

Veiligheid en effectiviteit van herhaalde lage dosis D-lyserginezuur diethylamide (LSD) D-tartraat (MM120) als behandeling voor ADHD bij volwassenen: een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde Fase 2a Proof of Concept Trial

Gepubliceerd: 18-05-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primaire doelstelling: Nagaan van de werkzaamheid van de behandeling versus placebo van herhaalde lage doses (20 µg) van LSD gedurende zes weken bij volwassen patiënten met ADHD gemeten door Adult Attention Deficit Investigator Symptom Rating Scale (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52408

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid en effectiviteit van lage dosering MM-120 bij ADHD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

ADHD

Aandoening

Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mind Medicine, Inc.

Overige ondersteuning: Mind Medicine;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aandachtstekort-hyperactiviteitstoornis (ADHD), Effectiviteit, Lyserginezuur diethylamide (LSD), Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in ADHD-symptomen, zoals beoordeeld door de AISRS na 6 weken behandeling. De AISRS totaalscore bestaat uit 18 items van de oorspronkelijke Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - Rating Scale (ADHD-RS), die zijn afgeleid op basis van de DSM-5 criteria voor ADHD. De ADHD-RS bevat 9 items die betrekking hebben op symptomen van onoplettendheid, en 9 items die betrekking hebben op symptomen van impulsiviteit en hyperactiviteit. Elk item wordt gewaardeerd van 0 tot 3. De totale AISRS score kan variëren van 0 tot 54. Een hogere score komt overeen met een ernstiger vorm van ADHD.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

ADHD-gerelateerde eindpunten:

- Belangrijk secundair eindpunt: verandering van uitgangswaarde in AISRS na 1 week (2 doses) behandeling.
- voorkomen van patiënten die ten minste een 1-punts afname ervaren in de CGI-S
- verandering van de CGI-S ten opzichte van de uitgangswaarde na 1 week (2 doses) behandeling en na 6 weken behandeling
- verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de zelfbeoordeling van de patiënt door de Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) voor volwassenen en Connors' Adult ADHD Rating Scale (CAARS).

Eindpunten veiligheid:

- vitale functies (bloeddruk in rugligging, hartslag)
- 12-afleidingen veiligheids-ECG
- psychologische en/of fysiologische ongewenste voorvallen
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)
- evaluatie veiligheidslaboratorium en urinezwangerschapstests

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is een groeiende belangstelling voor het gebruik van psychedelische stoffen voor gezondheidsgerelateerde doeleinden, waaronder symptoombestrijding voor aandoeningen als angst, depressie en pijn (Nichols e.a., 2017). Hoewel de focus van recente klinische studies hoge doses van deze stoffen hebben gebruikt, ondersteunt anekdotisch bewijs het potentiële therapeutische nut van lagere doses psychedelische stoffen in het verminderen van symptomatologie van een reeks van mentale en fysiologische aandoeningen (Anderson et al., 2019a; Anderson et al., 2019b; Fadiman et al., 2019; Hutten et al., 2019a; Hutten et al., 2019b; Lea et al., 2020; Passie, 2019; Polito et al., 2019; Prochazkova et al., 2018). Het internet heeft een aantal onderzoeken, chatrooms en coaches die

de voordelen van psychedelica aanprijzen, met name LSD in sub-perceptuele doses voor de behandeling van ADHD, angst en depressie. Het is nog niet aangetoond of een psychedelische ervaring zoals geïnduceerd door een "volledige" regelmatige dosis nodig is om symptoombestrijding te produceren, of dat (herhaalde) sub-perceptuele doses ook therapeutisch potentieel hebben.

Recentelijk heeft de praktijk van het herhaaldelijk gebruiken van lage doses psychedelica zoals lyserginezuur diethylamide (LSD) en psilocybine (Kuypers e.a., 2019; Passie, 2019), veel media-aandacht gekregen, waar het wordt afgeschilderd als een prestatieverbeterende activiteit (Hutten e.a., 2019b), en als een behandeling voor bepaalde ziekten zoals depressie, angst en ADHD. In tegenstelling tot een reguliere dosis (ongeveer 100 mcg) die wordt gekenmerkt door perceptuele veranderingen, induceert een microdosis (ongeveer 10 tot 20 mcg) geen relevante perceptuele afwisseling (Bershad e.a., 2019; Family e.a., 2020; Kuypers e.a., 2019; Passie, 2019). De meest gesuggereerde praktijk is het nemen van een tiende van een regelmatige, recreatieve dosis van een psychedelisch middel één keer per drie dagen (Fadiman et al., 2019; Kuypers et al., 2019; Passie, 2019).

