

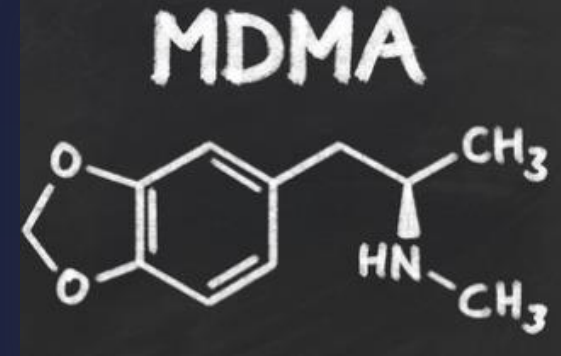


MDMA ȘI ROLUL EI ÎN TRĂTAMENTUL PTSD

Coșofreț Aura-Violeta
Medic rezident

Istoric MDMA

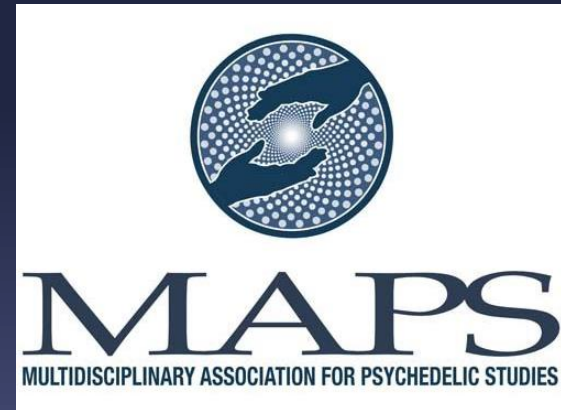
- Sintetizată în 1912 (Merk), a fost într-un con de umbră până în anii '60, când a fost redescoperită, de către chimistul Alexander Shulgin. (1)



- Din anii '70, datorită efectelor de îmbunătățire a abilităților sociale, terapeuții americani utilizau MDMA ca adjuvant în psihoterapie (anxietate, durerea din stadiile terminale de cancer), deși nu existau studii controlate în acea vreme. (2)
- 1970-1980: aprox. 500.000 doze MDMA în scop terapeutic și aprox. 4000 de pacienți tratați astfel.(3)

Istoric

- Unele studii, contestate astăzi, au arătat efecte pe funcțiile cognitive, după uzul abuziv: interzisă în SUA în 1985. (3)
- În perioada 1985-2000, s-a întrerupt administrarea de MDMA în scop terapeutic, singurele studii axându-se pe toxicitatea substanței. (2)
- În 2002, MAPS (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies) în parteneriat cu FDA publică un plan de trialuri clinice de fază II și III, cu scopul de a studia rolul adjuvant al 3,4-MDMA în psihoterapia PTSD. (4)



Efecte farmacologice MDMA

- Modifică transportul de monoamine la nivel sinaptic:
 - Serotonină (5-HT)
 - Norepinefrină (NE)
 - Dopamină (DA)
 - Acțiune pe Rc: 5HT₂, α ₂ și M₁.
- Crește eliberarea de hormoni:
 - Oxitocină
 - Vasopresină
 - Cortizol
 - Prolactină
 - Dehidroepiandrosteron
 - ACTH (5).
- Debutul acțiunii: 30-60 min, cu un vârf la 75-120 min, durata totală a efectelor 3-6 ore.
- o intoxicație ușoară, controlată: euforie, stare de bine, sociabilitate, încredere și extroversie, cu ușoară anxietate și modificări minime ale percepției (culori mai vii, zgomote mai puternice).

2 VMAT Inhibition

MDMA disturbs VMAT storing serotonin in vesicles.

3 Accumulation

Released from the vesicles, serotonin freely accumulates within the cytosol.

4 SERT reversal

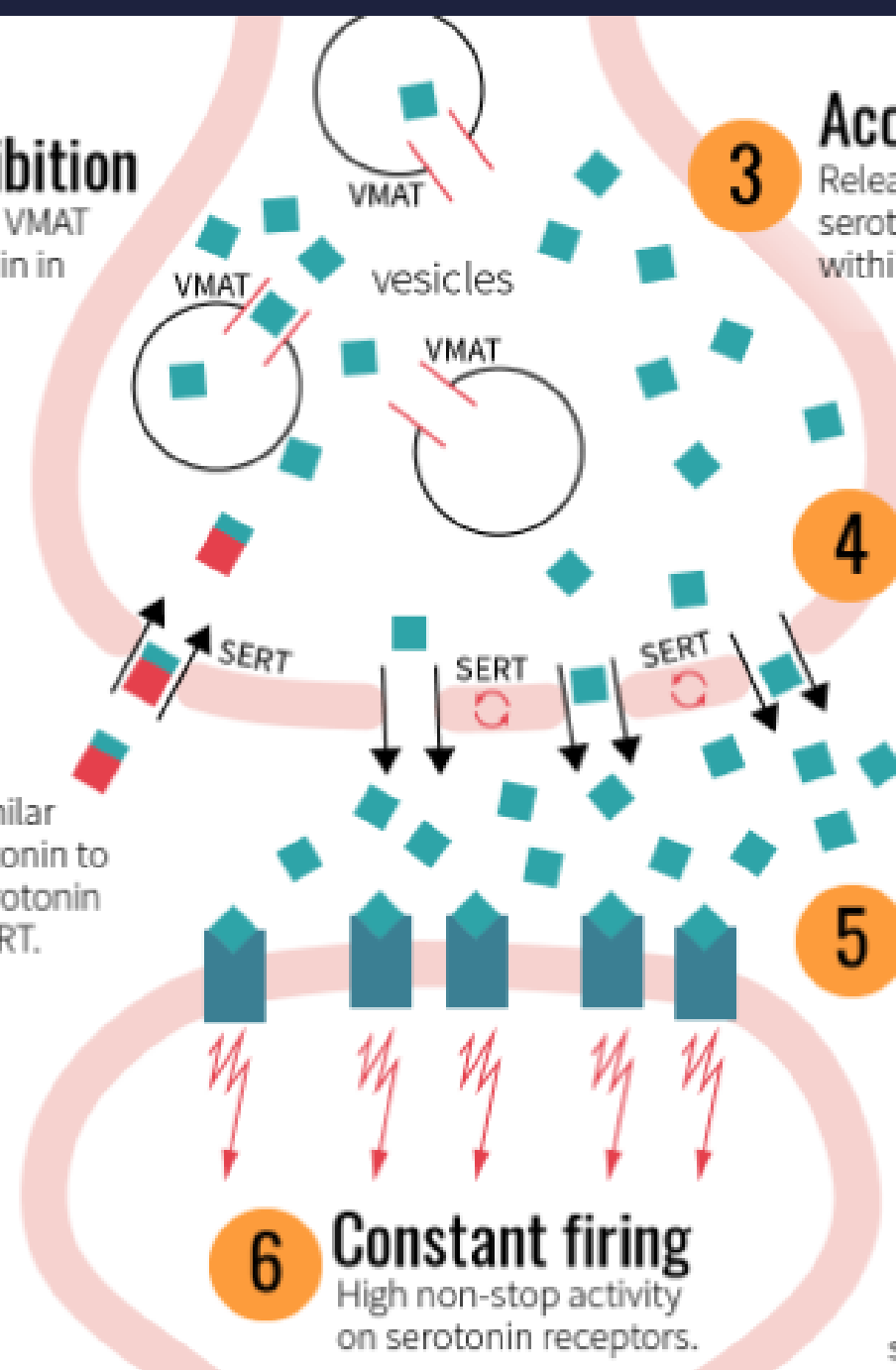
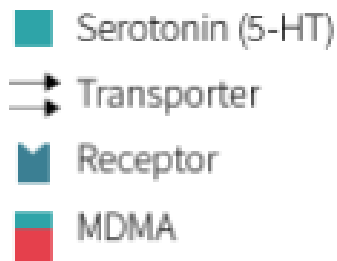
MDMA changes direction of SERT. They now transport serotonin out of the neuron and prevent its reuptake.

