

Zurück in die Zukunft

Die psychedelische Medizin ist wieder da!

MDMA, besser bekannt als Ecstasy, für die medikamentenunterstützte Psychotherapie bei posttraumatischen Belastungsstörungen, LSD bei Angsterkrankungen? Auch Halluzinogene aus Pilzen und Pflanzen finden wieder Interesse. Was steckt hinter diesem Trend zu Psychedelika?

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA unterstützt mit einer „Breakthrough Therapy Designation“ die Weiterentwicklung von MDMA für die medikamentenunterstützte Psychotherapie bei posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS). Dahinter verbirgt sich nichts anderes als 3,4-Methoxymethamphetamin, besser bekannt als Ecstasy. Und in der Schweiz ist eine placebokontrollierte Studie zur Lysergsäurediethylamid-gestützten Therapie von Angsterkrankungen angelaufen. Damit kehren Substanzen in die klinische Forschung zurück, die schon vor der Verbreitung als illegale Drogen in der Freizeit als unterstützende Medikation in der Psychotherapie oder auch als alleinige Therapie eingesetzt worden waren. Wegen des rasch ansteigenden Missbrauchs und der entsprechend restriktiven Regulierung kam die Erforschung der psychedelischen Medizin aber zum Erliegen. In den letzten Jahren wurde das Konzept einer psychotrop unterstützten Psychotherapie wieder aufgenommen.

MDMA soll im Rahmen einer Psychotherapie eine psychovegetative Entkopplung mit einem Gefühl der inneren Ruhe

und Anxiolyse bei gleichzeitiger vegetativer Gestimmtheit bewirken. Das Nebeneinander von stimulierenden, entspannenden und anxiolytischen Wirkungen soll das Fenster des optimalen Arousals in der Psychotherapie erweitern helfen. Einige wenige Sitzungen mit MDMA sind eingebettet in Sitzungen ohne, um die unter MDMA erfahrenen Erinnerungen und Emotionen therapeutisch zu bearbeiten [1]. In Studien beschrieben Patienten kathartisch wirkende Erfahrungen in den experimentellen Sitzungen, die ihnen bei der Bewältigung der PTBS geholfen haben [2].

Evidenz für den MDMA-Einsatz

Eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie untersuchte doppelblind die MDMA-gestützte Psychotherapie bei 20 erwachsenen Patienten mit chronischer PTBS, die bislang nicht auf die pharmakologische und psychotherapeutische Therapie angesprochen hatten [3]. MDMA (125 mg) beziehungsweise Placebo wurden in zwei acht- bis zehnstündigen Sitzungen eingesetzt, davor und danach erfolgte eine nicht substanzgestützte Psychotherapie. Neun Patienten erhielten außerdem noch eine dritte

experimentelle Sitzung mit MDMA. Sedative Hypnotika oder Anxiolytika waren nur als Notfallmedikation erlaubt.

Die MDMA-gestützte Psychotherapie führte zu einem signifikant häufigeren Abfall des Werts der „Clinician-Administered PTSD-Skala“ (CAPS) sowohl direkt nach den experimentellen Sitzungen als auch zwei Monate nach der letzten Sitzung. Ein klinisches Ansprechen im Sinne einer Remission erreichten zehn von zwölf der Patienten des MDMA-Arms (83%), in der Placebogruppe unter der alleinigen Psychotherapie zwei von acht Patienten (25%). Substanzspezifische schwere Nebenwirkungen, unerwünschte neurokognitive Effekte oder klinisch signifikanter Blutdruckanstieg wurden nicht berichtet.

In der Langzeitauswertung nach im Mittel 45,4 Monaten hielt das Ansprechen bei 15 von 17 mit MDMA-gestützter Psychotherapie behandelten Patienten an (einige Patienten der Placebogruppe hatten im Rahmen eines geplanten Cross-over anschließend ebenfalls MDMA erhalten), nur zwei Patienten entwickelten einen Rückfall [4]. Die Patienten zeigten auch mehr Offenheit und eine Verringerung des Neurotizismus-

Werts im „NEO PI-R-Persönlichkeitsinventar“ [2].

