

Psychedelika in der psychiatrischen Therapie: Wirksamkeitsevidenz

Prof. Dr. med. Gregor Hasler

PUK Zürich

11. September 2024



UNIVERSITÉ DE FRIBOURG
UNIVERSITÄT FREIBURG



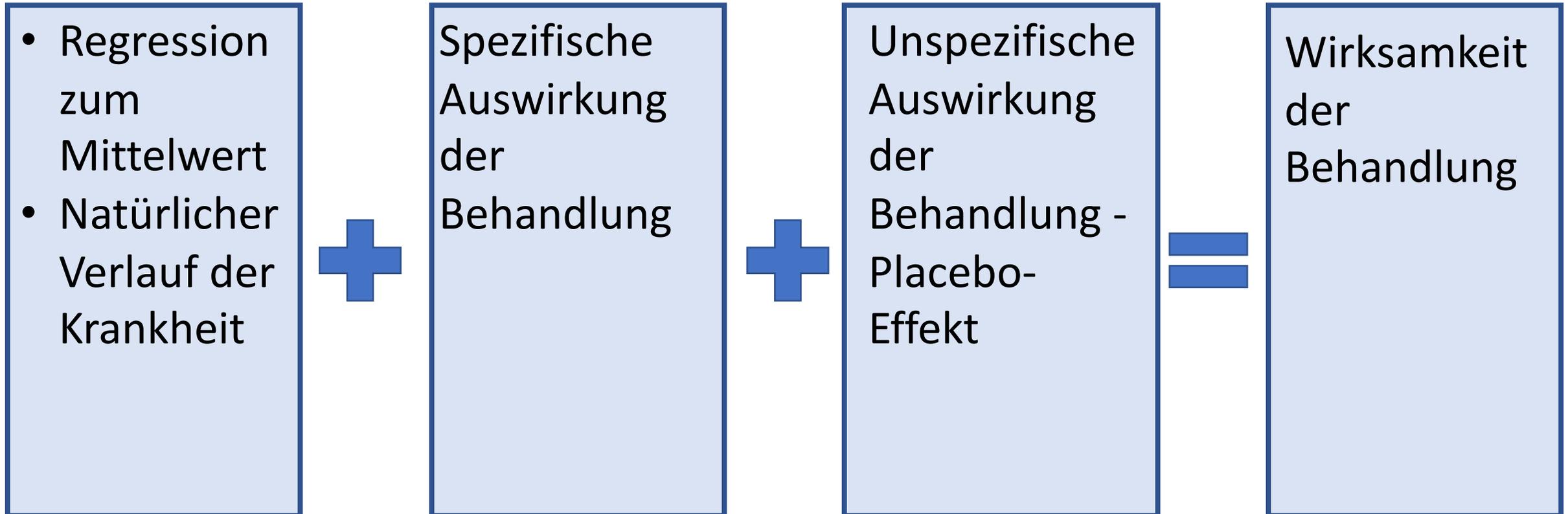
Potential der Psychedelika-Therapie

- > Seit über 40 Jahren endlich ein neuer Therapie-Mechanismus in der psychiatrischen Pharmakotherapie (mit Ketamin/Esketamin)
- > Geringe Nebenwirkungen
- > Sehr beliebt bei Patientinnen und Patienten
- > Option bei Therapie-Resistenz
 - Auf herkömmliche Antidepressiva
 - Auf Psychotherapie (Re-Traumatisierungsgefahr, fehlende Emotioanlität)
- > Neuer Einblick in psychische Störungen

"LSD-Raum", Freiburger Netzwerk für Psychische Gesundheit



Komponenten der Behandlungswirksamkeit in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)



Regression zum Mittelwert der depressiven Symptome: Zürcher Kohorten Studie

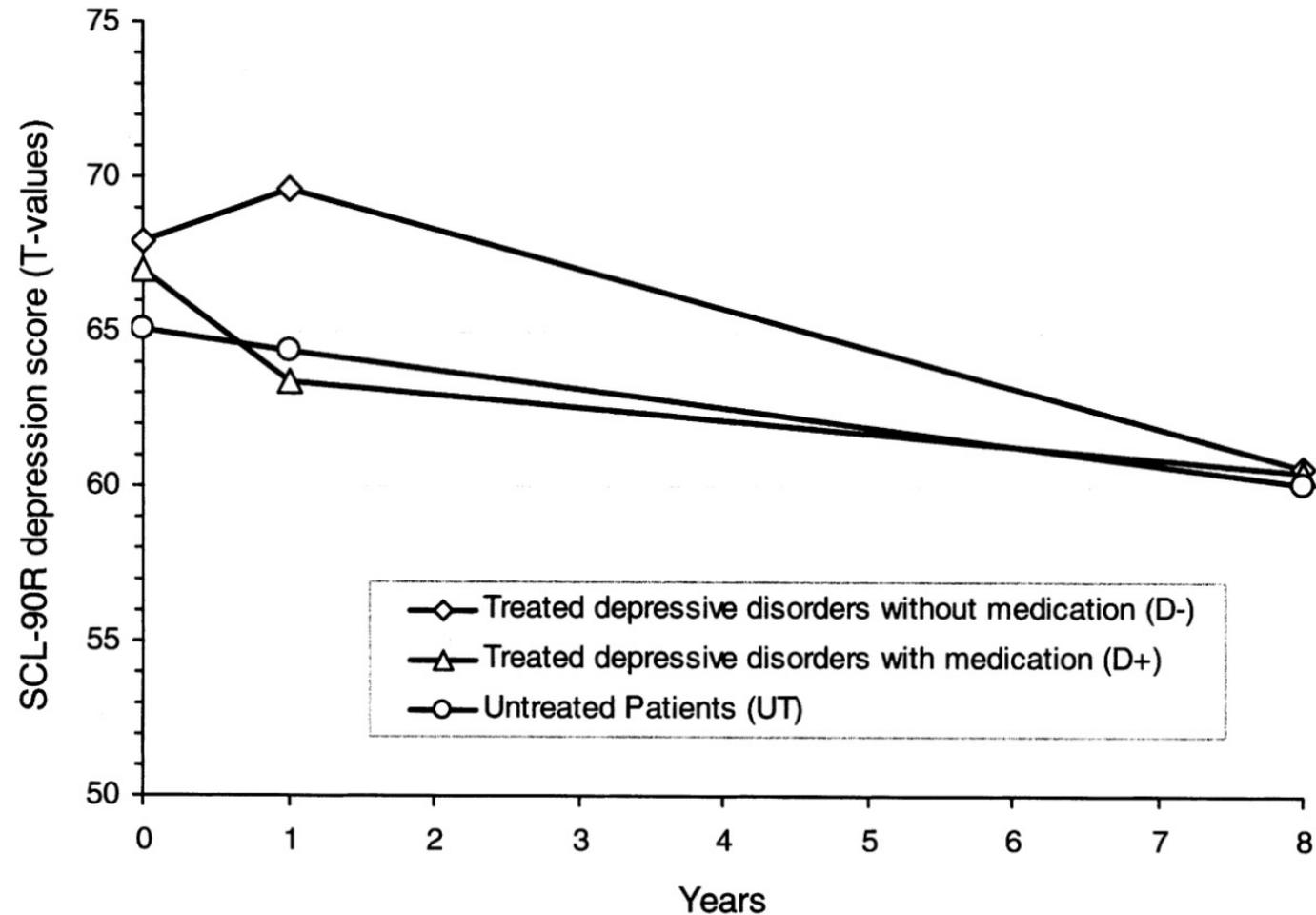


Fig. 1 SCL-90-R depression scores over time in subjects with depressive disorders, depending on different treatment conditions.

Was ist Verblindung?



- Eine RCT kann verblindet sein, indem Verfahren angewandt werden, die verhindern, dass Studienteilnehmende, Betreuende oder Ergebnisbeurteilende wissen, welche Intervention durchgeführt wurde.
- Im Gegensatz zur Verdeckung der Zuteilung ist die Verblindung in einer RCT manchmal ungeeignet oder unmöglich (z. B. bei der Physiotherapie).

"Contact High"-Effekt möglicherweise relevant für psychedelische Studien

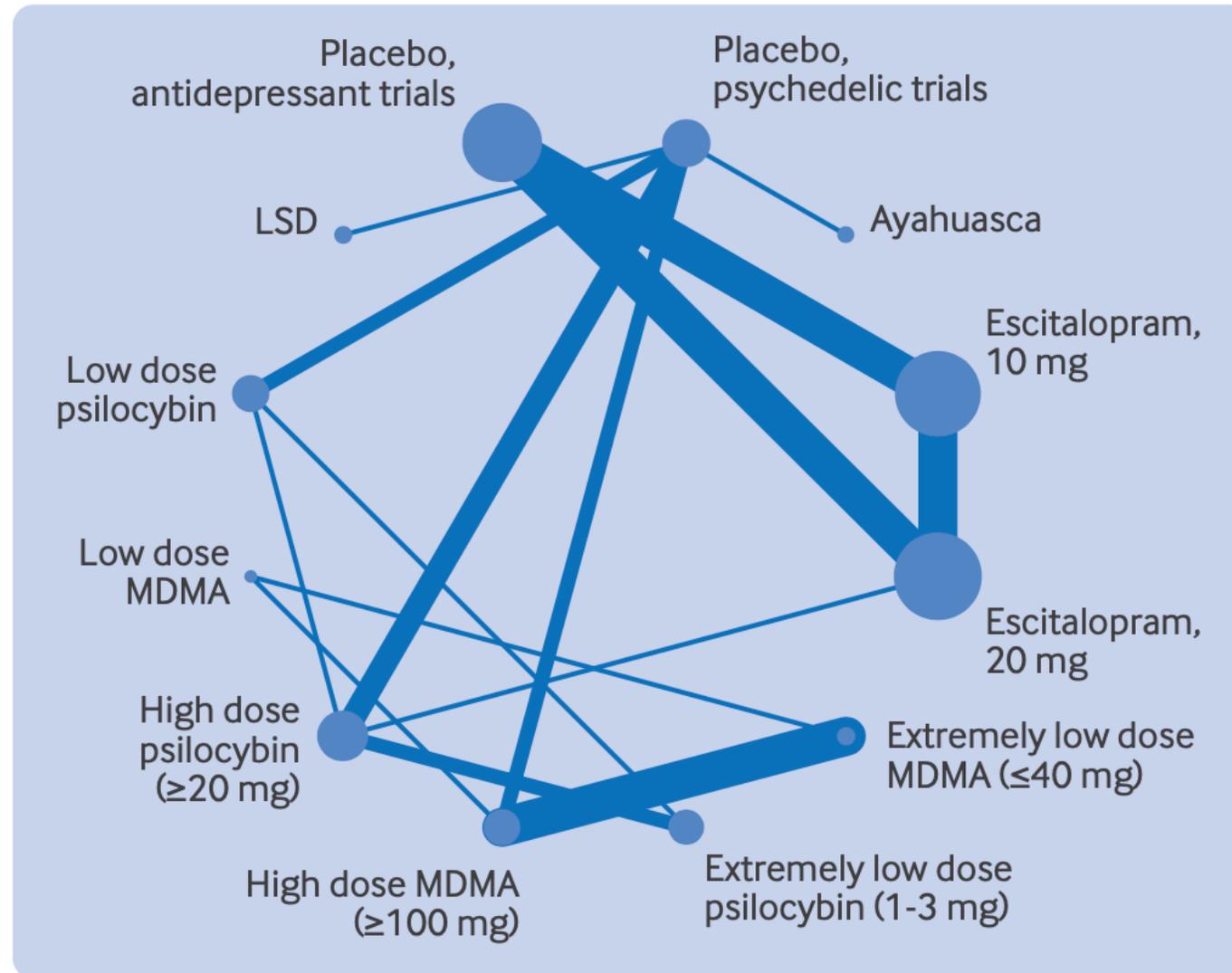


- Drogenähnliche Wirkungen ohne Konsum, sondern lediglich durch die Umgebung der Einnahme von Psychedelika (z. B. auf einer Party).
- Kann aus klassischer Konditionierung sowie aus dem physischen und sozialen Umfeld resultieren.
- In Placebo-kontrollierten Versuchen könnte die Placebo-Wirkung von Psychedelika stärker sein als bisher berichtet, da der "Kontakt" hoch ist.
- In der berühmten Studie von Griffiths (2006) mit Psilocybin/Placebo-Gruppensitzungen zählten beispielsweise 2 der 18 Teilnehmenden ihre inaktive Placebo-Sitzung zu den fünf spirituell bedeutendsten Erfahrungen ihres Lebens

Mögliche therapeutische Wirkungen von aktiven Placebos

- Meta-Analyse von RCTs zu Ketamin bei MDD im Vergleich zu Kochsalzlösung und Midazolam (Wilkinson et al., 2019)
 - Effektgröße für Studien mit Kochsalzlösung: $d=1,8$
 - Effektgröße für Midazolam-Studien: $d=0,7$
 - Hauptsächlich durch erhöhte Placebo-Reaktion auf Midazolam bedingt
- Ein aktives Placebo (tiefe Psychedelika-Dosis) kann dazu führen, dass die Wirkung des zu prüfenden Arzneimittels unterschätzt wird.