5 Concentration

Serotonin levels in synaptic cleft rise.

6 Constant firing

High non-stop activity on serotonin receptors.



Efecte subiective ale MDMA

- Stare de bine, dispoziție elevată, scăderea inhibițiilor.
- Acceptare de sine, empatie, încredere interpersonală.
- Comunicare, deschidere, insight.
- Deschidere operațională cu întărirea relației terapeutice.
- Atenuază reacția de frică și mecanismele de apărare, fără a bloca accesul la amintirile traumatice.
- Catalizator al psihoterapiei (6)

De ce MDMA în PTSD?

PTSD

- Expunere la o situație traumatizantă.
- Amintiri intruzive sub formă de flashbackuri.
- Hipervigilență.
- Evitarea stimulilor ce amintesc de traumă.
- Frică.

MDMA

- Efecte subiective ce întăresc relația terapeutică
- 3,4-MDMA ≠ ecstasy.
- Profil de siguranță bun
- Relativ scurt ca durată de acțiune (aprox 4 ore). (2)
- Interferează rar cu funcția cognitivă, după un consum important (>327 tablete MDMA). (20)

3,4-MDMA ≠ ecstasy.

- Pe lângă MDMA, ecstasy-ul consumat recreațional în cluburi sau la petreceri mai conține:
 - Efedrină
 - Dextrometorfan
 - Ketamină
 - Cafeină
 - Metamfetamină
 - Cocaină, LSD, heroină. (14)

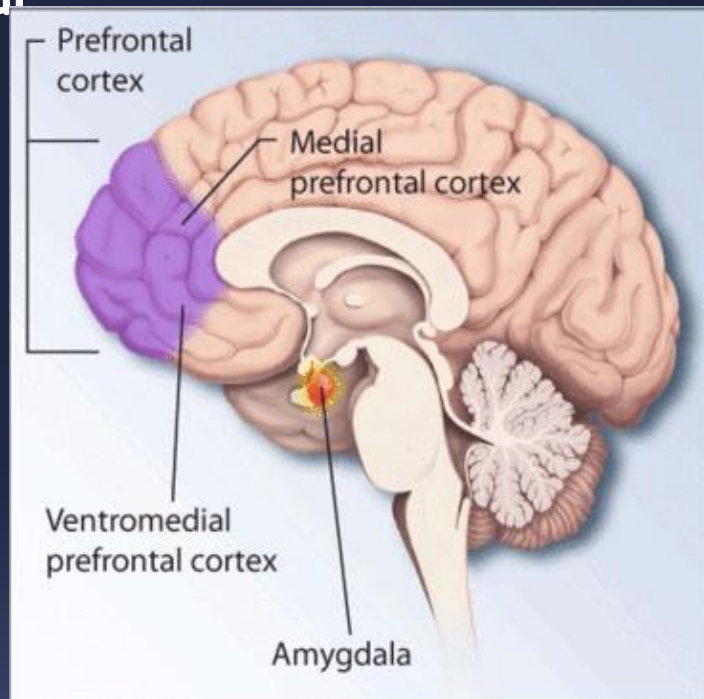
Modificări funcționale: amigdala și cortexul prefrontal

PTSD

MDMA

Crește activarea neuronală la nivelul amigdalei

Scade activarea amigdalei



Scade activarea la nivelul cortexului prefrontal

Crește activitatea la nivelul cortexului prefrontal (7)

Profil de siguranță bun

- Trialurile clinice efectuate până în prezent >800 de subiecți.
- Nu au fost raportate efecte adverse importante la subiecții care au primit MDMA pur.
- Efectele adverse sunt în general ușoare sau moderate și limitate.
- Fără alterări ale funcției neuro-cognitive după trialuri (9)

Efecte adverse comune

- Amețeli
- Tulburări de concentrare
- Bruxism
- Tensiune musculară
- Uscăciunea mucoaselor
- Diminuarea apetitului alimentar
- Anxietate
- Ușoare creșteri ale TA, FC și T°C, care nu au necesitat medicație.(6)