Klinisch onderzoek naar de effectiviteit van microdosering met psychedelica voor symptoombestrijding ontbreekt. Recente onderzoeken hebben echter gegevens opgeleverd over de potentiële voordelen van microdosering van LSD. Specifiek werd microdosering van psychedelica voor de behandeling van ADHD door personen die psychedelica gebruiken als effectiever beoordeeld dan conventionele therapieën (Hutten e.a., 2019b). Gebruikers geven vooral microdoseringspsychedelica aan voor prestatieverbetering (Hutten e.a., 2019a; Lea e.a., 2019; Lea e.a., 2020) en om de geestelijke gezondheid te verbeteren (Lea e.a., 2019; Lea e.a., 2020). Andere redenen zijn stemmingsverbetering en symptoombestrijding, nieuwsgierigheid en het verbeteren van de empathie (Hutten et al., 2019a). Samen geven deze onderzoeksgegevens aan dat mensen een microdosis nemen als zelfmedicatietherapie voor de geestelijke gezondheid als alternatief voor of aanvulling op de conventionele therapie (Lea et al., 2020). Bijwerkingen van microdosering zijn onder andere sterker dan verwachte psychedelische effecten, angst en fysieke bijwerkingen (Lea et al., 2020). Andere waargenomen beperkingen zijn onder andere problemen met betrekking tot de dosering, het innemen van illegale stoffen, beperkte of geen geestelijke gezondheid of cognitieve verbetering, onaangename 'vrije' dagen, alleen voordelen op korte termijn, en zorgen over afhankelijkheid en drugsgerelateerde risico's (Lea e.a., 2019). Grote andere niet-gepubliceerde onderzoeksgegevens geven ook aan dat mensen een microdosis nemen om hun stemming, creativiteit, focus en gezelligheid te verbeteren. De bezorgdheid over negatieve gezondheidseffecten is vrij klein. Er zijn echter geen gecontroleerde gegevens over de werkzaamheid of de schadelijke effecten van microdosering van psychedelica, waaronder LSD. Daarom is de huidige studie gericht op het onderzoeken van de effectiviteit van microdosering met LSD voor de behandeling van ADHD in lijn met een gangbare, maar niet gecontroleerde praktijk. Deze studie omvat een beoordeling van de farmacokinetiek en de acute effecten van 20 mcg LSD gedurende 6 uur tijdens de eerste dosering in het ziekenhuis. Dezelfde dosis zal dan tweemaal per week worden toegediend en de effecten vergeleken met

placebo op een dubbelblinde manier gedurende 6 weken met betrekking tot de voordelen bij volwassen patiënten met ADHD.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Nagaan van de werkzaamheid van de behandeling versus placebo van herhaalde lage doses (20 µg) van LSD gedurende zes weken bij volwassen patiënten met ADHD gemeten door Adult Attention Deficit Investigator Symptom Rating Scale (AISRS).

Secundaire doelstellingen:

1. Het beoordelen van de werkzaamheid van de behandeling versus placebo gemeten door verandering van de AISRS na 1 week behandeling.
2. De werkzaamheid van de behandeling ten opzichte van placebo beoordelen op basis van de proportie van patiënten die ten minste een 1-punts afname ervaren in de Klinische Globale Indruk - Ernst van de Ziekte Schaal (CGI-S).
3. Beoordeling van de werkzaamheid van de behandeling ten opzichte van placebo, gemeten aan de hand van basislijn in CGI-S.
4. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid door Adverse Event (AE) en Ernstig Ongewenst Voorval (SAE) te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2a studie van lage dosis MM-120 (20 µg) vergeleken met een placebo toegediend gedurende 6 weken (tweemaal per week op een 3/4-daags schema [$\pm$ 1 dag]).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 2 groepen zijn: Groep 1-Placebo: in totaal zullen 26 patiënten een placebo krijgen dat er identiek uit ziet als het geneesmiddel voor onderzoek, tweemaal per week oraal toegediend (bijv. dinsdag/vrijdag) gedurende 6 weken. Groep 2-MM-120: in totaal zullen 26 patiënten 20 µg MM-120 oraal toegediend tweemaal per week gedurende 6 weken.