Meta-Analyse von Antidepressiva- und Psychedelika-Trials mit kritischer Sicht auf die Placebo-Effekte

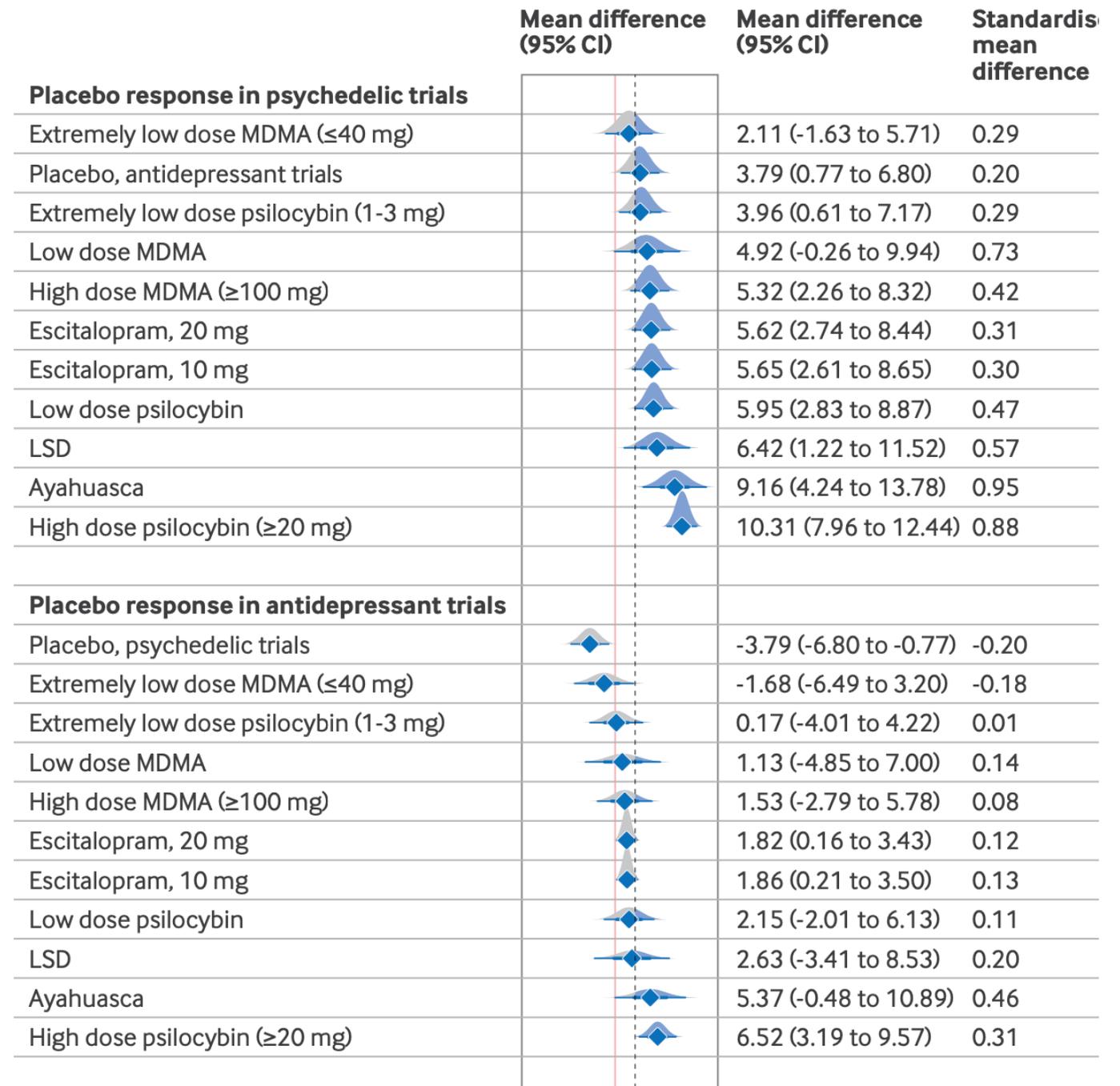


Hsu et al, BMJ 2024

Meta-Analyse von Antidepressiva- und Psychedelika-Trials mit kritischer Sicht auf die Placebo-Effekte:

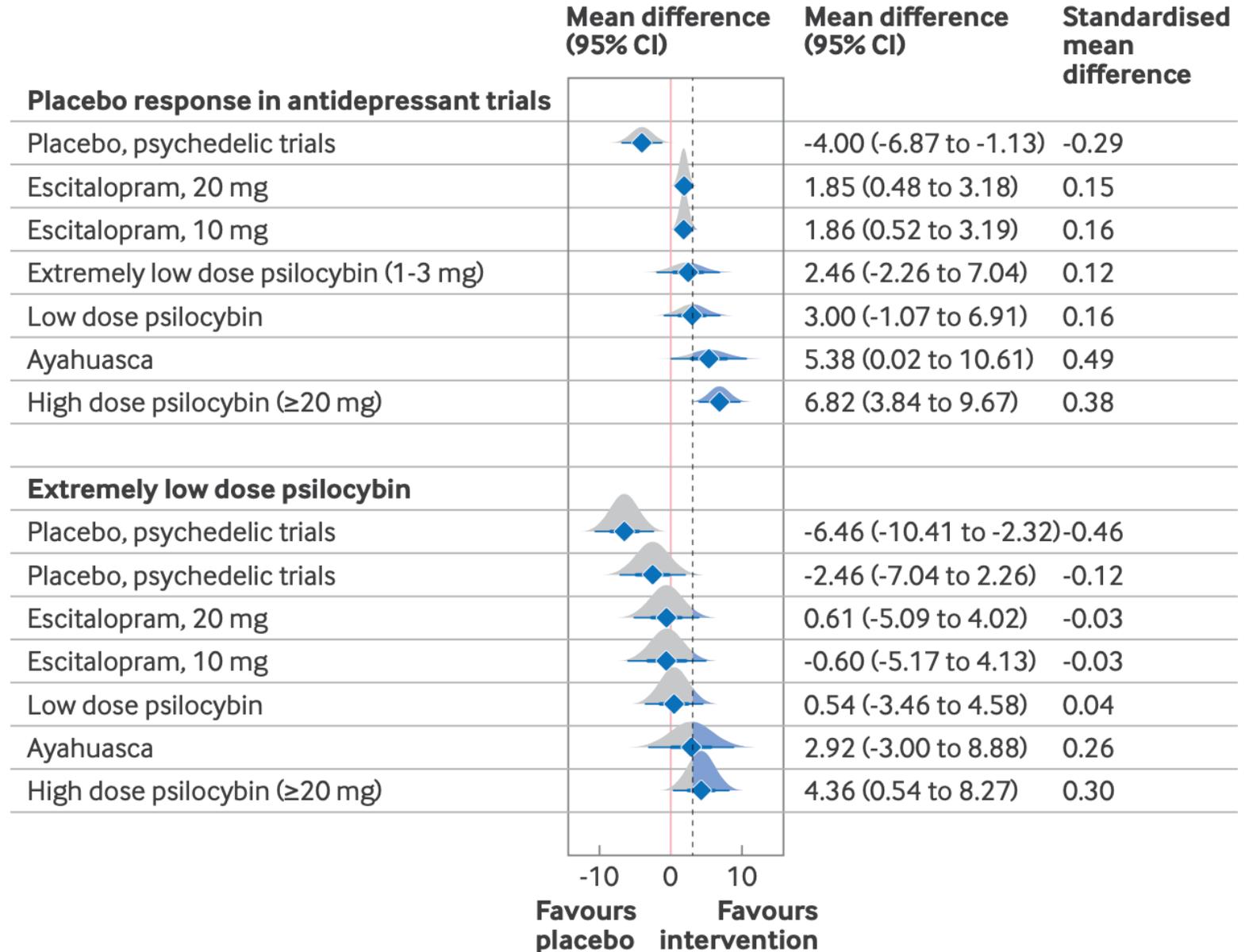
Psychedelika-Placebo-"Effekt" ist schwächer als Antidepressiva-Placebo-"Effekt"

Hsu et al, BMJ 2024



Meta-Analyse von Antidepressiva- und Psychedelika-Trials mit kritischer Sicht auf die Placebo-Effekte:

Psychedelika-Placebo-"Effekt" ist schwächer als "low-dose-Psilocybin"- "Placebo"-Effect" (1-3mg)





Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression

Summary



Psilocybin treatment showed a significant improvement in depression scores compared with comparators. Greater effectiveness was seen among patients with secondary depression, those who had used psychedelics in the past, and with higher doses

Study design



Systematic review with meta-analysis

10 trial arms

assessed from 7 trials

Population



436 adults with clinically significant symptoms of depression

Comparison

Intervention

Psilocybin as standalone treatment, excluding micro dosing



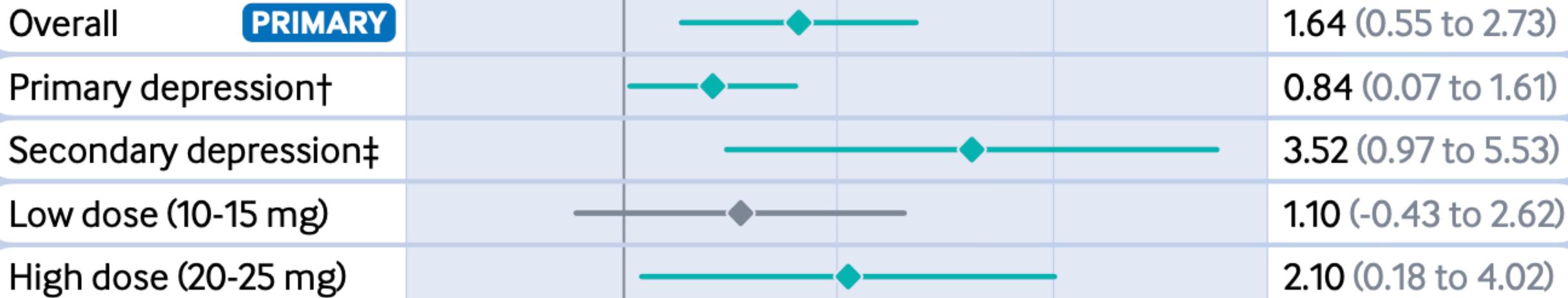
Control

Non-psychedelic treatments including placebo, niacin, and micro doses of psychedelics



Change in depression score from baseline

Standardised mean difference 95% CI*
-2 0 2 4 6



< Favours control

Favours intervention >

Evidence certainty

All studies had a low risk of bias individually, but high outcome heterogeneity and risk of small study bias resulted in a **low certainty rating overall**

Data results were analysed using random effects DerSimonian and Laird method with Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman modification