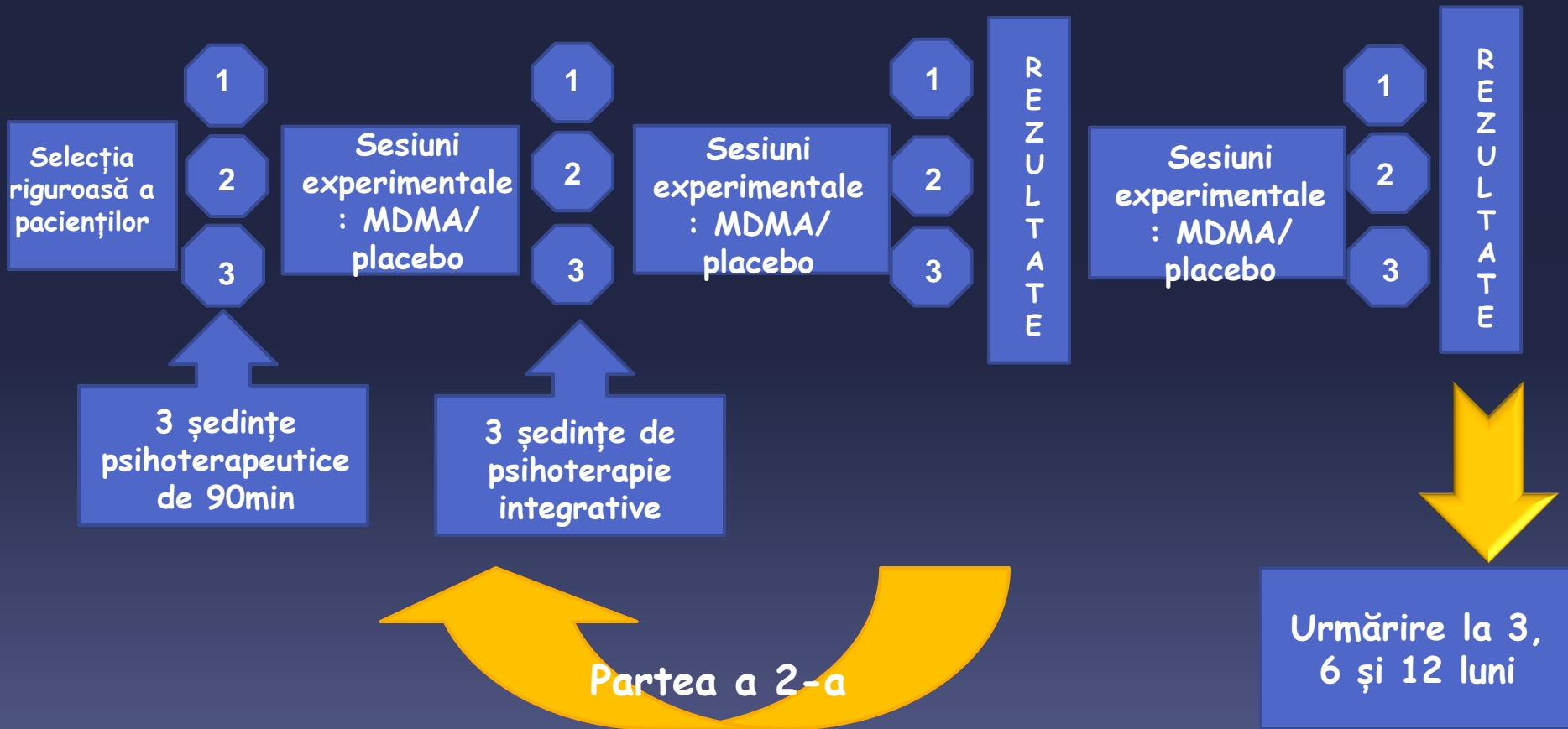
Toxicitatea în consumul recreațional de MDMA

- Examinările PET scan nu au evidențiat modificări ale receptorilor 5HT la 4 săptămâni după administrarea unei doze terapeutice de MDMA. (10)
- Cazurile de toxicitate acută din consumul recreațional, apar în condiții de deshidratare și temperaturi ambientale crescute, de cele mai multe ori, în condițiile unui policonsum de substanțe. (11)
- Neurotoxicitatea la animalele de laborator apare la doze mari IV, repetate (10-15 mg/kg), nu este relevantă pentru dozele utilizate în studiile cu subiecți umani (1- 2 mg/kgc). (12)
- David Nutt (2015): MDMA este mai puțin nociv decât alcoolul sau tutunul, fiind clasat pe locul 18 din 20 de substanțe nocive pentru sănătate. (18)

Design-ul studiilor cu MDMA în PTSD

- Trialuri randomizate dublu-orb: placebo, placebo activ, MDMA.
- Evaluare: **CAPS** (Clinician-Administered PTSD Scale), BDI II (Beck Depression Inventory), DES II, PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index).
- Selecție riguroasă a subiecților incluși: PTSD > 6luni, CAPS>50, pacienți care nu au răspuns la tratamentul anterior administrat.
- Monitorizarea siguranței în administrare: efecte adverse, semne vitale. (6, 9)

În ce constă tratamentul PTSD cu MDMA?



„Sesiunile experimentale cu MDMA”



În ce constă psihoterapia?



- Non-directivă și suportivă.
- Alternarea perioadelor de insight cu discuțiile cu terapeutul.
- Subiecții sunt încurajați să exprime toate sentimentele și gândurile ce apar și să le exploreze împreună cu terapeutul.
- Terapeuții primesc un training specializat (9, 13)

Bouso JC et al. 2008

- Obiective: siguranța și eficacitatea administrării unei singure doze de MDMA la femei cu PTSD secundar abuzurilor sexuale (29 subiecți)- trial randomizat dublu orb.

