, wijzen de resultaten dus eerder op een protectief of zelfs curatief effect van psychedelische therapie op suïcidaliteit. Brede (prospectieve) populatieonderzoeken tonen eveneens een verband tussen het gebruik van klassieke psychedelica en een verminderde kans op suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag (72, 73). Sommige retrospectieve populatieonderzoeken wijzen echter op een associatie tussen LSD-gebruik en toegenomen suïcidaliteit (74, 75). Een rechtstreeks verband tussen klassieke psychedelica en een toename in suïcidaliteit is, hoewel zeldzaam en voornamelijk bij recreatief gebruik, ook beschreven (12, 53, 73).

**Interacties met geneesmiddelen**

Klassieke psychedelica oefenen hun primaire effect uit via de 5-HT2A-receptor, de serotoninereceptor die het meest geassocieerd is met het serotoninesyndroom. In de klinische literatuur wordt dit risico echter niet beschreven. Een verklaring hiervoor is dat psilocybine, LSD en DMT slechts partiële agonisten zijn ter hoogte van de 5-HT2A-receptor en geen klinisch significante remming uitoefenen op de serotonineheropnametransporter, waardoor er ook geen sprake is van een toegenomen hoeveelheid serotonine in de synaps (76). Het simultane gebruik van ayahuasca met andere serotonerge farmaca vormt wel een duidelijk theoretisch risico op het serotoninesyndroom aangezien deze drank MAO-remmers bevat (34, 77).

In een placebogecontroleerde studie waarbij men 23 gezonde vrijwilligers eerst behandelde met escitalopram (1 week 10 mg en 1 week 20 mg) of een placebo en nadien 25 mg psilocybine toediende, zag men een vermindering van de angstklachten en ongewenste effecten in de escitalopramgroep. Bovendien bleek er geen sprake te zijn van een vermindering van de intensiteit van de subjectieve belevingen. Ook zag men geen invloed van psilocybine op het QTc-interval op een elektrocardiogram (ecg) (78).

De primaire metabolisatie van psilocybine gebeurt via het UDP-glucuronosyltransferasesysteem (UGT) (79). Het is aangetoond dat anti-epileptica zoals natriumvalproaat (remmer), carbamazepine (activator) en lamotrigine (remmer) interageren met het UGT-systeem, maar de klinische relevantie hiervan is niet duidelijk (80). Er is geen klinisch relevante metabolisatie van psilocybine door het cytochroom P450-enzymsysteem.

In vitro is aangetoond dat de metabolisatie van LSD wel substantieel via het cytochroom P450-enzymsysteem verloopt. CYP3A4 lijkt hier de belangrijkste bijdrager te zijn, maar ook CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 en CYP2E1 zijn mogelijk betrokken (81).

De reversibele MAO-A-remmers aanwezig in ayahuasca zorgen, naast een verlengde werking van DMT, ook voor een verschuiving in metabolisatie van de weefselgebonden MAO-enzymen naar het cytochroom P450-enzymsysteem. Ook de MAO-remmers zelf worden hierdoor gemetaboliseerd, voornamelijk via CYP1A2 en CYP2D6. 5-MeO-DMT wordt eveneens primair gemetaboliseerd en geïnactiveerd via MAO-A-enzymen, maar gedeeltelijk ook via CYP2D6 tot een actieve metaboliet (34, 50, 77).

De metabolisatie van mescaline is complex en nog niet volledig opgehelderd. Het cytochroom P450-enzymsysteem lijkt hierin geen rol te spelen (36).

Op farmacodynamisch gebied werken klassieke psychedelica door agonisme ter hoogte van de 5-HT2A-receptor. Geneesmiddelen die antagonistisch werken ter hoogte van deze receptor, zorgen dus mogelijk voor een verminderde werking van het psychedelicum. Dit is reeds aangetoond voor o.a. risperidon (een atypisch antipsychoticum) in combinatie met psilocybine (79). De meeste atypische antipsychotica en tricyclische antidepressiva, alsook trazodon, mirtazapine en mianserine hebben een antagonistische werking ter hoogte van de 5-HT2A-receptor. De meeste typische antipsychotica (zoals haloperidol) hebben dit niet. Co-administratie van haloperidol (0,021 mg/kg i.v.) en psilocybine (0,25 mg/kg p.o.) zorgde inderdaad niet voor een vermindering van de subjectieve belevingen, maar wel voor een toename in angstgevoelens tijdens de behandeling in vergelijking met psilocybine alleen (79).

