

MDMA-avusteisen psykoterapian vaikuttavuus ja psyykinen turvallisuus

Kandidaatin tutkielma

Teo Piitulainen

Psykologia

Psykologian ja logopedian osasto

Elokuu 2017

Ohjaaja: Markus Jokela

Tiedekunta Lääketieteellinen tiedekunta	Laitos Psykologian ja logopedian osasto	
Tekijä Teo Johannes Piitulainen		
Työn nimi MDMA-avusteisen psykoterapian vaikuttavuus ja psyykinen turvallisuus		
Oppiaine Psykologia		
Työn laji ja ohjaaja(t) Kandidaatin tutkielma, Markus Jokela	Aika Elokuu 2017	Sivumäärä 14
<p>Tiivistelmä</p> <p>MDMA:ta (3,4-metyleenidioksimetamfetamiini) käytettiin psykoterapian apuna ennen kuin MDMA:n viihdekäyttö “ekstaasin” muodossa johti sen kriminalisaatioon Yhdysvalloissa vuonna 1985. MDMA:lla on kuitenkin yhä ajateltu olevan psykoterapiatilanteelle hyödyllisiä vaikutuksia sosioemotionaaliseen prosessointiin. Tutkimus MDMA-avusteisen psykoterapian (MDMA-AP) soveltumisesta pitkäkestoisen, hoitoresistentin, traumaperäisen stressihäiriön (PTSD) hoitoon on etenemässä Yhdysvalloissa kolmannen vaiheen kliinisiin tutkimuksiin, ja hoitomuodolle pyritään saamaan myös Euroopan lääkeviraston hyväksyntä.</p> <p>Tässä työssä arvioitiin MDMA-AP:n vaikuttavuutta sekä psyykkistä turvallisuutta. Tutkimusaineistona käytettiin kliinisiä ja kokeellisia tutkimuksia puhtaan MDMA:n vaikutuksista ihmisillä rajoittuen viimeisten kymmenen vuoden aikana julkaistuihin, placebo-kontrolloituihin kaksoissokkotutkimuksiin sekä näihin pohjaaviin seuranta- ja analyysijulkaisuihin.</p> <p>MDMA-avusteisen psykoterapian todettiin olevan vaikuttavuudeltaan lupaava hoitomuoto ainakin pitkäkestoisen, hoitoresistentin PTSD:n hoitoon. Monituntiset MDMA-AP-tapaamiset vaativat kuitenkin sekä terapeuteilta että potilailta suurempaa sitoutumista ja jaksamista kuin perinteisen pituiset tapaamiset, ja terapeuttien roolista MDMA-AP:n vaikuttavuudessa tarvitaan lisätietoa.</p> <p>Puhtaalla MDMA:lla ei todettu kontrolloiduissa olosuhteissa olleen vakavia tai pysyviä psyykkisiä haittavaikutuksia tutkimuksissa käytetyillä kerta-annoksilla (≤ 125 mg). Myös fysiologiset vaikutukset olivat enimmäkseen lieviä ja itsestään ohimeneviä sekä hyvin ennustettavia. Huomattavimmat riskit MDMA-AP-hoitoon osallistumisessa saattavat olla kardiovaskulaarisia. MDMA-AP:n ei todettu altistavan laittomien aineiden ongelmakäytölle tutkimusolosuhteiden ulkopuolella, vaan onnistunut hoito ennemmin suojaa siltä.</p>		
Avainsanat MDMA, psykoterapia, vaikuttavuus, turvallisuus, psyykkiset vaikutukset, PTSD		
Säilytyspaikka E-thesis		
Muita tietoja		

Faculty Faculty of Medicine	Department Department of Psychology and Logopedics	
Author Teo Johannes Piitulainen		
Title The efficacy and psychological safety of MDMA-assisted psychotherapy		
Subject Psychology		
Level and instructor Bachelor's thesis, Markus Jokela	Month and year August 2017	Number of pages 14
<p>Abstract</p> <p>MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) was used as an adjunct to psychotherapy before recreational use of MDMA in the form of “ecstasy” led to its criminalization in the U.S. in 1985. However, MDMA has still been thought to have psychotherapeutically beneficial effects on socioemotional processing. Research into MDMA-assisted psychotherapy (MDMA-AP) for chronic, treatment-resistant post-traumatic stress disorder (PTSD) is moving into Phase III clinical trials in the U.S., and the approval of European Medicines Agency will also be sought.</p> <p>The purpose of this thesis was to assess the efficacy and psychological safety of MDMA-AP. Source material included, and was limited to, placebo-controlled & double-blind clinical (and experimental) studies of pure MDMA's effects in humans, as well as follow-up and analysis studies based on them, from the last decade.</p> <p>The efficacy of MDMA-AP was found promising at least for chronic, treatment-resistant PTSD. However, MDMA-AP meetings that last for many hours do require, both from the therapists and the patients, more commitment and stamina than meetings of traditional length, and more research is needed on the role of therapists in MDMA-AP's efficacy.</p> <p>Pure MDMA in a controlled setting was not found to have severe nor non-transient adverse psychological effects in the single doses (≤ 125 mg) used in the studies. Physiological effects were also mostly mild, transient, and highly predictable. The most considerable risks in participating in MDMA-AP treatment might be cardiovascular. MDMA-AP was not found to predispose the participants to problem use of illegal substances outside the research setting; rather, successful treatment protects from it.</p>		
Keywords MDMA, psychotherapy, efficacy, safety, psychological effects, PTSD		
Where deposited E-thesis		
Additional information		

Sisällys

1. Johdanto.....	1
2. MDMA:n psyykkiset vaikutukset.....	1
3. Kliiniset tutkimukset.....	3
3.1. Bouso ym. (2008).....	3
3.2. Mithoefer ym. (2011).....	4
3.3. Oehen ym. (2013).....	5
4. Kliinisten tutkimusten tulokset.....	6
5. Turvallisuus kliinisissä tutkimuksissa.....	7
6. Turvallisuus kokeellisissa tutkimuksissa...	9
7. Yhteenveto ja pohdinta.....	11
Lähteet.....	13