<https://bit.ly/bmj-psilodp>

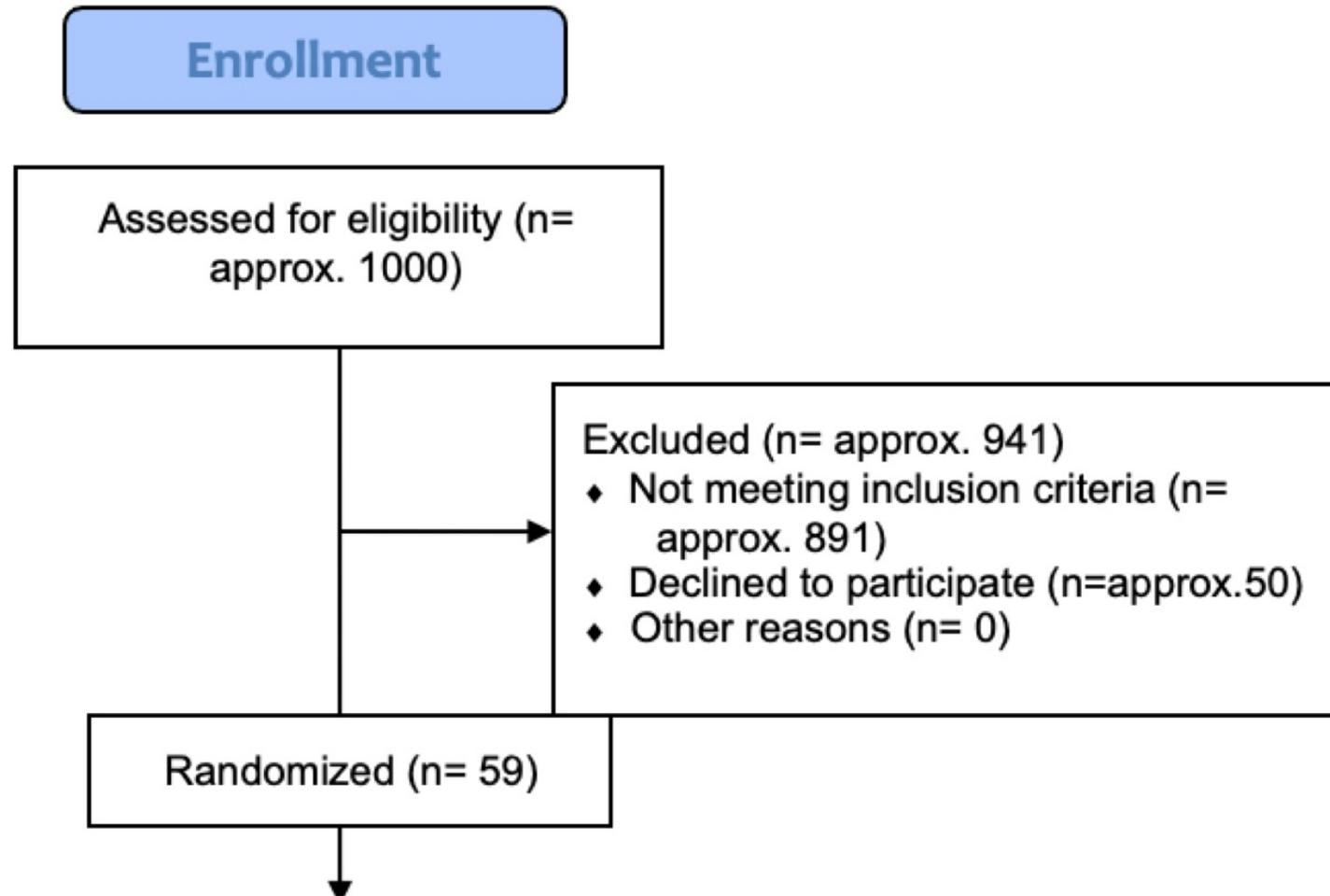
*Confidence interval

†Clinician assessed scales

‡Patient assessed scales

© 2024 BMJ Publishing Group Ltd

Nicht für jeden geeignet: Klinische Studien schliessen die Mehrheit der geprüften Patienten aus - Beispiel NEJM 2021 Studie



Anzeichen von Publikations-Bias am Beispiel der Depressions-RCTs mit Psilocybin

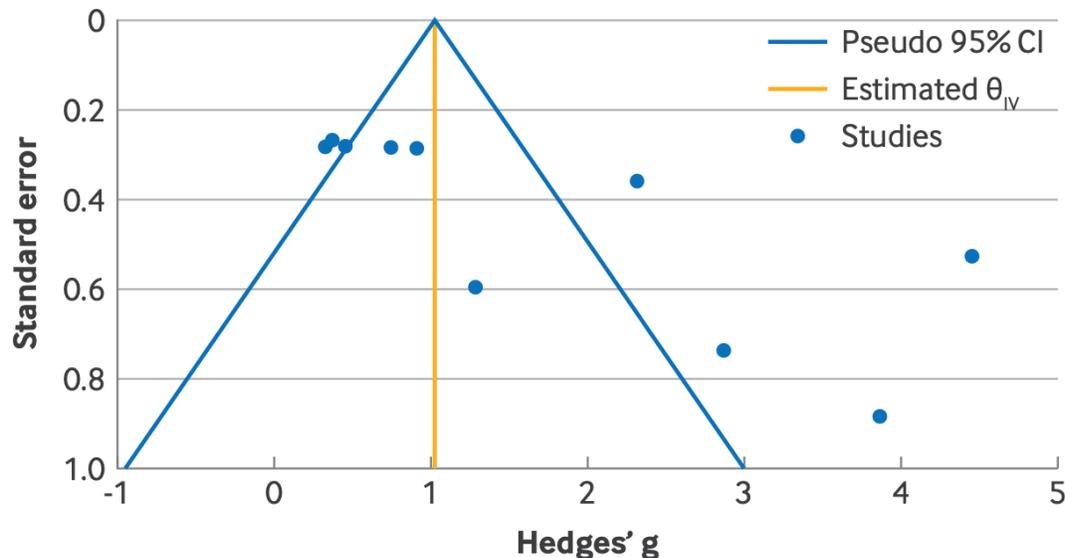
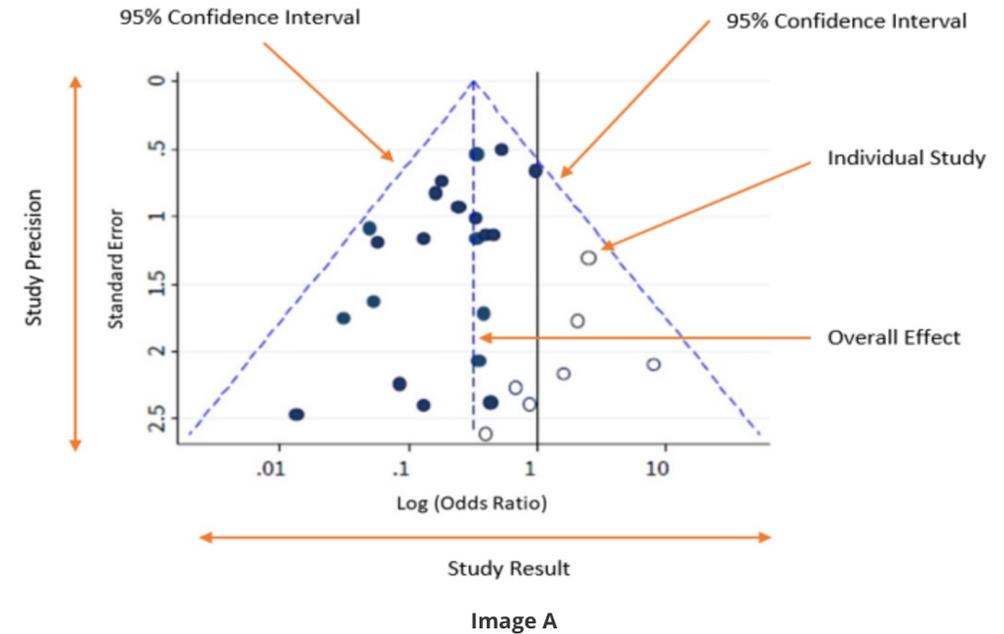


Fig 4 | Funnel plot assessing publication bias among studies measuring change in depression scores from before to after treatment. CI=confidence interval; θ_{IV} =estimated effect size under inverse variance random effects model

Metaxa et al, BMJ 2023



Die statistische Signifikanz des Egger-Tests für kleine Studieneffekte sowie die Asymmetrie des Trichterdiagramms weisen auf eine Verzerrung gegenüber kleineren Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen hin, was darauf hindeutet, dass die gepoolte Schätzung des Interventionseffekts wahrscheinlich überschätzt wird.

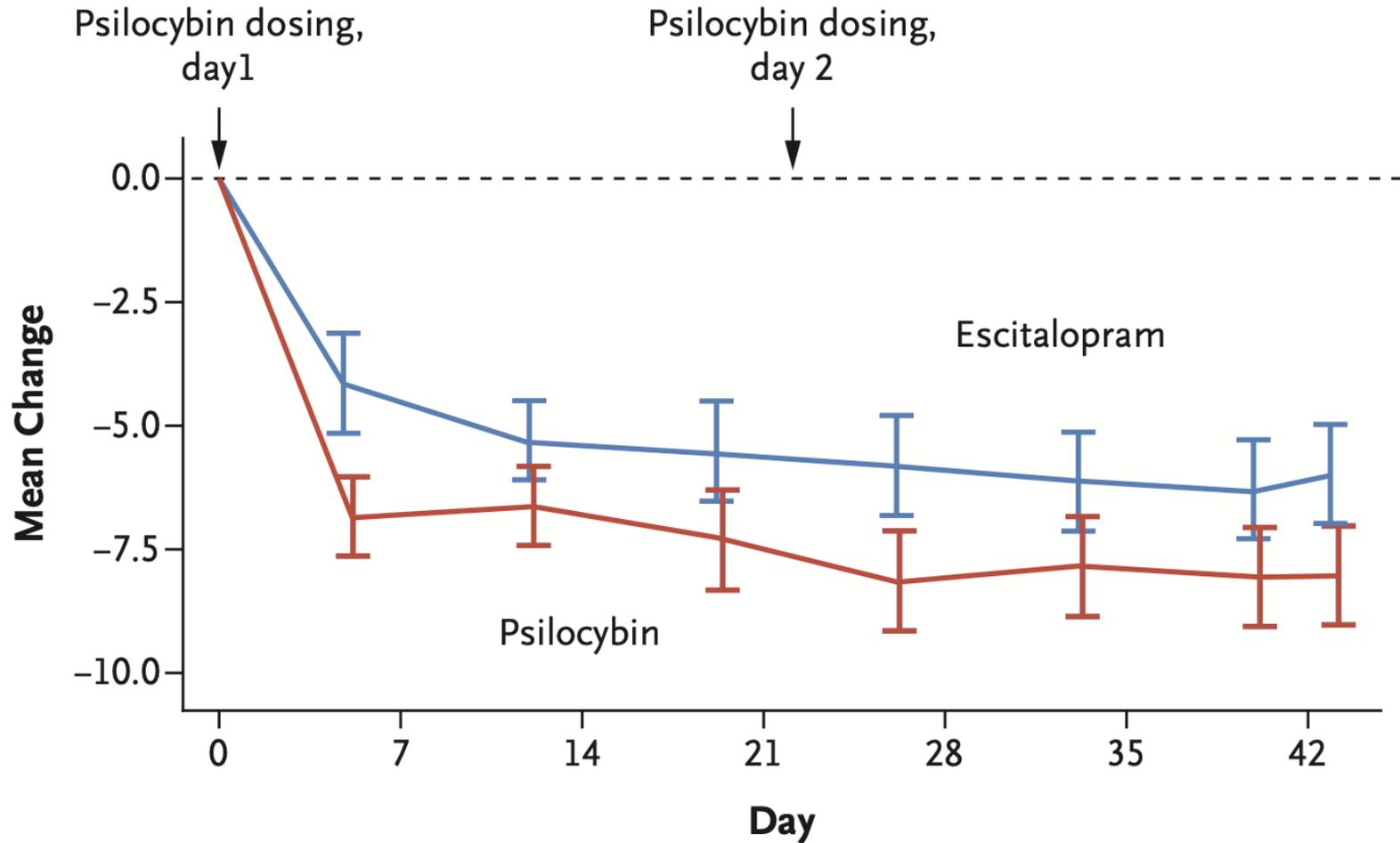
Wirksamkeitsnachweis (Yao et al, 2024)