In einer weiteren randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt zwölf Patienten mit behandlungsresistenter PTBS wurde im Unterschied zur ersten ein aktives Placebo verwendet: Die Patienten erhielten als Kontrollmedikation eine geringe Dosis MDMA (25 mg plus 12,5 mg zusätzlich während der Sitzung), die subjektiv merkbar, aber unter der Dosis bleiben sollte, die als klinisch angstlösend oder emotional beeinflussend gilt [5]. Die Dosierung in der Interventionsgruppe lag bei 125 mg mit zusätzlich weiteren 62,5 mg in der Sitzung. Die drei experimentellen Sitzungen wurden wieder ganztägig durchgeführt, waren psychotherapeutisch vorbereitet und wurden psychotherapeutisch bearbeitet. Auch hier traten keine relevanten schweren Nebenwirkungen auf, jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reduktion des CAPS-Werts zwischen den beiden Gruppen, auch wenn sich der Wert über ein Jahr hinweg immer weiter verbesserte und die Patienten selbst von einer Symptomlinderung berichteten. Drei MDMA-gestützte Psychotherapiesitzungen schienen effektiver zu sein als nur zwei.

Eine Metaanalyse und vergleichende Übersichtsarbeit kommt zum Schluss, dass eine MDMA-gestützte Psychotherapie bei PTBS vergleichbar gut wirksam ist wie eine Therapie mit verlängerter Exposition. Da es aber bei der MDMA-gestützten Therapie zu wesentlich weniger Therapieabbrüchen kommt – sicher auch bedingt durch einen stärker patientenzentrierten Ansatz und die sehr langen MDMA-gestützten Sitzungen – halten die Autoren diese Therapieform für überlegen [6].

Auf dem Weg zur Zulassung

Mit der „Breakthrough Therapy Designation“ der FDA ist jetzt der Weg für ein vereinfachtes Zulassungsverfahren ebnen. Pharmazeutische Unternehmen, die die dafür notwendige Forschung finanzieren, gibt es nicht. Die Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der MDMA-gestützten Psychotherapie bei PTBS werden von der Non-Profit-Organisation MAPS (Multidisciplinary Association of Psychedelic Studies) ab-

gewickelt und unterstützt. 25 Millionen US-Dollar sollen aufgebracht werden und mindestens 100 erwachsene Patienten mit schwerer PTBS pro Studie teilnehmen. Zunächst sind zwei Studien in den USA, Kanada und Israel geplant (MAPP1 und MAPP2), dann könnte auch eine dritte Studie in Europa folgen – entsprechende positive Verhandlungen mit der europäischen Zulassungsbehörde EMA vorausgesetzt [7].

Das vorgeschlagene Behandlungsprotokoll sieht drei vorbereitende Psychotherapiesitzungen vor, anschließend je eine Sitzung mit Medikation oder Placebo, gefolgt von drei integrativen Sitzungen insgesamt drei Mal. Die Dosis für MDMA beträgt in der ersten Sitzung 80 mg, in den Folgesitzungen 80 mg oder

Psychoaktive Substanzen, psychische Erkrankungen und Hirnschäden

Dass die Einnahme von Psychedelika mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen einhergeht, konnte in einer Gruppe von fast 22.000 US-Amerikanern mit Psychedelikakonsum irgendwann in ihrem Leben im Vergleich mit über 100.000 Nie-Konsumenten nicht bestätigt werden [14]. Suizidalität war in dieser Gruppe sogar seltener [15]. Einzelfälle mit psychotischen Zuständen wurden aber immer wieder berichtet, eine psychotische Erkrankung in der Anamnese oder bei erstgradigen Verwandten ist daher eine Kontraindikation für eine Therapie mit diesen Substanzen [1].

MDMA hatte in Tierversuchen neurotoxische Effekte. Aus retrospektiven Studien im Freizeitbereich ist bekannt, dass ein chronischer Konsum von MDMA kognitive Funktionen schädigen kann und bei hochfrequentem Konsum depressive Verstimmungen begünstigt werden. Allerdings lag in den Untersuchungen häufig ein Mischkonsum vor. Aus dem kontrollierten klinischen Einsatz sind solche Hinweise bisher nicht bekannt [1].