1. Johdanto

Psykiatrit ja terapeutit Yhdysvalloissa ja Euroopassa käyttivät puhdasta MDMA:ta (3,4-metyleenidioksimetamfetamiini) psykoterapian apuna ennen kuin MDMA:n viihdekäyttö “ekstaasin” muodossa johti sen kriminalisaatioon Yhdysvalloissa vuonna 1985. MDMA:n uskottiin vähentävän havaittujen emotionaalisten uhkatilanteiden herättämiä pelon tunteita ja siten auttavan vaikeiden kokemusten realistisemmassa tulkinnassa monituntisten terapiatapaamisten aikana.¹ Kaksoisokkotutkimuksia MDMA-avusteisesta psykoterapiasta (MDMA-AP) on kuitenkin julkaistu vasta viimeisten kymmenen vuoden aikana,^{2,3-4,5} hoitokohteena pitkäkestoinen, hoitoresistentti, traumaperäinen stressihäiriö (PTSD). Tutkimusten suurin rahoittaja, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS), on näiden toisen vaiheen lääketutkimusten jälkeen siirtymässä (Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n luvalla) laajempiin kolmannen vaiheen klinisiin tutkimuksiin MDMA-AP:n soveltumisesta PTSD:n hoitoon alkaen syksystä 2017.⁶ Hoitomuodolle pyritään saamaan myös Euroopan lääkeviraston hyväksyntä.⁶ Alustavien analyysien mukaan terapiasovellus on lupaava mutta sitä tulisi tutkia lisää,^{7,8} ensimmäisen mukaan etenkin hyötysuhdenäkökulmasta.⁷ Tässä työssä arvioin MDMA-AP:n vaikuttavuutta sekä ensisijaisesti psyykkistä potilasturvallisuutta, mahdollisia vasta-aiheita tällaiseen hoitoon osallistumiselle sekä olemassa olevan tutkimusaineiston rajoitteita. Tutkimusaineistona käytän klinisiä ja kokeellisia tutkimuksia puhtaan MDMA:n vaikutuksista ihmisillä rajoittuen placebo-kontrolloituihin kaksoisokkotutkimuksiin sekä näihin pohjaaviin seuranta- ja analyysijulkaisuihin.

2. MDMA:n psyykkiset vaikutukset

Bershad ym. (2016) vertasivat MDMA:n vaikutuksia sosioemotionaaliseen prosessointiin suhteessa prototyyppisiin stimulantteihin (deksamfetamiiniin, metamfetamiiniin ja metyylyfenidaattiin) useasta placebo-kontrolloidusta kaksoisokkotutkimuksesta ihmisillä.⁹ Tutkimuksen mukaan MDMA lisää paitsi sosiaalisuutta ja mielialaa, niin myös (muille stimulanteille epätyypillisesti) interpersoonallista läheisyyttä, itsearvostusta ja -hyväksyntää (“autenttisuutta”), luottamusta, avoimuutta sekä suoriutumista monitahoisen empatian testissä (*Multifaceted Empathy Test*).⁹ fMRI-aivokuvantamistutkimuksissa MDMA vaimensi uhkakuvien prosessointiin liitetyn manteliumakkeen

aktivaatiota vihaiisilla kasvokuvilla, kun taas amfetamiini voimisti manteliumakevasteita pelokkailla ja vihaiisilla kasvokuvilla, minkä tutkijat ehdottavat liittyvän MDMA:n vaikutukseen vähentää selektiivisesti sosiaalista ahdistuneisuutta.⁹ Spontaanissa puheentuotannossa metamfetamiini ja deksamfetamiini lisäsivät puheliaisuutta ja puheen sujuvuutta, kun taas MDMA lisäsi puheen sosioemotionaalista sisältöä verrattuna sekä placeboon että metamfetamiiniin, joka ei lisännyt sosiaalista sisältöä.⁹ Lisäksi MDMA:n alaisena lisääntyivät koehenkilöiden tulkinta ymmärretyksi tulemisesta puhuessaan tutkimusavustajalle sekä mukavuus jakaessaan autobiografisia muistoja tutkijalle (“muilta koettu empatia”), minkä voidaan ajatella tukevan aineen hyödyllisyyttä psykoterapiakontekstissa.⁹ Toisin kuin prototyyppiset stimulantit, MDMA ei lisännyt seksuaalista halukkuutta vaan vaikuttaisi painottavan sosioemotionaalista läheisyyttä, vaikka myös avoimuus puhua seksuaalisista teemoista lisääntyi.⁹

Carhart-Harris ym. (2013) vertasivat MDMA:n ja placebon vaikutusta fMRI-skannerissa muisteltujen oman elämän parhaiden ja huonoimpien muistojen tulkintaan.¹⁰ Muistot herätettiin kullekin koehenkilölle personalisoiduilla muistivihjeillä.¹⁰ 100 mg MDMA:ta saaneet arvioivat suosikkimuistonsa positiivisemmiksi ($p = 0,008$), eloisammiksi ($p = 0,00003$) ja tunteikkaammiksi ($p = 0,001$) sekä huonoimmat muistonsa vähemmän negatiivisiksi ($p = 0,049$).¹⁰ Muistojen aktivointi näkyi myös kuvantamisdatassa mm. positiivisten ja negatiivisten erottumisena toisistaan.¹⁰ Tulosten tulkittiin johtuvan MDMA:n emotionaalista tulkintaa myönteistävästä vaikutuksesta,¹⁰ jonka ajatellaan helpottavan traumaattisten muistojen kohtaamista ja käsittelyä MDMA-avusteisessa psykoterapiatilanteessa.^{5,9,10}