Placebo
N=2

50 mg MDMA
N=3

75 mg MDMA
N=1

- Din cauza unor rezerve privind siguranța administrării, studiul a inclus doar 6 subiecți: 2 placebo, 3 cu 50 mg MDMA și 1 cu 75 mg MDMA.
- Rezultate: Brațul cu 75 mg MDMA a prezentat cele mai semnificative ameliorări pe scalele de evaluare (PTSD, BDI), urmat de brațul cu 50 mg MDMA și, pe ultimul loc, de placebo.
- Efectele adverse : dificultăți de concentrare, fatigabilitate (13).

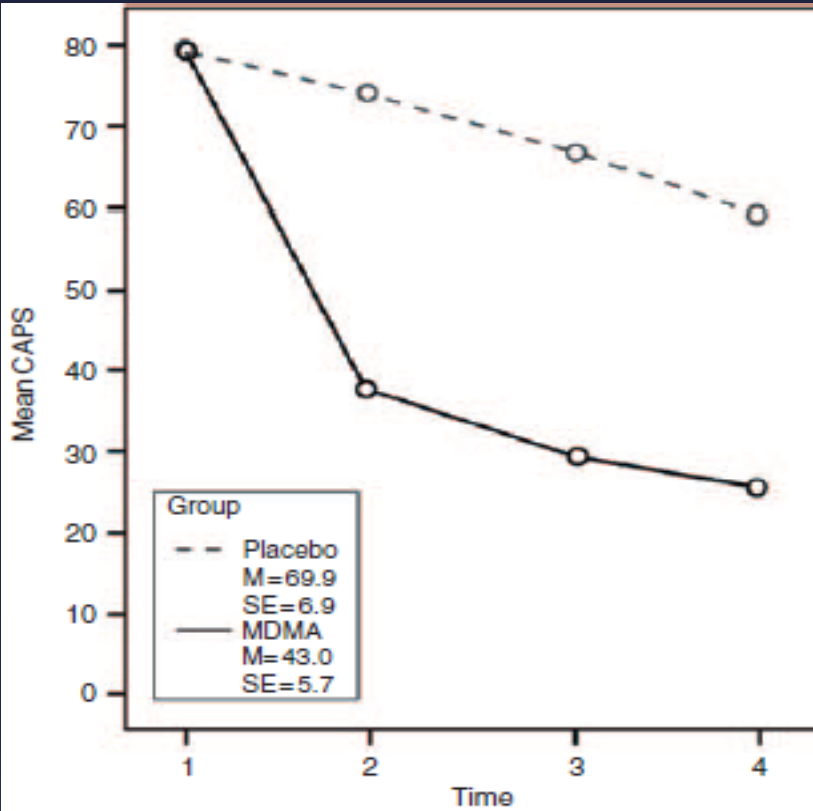
Mithoefer et al. 2011

- Primul trial clinic randomizat dublu orb, după 19 ani în care studiile cu MDMA ca agent terapeutic au fost interzise.
- 20 subiecți, 2 sesiuni experimentale, follow up la 2 luni după ultima sesiune.



- Creșterea tensiunii arteriale, frecvenței cardiace și $t^{\circ}\text{C}$ au fost mai mari comparativ în grupul MDMA, comparativ cu placebo, dar nu au necesitat medicație.
- Efecte adverse: bruxism, anxietate, diminuarea apetitului alimentar.
- Rezultate: grupul tratat cu MDMA a avut rezultate superioare comparativ cu placebo, la scorurile evaluate. (14)

Mithoefer et al. 2011



Time 1: Baseline < 4 weeks before first experimental session and after discontinuing any psychotropic medications

Placebo=79.6 (8.1), MDMA=79.2 (6.6)

Time 2: 3-5 days after first experimental session

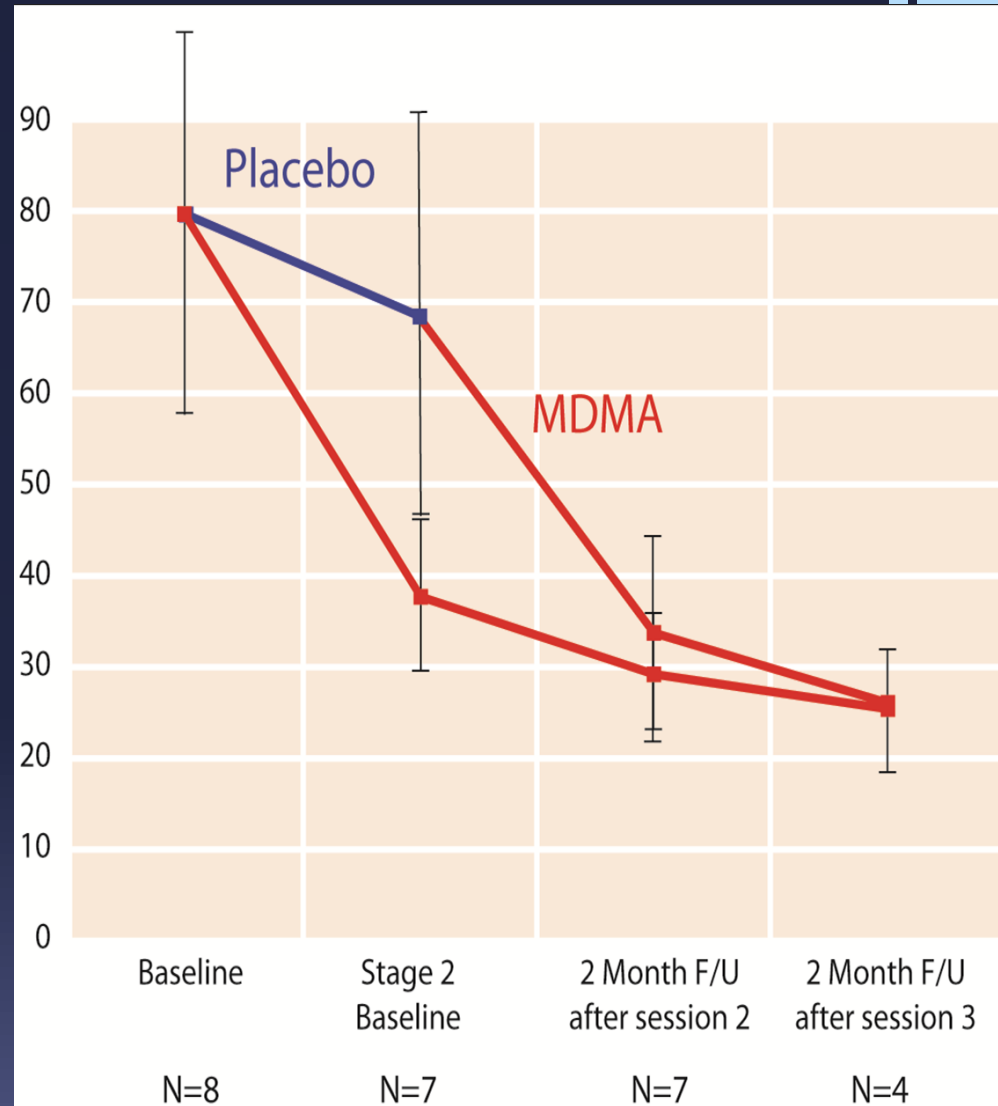
Placebo=74.1 (10.3), MDMA=37.8 (8.4)