Mood disorders/other mental disorders

- ✓ Antidepressive effect
- ✓ Anxiolytic effect
- ✓ Suicide prevention effect
- ✓ Alcohol use disorder
- ✓ PTSD

Studie mit Psilocybin versus Escitalopram bei schweren Depressionen (N=59)

A Change from Baseline in QIDS-SR-16 Score



Carhart-Harris et al,
NEJM 2021

Ein neues Paradigma in der Depressionsbehandlung: Eine einmalige Dosis Psilocybin wirkt über Wochen antidepressiv

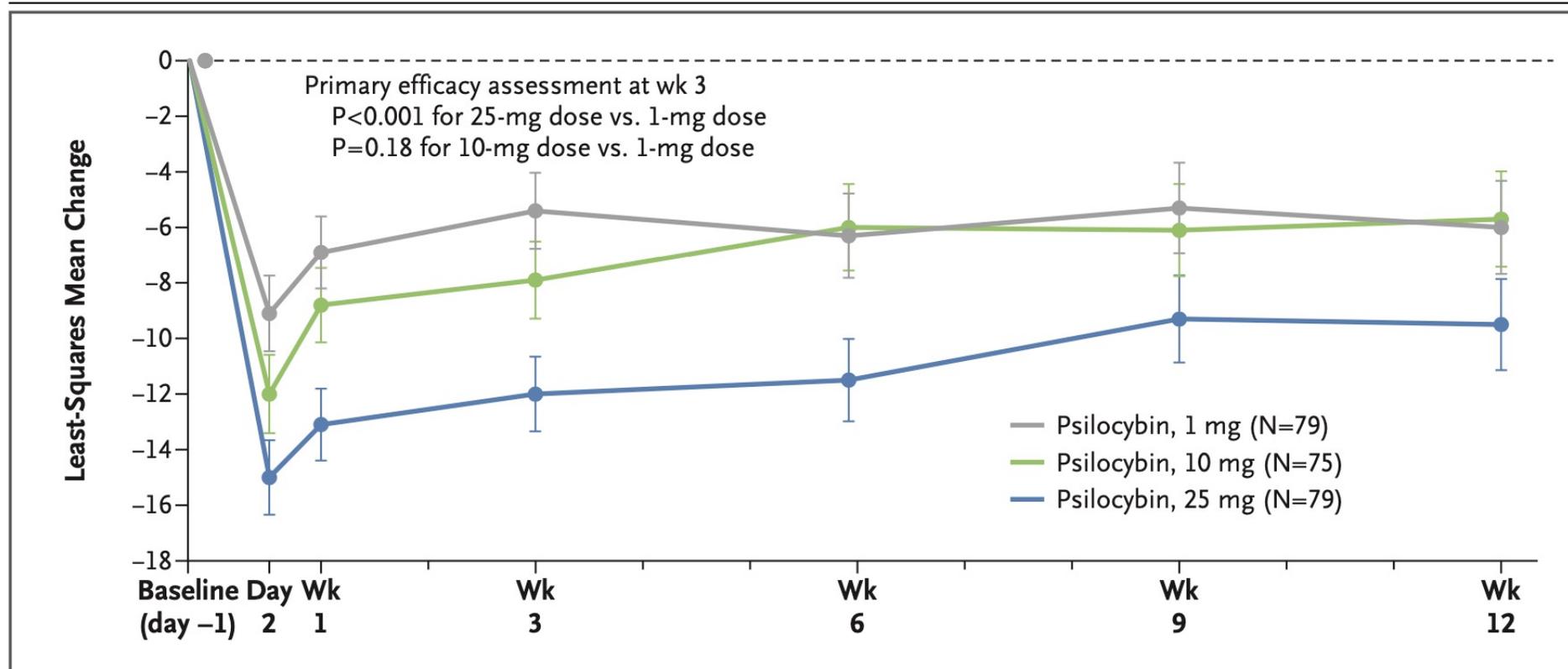
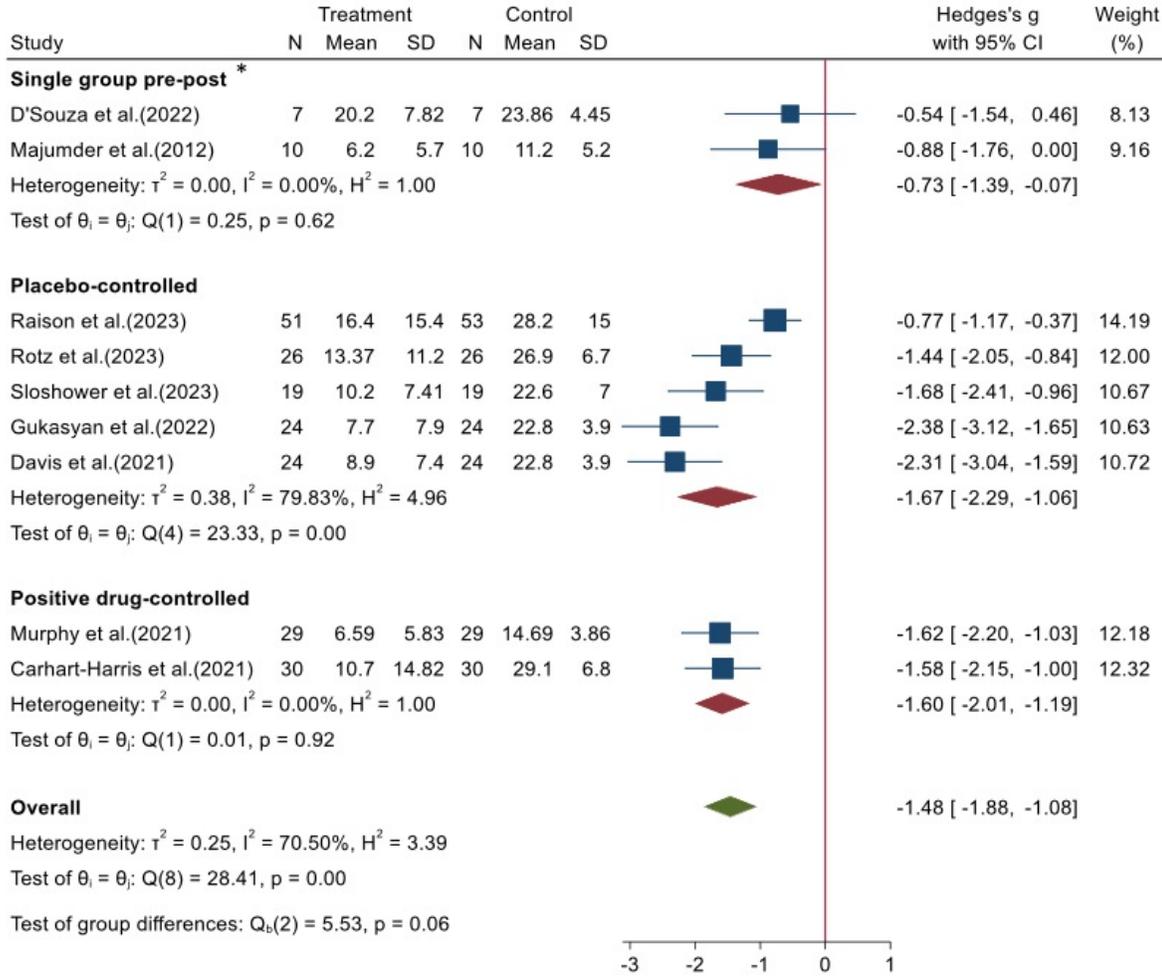


Figure 2. Change from Baseline in MADRS Total Score (Modified Intention-to-Treat Population).

Total scores on the Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) range from 0 to 60, with higher scores indicating greater severity of depression. I bars represent standard errors.

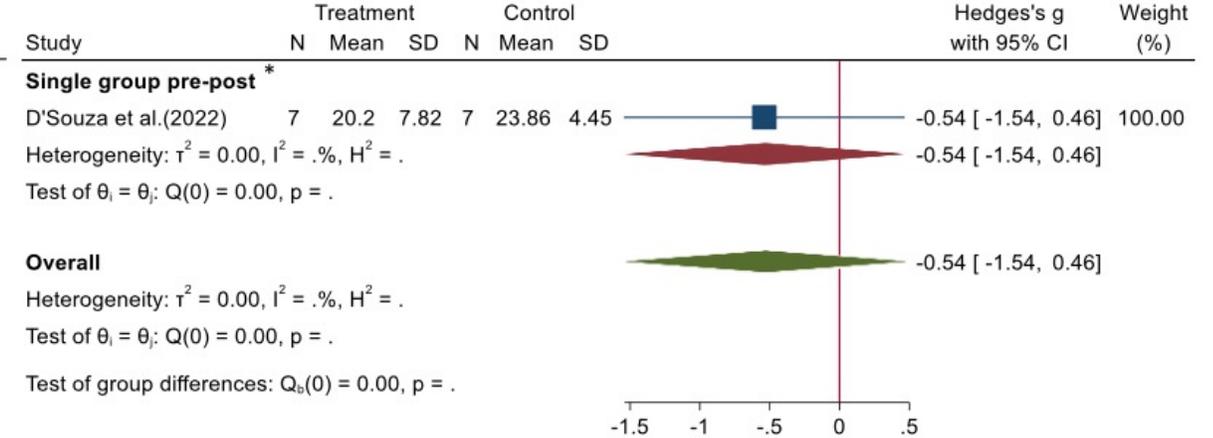
(B) MDD

B1 Psilocybin



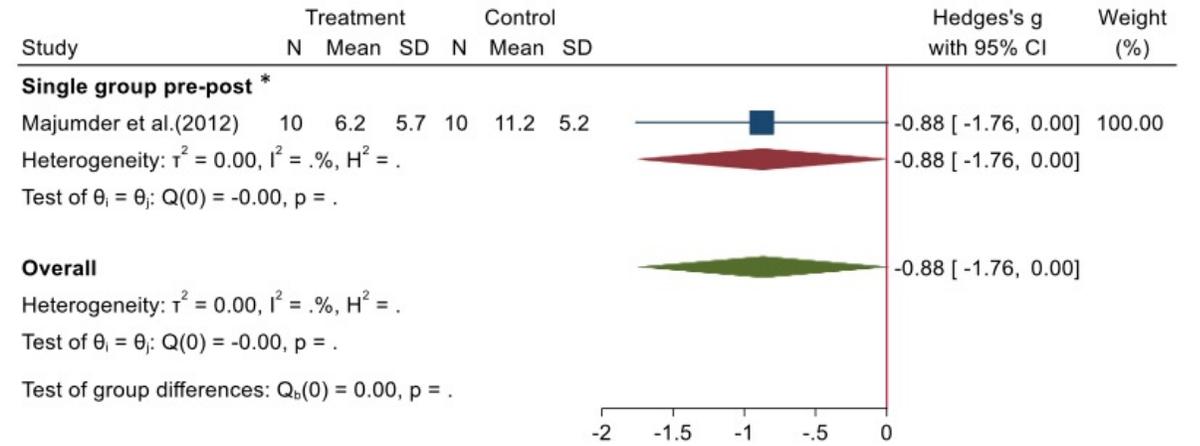
Random-effects REML model

B2 Ayahuasca



Random-effects REML model

B3 MDMA



Random-effects REML model

Ein neues Paradigma in der Posttraumatischen Belastungsstörung: Psychotherapie verstärkt mit MDMA (über 18 Wochen)