Yhteensä 220 tervettä koehenkilöä kattaneessa analyysissä MDMA:n havaittiin tuottavan johdonmukaisesti hyvin samanlaisia kardiovaskulaarisia ja subjektiivisia vaikutuksia toisistaan riippumattomissa laboratoriotutkimuksissa (Baselissa, San Fransiscossa ja Chicagossa).¹¹ MDMA:n prososiaaliset sekä fyysiset (sivu)vaikutukset todettiin ennustettaviksi huolimatta siitä, että koehenkilöiden välillä oli eri laboratorioissa eroja mm. kielen, kulttuurin, iän, aiemman MDMA:n käytön sekä tutkimusolosuhteiden suhteen.¹¹ Lisäksi subjektiivisten vaikutusten keskimääräinen alkamisaika (33 min), huippukohta (1,6 h) ja kesto (4,2 h) havaittiin yhteensopiviksi aiempien tutkimusten kanssa vuoden 2017 analyysissä, joka kattoi 166 tervettä, Baselissa tutkittua koehenkilöä.¹² Vaikutusten kestoa edusti aika, jona koehenkilö raportoi vaikutusten voimakkuudeksi vähintään 10 %

omasta maksimistaan, ja vaikutusten keskiarvo \pm keskihajonta oli $4,2 \pm 1,3$ h (välillä 1,4–8,2 h); eroja kestossa ei havaittu sukupuolten eikä annosten (75 mg ja 125 mg) välillä.¹²

3. Kliiniset tutkimukset

MAPS:n korkeimman prioriteetin projekti on edistää tutkimusta MDMA-AP:sta pitkäkestoisen, hoitoresistentin PTSD:n hoidossa, ja toistaiseksi kliinisiä, placebo-kontrolloituja MDMA-kaksoissokkotutkimuksia on julkaistu vain tällä hoitosovelluksella. White (2014) huomauttaa meta-analyysissään, että vaikka kaikissa kolmessa kliinisessä pilottitutkimuksessa rahoittajana on osin tai kokonaan MAPS, on Yhdysvalloissa ykkösluokituksen kiellettyjen aineiden (kuten MDMA:n) tutkimiseen vaikeaa saada riippumatonta rahoitusta.⁷ Lisäksi hän mainitsee rahoituksen yhteneväisyyden etuna sen, että tutkimuksissa on myös monia metodologisia yhteneväisyyksiä, kuten terapeuttikokoonpano (mies ja nainen), psykotrooppisten lääkitysten purkaminen ennen osallistumista, turvallisuusmenettelyt sekä MDMA-avustettujen tapaamisten lisäksi järjestetyt ei-farmakologiset tapaamiset, mikä parantaa vertailtavuutta.⁷

3.1. Bouso ym. (2008)

Ensimmäinen kaksoissokkotutkimus oli suunniteltu arvioimaan MDMA-AP:n turvallisuutta ja vaikuttavuutta 29 pitkäkestoisesta PTSD:stä kärsivällä osallistujalla. Heidät olisi satunnaistettu saamaan joko placeboa tai MDMA:ta, jonka annoskoko olisi ollut joko 50, 75, 100, 125 tai 150 mg.² Tutkimus jouduttiin kuitenkin lopettamaan kesken johtuen poliittisista paineista Espanjassa, mitä ennen satunnaistamisen tuloksena kolme osallistujaa ehti saada 50 mg MDMA:ta, yksi 75 mg MDMA:ta ja kaksi placeboa. Kukin ehti osallistua kuuteen, 1,5-tuntiseen ei-farmakologiseen psykoterapiatapaamiseen sekä yhteen MDMA-/placebo-”avusteiseen” (eli koe)psykoterapiatapaamiseen. Näiden kuusituntisten koopsykoterapiatapaamisten jälkeen osallistujat ja terapeutit ruokailivat yhdessä ja lepäsivät ainakin kaksi tuntia tai kunnes vaikutusten arvioitiin hälvenneen ja osallistujien voivan lähteä kotiin. Tutkijat totesivat 50 ja 75 mg MDMA-annosten olleen psykologisesti ja fysiologisesti turvallisia kaikissa tapauksissa kaikilla käytetyillä mittareilla.²

Keskeytetty tutkimus jäi kuitenkin pieneksi, eikä dataa saatu ollenkaan isommista annoksista, joita seuraavissa tutkimuksissa käytettiin.

3.2. Mithoefer ym. (2011)

Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimuksessa käytössä oli inaktiivinen placebo (laktoosi) ja MDMA-annoksina 125 mg sekä yhteisymmärryksessä valinnaisena lisäannoksena 62,5 mg. Mahdollisille 21–70-vuotiaille osallistujille tehtiin käsikirjoitettu puhelinhaastattelu, jossa pyrittiin tunnistamaan aiempia lääketieteellisiä tai psykiatrisia poissulkukriteerejä. Sisäänottoseulontaan kuului lisäksi lääkärintarkastus, hoitohistoria, verenkuvat, urinalyysi, HIV-serologia, kilpirauhastestit, sydänsähkökäyrä, neuropsykologiset testit sekä SCID I (DSM-IV:n I-akselin diagnoosit) ja SCID II -haastattelut (persoonallisuushäiriöt). Pääasiallinen oireiden arviointityökalu oli PTSD-oirearvioiden kultainen standardi⁷ CAPS (*Clinician-Administered PTSD Scale*), jolla kartoitettiin PTSD-oireita ja diagnoosin täyttymistä tutkimuksen alussa sekä neljä päivää koetapaamisten jälkeen ja vielä kahden kuukauden kuluttua toisesta koetapaamisesta.

Osallistujajoukon muodosti 20 kaukaasialaista tutkittavaa, joista 17 (85 %) oli naisia. Osallistujista 95 %:lla pitkäkestoiset, hoitoresistentit traumaoireet liittyivät rikoksiin ja 5 %:lla sotaan. Keskimääräiseksi PTSD:n kestoksi arvioitiin yli 19 vuotta, ja 80 % kärsi lisäksi komorbidista vakavasta masennuksesta sekä 15 % ahdistuneisuushäiriöstä. Satunnaistamisen jälkeen ryhmien demografiassa ei ollut merkitseviä eroja lukuun ottamatta keskimääräistä, aiempaa terapiassa olon kestoa (MDMA-ryhmä 40,6 kk, placebo-ryhmä 85,3 kk; $p = 0,04$).³