Time 3: 3-5 days after second experimental session

Placebo=66.8 (8.0), MDMA=29.3 (6.5)

Time 4: 2 months after second experimental session

Placebo=59.1 (9.4), MDMA=25.5 (7.7)



Baseline

N=8

Stage 2
Baseline

N=7

2 Month F/U
after session 2

N=7

2 Month F/U
after session 3

N=4

Mithoefer MC et al. 2013

- Urmărirea pe termen lung (LTFU 17-74luni) a efectelor obținute după ultima sesiune cu MDMA.
- 16/20 subiecți completează evaluarea pe termen lung: CAPS, IES-R (Impact of Events Scale Revised).
- Rezultate: Scorurile obținute la 2 luni de la ultima sesiune MDMA s-au menținut și la LTFU.
- 2/16 (13%) subiecți au avut scoruri CAPS>50 =recădere.
- Funcția cognitivă: niciun participant la studiu nu a acuzat modificări în sfera cognitivă la LTFU.
- Potențialul adictiv: 1/16 a raportat consumul unei doze de ecstasy cu scop recreațional, 1/16 psilocibină. (15)

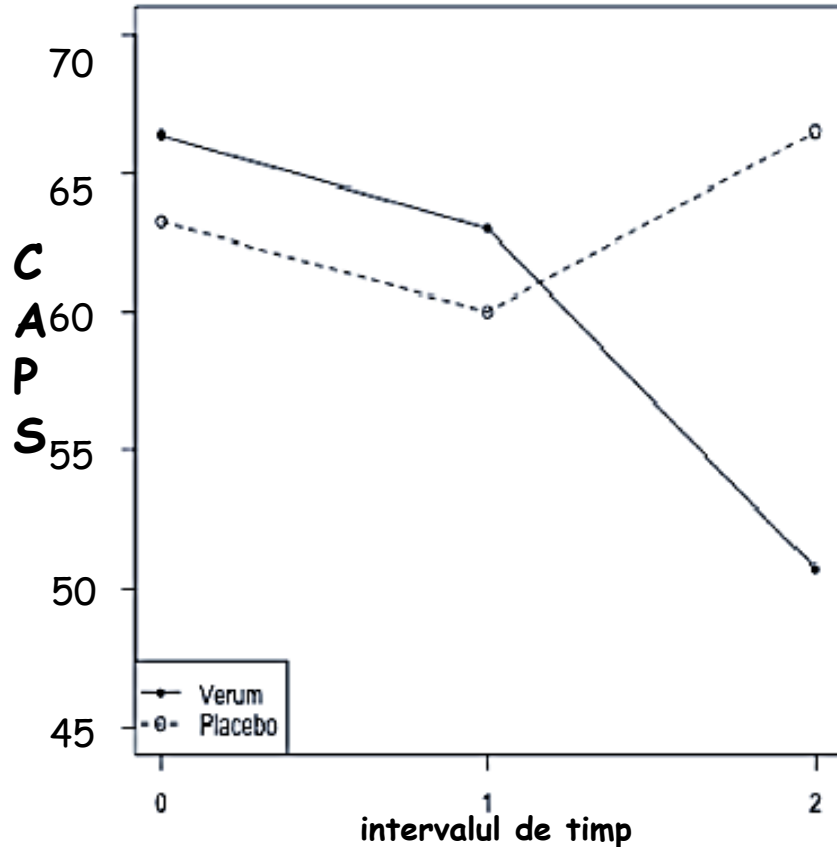
Oehen P et al. 2013

- Trial randomizat dublu orb (Elveția): 12 subiecți.
- „Placebo activ”: 25 mg MDMA.
- CAPS și PDS (Posttraumatic Diagnostic Scale).



- **Rezultate:** o reducere CAPS cu 23.5%, în grupul cu MDMA comparativ cu placebo, dar fără semnificație statistică ($p=0,066$), datorită eșantionului mic de subiecți
- **Fără efecte adverse importante**, care să necesite intervenție medicamentoasă.
- **LTFU 1 an:** CAPS a scăzut cu 24pct (35%) față de nivelul inițial în grupul cu MDMA; după cross over în cel de-al doilea grup, CAPS a scăzut în medie cu 35 pct(52%) față de nivelul inițial. (16)

