

Informationen zur Studie

- EPIsoDE = Efficacy and Safety of Psilocybin in Treatment-Resistant Major Depression (Wirksamkeit und Sicherheit von Psilocybin bei behandlungsresistenter schwerer Depression)
- Randomisierte, dreifach blinde, mit aktivem Placebo kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase IIb
- Durchgeführt an den Studienzentren Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, und Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Finanziert durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (jetzt BFTR) in Höhe von rund 5 Mio. Euro
- Datenerhebung von Juli 2021 bis Februar 2024

Forschungsfragen

- Wirksamkeit: Verringert die Behandlung depressive Symptome bei PatientInnen mit unipolarer therapieresistenter Depression?
- Sicherheit: Ist die Behandlung bei PatientInnen mit unipolarer therapieresistenter Depression physiologisch und psychologisch sicher?
- Wirkmechanismen: Wie wirkt die Therapie und welche psychologischen und biologischen Faktoren sagen ein Ansprechen auf die Behandlung voraus?

Das Konzept

Die Gabe von Psilocybin erfolgte eingebettet in psychotherapeutische Vor- und Nachbereitungstermine.

Die Teilnehmenden

- 144 PatientInnen mit therapieresistenter Depression im Alter von 25 bis 65 Jahren
- Durchschnittsalter 42,6 Jahre
- 41 % weiblich, 59 % männlich
- Im Durchschnitt mittelgradige bis schwere Depression bei Studienbeginn
- Im Durchschnitt mit mehr als 5 Antidepressiva vorbehandelt
- 78 % mit weiteren psychischen Erkrankungen
- 11 % hatten Vorerfahrungen mit Psychedelika
- Ausschlusskriterien: persönliche oder familiäre Vorgeschichte der Psychose/Manie, bestimmte Persönlichkeitsstörungen, PTBS, Substanzgebrauchsstörung, akute Suizidalität, somatische Erkrankungen
- Laufende Psychotherapien und Psychopharmaka pausiert

Das Studiendesign

Dreifach verblindete (Prüfer, Teilnehmer, Bewerter), randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-2b-Studie. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:2:1:1 in vier Gruppen randomisiert und erhielten zwei Dosen Psilocybin (orale Einnahme) im Abstand von sechs Wochen: (1) Placebo (100 mg Nicotinamid) und anschließend 25 mg Psilocybin, (2) 5 mg Psilocybin und anschließend 25 mg Psilocybin, (3a) 25 mg Psilocybin und anschließend 5 mg Psilocybin oder (3b) zweimal 25 mg Psilocybin, eingebettet in

psychotherapeutische Sitzungen. Eine Ausführliche Beschreibung des Studiendesigns haben die Forschenden in einer eigenen wissenschaftlichen Veröffentlichung gegeben:

Lea Mertens et.al.: Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPISODE) – Rationale and study design. *Neurosci Appl.* 2022 Mar 7:1:100104. doi: [10.1016/j.nsa.2022.100104](https://doi.org/10.1016/j.nsa.2022.100104). [eCollection 2022](#).

Messgrößen

Der primäre Endpunkt war das Ansprechen auf die Behandlung ($\geq 50\%$ Reduktion auf der Hamilton-Depressionsskala HAMD-17) in Woche 6 vor der zweiten Dosis. Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Ansprechen auf den Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) und die durchschnittliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (HAMD-17 und BDI-II) in Woche 6.

Die zentralen Ergebnisse

144 Teilnehmende (41 % weiblich), mittleres Alter 42,6 Jahre, wurden randomisiert, 142 wurden in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen: 25 mg Psilocybin (N = 47), 5 mg Psilocybin (N = 48), Nicotinamid (N = 47).

Wirksamkeit: Die Ansprechraten auf den primären Endpunkt betragen: 25 mg Psilocybin 17 %; 5 mg Psilocybin 13 %; Nicotinamid 11 %. Der erste hierarchische Vergleich war nicht signifikant. Analysen der wichtigsten sekundären Endpunkte (durchschnittliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei HAMD-17 und BDI-II) lieferten explorative Hinweise auf eine klinisch bedeutsame Wirkung von 25 mg Psilocybin.

Sicherheit: 25 mg Psilocybin waren mit unerwünschten Ereignissen verbunden, vorwiegend akuter Natur, und standen in Zusammenhang mit einer höheren Anzahl von Berichten über Suizidgedanken an den Dosierungstagen (4 % gegenüber 1–2 % unter Vergleichsbedingungen). Nach der Gabe von 25 mg Psilocybin wurden zwei schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet, darunter ein Fall von Halluzinogener anhaltende Wahrnehmungsstörung.

Wissenschaftliche Veröffentlichung

Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F. et al. Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major de-pression: the EPISODE randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. Published online March 18, 2026. doi:10.1001/jamapsychiatry.2026.0132
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/10.1001/jamapsychiatry.2026.0132>