Osallistujat kävivät läpi 11 1,5-tuntista ei-farmakologista psykoterapiatapaamista sekä kaksi 8–10 tunnin koopsykoterapiatapaamista (MDMA tai placebo). Koepäivien jälkeen osallistujat yöpyivät paikan päällä, jossa päivysti sairaanhoitaja, minkä jälkeisenä aamuna pidettiin yksi 1,5-tuntisista terapiatapaamisista terapeuttiparin kanssa. Lisäksi toinen tutkija piti osallistujiin päivittäistä puhelinyhteyttä kummankin koepäivän jälkeisen viikon ajan. Kumpaakin koepäivää seurasi neljän päivän kohdalla oirearvio (mm. CAPS) sekä kolme 1,5-tuntista ei-farmakologista psykoterapiatapaamista kokemuksen integrointiin noin viikon välein. Lisäannokset (62,5 mg 2–2,5 tunnin kuluttua 125 mg antamisesta) hyväksyttiin muutoksena tutkimussuunnitelmaan tutkimuksen

loppupuolella, ja niitä päädyttiin käyttämään neljän MDMA-ryhmäläisen kohdalla pitkittämään terapeutista ikkunaa (sekä tiedonkeruuna annoskoon vaikutuksista).³

Kahden kuukauden seurantakäynnillä sokkoistus paljastettiin jokaiselle osallistujalle, ja placebo-ryhmäläisille tarjottiin mahdollisuutta osallistua vielä kahteen MDMA-AP- ja 11 ei-farmakologiseen tapaamiseen. Tämän valitsi käydä läpi kahdeksasta placebo-ryhmäläisestä seitsemän, joista neljälle annettiin vielä yksi MDMA-AP- ja kolme ei-farmakologista tapaamista. Näissä lisätapaamisissa mukana oli (tällöin jo muutoksena hyväksytty) 62,5 mg lisäannos.³ Kaikki 19 MDMA:ta saanutta osallistujaa tavoitettiin seurantatutkimukseen, jossa vaikutusten pysyvyyttä sekä hoidon hyötyjä ja haittoja kartoitettiin n. 1,5–6 vuoden (17–74 kuukauden) kuluttua viimeisestä MDMA-AP-tapaamisesta.⁴

3.3. Oehen ym. (2013)

Yhtenä Oehenin ym. (2013) pilottitutkimuksen tarkoituksista oli toisintaa aiempi Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimus³ eri terapiatiimillä. Toisena tarkoituksena oli tutkia MDMA-AP:n turvallisuutta ja vaikuttavuutta. Tutkimuksessa 14 hoitoresistentistä PTSD:stä kärsivää osallistujaa satunnaistettiin saamaan 12 ei-farmakologista psykoterapiatapaamista sekä kolme 8-tuntista MDMA-AP-tapaamista joko täydellä annoksella (125 mg + 62,5 mg lisäannos) tai matalalla aktiivisen placebon annoksella (25 mg + 12,5 mg lisäannos). Kummastakin ryhmästä yksi keskeytti tutkimuksen sivuvaikutusten vuoksi, toinen “ylistressaantuneena prosessista” ja toinen erittelemättömästä syystä. Sekä tutkijat itse että White⁷ kiinnittivät huomiota siihen, että keskeyttäneet olivat ainoat ei-eurooppalaiset osallistajat (turkkilainen ja etelä-afrikkalainen), mutta otoskoon pienuudesta johtuen tästä voi tuskin tehdä mitään päätelmiä. Mithoeferin ym. (2011) tutkimuksen tapaan myös tässä osallistujista 83 %:lla oli komorbidi masennus ja 83 % oli naisia. 12 tutkimukseen jääneestä kahdeksan sai täydet ja neljä matalat annokset. Kaksoissokkoviheen päätteeksi kaikki matalan annoksen saaneet hyväksyivät tarjouksen käydä läpi vielä kolme täyden annoksen MDMA-AP-tapaamista sekä 12 ei-farmakologista tapaamista. Lisäksi alkuperäisistä täyden annoksen saaneista annettiin kolmelle siihen liiemmin reagoimattomalle vielä kaksi täyden annoksen MDMA-AP-tapaamista sekä seitsemän ei-farmakologista tapaamista.

4. Kliinisten tutkimusten tulokset

Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimuksessa PTSD-oireistoa kuvaavat CAPS-pisteet olivat kaikkina arviointikertoina laskeneet MDMA-ryhmällä merkitsevästi enemmän kuin placebo-ryhmällä (erityisesti 67,8 % vs. 25,8 % 2 kk toisen tapaamisen jälkeen; $p = 0,015$).³ Tutkijat määrittelivät kliinisesti merkitseväksi vähintään 30 % vähenemisen CAPS-pisteissä. Tähän ylsi 83,3 % MDMA- ja 25,0 % placebo-ryhmästä, mille White laski p -arvon 0,019.⁷ MDMA-ryhmäläisistä kymmenen 12:sta ei enää kahden kuukauden seurannassa täyttänyt DSM-IV:n kriteereitä PTSD-diagnoosiin; placebo-ryhmällä vastaava luku oli kaksi (kahdeksasta). Kakkosvaiheessa (eli niillä seitsemällä osallistujalla, jotka saivat placebon jälkeen vielä MDMA:ta) kliinisesti merkitsevä vaste oli 100 %:lla. Aiempi placebo oli auttanut heistä yhtä vain väliaikaisesti ja kuutta ei merkitsevästi ollenkaan. Odottamattomana huomiona raportoitiin, että kaikki kolme työkyvyttömyytensä PTSD:hen attribuoinutta pystyivät palaamaan töihin.³