Noch unklar ist, ob durch den therapeutischen Einsatz von MDMA oder Halluzinogenen nicht ein dysfunktionaler Konsum unterstützt werden könnte, insbesondere im Bereich der Abhängigkeitserkrankungen [1].

120 mg. Die Beobachtung ist zunächst bis zwei Monate nach der letzten Sitzung geplant. Als primärer Endpunkt wird verblindet der CAPS-5 erhoben. Daneben werden auch das „Psychosoziale Funktionsinventar“, das „Beck-Depressions-Inventar“ (BDI), der „Pittsburgh-Schlafqualitätsindex“ und verschiedene andere Instrumente eingesetzt.

Evidenz für Halluzinogentherapie

Mit Psilocybin gegen Angst und Depression bei Krebs

Auch Halluzinogene wie das aus Pilzen stammende Psilocybin und Lysergsäure-diethylamid (LSD) werden aktuell in Studien untersucht. Erst kürzlich wurden die Ergebnisse zweier randomisiert-kontrollierter Studien zu Psilocybin bei lebensbedrohlich Krebserkrankten mit Anpassungsstörungen, Depressionen oder Angststörungen publiziert [8, 9]. In der einen Studie wurde eine hohe Dosis (0,31 – 0,43 mg/kg Körpergewicht [KG]) mit einer niedrigen Dosis als Kontrollbedingung (0,01 – 0,04 mg/kg KG) verglichen [8]. Die Psilocybin-Gabe wurde dabei von Moderatoren vorbereitet und begleitet. Das Halluzinogen führte bei etwa vier von fünf Patienten zu einem raschen und über sechs Monate anhaltenden klinischen Ansprechen der Depression und Angstsymptome. Der Effekt war in vielen der untersuchten Skalen signifikant ausgeprägter als in der Kontrollgruppe, die aber ebenfalls Besserungen bei den belastenden Symptomen zeigte. Eine zweite Studie verglich Psilocybin (0,3 mg/kg KG) mit Niacin als Placebo [9] eingebunden in eine vorbereitende und integrierende Psychotherapie. Auch hier ging die psilocybinunterstützte Therapie mit raschen und anhaltenden Verbesserungen von Depression, Angst und Lebensqualität einher. Nach sechseinhalb Monaten waren diese Effekte bei 60 – 80 % der Patienten anhaltend. Als wesentlich für den therapeutischen Effekt wurde die mystische Erfahrung unter dem Halluzinogen beschrieben.

Psychotische Episoden traten in beiden Studien nicht auf. Blutdruck und Herzrate erhöhten sich zwar bei vielen Teilnehmern, aber nur transient. Ein medizinisches Eingreifen war nicht erforderlich.

Tab. 1: Indikationen in Studien mit Psychotherapie + psychoaktiven Substanzen

Indikation	Substanz
Alkoholabhängigkeit	LSD, Psilocybin
Tabakabhängigkeit	Psilocybin
Angst/depressive Zustände bei terminaler körperlicher Erkrankung	LSD, Psilocybin, MDMA
Zwangsstörung	Psilocybin
Major Depression	Psilocybin, Ayahuasca
PTBS	MDMA
Soziale Angst bei Erwachsenen mit Autismus	MDMA

Quelle: www.clinicaltrials.gov

LSD-unterstützte Psychotherapie gegen Angststörungen

In der Schweiz untersuchte eine Pilotstudie doppelblind, randomisiert und mit der Möglichkeit des Crossovers die Sicherheit und Wirksamkeit von LSD-unterstützter Psychotherapie bei zwölf Patienten mit Angststörungen im Zusammenhang mit einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung [10]. Dabei setzten sie bei zwei LSD-unterstützten Sitzungen vergleichend eine hohe (200 µg) und als aktive Kontrolle eine niedrige Dosis (20 µg) ein. Die Interventionssitzungen waren eingebettet in drei vorbereitende und drei bearbeitende Psychotherapie-sitzungen. Nach dem „Spielberger State Trait Anxiety Inventory“ (STAI) war zwei Monate nach der letzten Interven-

tionssitzung die Angst mit hoher Effektstärke reduziert. Nebenwirkungen über einen Tag nach Behandlung hinaus wurden nicht berichtet. Nach zwölf Monaten waren die Therapieeffekte bei zehn untersuchten Patienten erhalten [11]. Die Patienten berichteten über ein kathartisches Erleben in den Sitzungen, eine anhaltende Angstminderung und zwei Drittel auch über eine Verbesserung der Lebensqualität.