Oehen P et al. 2013

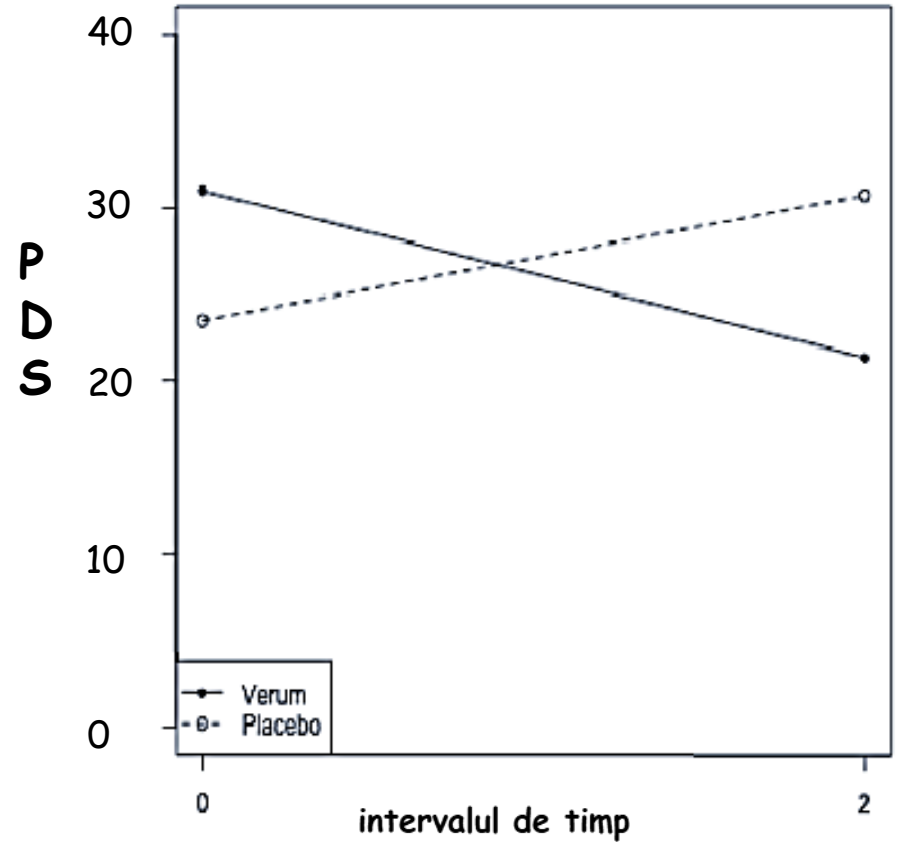


Media CAPS de la T0-T2

T0=la înrolarea în studiu

T1=la 3 săpt după a 2-a sesiune experimentală

T2= la 3 săpt după a 3-a sesiune experimentală



Media PDS de la T0-T2

T0=la înrolarea în studiu

T2= la 3 săpt după a 3-a sesiune experimentală

Mithoefer MC et al. 2018 (iun)

- Trial randomizat dublu orb pe 26 subiecți cu PTSD, veterani de război.
- Criterii de includere: PTSD > 6 luni, CAPS > 50 pct, rezistență la tratamentele farmacologice sau psihoterapeutice primite anterior.

30mg MDMA
„placebo
activ”
n=7

75mg
MDMA
N=7

125mg
MDMA
n=12

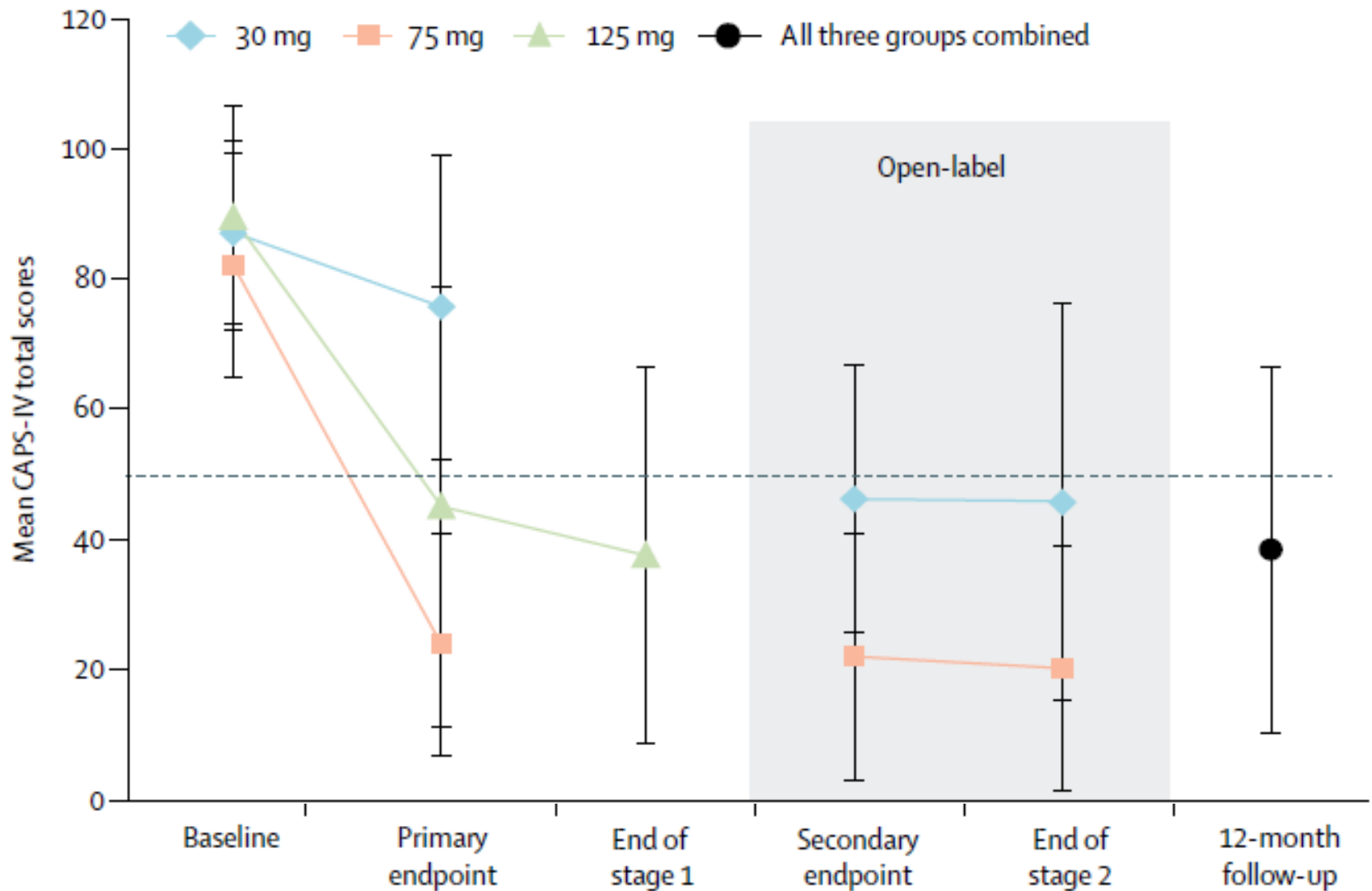
3 sesiuni
experimentale

- După primele 2 sesiuni, celor din grupul „placebo” li s-a oferit posibilitatea de a intra în unul din cele 2 grupuri active. (9)