Mithoeferin ym. (2013) seurantatutkimuksessa⁴ kartoitettiin vielä mm. CAPS-pisteiden pysyvyyttä sekä kerättiin kyselydataa 1,5–6 vuoden kuluttua viimeisestä MDMA-AP-tapaamisesta. Tähän osallistuivat kaikki 19 Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimuksessa³ MDMA-avusteista psykoterapiaa saanutta (joista 16 kaikkiin tiedonkeruisiin, ml. CAPS). Oiretasoa kuvaavista CAPS-arvoista raportoitiin, ettei niissä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa pilottitutkimuksen loppumittauksiin verrattuna ($p = 0,91$). Tutkijat korostivat, että aiemmin hoitoresistentistä PTSD:stä (keskimäärin yli 19 vuotta) kärsineet osallistujat vaikuttivat täten saaneen MDMA-avusteisesta psykoterapiasta pysyvää apua.⁴ Lisäksi persoonallisuuskyselydatasta (NEO PI-R) havaittiin, että tullessa lähtötilanteesta seurantakartoitukseen olisi osallistuneiden avoimuus pysyvästi lisääntynyt ($p \leq 0,032$) ja neuroottisuus pysyvästi vähentynyt ($p \leq 0,03$): keskiarvo (keskihajonta) avoimuudelle oli alussa 56,40 (15,03) ja seurantakartoituksessa 59,67 (11,91) sekä neuroottisuudelle 69,00 (13,85) ja 59,07 (11,76).¹³

Oehenin ym. (2013) pilottitutkimuksessa CAPS-pisteet eivät laskeneet selvästi merkitsevästi ($p = 0,066$), mutta paraneminen oli merkitsevää toisella, itsearviointiin perustuvalla mittarilla (*Posttraumatic Diagnostic Scale* [PDS]; $p = 0,016$).⁵ Yhden vuoden seurannassa CAPS-pisteet olivat laskeneet täyden annoksen ryhmässä 35 % sekä ensin placeboa mutta myöhemmin MDMA-AP:ta saaneilla 52 %. Seurantaan mennessä viisi 12 tutkittavasta ei enää täyttänyt PTSD:n kriteereitä ja

muutama oli palannut täysipäiväisiin töihin.⁵ Chabrol (2013) huomautti, että ei-merkitsevistä CAPS-tuloksista huolimatta tutkimuksesta estimoitava efektikoko on suuri: kliinikon arvioimalle PTSD-oireistolle Cohenin $d = 1,15$ ja itsearvioinnille $d = 1,04$ (yhdistettyä keskihajontaa).¹⁴ Oehen vastasi tähän, että vaikka efektikokoestimaatit ovat verrattavissa Mithoeferin ym. (2011 ja 2013) tutkimusten³⁴ efektikokoihin, valittiin ne jättää julkaisematta johtuen otoskoon pienuudesta ja suurista luottamusväleistä.¹⁴

Sokkoistuksen voidaan todeta epäonnistuneen Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimuksessa, jossa potilaat arvasivat ryhmänsä oikein 95 % tapauksista ja terapeutit aina.³ Oireiden vähenemistä arvioi kuitenkin riippumaton henkilö, joka ei nähnyt koekertoja eikä niiden pöytäkirjoja.³ Oehenin ym. (2013) pilottitutkimuksessa sokkoistus todettiin puolestaan onnistuneeksi sen perusteella, että täyden annoksen ryhmässä arvauksista osui oikeaan 66 % ja matalan annoksen ryhmässä 46 % (arvaustodennäköisyyden ollessa 50 %).⁵

5. Turvallisuus kliinisissä tutkimuksissa

Mithoeferin ym. (2011) pilottitutkimuksessa oli välineistön ja lääkkeiden puolesta varauduttu lääketieteellisiin hätätapauksiin tai ensiapuun, minkä lisäksi paikalla oli kaikilla koekerroilla päivystävä lääkäri ja hoitaja.³ Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu aineeseen liittyviä vakavia haittavaikutuksia, neurokognitiivisia haittavaikutuksia tai kliinisesti merkitsevää verenpaineen kohoamista.³ Neurokognitiota mitattiin testeillä (RBANS, PASAT ja RCFT) sekä ennen tutkimusta että kaksi kuukautta toisen koetapaamisen jälkeen.³ Verenpainetta, pulssia ja ruumiinlämpöä seurattiin tapaamisten aikana, ja ne olivat korkeampia MDMA-ryhmässä mutta palasivat muutamassa tunnissa tapaamisen loppuun mennessä itsekseen lähtötasolle sekä MDMA- että placebo-ryhmässä.^[M1] Tutkimuksessa ei ilmennyt lääketieteellisiä komplikaatioita tai farmakologisen intervention tarvetta.³

Spontaanisti raportoidut sivuvaikutukset MDMA:n tai placebon saamista seuraavan viikon aikana taulukoitiin tutkimusjulkaisuun.³ Yleisimmät spontaanisti raportoidut sivuvaikutukset, joita esiintyi koepäivinä enemmän MDMA-ryhmässä, olivat leuan jäykkyys, pahoinvointi, vilun tunteet, huimaus, ruokahaluttomuus ja heikentynyt tasapaino.³ Placebo-ryhmä puolestaan raportoi koepäivinä saman

verran tai enemmän ahdistuneisuutta, unettomuutta, päänsärkyä ja uupumusta.³ Koepäivien jälkeisinä viikkoina ryhmät raportoivat keskenään liki samassa suhteessa uupumusta, matalaa mielialaa, päänsärkyä ja pahoinvointia – MDMA-ryhmä hieman enemmän ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä ja ruokahaluttomuutta ja placebo-ryhmä enemmän matalaa mielialaa ja unettomuutta.³ Sivuvaikutusten raportoitiin hälvenneen useimmiten itseksensä tuntien tai päivien aikana ja joskus muutoin oirekohtaisen hoidon avulla.³