Inschatting van belasting en risico

De totale tijdsinvestering voor de deelnemer wordt geschat op ongeveer 26 uur. Dit is verdeeld over maximaal 15 visites over een periode van 14 weken. Hierin is ook de tijd meegenomen die een deelnemer kwijt is aan het bijhouden van een dagelijks dagboek.

Gedurende de deelname aan het onderzoek wordt 13 keer een bloedmonster afgenomen (7 keer 7,5 ml via een ingebracht intraveneus catheter en 6 keer 10 ml via venapunctie).

Er wordt de deelnemer bij elke visite gevraagd een aantal vragenlijsten in te vullen.

Voorafgaand aan deelname vindt een screeningsvisite plaats waar gekeken wordt of de deelnemer lichamelijk en psychisch in aanmerking komt voor deelname. Tijdens deze visite wordt ook nagegaan of er voldaan wordt aan het criterium van het hebben van voldoende ADHD-klachten.

Mocht een deelnemer in aanmerking komen voor deelname en ADHD-medicatie gebruiken dan wordt hem gevraagd hier vanaf de medische screening mee te stoppen tot aan het einde van de deelname aan de studie.

Voor alle visites, waarop de deelnemer een dosis LSD toegediend krijgt, wordt hen gevraagd naar de kliniek te komen met een verzorger, of bereid te zijn een taxi naar huis te nemen en geen auto te rijden of zware apparatuur te gebruiken of andere gevaarlijke activiteiten te ondernemen als men de rest van de avond nog onder invloed is, tot de volgende ochtend.

Het gebruik van LSD kan bijwerkingen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Mind Medicine, Inc.

Airmotive Way, Suite 175A 1325
Reno NV 89502
US

Wetenschappelijk

Mind Medicine, Inc.

Airmotive Way, Suite 175A 1325
Reno NV 89502
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Vermogen en bereidheid om schriftelijke, geïnformeerde toestemming te geven voordat wordt begonnen met studiegerelateerde procedures en zich te houden aan alle studievereisten.

OPMERKING: De proefpersoon (d.w.z. niet een wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger) moet cognitief in staat zijn om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en de geïnformeerde toestemming te geven.

2. Leeftijd ≥ 18 en ≤ 65 jaar bij screening.

3. Proefpersonen met de diagnose Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-

5 (DSM-5) ADHD, zoals vastgesteld door klinische evaluatie en bevestigd door gestructureerd interview (MINI).

4. AISRS-totaalscore van ≥ 26 bij screening.

5. CGI-S score van ≥ 4 bij screening.

6. Moet bereid zijn om de IMP-dosis tweemaal per week te ontvangen. Op dag 1 zal de proefpersoon naar de kliniek komen en moet bereid zijn om een taxi of openbaar vervoer naar huis te nemen of begeleid worden door een verzorger en geen auto rijden, zware apparatuur gebruiken of deelnemen aan andere gevaarlijke activiteiten gedurende de rest van de dag na ontvangst van het IMP (OPMERKING: bij elk protocolbezoek na dag 1 dosering kunnen doseringsbezoeken plaatsvinden bij de proefpersoon thuis naar goeddunken van de hoofdonderzoeker, uitgevoerd door een van de studieonderzoekers of een gedelegeerde en onder toezicht worden toegediend, gevolgd door het uitvoeren van dezelfde procedures die in de kliniek worden uitgevoerd, met inbegrip van veiligheidsmonitoring. Indien vroegtijdige terugtrekking wordt overwogen vanwege een veiligheidsprobleem, moet de medische toezichthouder van de opdrachtgever op de hoogte worden gebracht. Als een bezoek op afstand wordt uitgevoerd om een reden die verband houdt met de COVID-19 pandemie, moet dit worden gemeld aan het speciale e-mailadres van de medische monitor en moeten dringende Veiligheidsmaatregelen zoals uiteengezet in dit protocol worden gevolgd).