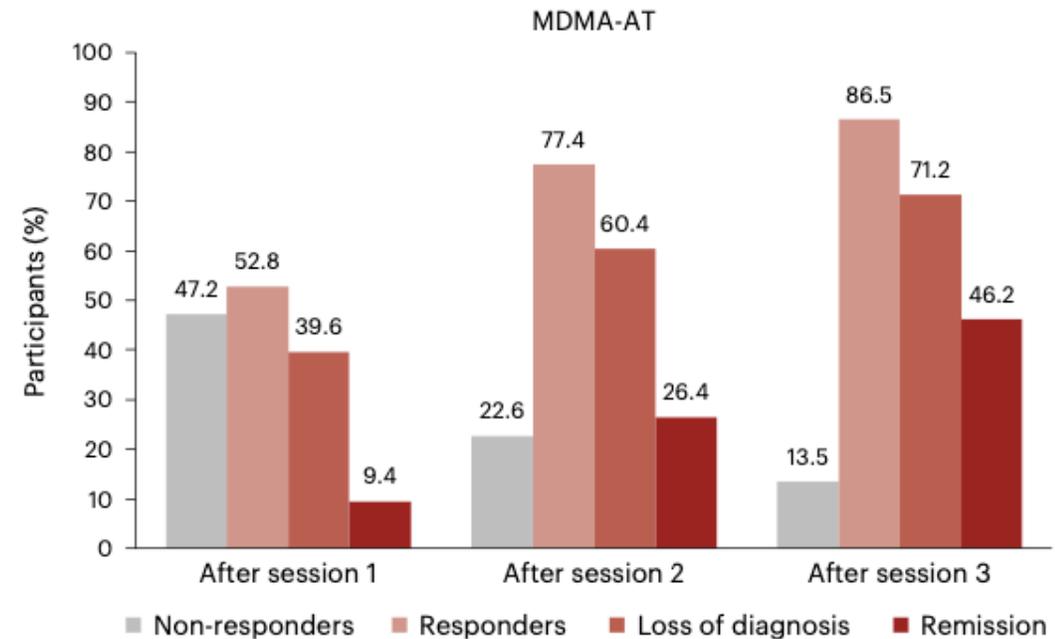
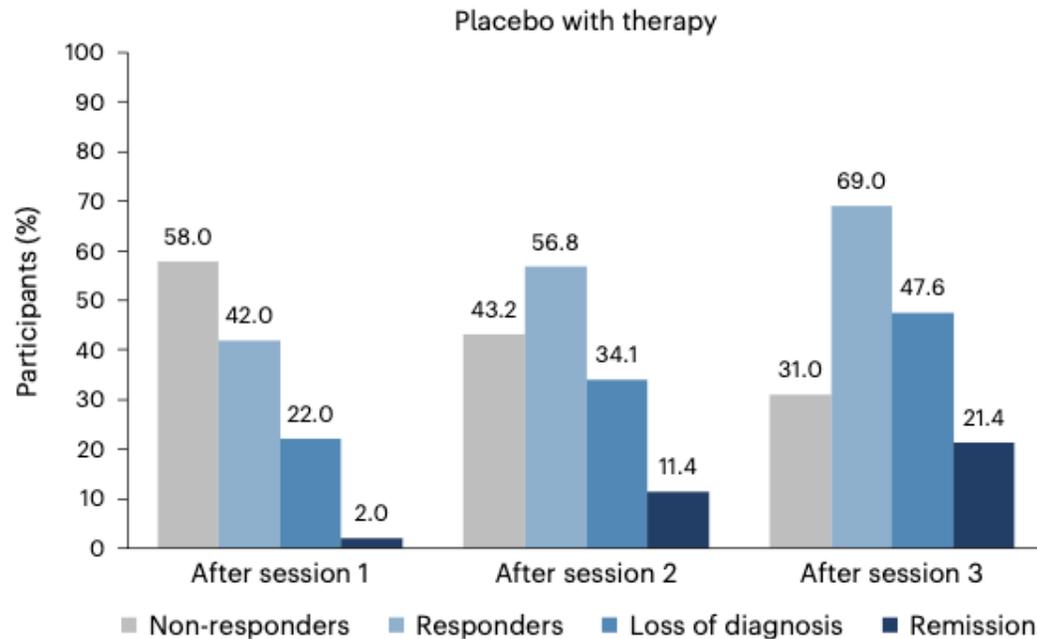


Fig. 3 | Treatment response and remission in the MDMA-AT ($n = 53$) and placebo with therapy ($n = 50$) groups. A ≥ 10 -point reduction in CAPS-5 total severity score was considered to be clinically meaningful. Responders (≥ 10 -point reduction from baseline), loss of diagnosis (≥ 10 -point reduction from baseline

and no longer meeting PTSD diagnostic criteria) and remission (loss of diagnosis and CAPS-5 total severity score of 11 or less) were tracked in both groups as a percentage of participants. Non-responders were defined as any CAPS-5 total severity score change < 10 -point reduction from baseline.

Meta-Analyse zu MDMA-Behandlung der Posttraumatischen Belastungsstörung

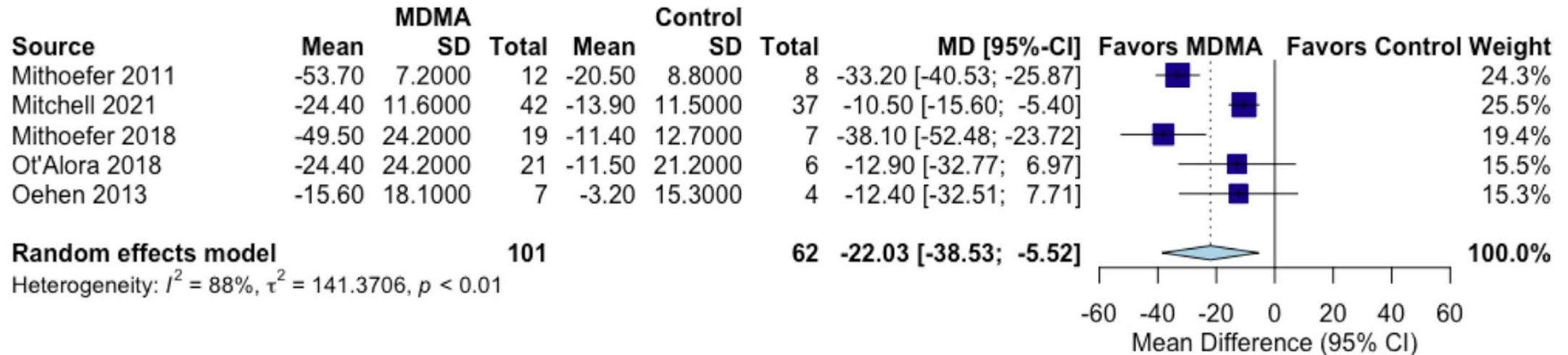
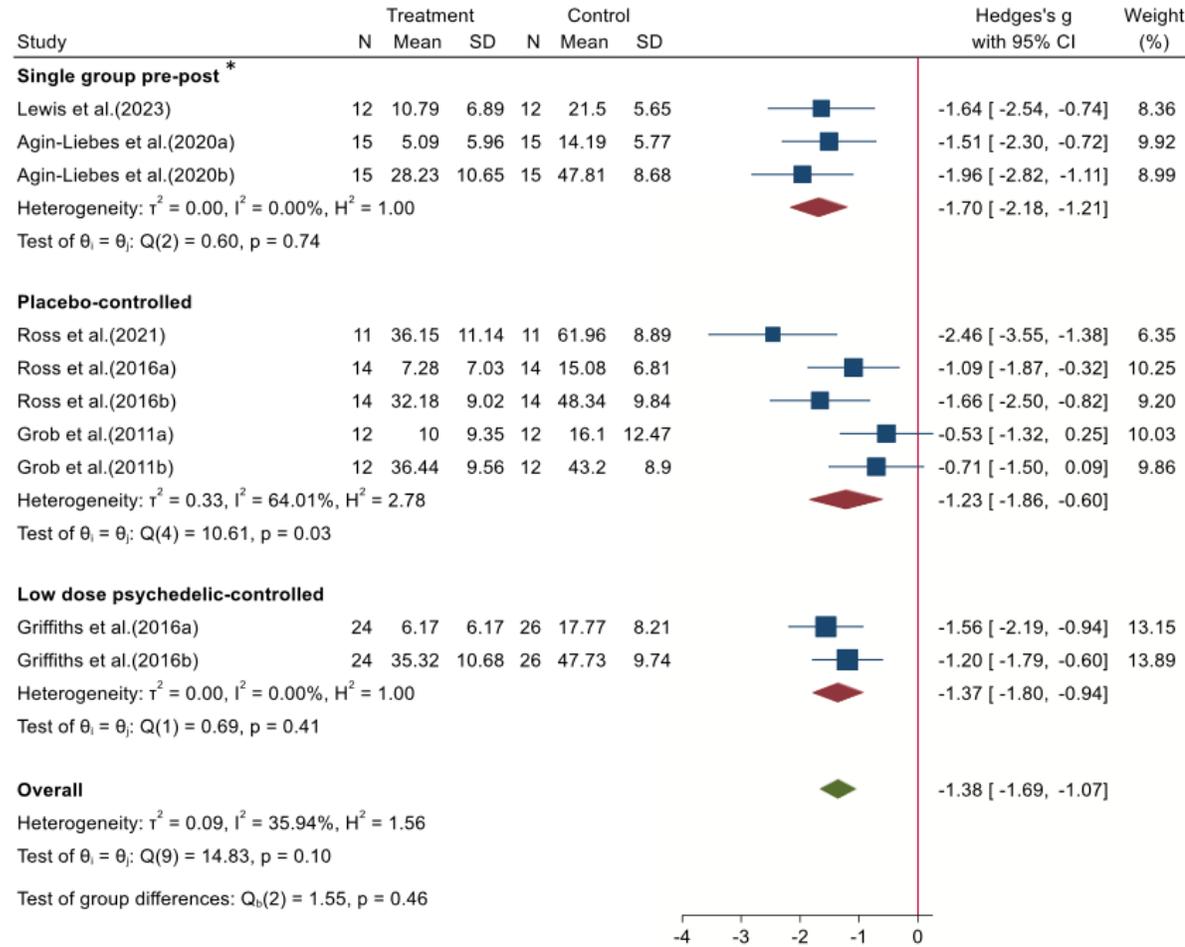


Figure 2. Pooled comparison of differences of CAPS scores from baseline for MDMA-assisted psychotherapy versus control. CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; MD, mean difference; MDMA, 3,4-methylenedioxyamphetamine.