Seurantatutkimuksessa⁴ käytössä oli kyselylomake, joka oli suunniteltu kartoittamaan MDMA-AP:n koettuja hyötyjä ja haittoja, sisältäen tilaa avoimille kommentteille sekä järjestysasteikollisia (1–5) kysymyksiä mm. muutoksista ihmissuhteissa tai luovuudessa sekä suhtautumisesta ajatuskoetasolla ylimääräisiin MDMA-AP-tapaamisiin. Lisäksi potilaiden mahdolliset tiedonannot MDMA:n tai muiden laittomien aineiden käytöstä (ennen tutkimusta, sen aikana tai sen jälkeen) suojattiin erillisluvalla seuraamuksettomiksi,⁴ mikä mahdollisesti edisti tiedonsaantia heidän suhteestaan MDMA:han tai muihin aineisiin. Kaikki 19 vastasivat kieltävästi kysymykseen siitä, kokivatko he tutkimukseen osallistumisesta koituneen heille haittaa, sekä vastaavasti myöntävästi kysyttäessä hyödyistä.⁴ Laittomien aineiden käytöstä raportoitiin vain samaa mitä tutkijat kuulivat jo pilottitutkimuksessakin (kannabiskokeiluja, $n = 8$; psilosybiinisenet, $n = 1$), ja vain yksi raportoi käyttäneensä kerran “ekstaasia” jäljitellen tutkimuksen terapia-asetelmaa ystävän läsnäollessa (hän kuitenkin pettyi järjestelyyn raportoiden epäkiinnostusta toisintaa vastaavaa laillisen terapiakontekstin ulkopuolella).⁴ Kaikki 19 myös vastasivat kyselyssä uskovansa, että useammat MDMA-AP-tapaamiset olisivat olleet hyödyllisiä. Tutkittavat ilmaisivat selvästi, että MDMA:ta ei tulisi käyttää ilman terapiakontekstia, seurantaa ja tukea, nimeten ne oleelliseksi osaksi hoitoa.⁴ Kenellekään ei raportoidusti kehittynyt päihteiden ongelmakäyttöä pilottitutkimuksen ja seurantatutkimuksen välillä, ja tutkijat liittivätkin hoidon ansiosta vähentyneen ahdistuneisuuden siihen, että alttius ongelmakäyttöön olisi madaltunut oireiston mukana.⁴ Avoimissa kommentteissa yksi kuvasi terapiaa sanoin “yksi rankimmista asioista, mitä olen koskaan tehnyt,” mikä lienee hyvä huomioida arvioitaessa ihmisen jaksamista sitoutua poikkeuksellisen pitkiin ja intensiivisiin terapiakertoihin. Kysyttäessä “kognition [ajattelun], muistin tai keskittymiskyvyn” heikkenemisestä kukaan ei raportoinut negatiivisia muutoksia: seitsemän raportoi, ettei mikään ollut muuttunut, ja 13 raportoi positiivisia muutoksia mainituilla osa-alueilla.⁴ Tutkijat myönsivät itseraportoinnin olevan testejä epäluotettavampaa, mutta tuloksia pidettiin yhteensopivana sen kanssa, että myöskään pilottitutkimuksen testeissä ei ilmennyt neurokognitiivisia haittoja. Tutkijat

lisäsivät, että myös parhaiten kontrolloidut tutkimukset “ekstaasin” viihdekäytön yhteydestä neurokognitiiviseen suoriutumiseen raportoivat isoilta osin negatiivisia tuloksia.⁴

Myöskään Oehenin ym. (2013) pilottitutkimuksessa ei MDMA-AP-tapaamisten aikana tai niiden jälkeen esiintynyt vakavia aineeseen liittyviä haittavaikutuksia tai tarvetta lääketieteelliseen interventioon.⁵ Yleisimmät koepäivinä raportoidut reaktiot olivat kummassakin ryhmässä oleellisesti samoja kuin Mithoeferin ym. (2013) pilottitutkimuksessa,³ pitkäkestoisimpina (≤ 24 h) ruokahaluttomuus, keskittymisvaikeudet, ahdistuneisuus ja päänsärky.⁵ Kliinisenä havaintona raportoitiin, että osa aktiivisen placebon (eli matalan, 25 + 12,5 mg MDMA-annoksen) saaneista tarvitsi terapeuteilta enemmän tukea sekä MDMA-tapaamisten aikana että niiden välillä kuin täyden annoksen saaneet.⁵ Tutkijat arvelivat tämän johtuvan siitä, että matalakin MDMA-annos edisti osittaista terapeutista kokemusta mahdollistamalla spontaania traumojen muistamista mutta ilman täyden MDMA-annoksen tarjoamaa suojaa traumoihin liittyviltä pelon tunteilta.⁵ Tutkijat myös yllättyivät unilääkkeiden vähäisestä kysynnästä verrattuna aiempaan pilottitutkimukseen tulkiten eron johtuvan aiemmassa käytetystä inaktiivisesta placebosta: pienenkin MDMA-annoksen arveltiin parantavan kykyä sietää negatiivisia tunteita tai stressiä, ja moni tutkittava kieltäytyi unilääkkeestä kuvaten hereillä makaamista ei-stressaavana mahdollisuutena reflektoida yhä jatkuvaa sisäistä prosessia.⁵ Tutkijat kuitenkin korostivat, että terapiamuodolle ominainen jatkuva traumaattiselle materiaalille altistuminen voi integraatiovaiheessa stressata ja ahdistaa ja että ahdistusalttiuden tapauksessa tätä voi tarvittaessa lievittää bentsodiatsepiineillä ja/tai lisäpsykoterapiatapaamisilla. Bentsodiatsepiinien tarpeen ei kuitenkaan arveltu johtuvan MDMA:n suorista vaikutuksista, sillä niitä annettiin vain yhdelle sellaiselle tutkittavalle, jolla vastaavaa lääkitystä ei ollut ennestään jo tutkimuksen alussa (ja samanaikaisesti monelle sellaiselle, joilla lääkitys jo oli, viitaten ahdistusalttiuteen riippumatta MDMA:n antamisesta).⁵