Een analyse van online beschrijvingen door gebruikers van co-ingestie van psilocybine en lithium of lamotrigine zag een verhoogd risico op insulten bij lithium, maar niet bij lamotrigine (82). Er zijn beschrijvingen dat simultaan gebruik van LSD en lithium tot een tijdelijke comateuze toestand kan leiden (83).

# Bespreking

Dit overzicht kent een aantal belangrijke beperkingen. De geïncludeerde artikels zijn gebaseerd op een beperkt aantal studies met relatief kleine en homogene deelnemersgroepen en beschrijven vrijwel steeds de kortetermijneffecten. Er is een gebrek aan inclusie van ouderen, raciale en etnische minderheden en patiënten met comorbiditeiten, waardoor de resultaten niet zomaar te generaliseren zijn naar deze groepen (84, 85). Er is een ernstig gebrek aan langetermijndata uit gecontroleerde studies. Bovendien zijn kwalitatieve bevragingen typisch gericht aan personen uit de psychedelische gemeenschap, waarbij de deelnemers vermoedelijk positieve attitudes en verwachtingen hebben ten opzichte van deze middelen. De mogelijk ernstige bijwerkingen en negatieve ervaringen worden zo gemist. Wat betreft de interacties van klassieke psychedelica met andere geneesmiddelen zijn de conclusies voornamelijk theoretisch en gebaseerd op preklinisch onderzoek. Er is nood aan klinisch onderzoek om de werkelijke veiligheid en risico’s van dergelijke combinaties in kaart te kunnen brengen.

Klassieke psychedelica zijn niet verslavend en intoxicaties met enkel een klassiek psychedelicum zijn tot nu toe niet dodelijk gebleken. Ernstige ongewenste effecten zoals aanhoudende psychotische verschijnselen, invaliderende flashbackfenomenen of toegenomen suïcidaliteit komen beduidend minder vaak voor wanneer ze gebruikt worden onder gecontroleerde (lees: professionele) omstandigheden met aandacht voor de mentale ingesteldheid van de patiënt en de context waarbinnen de toediening plaatsvindt. Risicofactoren zijn gebruik onder ongecontroleerde omstandigheden, de combinatie met andere drugs en een reeds bestaande psychiatrische kwetsbaarheid.

Men schat het risico op het ontstaan van het serotoninesyndroom in als zeer laag, behalve bij het gebruik van ayahuasca in combinatie met andere serotonerge middelen. In vrijwel al het huidige onderzoek worden psychofarmaca echter afgebouwd en gestopt vooraleer de toediening van het psychedelicum plaatsvindt. De zeer beperkte data duiden momenteel niet op gevaarlijke interacties tussen klassieke psychedelica en SSRI’s. Combinaties met andere types van antidepressiva zijn nog niet onderzocht. 5-HT2A-receptorantagonisten, zoals de meeste atypische antipsychotica, tricyclische antidepressiva en trazodon, mirtazapine en mianserine, kunnen de effecten van klassieke psychedelica verminderen, waardoor gebruikers een hogere dosis zouden kunnen opzoeken. Geneesmiddelen of genetische polymorfismen die het cytochroom P450-enzymsysteem beïnvloeden, kunnen de metabolisatie van LSD, ayahuasca, DMT en 5-MeO-DMT veranderen, met een toegenomen of net beperktere klinische respons dan men zou verwachten op basis van de dosis. Lithium is tegenaangewezen in combinatie met zowel psilocybine als LSD gezien het risico op epileptische insulten of comateuze toestanden.

**Besluit**

Op heden bestaat het therapeutische gebruik van klassieke psychedelica in gecontroleerde omstandigheden - met een gedegen screening, voorbereiding vóór en integratie na de behandeling - enkel in de context van wetenschappelijk onderzoek (bij het schrijven van dit artikel onbestaand in België, wel in een aantal buurlanden). Gegeven het toegenomen risico op ernstige ongewenste effecten bij patiënten met een psychiatrische stoornis valt het gebruik ervan buiten deze specifieke context dan ook te ontraden bij deze doelgroep.