Einsatz mit Augenmaß

Um mögliche Risiken auszuschließen, gibt es in allen aktuellen Studien klare Ausschlusskriterien. Bei der genannten LSD-Pilotstudie [11] waren das beispielsweise eine aktuelle Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (außer Nikotin- und Koffeinabusus), eine primäre psychotische oder Bipolar-I-affektive Störung oder dissoziative Erkrankung sowie neurokognitive Einschränkungen.

Ob bei ausgeprägtem Neurotizismus unter Psilocybin – insbesondere unter unkontrollierten Bedingungen – besonders herausfordernde, schwierig zu integrierende Erfahrungen auftreten, wird diskutiert [12]. Die ungünstigen Ergebnisse solch unkontrollierter Therapie-einsätze von LSD dokumentiert eine aktuelle Auswertung von 151 Patienten in Dänemark, die in den 1960er-Jahren wegen unterschiedlicher psychischer Erkrankungen LSD erhalten hatten. 52 Patienten hatten eine Besserung erlebt, 48 aber auch eine akute Verschlechterung. Die Subgruppe von 82 neurotischen Patienten schien besonders gefährdet zu sein, nach der LSD-Therapie eine Ver-

schlechterung zu erleben. Zwölf Patienten hatten auch Psilocybin erhalten, hier wurde für fast alle ein schlechtes Langzeittherapieergebnis berichtet.

Mehr Studien notwendig

Um die vielen Fragen zum optimalen Setting, zur Dosierung und Einbettung in die Psychotherapie, der richtigen Patientenselektion sowie der Kurz- und Langzeitsicherheit zu beantworten, sind auch in der psychedelischen Medizin heute größere randomisiert-kontrollierte Studien guter Qualität gefordert.

Unter der Leitung von Dr. Peter Gasser ist soeben aufbauend auf die genannte Pilotstudie eine kontrollierte klinische Phase-II-Studie zu LSD-gestützter Psychotherapie im Vergleich zu einer Psychotherapie mit Placebogabe bei Patienten mit Angsterkrankungen (entweder DSM-IV-Diagnose oder ein Wert von über 40 im STAI) mit und ohne eine lebensbedrohliche Erkrankung angelaufen. Geplant ist die Therapie von 40 Teilnehmern. Als Endpunkte werden zwei, acht und 16 Wochen nach LSD-gestützter Psychotherapie die Reduktion im STAI, die Verminderung depressiver Symptome nach BDI und die Verminderung psychopathologischer Symptome nach der Symptom-Checkliste mit 90 Items (SCL-90) erfasst.

Ausgeschlossen sind Patienten mit psychotischer Erkrankung in der eigenen oder Familienanamnese (erstgradige Verwandte), Patienten mit bipolarer Störung nach DSM-IV und Patienten mit einer Substanzabhängigkeit in den letzten zwei Monaten (außer Nikotin). Als somatische Ausschlusskriterien werden genannt: ZNS-Beteiligung bei Karzinomen, schwere kardiovaskuläre Erkrankung, unbehandelte Hypertonie, schwere Lebererkrankung, ausgeprägte Niereninsuffizienz, geringes Körpergewicht (< 45 kg), Suizidalität und psychotrope Medikation, die nicht rund um die Intervention pausiert werden kann.

Finanziert wird die Studie von der Universitätsklinik Basel, die die Studie auch forschend begleitet. Ergebnisse sind in etwa fünf Jahren zu erwarten.