6. Turvallisuus kokeellisissa tutkimuksissa

Vizeli ja Liechti (2017) arvioivat MDMA:n kerta-annosten (75 mg ja 125 mg) akuutteja (0–6 h) ja subakuutteja (≤ 24 h) haittavaikutuksia yhdeksässä tutkimuksessa, jotka oli tehty Baselin yliopiston sairaalassa.¹² Koehenkilöt olivat yhteensä 166 tervettä eurooppalaista/kaukaasialaista,

sukupuolijakaumaltaan 1:1, ikäväliltään 18–45 vuotta ja painoväliltään 46–95 kg.¹² Fyysisesti verenpaineet eivät kohonneet toimenpiteitä vaativan korkeiksi eivätkä ruumiinlämmöt yli 39,1 asteen.¹² Syke ylitti 100 lyöntiä minuutissa 29 %:lla, merkitsevästi useammin 125 mg annoksella.¹² Akuuttia ahdistuneisuutta raportoi koehenkilöistä 6 % (kaikki 125 mg annoksella), joiden kaikkien ahdistuneisuutta pystyttiin vähentämään verbaalisella tuella joutumatta turvautumaan bentsodiatsepiineihin; vakavaa ahdistuneisuutta tai paniikkikohtauksia ei esiintynyt.¹² 'Flashbackeja' raportoi 125 mg annoksella 9 %, joista kaikki välillä 8–50 h, joten ajatus pysyvistä aistivääristymistä ei saa tukea.¹² MDMA:n vaikutusten kesto ei eronnut annoskokojen välillä, minkä tutkijat ehdottavat attribuottavaksi MDMA:n nopeaan farmakologiseen toleranssiin. He myös kommentoivat, että kliinisissä tutkimuksissa käytetty 62,5 mg lisäannos (2 h kohdalla) ei ehkä oleellisesti pidennä vaikutusikkunaa ja että lisäannos saattaa lisätä haittavaikutuksia, joita esiintyikin merkitsevästi useammin isommilla annoksilla.¹²

Koehenkilöistä 89 %:lla ei ollut aiempaa kokemusta MDMA:sta ja 11 % oli käyttänyt sitä 1–4 kertaa.¹² Tutkimuksen loputtua kiinnostusta ottaa MDMA:ta joskus uudestaan kysyttiin 141:ltä, joista 19 % ei ottaisi sitä missään olosuhteissa ja 47 % ei ottaisi viihdeolosuhteissa mutta saattaisi harkita osallistuvansa uuteen kontrolloituun MDMA-tutkimukseen.¹² Loput 34 %, joista puolella oli aiempia laittomia päihdekokemuksia, saattaisi harkita ottavansa MDMA:ta viihdeolosuhteissa mutta vain tuntiessaan aineen identiteetin, puhtauden ja annoskoon.¹² Kokemusta 67 % piti yleisesti positiivisena ja 18 % neutraalina; 15 % "pettyi tai piti kokemusta huonona"¹² [epäselvä kategoria]. 36 % arveli, ettei kontrolloiduilla olosuhteilla ollut vaikutusta heidän kokemukseensa, kun taas 64 % arveli, että olosuhteet olivat heidän kokemukselleen tärkeä ja turvallisuuden tunnetta luova tekijä; olosuhteet olivat naisista merkitsevästi tärkeämpi tekijä kuin miehistä ($p < 0,001$).¹²

Tutkimuksessa todettiin MDMA:n fyysisten vaikutusten vastaavan kohtuullista liikuntaa sekä lisätutkimus tarpeelliseksi yli 45-vuotiailla (sydän- ja verisuoniriskeihin) ja psykiatrisista häiriöistä kärsivillä (tiedon yleistymiseksi terapiakontekstiin).¹² Tutkimuksessa ei arvioitu neurokognitiivista suorituskykyä tai muita mahdollisten pitkäaikaishaittojen oletettavia korrelaatteja.¹²

7. Yhteenveto ja pohdinta

Amoroso ja Workman (2016) vertasivat kumulatiivisia efektikokoja MDMA-AP:n sekä pitkitetyn altistusterapian (PE) välillä.⁸ Vaikka PE on PTSD:n hoitoon varta vasten suunniteltu ja siihen yleisesti käytetty hoitomuoto, olivat MDMA-AP:n efektikoot hieman korkeampia sekä klinikon arvioimina (Hedgesin $g = 1,17$ vs. $g = 1,08$) että potilaiden itsearvioinneissa ($g = 0.87$ vs. $g = 0.77$).⁸ Monille hankalasti siedettävän PE:n keskeyttämisprosentiksi raportoitiin lisäksi (ka \pm kh) 27,0 (10,8) %, kun taas MDMA-AP:n vain 12,7 (5,6) %.⁸ Lisäksi käytetyn PE-meta-analyysin sisäänottokriteeriksi riitti PTSD-diagnoosi, kun taas MDMA-AP:ta saaneilla PTSD oli pitkäkestoinen ja hoitoresistentti.⁸ Kaiken kaikkiaan MDMA-AP tarjoaa potilaille enemmän aikaa, suojaa ja turvaa trauman kohtaamiseen ja saattaisi olla tehokas tapa hoitaa PTSD:tä, johon liittyy kohonnut itsemurhariski ja jonka on arvioitu esiintyvän väestössä joskus elämän aikana 6,8 %:lla (sekä mm. sotaveteraaneilla jopa moninkertaisella osuudella).⁸ MDMA-AP voisi olla myös kokeilemisen arvoinen potilaille, joilla PTSD on vaikeahoitoinen ja/tai PE tehoton.⁸

Otoskorajoitteista huolimatta myös MDMA-AP:n potilasturvallisuudesta on tehtävissä alustavia päätelmiä etenkin huomioitaessa myös kokeellisissa tutkimuksissa sadoilla terveillä koehenkilöillä ilmenevät vaikutukset. Kokonaisuudessaan MDMA:n fyysiset vaikutukset ovat hyvin ennakoitavia, ja suurimpiin riskitekijöihin kuuluvat sydän- ja verisuonisairaudet. Vakavimpia psyykkisiä vaikutuksia ovat olleet vahvat tunteet (vaikutuksen aikana), masentunut mieliala (1–3 päivää jälkeen) tai lievä ahdistuneisuus (vaikutusten aikana tai 1–3 päivää jälkeen).¹⁵ MDMA-AP-tutkimuksissa unensaantia helpottavia tai ahdistuneisuutta lievittäviä lääkkeitä on voitu käyttää mutta ei useinkaan tarvittu. Yleisimmät haitat ovat olleet lieviä ja ohimeneviä. Vakavimmat haittavaikutukset kahdeksassa MAPS:n rahoittamassa tutkimuksessa lienevät yhdellä potilaalla ilmenneet kammiolisälyönnit, joita seurattiin yön yli sairaalassa ilman vakavia seurauksia.¹⁵ MDMA:n fyysisten, etenkin kardiovaskulaaristen sivuvaikutusten sietokykyä tulisi tutkia lisää, sillä olemassa olevat sydän- ja verisuonisairaudet saattavat muodostua yhdeksi suurimmista esteistä osallistumiselle. MDMA:n vaikutusten soveltuvuus PTSD:n hoitoon ei myöskään välttämättä yleisty muihin potilaspopulaatioihin, joten mahdolliset hoitokohteet on perusteltava aina erikseen.