# Mededelingen

## Belangenconflict

K. Kuypers is hoofdonderzoeker van enkele onderzoeksprojecten gesponsord door Mindmed en MAPS. Ze is daarnaast een betaald lid van de wetenschappelijke adviesraad van Clerkenwell Health en een onbetaald lid van de wetenschappelijke adviesraad van de Mind Foundation.

M. Seynaeve is doctoraal onderzoeker in de Psychedelic Trials Group, King’s College London, die onder andere wordt gesponsord door Compass Pathways, Beckley Psytech, MAPS en Small Pharma. Hij werkt tevens als development lead psychiatry en psychotherapy voor Beckley Psytech.

## Financiële ondersteuning

Er werd geen financiële ondersteuning ontvangen voor dit manuscript.

## Aansprakelijkheid en copyright

Hierbij verklaren alle auteurs akkoord te gaan met de opgelegde regels in verband met aansprakelijkheid en copyright.

Artikels verwijderd voor screening: duplicaten verwijderd (n = 361)

Artikels bekomen via MEDLINE (PubMed): 766

Identificatie

Artikels gescreend

(n = 405)

Artikels geëxcludeerd

(n = 301)

Geen Nederlands- of Engelstalige full text beschikbaar

(n = 21)

Opgevraagde artikels

(n = 104)

Screening

Artikels geëxcludeerd: geen primaire focus op veiligheid, bijwerkingen of interacties (n = 28) en gedateerde literatuur (n = 12)

Artikels geanalyseerd voor geschiktheid (n = 83)

Geïncludeerde artikels (n = 57):

* Reviews (n = 19)
* Retrospectieve cohortstudies (n = 9)
* RCT’s (n = 8)
* Systematische reviews (n = 7)
* Case reports (n = 5)
* Meta-analyse (n = 1)
* Open-label haalbaarheidsstudie (n = 1)
* Cross-sectioneel onderzoek (n = 1)
* Constructvaliditeitsonderzoek (n = 1)
* Kwalitatief onderzoek (n = 1)
* Enquêteonderzoek (n = 1)
* Preklinisch onderzoek (n = 1)

Artikels geïncludeerd in de literatuurstudie (n = 43)

Extra artikels bekomen via referenties van de geïncludeerde artikels (n = 14)

Inclusie

Fig. 1. Identificatie van artikels via de MEDLINE-database (PubMed).

**Literatuur**

1. Castelhano J, Lima G, Teixeira M, Soares C, Pais M, Castelo-Branco M. The effects of tryptamine psychedelics in the brain: a meta-analysis of functional and review of molecular imaging studies. Front Pharmacol 2021; 12: 739053 (doi: 10.3389/fphar.2021.739053).

2. Nichols DE. Psychedelics. Pharmacol Rev 2016; 68: 264-355.

3. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: an integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. Pharmacol Ther 2019; 197: 83-102 (doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.11.010).

4. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. Psychopharmacology 2006; 187: 268-283 (doi: 10.1007/s00213-006-0457-5).

5. Details for tryptamines (https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/68c027b6-0ed9-4c07-a139-7f1ca7ffce84).

6. Cassels BK, Sáez-Briones P. Dark classics in chemical neuroscience: mescaline. ACS Chem Neurosci 2018; 9: 2448-2458 (doi: 10.1021/acschemneuro.8b00215).

7. George JR, Michaels TI, Sevelius J, Williams MT. The psychedelic renaissance and the limitations of a white-dominant medical framework: a call for indigenous and ethnic minority inclusion. J Psychedelic Stud 2019; 4: 4-15 (doi: 10.1556/2054.2019.015).

8. Hofmann A. LSD, my problem child. New York: McGraw-Hill, 1979.

9. Sessa B. The history of psychedelics in medicine. In: von Heyden M, Jungaberle H, Majić T. Handbuch psychoaktive Substanzen. New York: Springer, 2016: 1-26.

10. Nutt D. Psychedelic drugs - a new era in psychiatry? Dialogues Clin Neurosci 2019; 21: 139-147 (doi: 10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt).

11. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. Lancet Psychiatry 2016; 3: 619-627.

12. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. N Engl J Med 2022; 387: 1637-1648 (doi: 10.1056/nejmoa2206443).

13. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. Psychopharmacology 2018; 235: 399-408.

14. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2021; 78: 481-489 (doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285).

15. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. N Engl J Med 2021; 384: 1402-1411 (doi: 10.1056/nejmoa2032994).

16. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. Psychol Med 2019; 49: 655-663 (doi: 10.1017/S0033291718001356).

17. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, et al. Percentage of heavy drinking days following psilocybin-assisted psychotherapy vs placebo in the treatment of adult patients with alcohol use disorder: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2022; 79: 953-962 (doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2096).

18. Schimmel N, Breeksema JJ, Smith-Apeldoorn SY, Veraart J, van den Brink W, Schoevers RA. Psychedelics for the treatment of depression, anxiety, and existential distress in patients with a terminal illness: a systematic review. Psychopharmacology 2022; 239: 15-33 (doi: 10.1007/s00213-021-06027-y).

19. Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. J Psychopharmacol 2016; 30: 1165-1180 (doi: 10.1177/0269881116675512).

20. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. J Psychopharmacol 2016; 30: 1181-1197 (doi: 10.1177/0269881116675513).

21. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. J Psychopharmacol 2020; 34: 155-166 (doi: 10.1177/0269881119897615).

22. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. Biol Psychiatry 2023; 93: 215-223 (doi: 10.1016/j.biopsych.2022.08.025).

23. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1735-1740 (doi: 10.4088/JCP.v67n1110).

24. Psychedelic perceptions in 2021: popular culture & controversy - psychedelic alpha (https://psychedelicalpha.com/news/psychedelic-perceptions-in-2021-popular-culture-controversy).

25. Pollan M. How to change your mind. London: Penguin Books Ltd, 2018.

26. van Elk M. Neuroscientific and psychological explanations for the therapeutic effects of psychedelics. Tijdschr Psychiatr 2020; 62: 677-683.

27. van den Brink W, Breeksema JJ, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen. Deel I: Verslaving en psychose. Tijdschr Psychiatr 2020; 62: 613-617.

28. van den Brink W, Schoevers RA, Vermetten E, Van R, Breeksema JJ. Effectiviteit van psychedelica bij de behandeling van psychiatrische aandoeningen: inleiding. Tijdschr Psychiatr 2020; 62: 613-617.

29. Schimmel N, Breeksema JJ, Veraart JKE, van den Brink W, Schoevers RA. Psychedelica bij existentieel lijden bij patiënten met een terminale ziekte. Tijdschr Psychiatr 2020; 62: 659-668.

30. Breeksema JJ, van den Brink W, Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelica bij de behandeling van depressie, angst en obsessieve-compulsieve stoornis. Tijdschr Psychiatr 2020; 62: 618-628.

31. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. Addiction 2004; 99: 686-696 (doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x).

32. Frecska E, Luna LE. The adverse effects of hallucinogens from intramural perspective. Neuropsychopharmacol Hung 2006; 8: 189-200.

33. Hodge AT, Sukpraprut-Braaten S, Narlesky M, Strayhan RC. The use of psilocybin in the treatment of psychiatric disorders with attention to relative safety profile: a systematic review. J Psychoactive Drugs 2023; 55: 40-50 (doi: 10.1080/02791072.2022.2044096).

34. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Toxicokinetics and toxicodynamics of ayahuasca alkaloids N, N-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: clinical and forensic impact. Pharmaceuticals 2020; 13: 334 (doi: 10.3390/ph13110334).

35. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. Addiction 2007; 102: 24-34 (doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01652.x).

36. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, da Silva DD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of peyote and mescaline: clinical and forensic repercussions. Curr Mol Pharmacol 2019; 12: 184-194 (doi: 10.2174/1874467211666181010154139).

37. Miró Ò, Waring WS, Dargan PI, et al. Variation of drugs involved in acute drug toxicity presentations based on age and sex: an epidemiological approach based on European emergency departments. Clin Toxicol 2021; 59: 896-904 (doi: 10.1080/15563650.2021.1884693).

38. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. J Psychopharmacol 2018; 32: 1286-1294 (doi: 10.1177/0269881118793086).

39. Kopra EI, Ferris JA, Winstock AR, Young AH, Rucker JJ. Adverse experiences resulting in emergency medical treatment seeking following the use of magic mushrooms. J Psychopharmacol 2022; 36: 965-973 (doi: 10.1177/02698811221084063).