Mithoefer MC et al. 2018 (iun)

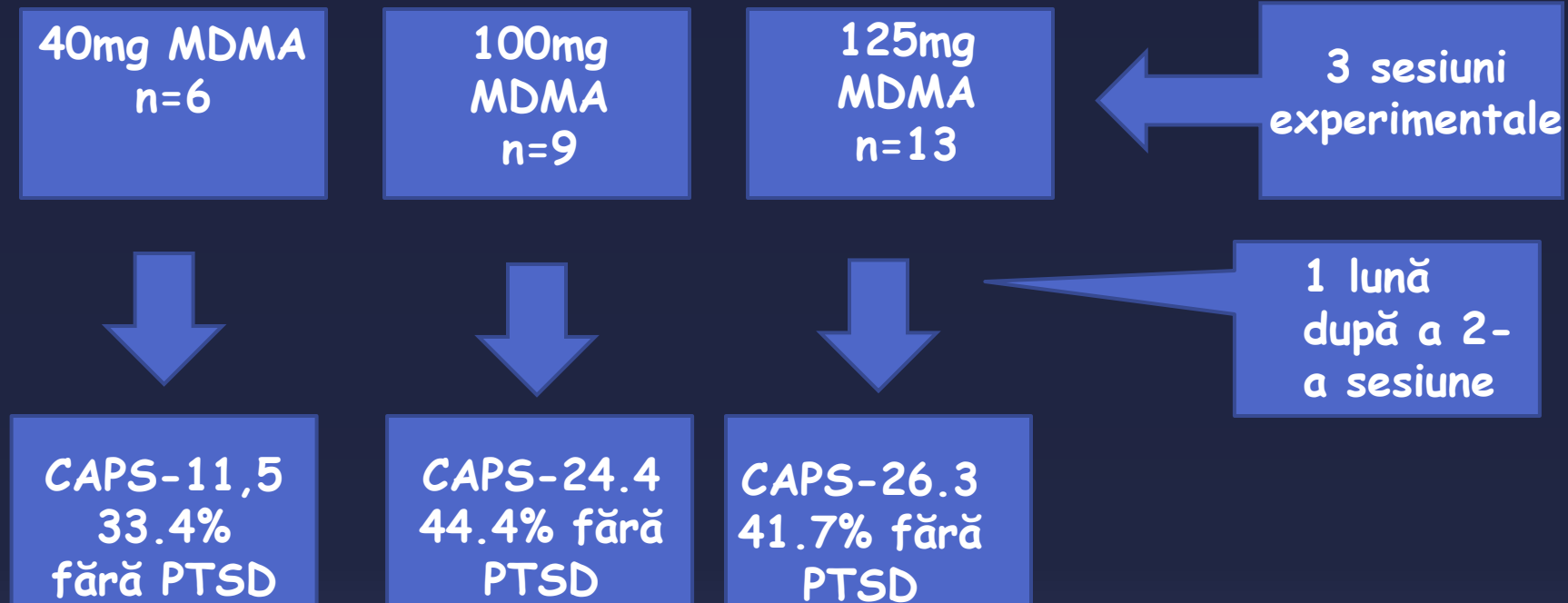
- Rezultate: la 1 lună după cea de-a 2-a sesiune experimentală 6 (86%) subiecți din grupul cu 75mg și 7 (58%) din grupul cu 125mg MDMA, nu mai îndeplineau criteriile de diagnostic pentru PTSD, comparativ cu 2 (29%) din grupul cu 30 mg MDMA.
- La 1 an LTFU 16/24 (67%) nu mai îndeplineau criteriile diagnostice PTSD.
- Pe toate celelalte scale folosite (Beck, GAF) s-au obținut ameliorări semnificative.
- Tratamentul a fost bine tolerat, cele mai frecvente efecte adverse: anxietate, fatigabilitate, cefalee, tensiune musculară, creșteri limitate ale TA și FC. (9)

Mithoefer MC et al. 2018 (iun)