Myös mahdolliset pitkäaikaiset, matalan tason neurokognitiiviset vaikutukset ovat tärkeä kysymys (etenkin harkittaessa MDMA-AP:n hoitokohteiden laajentamista), johon vastattaessa MDMA:n puhtaus tulisi kontrolloida paremmin kuin “ekstaasin” viihdekäyttäjien tutkimuksessa. Tutkimustilanteen ulkopuolisen, laittoman MDMA:n tai muiden aineiden ongelmakäytölle MDMA-AP ei vaikuttaisi altistavan sikäli, että vähentyneen oireiston ja neuroottisuuden myötä MDMA-AP näyttäisi jopa suojaavan ongelmakäytöltä. Osallistuneet osoittivat myös arvostaneensa kontrolloituja olosuhteita, eikä hoidonjälkeistä ongelmakäyttöä ilmennyt Mithoeferin ym. (2013)⁴ seurantatutkimuksessa.

Monien psykoterapiaan sopivien vaikutustensa vuoksi MDMA voisi soveltua myös muiden (etenkin pitkäkestoisten, hoitoresistenttien) tunnesäätelyongelmien hoitoon. Se kuitenkin edellyttää lähtökohtaisesti sekä terapeuteilta että potilailta enemmän sitoutuvaa jaksamista kuin perinteiset lyhyemmät terapiatapaamiset. Vaikka MDMA-AP vaikuttaa käytetyillä annoksilla (≤ 125 mg) ainakin akuutisti turvalliselta, voi mahdollinen epämukavuus hälvetä vaikutusten aikana nopeasti tai kestää jopa viidestä tunnista ylöspäin riippuen kokemuksen integroinnin onnistumisesta.¹⁵ Oehenin ym. (2013) pilottitutkimuksen matalaan (25 mg + 12,5 mg) annokseen liittyneen suuremman tuentarpeen⁵ nojalla tulee jälkiseurannan lisäksi huomioida myös terapeuttien valmius antaa tukea tarvittaessa läpi koko monituntisten terapiatapaamisten ajan sekä vielä kokemuksen integrointiin seuraavana aamuna ja viikko(i)na. Mahdollisesta terapeuttien vaihtumisesta kesken hoitoprosessin tarvittaisiin tutkimusta sitä ajatellen, että hoitomuodon yleistyessä jouduttaisiin joskus turvautumaan kokemattomampiin tai (esimerkiksi hätätapauksessa) varaterapeutteihin. Kolmannen vaiheen laajempiin klinisiin tutkimuksiin edettäessä on myös syytä kysyä, millainen tausta pätevöittää terapeutit työskentelemään MDMA:n kanssa. (Oehenin ym. [2013] pilottitutkimuksessa tulosten arveltiin jääneen ei-merkitseviksi johtuen mahdollisesti eroista pilottitutkimusten terapeuttipareissa.⁵) Erityisesti on kysyttävä, millaiset (jälki)vaikutukset ovat spesifejä MDMA:lle ja millaiset monituntiselle käsittelylle sinänsä, ja edellyttävätkö esimerkiksi suunnitellut MDMA-AP-tutkimukset sotaveteraaneilla varautumista traumaspesifeihin reaktioihin. Ylipäänsä jatkotutkimusten näytettäväksi jää, voiko epätavanomaisen pitkiin mutta alustavasti hyödyllisiltä vaikuttaviin MDMA-AP-tapaamisiin liittyä ennakoimattomia psyykkisiä riskejä mm. hoidon (tai MDMA-AP-tapaamisen) keskenjäämistapauksissa, jos ongelmia on jo lähdetty sitoutuneesti kohtaamaan.

Lähteet

1. Greer, G. R., & Tolbert, R. (1998). A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *Journal of psychoactive drugs*, 30(4), 371–379.
2. Bouso, J. C., Doblin, R., Farré, M., Alcázar, M. Á., & 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), 225–236.
3. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of \pm 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.
4. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., Martin, S. F., Yazar-Klosinski, B., ... & 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.
5. Oehen, P., Traber, 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.
6. MAPS (2017) Pathway to Approval: MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD. MAPS Bulletin Spring 2017. Tulostettu 29.7.2017 <http://www.maps.org/news/bulletin/articles/6607-spring-2017>
7. White, C. M. (2014). 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine's (MDMA's) impact on posttraumatic stress disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(7), 908–915.
8. Amoroso, T., & Workman, M. (2016). Treating posttraumatic stress disorder with MDMA-assisted psychotherapy: A preliminary meta-analysis and comparison to prolonged exposure therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 595–600.
9. Bershad, A. K., Miller, M. A., Baggott, M. J., & de Wit, H. (2016). The effects of MDMA on socio-emotional processing: Does MDMA differ from other stimulants?. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1248–1258.

10. Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., ... & Stewart, L. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *17*(4), 527–540.
11. Kirkpatrick, M. G., Baggott, M. J., Mendelson, J. E., Galloway, G. P., Liechti, M. E., Hysek, C. M., & de Wit, H. (2014). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology*, *231*(19), 3899–3905.
12. Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(5), 576–588.
13. Wagner, M. T., Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., MacAulay, R. K., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Doblin, R. (2017). Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology*, 0269881117711712.
14. Chabrol, H., & Oehen, P. (2013). MDMA assisted psychotherapy found to have a large effect for chronic post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(9), 865–866.
15. MAPS (2017) MDMA Investigator's Brochure. 9. painos. Tulostettu 31.7.2017 <http://www.maps.org/research/mdma/mdma-research-timeline/104-other-mdma-resources/5400-mdma-investigator-s-brochure-and-fda-annual-report>