40. Kopra EI, Ferris JA, Rucker JJ, et al. Adverse experiences resulting in emergency medical treatment seeking following the use of lysergic acid diethylamide (LSD). J Psychopharmacol 2022; 36: 956-964 (doi: 10.1177/02698811221099650).

41. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. Lancet 2010; 376: 1558-1565 (doi: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6).

42. van Amsterdam J, Nutt D, Phillips L, van den Brink W. European rating of drug harms. J Psychopharmacol 2015; 29: 655-660 (doi: 10.1177/0269881115581980).

43. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. Neuropharmacology 2018; 142: 143-166 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.012).

44. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. Neuropharmacology 2018; 142: 200-218 (doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.040).

45. Strassman RJ, Qualls CR, Berg LM. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N, N-dimethyltryptamine in humans. Biol Psychiatry 1996; 39: 784-795 (doi: 10.1016/0006-3223(95)00200-6).

46. Bogenschutz MP, Johnson MW. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2016; 64: 250-258 (doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.002).

47. Roscoe J, Lozy O. Can psilocybin be safely administered under medical supervision? A systematic review of adverse event reporting in clinical trials. Drug Sci Policy Law 2022; 8: 205032452210852 (doi: 10.1177/20503245221085222).

48. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. Acta Psychiatr Scand 2021; 143: 101-118 (doi: 10.1111/acps.13249).

49. Dodd S, Norman TR, Eyre HA, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety and efficacy. CNS Spectr 2022: 1-11 (doi: 10.1017/S1092852922000888).

50. Reckweg JT, Uthaug MV, Szabo A, et al. The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT). J Neurochem 2022; 162: 128-146 (doi: 10.1111/jnc.15587).

51. Holze F, Caluori TV, Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy subjects. Psychopharmacology 2022; 239: 1893-1905 (doi: 10.1007/s00213-021-05978-6).

52. Dos Santos RG, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. Expert Rev Clin Pharmacol 2018; 11: 889-902 (doi: 10.1080/17512433.2018.1511424).

53. Houle SKD, Evans D, Carter CA, Schlagenhauf P. Ayahuasca and the traveller: a scoping review of risks and possible benefits. Travel Med Infect Dis 2021; 44: 102206 (doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102206).

54. Bayat Mokhtari M, Bayat Mokhtari M, Rodriguez BZ, Yen TY, Rodriguez ID. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following ayahuasca use in a satanic ritual: a case report. Cureus 2022; 14: e24310 (doi: 10.7759/cureus.24310).

55. Barrett FS, Bradstreet MP, Leoutsakos JMS, Johnson MW, Griffiths RR. The challenging experience questionnaire: characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 2016; 30: 1279-1295 (doi: 10.1177/0269881116678781).

56. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. J Psychopharmacol 2016; 30: 1268-1278 (doi: 10.1177/0269881116662634).

57. Gashi L, Sandberg S, Pedersen W. Making “bad trips” good: how users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. Int J Drug Policy 2021; 87: 102997 (doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102997).

58. Bienemann B, Ruschel NS, Campos ML, Negreiros MA, Mograbi DC. Self-reported negative outcomes of psilocybin users: a quantitative textual analysis. PLoS One 2020; 15: e0229067 (doi: 10.1371/journal.pone.0229067).

59. Durante Í, Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JE. Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. Braz J Psychiatry 2021; 43: 362-369 (doi: 10.1590/1516-4446-2020-0913).

60. Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: an open-label safety and feasibility pilot study. EClinicalMedicine 2020; 27: 100538 (doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100538).

61. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th edition, 2013.

62. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: from anecdotes and misinformation to systematic science. J Psychopharmacol 2022; 36: 258-272 (doi: 10.1177/02698811211069100).

63. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, et al. Hallucinogen persisting perception disorder: etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. Brain Sci 2018; 8: 47 (doi: 10.3390/brainsci8030047).

64. Müller F, Kraus E, Holze F, et al. Flashback phenomena after administration of LSD and psilocybin in controlled studies with healthy participants. Psychopharmacology 2022; 239: 1933-1943 (doi: 10.1007/s00213-022-06066-z).

65. Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. Ther Adv Psychopharmacol 2017; 7: 141-157 (doi: 10.1177/2045125316689030).