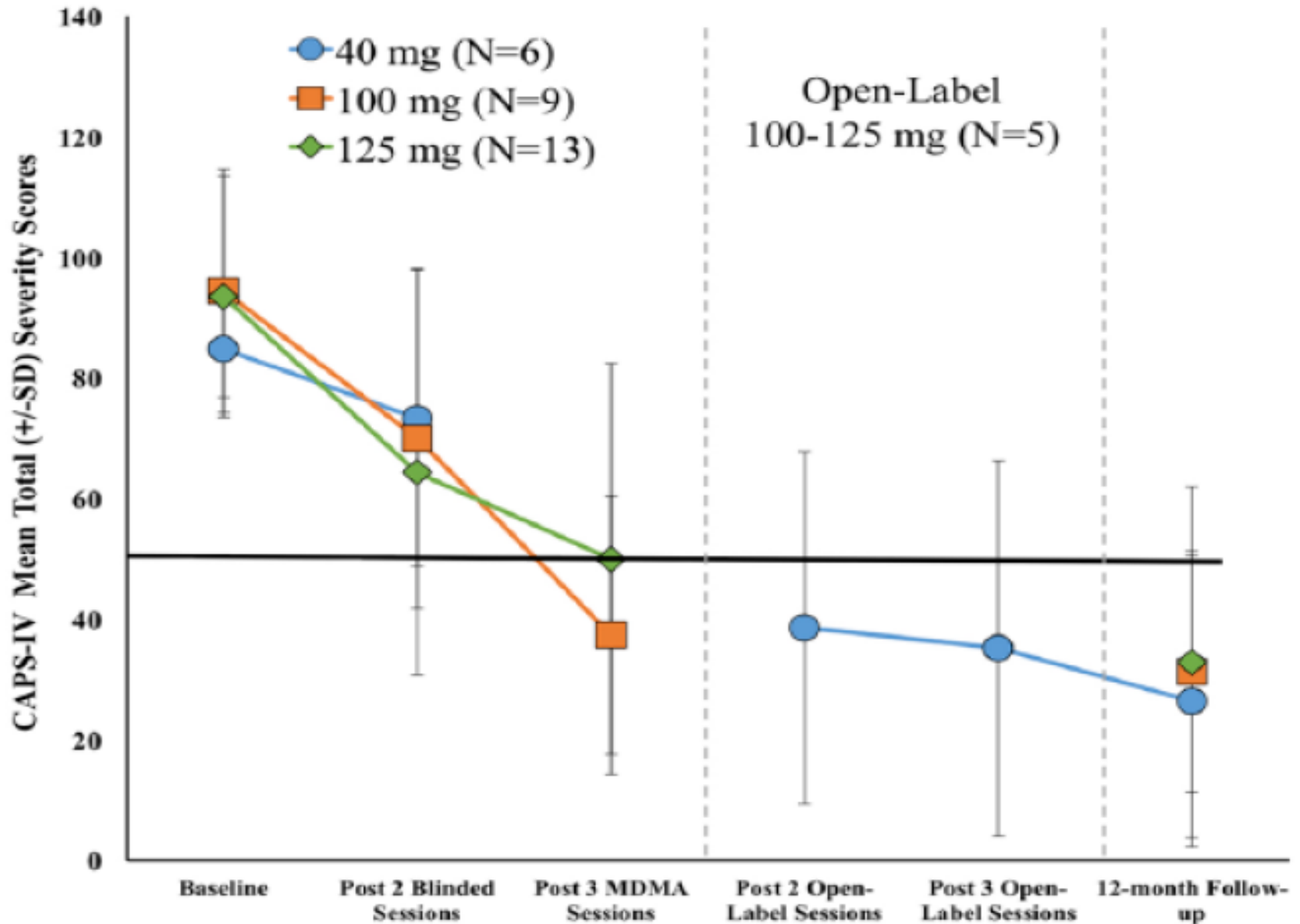
Mithoefer MC et al. 2018 (oct)

- Trial randomizat dublu orb, 28 subiecți cu PTSD.



- 12luni LTFU: 76% din subiecți nu mai îndeplineau criteriile pentru PTSD.
 - Efecte adverse similare cu cele din studiul anterior. (6)

Mithoefer MC et al. 2018 (oct)



Concluzii

- Rezultatele promițătoare (eficacitate și siguranță) aduse de studiile efectuate, subliniază potențialul rol terapeutic al 3,4-MDMA în tratamentul PTSD.
- Efecte durabile în timp.
- Formează baza pentru extinderea la studii de fază III (200-300 subiecți, cu 4 brațe).
- Dacă studiile de fază III vor susține rezultatele obținute până în prezent, MDMA ar putea fi o opțiune de tratament pentru PTSD.

"It allowed me to see my trauma without fear or hesitation and finally process things and move forward."

Hardin, 2016

"It gives you euphoria and love. You can go into the darkness and not be afraid, referring to addressing the trauma of war"

James, 2016

"The first place I saw was this maze. I went in. There was so much trauma. I had never remembered these terrible things. And before MDMA, I really did think it was my fault. I felt it in my bones that something was so wrong with me, that I deserved those things. Being on MDMA was the first time I ever felt compassion for myself. I realised that I was a child when it happened. I had no choice."

Brenda, 2015

Bibliografie

1. Rosenbaum M, Doblin D. Why MDMA should not have been illegal. J. A. Inciardi. 1991; 7.
2. Grinspoon L, Bakalar JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *American Journal of Psychotherapy*. 1986; 40(3): 393-404.
3. Stolaroff MJ. *The Secret Chief. Conversations with a pioneer of the Underground Psychedelic Therapy Movement*. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. 1997.
4. Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder: Partnering with the FDA. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2002; 34(2): 185-194.
5. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI: The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4- methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 2003, 55:463-508.
6. Mithoefer M, Ot' alora G, Grigsby J et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2018. 32(12):1295-1307.
7. Sessa B. MDMA and PTSD treatment "PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics". *Neuroscience Letters*. 2017 (649): 176-180.
8. Ogden P, Pain C, Fisher J. A Sensorimotor Approach to the Treatment of Trauma and Dissociation. *Psychiatric Clinics of North America*. 2006. (29)1:263-279.
9. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*. 2018. 5(6):486-497.
10. McCann UD, Szabo Z, Seckin E et al. Quantitative PET Studies of the Serotonin Transporter in MDMA Users and Controls Using [11C]McN5652 and [11C]DASB. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(9): 1741-1750.
11. Rogers G, Elston J, Garside R, et al. The harmful health effects of recreational ecstasy: a systematic review of observational evidence. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-315.

Bibliografie

12. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton T. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(5):481-488.
13. Bouso JC, Doblin R, Farre M et al. MDMA-Assisted Psychotherapy Using Low Doses in a Small Sample of Women with Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2008; (40)3: 225-236.
14. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology*. 2011;25(4):439-52.
15. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT et al. 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 longterm follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*. 2013;27(1):28-39.
16. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. 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*. 2013;27(1):40-52.
17. Mithoefer MC, Feduccia AA. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84:221-228.
18. Sessa B, Nutt D. Making a medicine out of MDMA. *British Journal of Psychiatry*. 2015; 206(1):4-6.
19. <https://www.dea.gov/>
20. Schilt T, de Win MM, Koeter M, et al. Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 ;64(6):728-36



MDMA is penicillin for the soul; you don't give up on penicillin when you see what it can do.

— *Ann Shulgin* —

AZ QUOTES