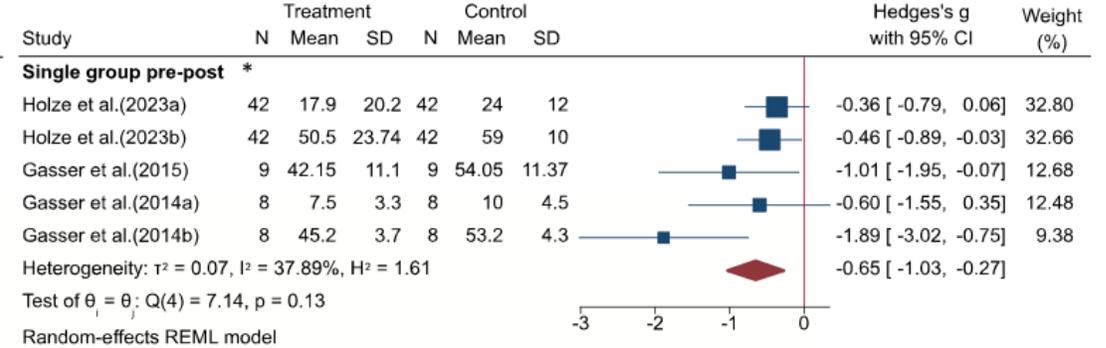
(A) Life-threatening diseases related anxiety and depression

A1 Psilocybin

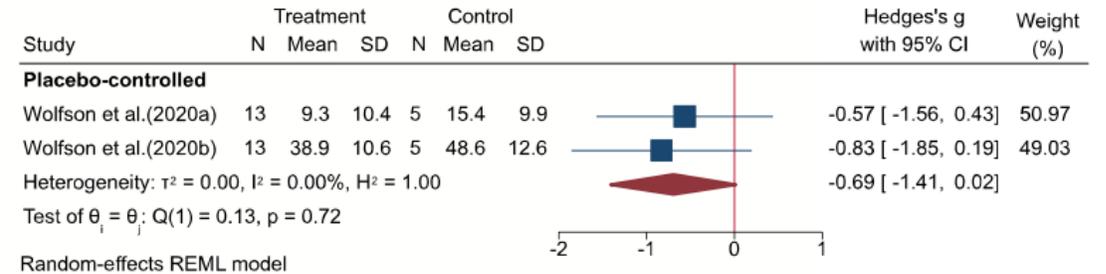


Random-effects REML model

A2 LSD

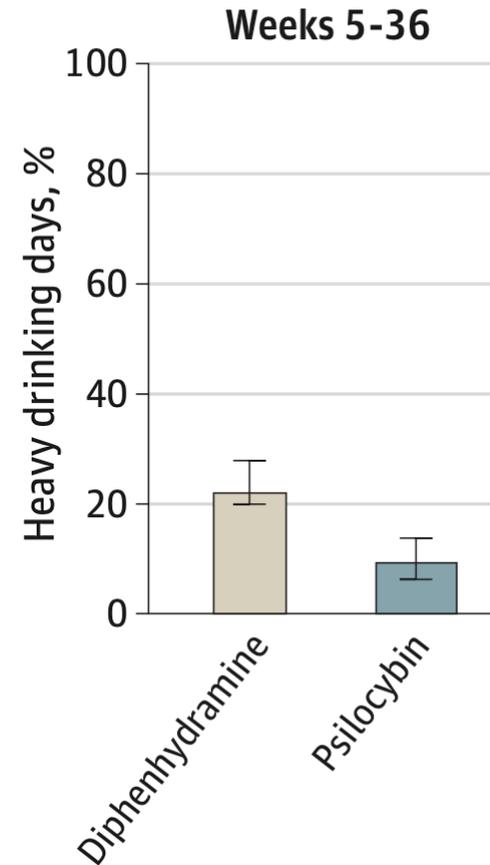
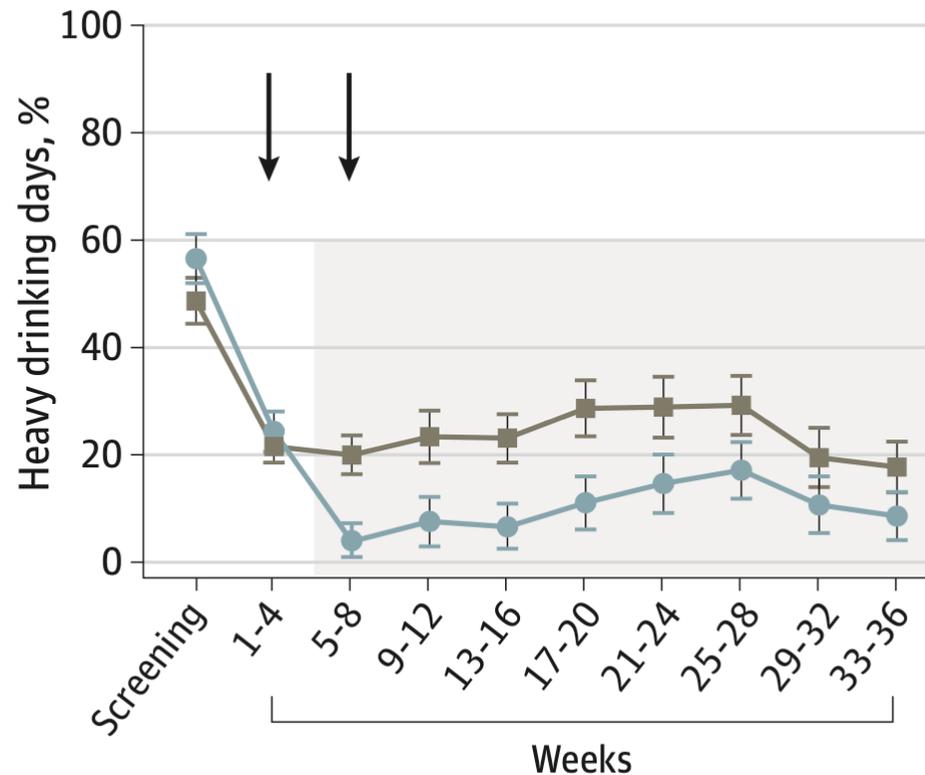


A3 MDMA



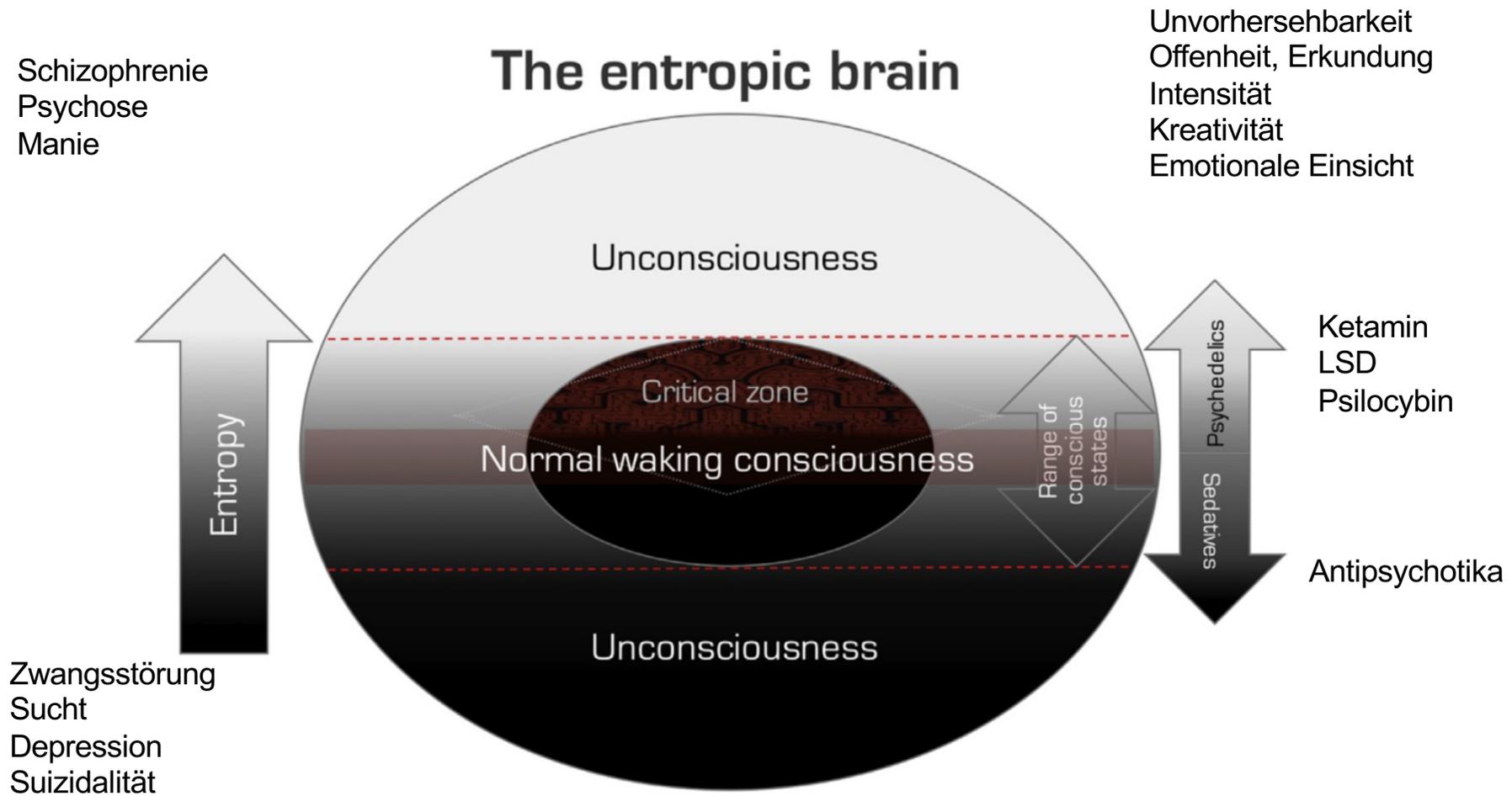
Psilocybin als neue Behandlungsoption bei der Alkohol-Abhängigkeit (in Kombination mit 12 Psychotherapie-Sitzungen)

A Percent heavy drinking days

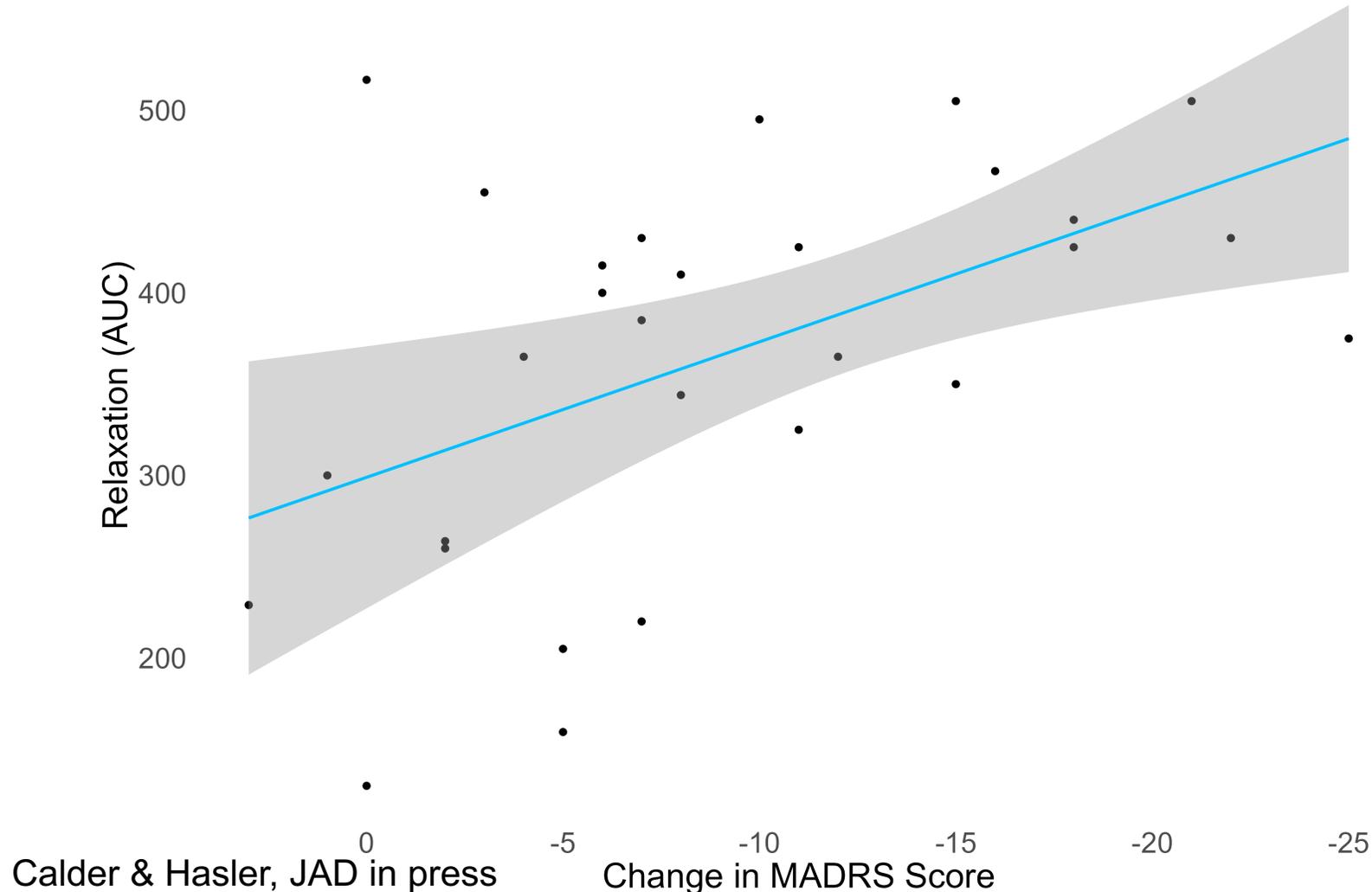


Bogenschutz et al, JAMA Psychiatry 2022

Erhöhung der Entropie – nicht für jeden vorteilhaft!