Thema mit Zukunft

Die potenziellen Indikationen von MDMA und Halluzinogenen reichen in-

„Breakthrough Therapy“

Hinter dem Begriff verbirgt sich ein Prozess zur Beschleunigung der Entwicklung und Zulassung eines Medikaments für eine schwere Erkrankung. Voraussetzung ist, dass es bereits vorläufige Ergebnisse gibt, die darauf hinweisen, dass das Medikament eine deutliche Verbesserung gegenüber der bisherigen Therapie hinsichtlich relevanter klinischer Endpunkte haben könnte. Die Federal Drug Administration (FDA, www.fda.gov), die Arzneimittel- und Zulassungsbehörde der USA, begleitet die Studienentwicklung und Durchführung dabei intensiv und ermöglicht die „Fast track“-, also die beschleunigte Zulassung bei entsprechend positiven Studienergebnissen.

zwischen weit über PTBS, Palliativmedizin und Angststörungen hinaus. Halluzinogene werden in Studien beispielsweise auch zur Unterstützung der Psychotherapie bei Abhängigkeitserkrankungen eingesetzt (Tab. 1). Von der psychedelischen Medizin wird zukünftig sicher mehr zu lesen und zu hören sein. Bei der Konferenz „DrugScience 2017“

(7. bis 9. September 2017 in Berlin) hatte dieses Thema neben Fragen der Suchtmedizin bereits einen prominenten Platz: Die dort diskutierten Substanzen zur Unterstützung der Psychotherapie reichten von Psilocybin über LSD bis hin zu Ayahuasca, einem psychedelisch wirkenden Pflanzensud aus Amazonien. Die zu überwindenden regulatorischen

Herausforderungen auf dem Weg von Ecstasy, LSD & Co. in den klinischen Alltag dürften allerdings noch gewaltig sein.

Friederike Klein, München

Literatur

www.springermedizin.de/dnp

Nachgefragt

LSD als Katalysator für psychische Entwicklung

? Was kann LSD als Unterstützung der Psychotherapie von Angststörungen erreichen?

Gasser: Wir gehen davon aus, dass wir sowohl bei Menschen mit existenziellen Ängsten aufgrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung als auch bei Angststörungen ohne eine solche Erkrankung eine hilfreiche Behandlung anbieten können. Bei Todesängsten und Ängsten vor Leiden bei lebensbedrohlichen Erkrankungen geht es um Akzeptanz und darum, mit der Angst leben zu lernen. Bei einer Angststörung und Depression soll die Therapie dagegen die Angstsymptome reduzieren. Beides scheint möglich. LSD ist durch die Intensität der Erfahrung ein Katalysator für eine Entwicklung, die wir auch sonst in der Psychotherapie anstoßen und begleiten wollen. Die Patienten erleben eine Horizont- und Bewusstseinsweiterung. Sie empfinden wieder, dass sie mehr sind als der Krebs, mehr als die Angst. Es entsteht eine stärkere Verbundenheit mit anderen Seiten von sich selbst und auch mit der Welt. Menschen mit Angst oder Depression sind häufig sehr abgekapselt und wir sehen als Effekt der Therapie auch wieder eine gestärkte Verbindung nach außen.

? Wie verändert LSD die Psychotherapie?

Gasser: Die Menschen machen mit LSD eine Erfahrung, das ist etwas anderes als eine normale Psychotherapie, bei der man mehr analysiert und bespricht. Diese Erfahrung ist häufig auch spirituell, nicht unbedingt religiös, aber eine Erweiterung, eine Verbindung zur Welt, zur Natur. Solche Erfahrungen sind dazu geeignet, eine psy-

chische Veränderung hervorzurufen. Deshalb geht es danach darum, das Erfahrene zu besprechen, zu verstehen und in den Alltag zu integrieren.

? Welche Bedingungen sind für eine LSD-unterstützte Therapie erforderlich?

Gasser: Das Wichtigste ist, dass die Erfahrung mit der Substanz in einem geschützten und geleiteten Rahmen stattfindet. LSD ist kein Medikament, das man mit nach Hause gibt. Die Sitzung findet bei mir in der Praxis über sechs Stunden in einem geschützten Raum statt, in den niemand ungebeten hereinkommt. Über den Tag wechseln sich Phasen der Stille und solche mit Musik ab. Die Musik ist ein Begleitungsinstrument, um die Patienten einzuführen und auch wieder zu sammeln und zurückzuführen. Reden steht nicht im Vordergrund, die inneren Prozesse sind recht schnell, da kann Reden eher stören.