66. Cerón Tapia HR, González Guzmán MA, Córdoba Ortiz SA. Ayahuasca-induced psychosis: a case report. Rev Colomb Psiquiatr 2022; 51: 236-239 (doi: 10.1016/j.rcpeng.2022.08.008).

67. Barber G, Nemeroff CB, Siegel S. A case of prolonged mania, psychosis, and severe depression after psilocybin use: implications of increased psychedelic drug availability. Am J Psychiatry 2022; 179: 892-896 (doi: 10.1176/appi.ajp.22010073).

68. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N, et al. Unpredictable behavior under the influence of “magic mushrooms”: a case report and review of the literature. J Forensic Sci 2019; 64: 1266-1270 (doi: 10.1111/1556-4029.13982).

69. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: acute and enduring positive and negative consequences. J Psychopharmacol 2016; 30: 1268-1278 (doi: 10.1177/0269881116662634).

70. Barbic D, Fernandes J, Eberdt C, Chakraborty A. N, N-dimethyltryptamine: DMT-induced psychosis. Am J Emerg Med 2020; 38: 1961.e1-1961.e2 (doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.090).

71. Zeifman RJ, Yu D, Singhal N, Wang G, Nayak SM, Weissman CR. Decreases in suicidality following psychedelic therapy: a meta-analysis of individual patient data across clinical trials. J Clin Psychiatry 2022; 83: 21r14057 (doi: 10.4088/JCP.21r14057).

72. Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. J Psychopharmacol 2015; 29: 280-288 (doi: 10.1177/0269881114565653).

73. Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L, Weissman CR. On the relationship between classic psychedelics and suicidality: a systematic review. ACS Pharmacol Transl Sci 2021; 4: 436-451 (doi: 10.1021/acsptsci.1c00024).

74. Jones G, Arias D, Nock M. Associations between MDMA/ecstasy, classic psychedelics, and suicidal thoughts and behaviors in a sample of U.S. adolescents. Sci Rep 2022; 12: 21927 (doi: 10.1038/s41598-022-25658-5).

75. Yang KH, Han BH, Palamar JJ. Past-year hallucinogen use in relation to psychological distress, depression, and suicidality among US adults. Addict Behav 2022; 132: 107343 (doi: 10.1016/j.addbeh.2022.107343).

76. Malcolm B, Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. Psychopharmacology 2022; 239: 1881-1891 (doi: 10.1007/s00213-021-05876-x).

77. Hamill J, Hallak J, Dursun SM, Baker G. Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. Curr Neuropharmacol 2019; 17: 108-128 (doi: 10.2174/1570159x16666180125095902).

78. Becker AM, Holze F, Grandinetti T, et al. Acute effects of psilocybin after escitalopram or placebo pretreatment in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2022; 111: 886-895 (doi: 10.1002/cpt.2487).

79. Sarparast A, Thomas K, Malcolm B, Stauffer CS. Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: a systematic review. Psychopharmacology 2022; 239: 1945-1976.

80. English BA, Dortch M, Ereshefsky L, Jhee S. Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting. Curr Psychiatry Rep 2012; 14: 376-390 (doi: 10.1007/s11920-012-0284-9).

81. Luethi D, Hoener MC, Krähenbühl S, Liechti ME, Duthaler U. Cytochrome P450 enzymes contribute to the metabolism of LSD to nor-LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD: implications for clinical LSD use. Biochem Pharmacol 2019; 164: 129-138 (doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.013).

82. Nayak SM, Gukasyan N, Barrett FS, Erowid E, Erowid F, Griffiths RR. Classic psychedelic coadministration with lithium, but not lamotrigine, is associated with seizures: an analysis of online psychedelic experience reports. Pharmacopsychiatry 2021; 54: 240-245 (doi: 10.1055/a-1524-2794).

83. Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS Neurosci Ther 2008; 14: 295-314 (doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x).

84. Johnston CB, Mangini M, Grob C, Anderson B. The safety and efficacy of psychedelic-assisted therapies for older adults: knowns and unknowns. Am J Geriatr Psychiatry 2023; 31: 44-53 (doi: 10.1016/j.jagp.2022.08.007).

85. Jones GM, Nock MK. Race and ethnicity moderate the associations between lifetime psychedelic use (MDMA and psilocybin) and psychological distress and suicidality. Sci Rep 2022; 12: 16976 (doi: 10.1038/s41598-022-18645-3).