Entspannung unter LSD und Psilocybin ist direkt mit positiven therapeutischen Wirkungen verbunden

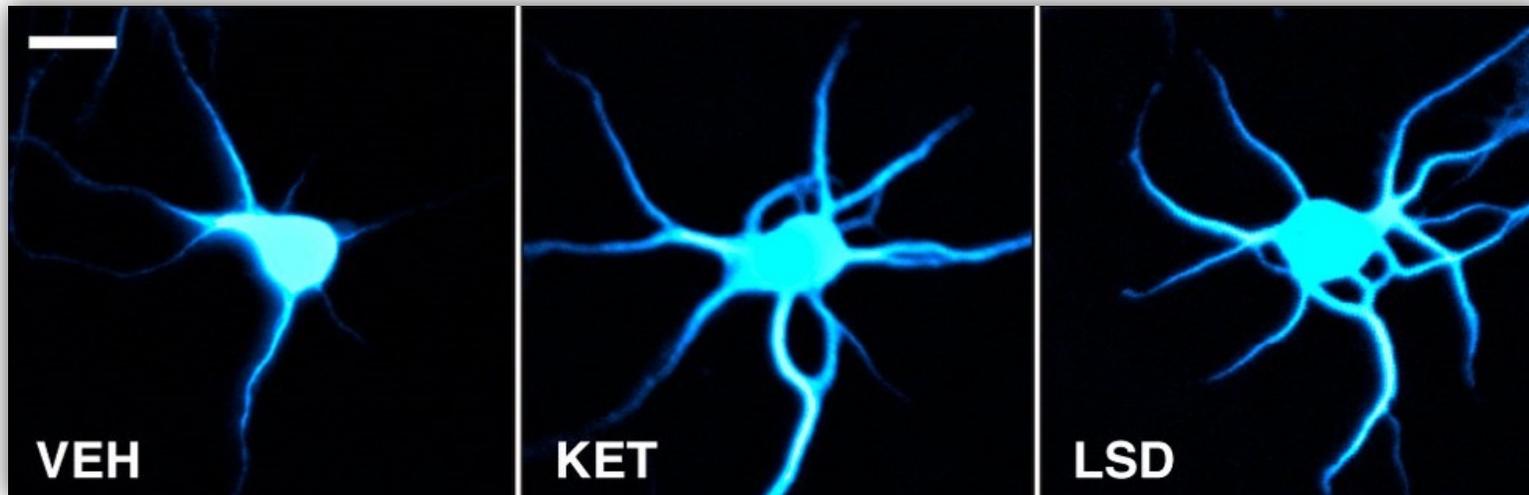


Unveröffentlichte Daten aus
Gregor Haslers
«compassionate use»
Behandlungen mit
Psychedelika.
Abbildung von Calder &
Hasler

MADRS=Montgomery-
Asberg Depressionsrate
Skala

Grundlegender therapeutischer Mechanismus: lernen

- > **Neuroplastizität:** Die Fähigkeit des Gehirns auf die Umwelt zu reagieren, neue Verbindungen zu bilden und sich dabei neu zu organisieren
- > Psychiatrische Erkrankungen werden mit einer gestörten Neuroplastizität in Verbindung gebracht
- > **Psychedelika fördern die Neuroplastizität** und damit die Fähigkeit zu lernen und sich zu verändern

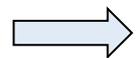
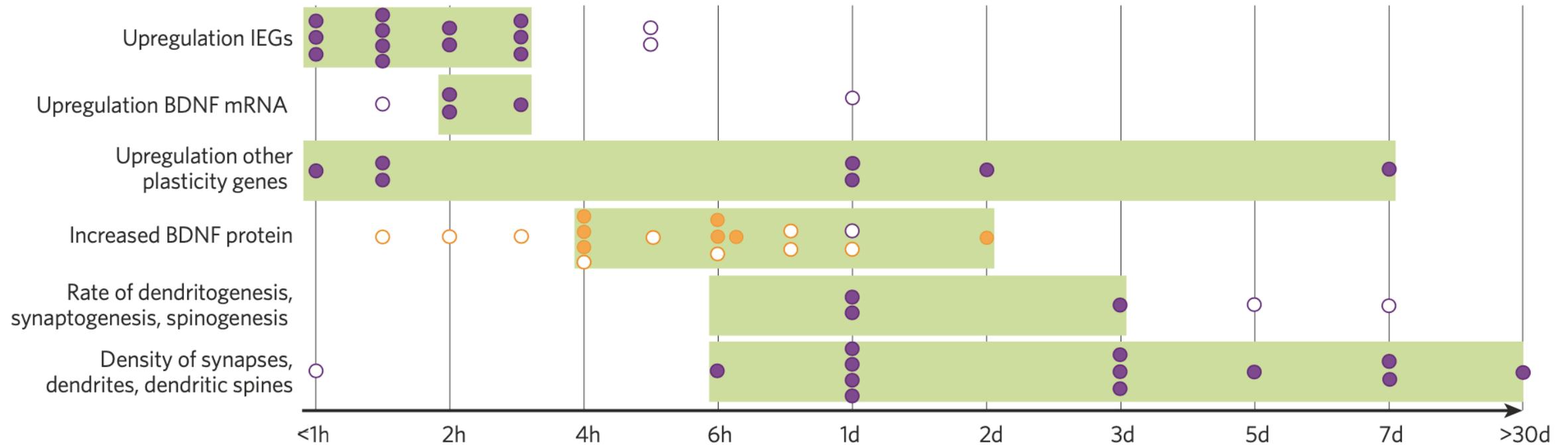


Ly et al, 2018

Vehikel (keine
neuroaktive Substanz)

Ketamin

Zeitlicher Verlauf der Neuroplastizität nach Verabreichung von Psychedelika



Psychotherapeutische Wirkungen können in den 30 Tagen nach Substanzeinnahme verstärkt werden

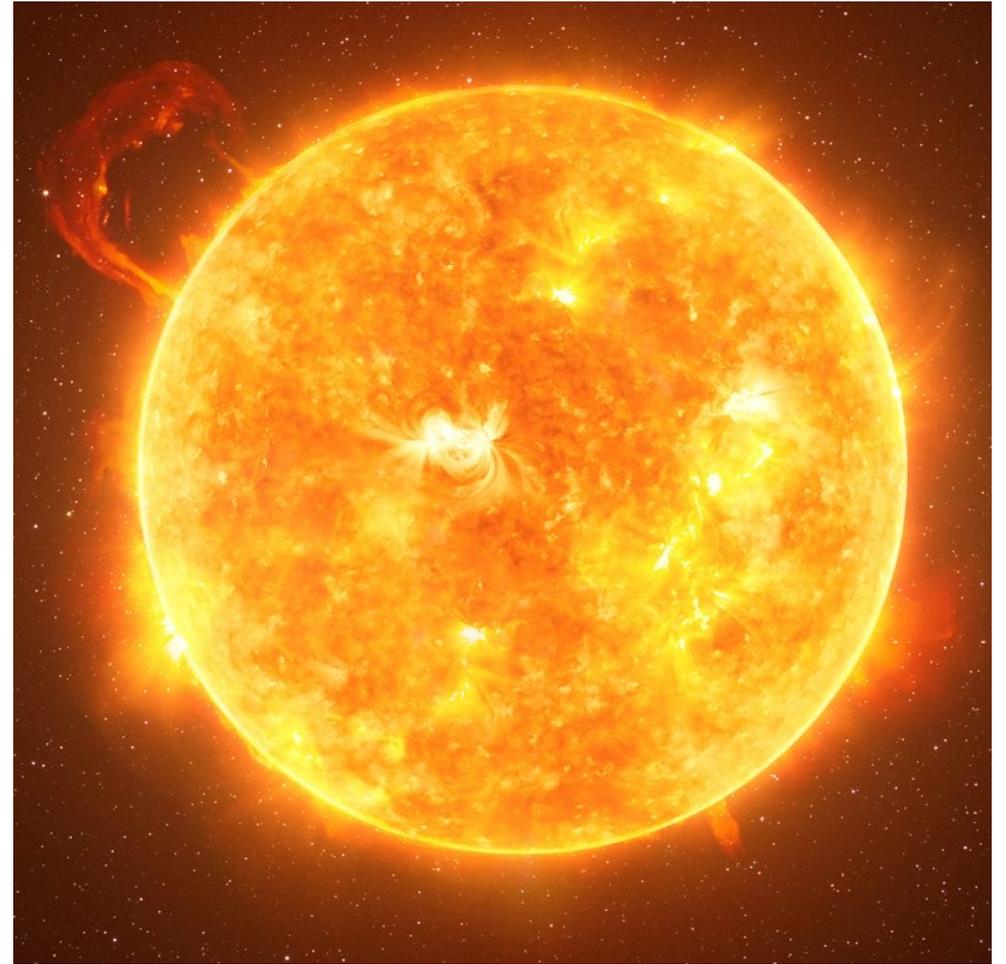


Calder & Hasler, Neuropsychopharm 2022

Trauma-Therapie: Helioskopeffekt

Die Sonne kann nicht direkt betrachtet werden
– ausser mit einem Helioskop

Psychedelika **ermöglichen es Patienten ihre persönlichen «Sonnen»** zu betrachten ohne verbrannt zu werden – zum Beispiel:
traumatische Erlebnisse, schwierige Emotionen,
Ängste, Sehnsüchte...



Messung des Helioskopeffekts

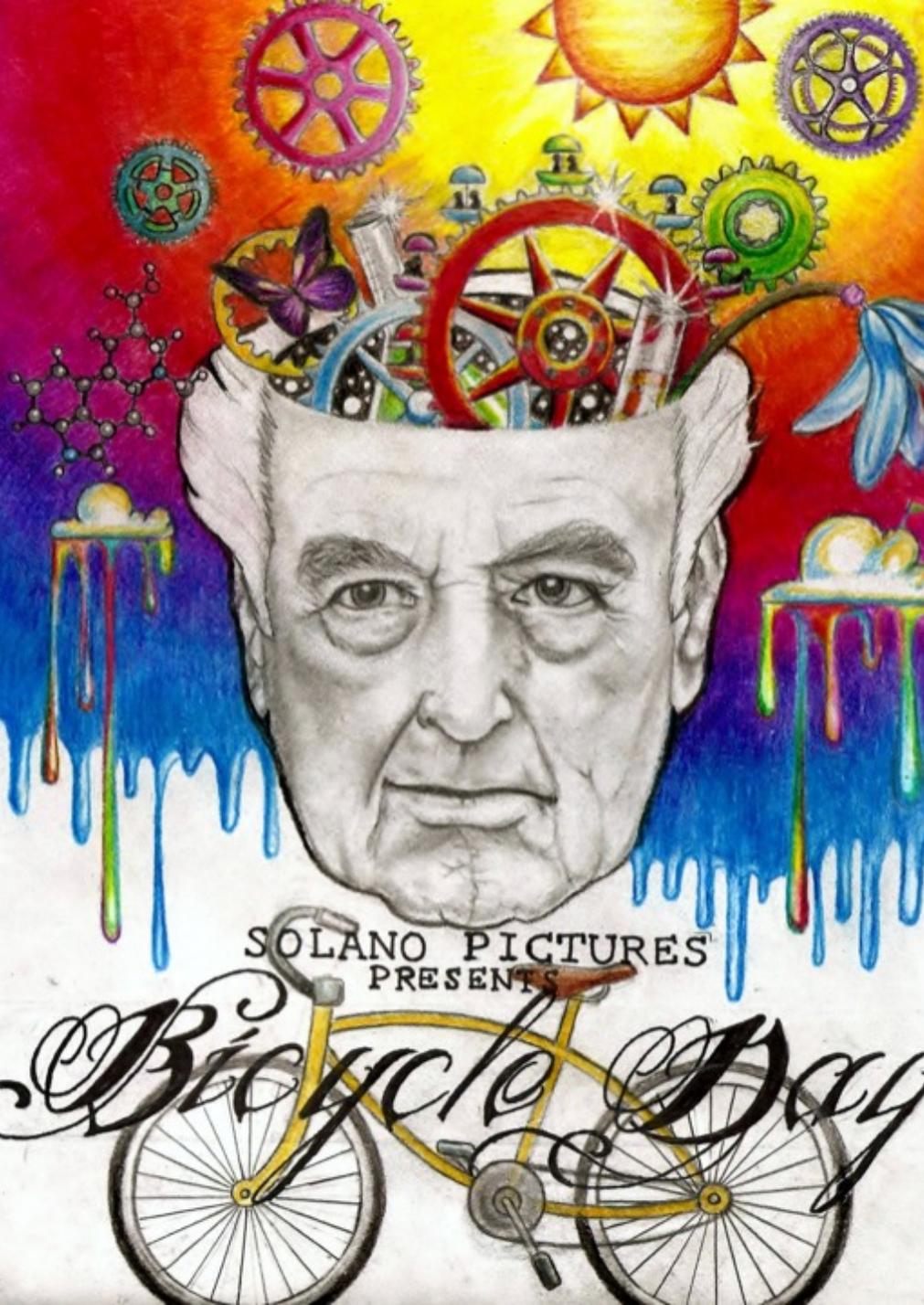
1. Während der Sitzung konnte ich traumatische oder herausfordernde Erinnerungen, Gefühle oder Gedanken besser aushalten als sonst.