? Was sind Kontraindikationen?

Gasser: Bei der Vorabklärung ist es wichtig, ob jemand schon einmal eine Psychose hatte oder ob erstgradige Verwandte eine Schizophrenie haben. Diese Personen sind auch in der Studie ausgeschlossen. Man kann so das Psychoserisiko deutlich minimieren. In den therapeutischen und klinischen Studien, die in den letzten zehn, 15 Jahren durchgeführt wurden, hat es keine solchen Zwischenfälle gegeben. Ich persönlich würde auch bei Patienten mit Borderline-Störungen keine LSD-Behandlung machen. Für die Behandlung ist eine relativ stabile Beziehung zum Patienten notwendig und das ist bei Borderline-Patienten oft nicht der Fall.



© Peter Gasser

Dr. med. Peter Gasser,

niedergelassener Psychotherapeut aus Solothurn (Schweiz), leitet die aktuelle Studie zu LSD im

Rahmen einer Psychotherapie von Menschen mit Angststörung mit und ohne lebensbedrohliche Erkrankung.

? Welche Indikationen sind aus Ihrer Sicht noch erfolgversprechend?

Gasser: Ich würde sagen, überall wo Psychotherapie hilft, hilft auch die LSD-unterstützte Psychotherapie, mit Ausnahme der genannten Kontraindikationen.

? Warum setzen Sie LSD ein und nicht andere Halluzinogene wie Psilocybin und Ayahuasca?

Gasser: Ich habe mich für LSD entschieden, weil ich es wichtig finde, dass diese Substanz wieder einen Eingang in die Medizin findet. Sie hat natürlich eine schwer belastete Vorgeschichte, das ist für Psilocybin weniger der Fall. Aber der große Vorteil von LSD ist, dass es körperlich sehr gut verträglich und völlig ungiftig ist. LSD ist so gut verträglich, dass es auch älteren und alten Menschen ohne weiteres gegeben werden kann. Es ruft praktisch keine vegetativen Nebenwirkungen wie Blutdruck- oder Pulserhöhungen hervor. Das ist bei Psilocybin nicht immer so, die Substanz kann den Blutdruck vorübergehend deutlich erhöhen. Wir wissen aber im Moment nicht genau, wo ist Psilocybin besser, wo LSD oder Ayahuasca. Deshalb geht es zunächst auch darum, mit allen Substanzen zu forschen, um differenziertere Erkenntnisse für deren Einsatz zu gewinnen.

fk

Literatur

1. Majic T et al. Fortschr Neurol Psychiatr 2017; 85(7): 383-92
2. Wagner MT et al. J Psychopharmacol 2017; 31(8): 967-74
3. Mithoefer MC et al. J Psychopharmacol 2011; 25(4): 439-52
4. Mithoefer MC et al. J Psychopharmacol 2013; 27(1): 28-39
5. Oehen P et al. J Psychopharmacol 2013; 27(1): 40-52
6. Amoroso T und Workman M. J Psychopharmacol 2016; 30(7): 595-600
7. <http://www.maps.org/research/mdma>
8. Griffiths RR et al. J nPsychopharmacol 2016; 30(12): 1181-97
9. Ross S et al. J Psychopharmacol 2016; 30(12): 1165-80
10. Gasser P et al. J Nerv Ment Dis 2014; 202(7): 513-20
11. Gasser P et al. J Psychopharmacol 2015; 29(1): 57-68
12. Barrett FS et al. Pers Individ Dif 2017; 117: 155-60
13. Larsen JK. Nord J Psychiatry 2017; 71(7): 489-95
14. Krebs TS, Johansen PØ. PLoS one 2013; 8(8): e63972
15. Hendricks PS et al. J Psychopharmacol 2015; 29(3):280-8
16. Johnson M et al. J Psychopharmacol 2008; 22(6): 603-20