2. Während der Sitzung empfand ich ein Gefühl von Geborgenheit und Sicherheit, das es mir erlaubte, mich mit belastenden Themen auseinanderzusetzen.

3. In der Sitzung erzeugten schwierige Gefühle oder Erinnerungen noch mehr Abwehr und Vermeidung als sonst.

4. Erinnerungen, Empfindungen oder Gedanken, die normalerweise bei mir unangenehme Gefühle auslösen, waren während der Sitzung besser aushaltbar.

5. Die Sitzung half mir, mich mit entscheidenden Lebensfragen zu beschäftigen, die ich sonst vermeide.



Positivitätseffekt

Albert Hofmann über seinen LSD-Selbstversuch im April 1943:

«Erschöpft schlief ich dann ein und erwachte am nächsten Morgen erfrischt mit klarem Kopf, wenn auch körperlich noch etwas müde. Ein Gefühl von Wohlbehagen und neuem Leben durchströmte mich.»

Quelle: Albert Hoffmann, "LSD - Mein Sorgenkind"

Positivitätseffekt

«Das Frühstück schmeckte herrlich, ein ausserordentlicher Genuss. Als ich später in den Garten hinaustrat, in dem nach einem Frühlingsregen nun die Sonne schien, glitzerte und glänzte alles in einem frischen Licht. Die Welt war wie neu erschaffen. Alle meine Sinne schwangen in einem Zustand höchster Empfindlichkeit»

Unempfindlichkeit für das Positive als Kernproblem der Depression (Anehdonie=Lustlosigkeit, Interesseverlust)

In diesem Fragebogen soll eingeschätzt werden, inwieweit Ihnen etwas Freude bereiten kann. Sie werden gebeten, sich bestimmte Situationen oder Dinge vorzustellen. Geben sie bitte an, ob Sie sich in der jeweiligen Situation freuen könnten. Die Aussagen beziehen sich auf heute und die letzten Tage. Es kommt nicht darauf an, daß Sie die jeweilige Situation tatsächlich erlebt haben. Kreuzen Sie jeweils ein Kästchen an, um zu zeigen, wie sehr Sie jeder Aussage zustimmen bzw. nicht zustimmen. Es ist wichtig, daß Sie jede Aussage sehr sorgfältig lesen.

1. Meine Lieblingssendung im Fernsehen oder Radio würde mir Vergnügen bereiten.

- Ich stimme überhaupt nicht zu
- Ich stimme nicht zu
- Ich stimme zu
- Ich stimme voll zu

2. Ich würde mich freuen, mit meiner Familie oder Freunden zusammen zu sein.

- Ich stimme voll zu
- Ich stimme zu
- Ich stimme nicht zu
- Ich stimme überhaupt nicht zu

3. Meine Hobbies und Freizeitaktivitäten würden mir Spaß machen.

- Ich stimme überhaupt nicht zu
- Ich stimme nicht zu
- Ich stimme zu
- Ich stimme voll zu

4. Ich könnte mein Lieblingsessen genießen.

- Ich stimme voll zu
- Ich stimme zu
- Ich stimme nicht zu
- Ich stimme überhaupt nicht zu

5. Ich würde ein warmes Bad oder eine erfrischende Dusche genießen

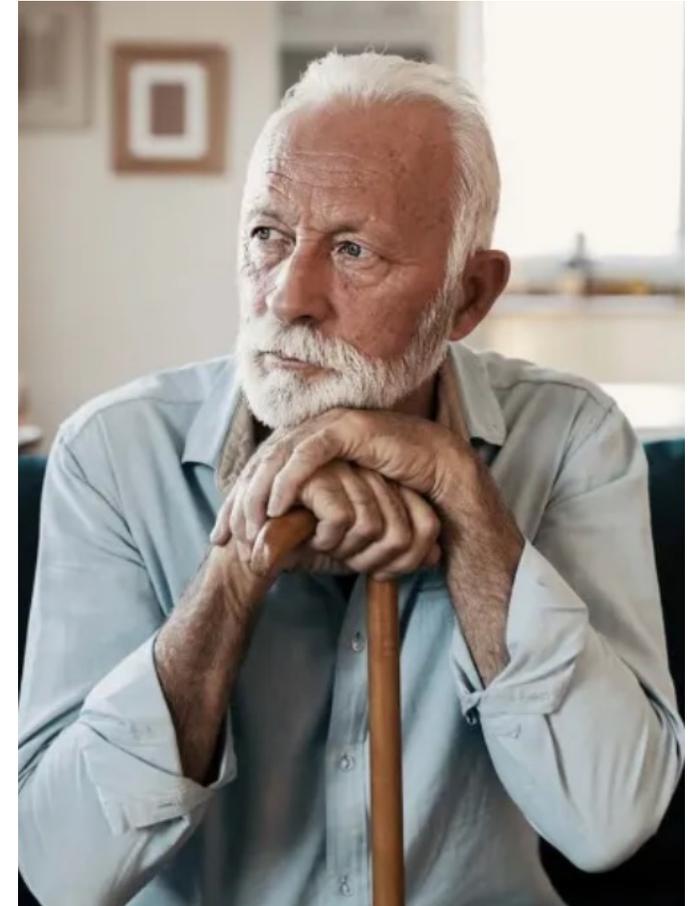
6. Ich würde den Duft von Blumen genießen, den Geruch einer frischen Meeresbrise oder den Duft

Positivitätseffekt: Patientenbericht

“Bin ich auf dem richtigen Weg? Das war meine Frage. Nicht die Konfrontation mit dem Tod während der Sitzung, sondern ob ich auf dem richtigen Weg bin.

LSD gab mir intensive das Gefühl, dass ich auf dem richtigen Weg bin, die Gewissheit, dass alles was ich tue eigentlich gut ist.“

(aus Gasser et al. 2014)



Take-home messages

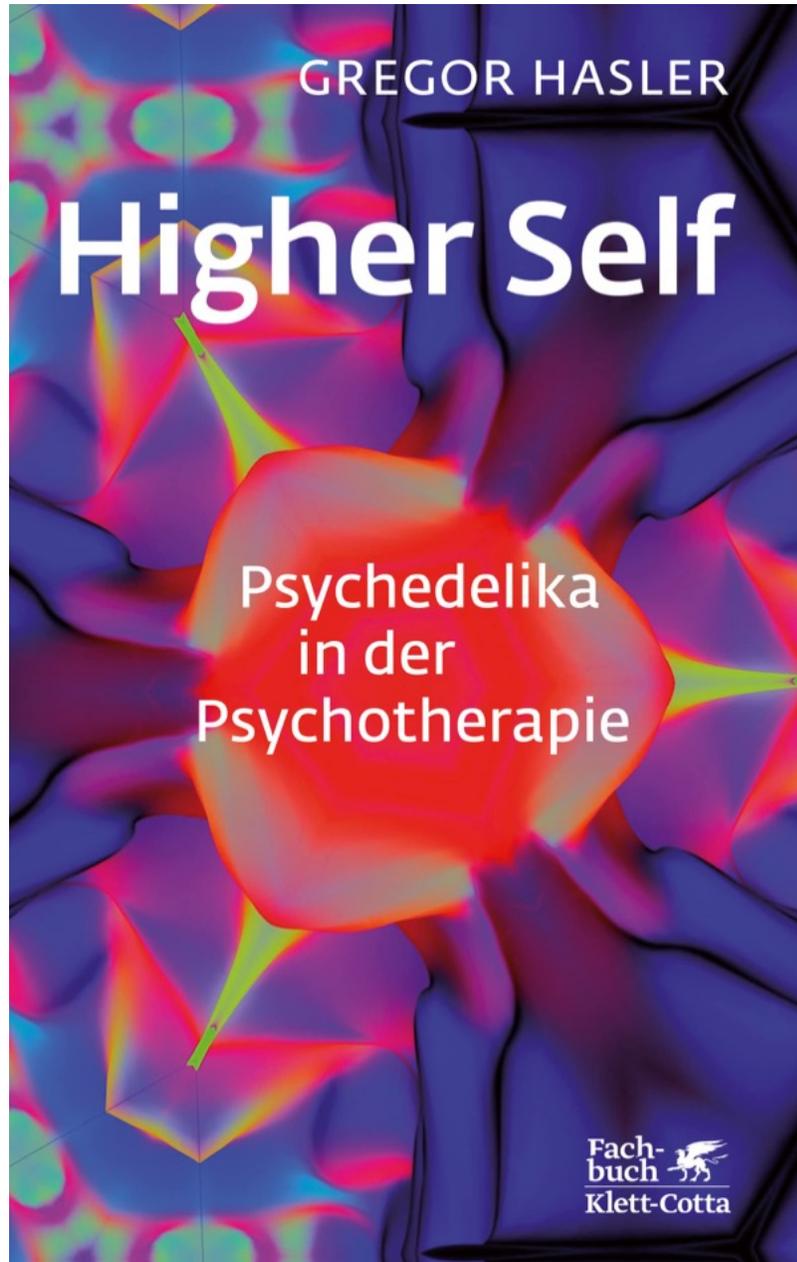
Argumente für Wirkevidenz

- Solide Wirkevidenz für Psilocybin gegen Depression (N=436)
- Aktuelle Messmethoden unterschätzen vermutlich Potential der Psychedelika

Schwächen der aktuellen Wirkevidenz

- Stark selektionierte Stichproben
- Publication bias
- Offene Fragen zu Placebo Effekt
- Offene Fragen zu Set & Setting
- Offene Fragen zur Kombination mit Psychotherapie





Youtube-Beiträge



[HOME](#)[RESEARCH](#)[TEAM](#)[MEDIA & OUTREACH](#)[OPPORTUNITIES](#)[PARTICIPATE IN STUDIES](#)

Welcome to the Molecular Psychiatry Lab at the University of Fribourg!

Our lab is an interdisciplinary team of psychologists, neuroscientists, and physicians led by psychiatrist Prof. Gregor Hasler, M.D. We investigate the development and treatment of psychiatric disorders, as well as the effects of psychedelic substances, including LSD, psilocybin, and MDMA.

Here you can read about our research, meet the team, and learn about current opportunities and ongoing studies.