7. Bereid zijn zich te onthouden van meer dan 6 standaard alcoholische dranken per week

(1 standaard drankje komt overeen met 0,1 L wijn, 0,3 L bier, of 4 cL sterke drank), meer dan 10

sigaretten per dag, en meer dan 2 koppen koffie per dag gedurende de studiebehandelingsperiode

periode (6 weken) en tot het laatste studiebezoek is afgerond (EoS of ET).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose in het verleden of heden van een primaire psychotische stoornis of een eerstegraads familielid met een psychotische stoornis.
2. Bipolaire stoornis in het verleden of heden (DSM-5).
3. Andere huidige psychiatrische stoornissen die, naar de mening van de Onderzoeker of medische supervisor, de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden (bijv. obsessief-compulsieve stoornis, dysthymische stoornis, paniekstoornis, dissociatieve stoornis, anorexia nervosa of boulimia nervosa).
4. Proefpersonen met stoornis in het gebruik van middelen in het verleden (> 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek) of heden (behalve nicotine, mits de proefpersoon niet meer dan 10 sigaretten per dag rookt).
5. Somatische aandoeningen, inclusief betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) bij kanker, ernstige hart- en vaatziekten, onbehandelde hypertensie, ernstige leveraandoeningen (verhoging van leverenzym met meer dan 3x de bovengrens van normaal, behalve ongeconjugeerde hyperbilirubinemie als gevolg van de ziekte van Gilbert, per onderzoeker), ernstig verminderde nierfunctie (geschatte creatinineklaring < 50 ml/min volgens de CKD-EPI-formule), of iets anders dat, naar het oordeel van de Onderzoeker of de medische supervisor, een te grote kans op bijwerkingen geeft.
6. Een levenslange geschiedenis van een zelfmoordpoging; of recente (binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek actieve suïcidale gedachten of ideatie (gedefinieerd als een suïcidale ideatiescore van 2 of hoger op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale [C-SSRS]); of het onderschrijven van suïcidaal gedrag op de C-SSRS in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
7. Waarschijnlijk psychiatrische opname nodig hebben in de loop van het onderzoek.
8. Na ondertekening van de toestemming is de proefpersoon niet bereid of in staat om te stoppen met al dan niet voorgeschreven ADHD-medicatie te stoppen tijdens de screening en voorafgaand aan het basisbezoek tot laatste studiebezoek (EoS of ET). Een lijst met verboden medicatie is te vinden in Bijlage 1.
9. Bent u van plan om te beginnen, te stoppen of het gebruik van medicijnen, supplementen of andere therapeutica te wijzigen vanaf de basislijn tot de EoS of ET (zie bijlage 1 voor een lijst met verboden geneesmiddelen).
10. Bent u van plan te beginnen, te stoppen of het gebruik te wijzigen van psychotherapie, massage, meditatie, acupunctuur hypnose, yoga, of een andere soortgelijke therapie/activiteit vanaf het moment van toestemming tot EoS of ET.
11. Gebruik van krachtige CYP2D6-remmers; matige CYP2D6-remmers naar goeddunken van de onderzoeker (zie rubriek 5.5.1.1 en bijlage 3).
12. Waarschijnlijk gebruik van psychiatrische medicatie die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen beïnvloeden of de veiligheid kunnen beïnvloeden, zulks ter beoordeling van de onderzoeker, in de 10 weken na baseline tot aan EoS of ET (zie Bijlage 1 voor lijst van verboden medicatie).

13. Gebruik van onderzoeksmedicatie/-behandeling in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.
14. Proefpersonen met een positieve drugsscreening in de urine (met uitzondering van THC of metabolieten) bij screening OF basislijn.
15. Klinisch significante abnormale uitgangswaarden van laboratorium, VS en ECG, waaronder het volgende:
- a. Bewijs hebben van een klinisch significante leveraandoening (bv. alanine aminotransferase [ALT] of aspartaat aminotransferase [AST] > 3X ULN (behalve bij de ziekte van Gilbert), en
 - b. Elk klinisch significant abnormaal metabolisch of hematologisch onderzoek, per besluit van de onderzoeker of de medische supervisor
 - c. Uitsluitende bloeddruk: >140 mm Hg (systolisch) of >90 mm Hg (diastolisch); hartslag <45 slagen/minuut of >90 slagen/minuut na een ongeveer 5-minuut rugligging of semi-supine rust
OPMERKING: Als de eerste meting van de hartslag van een proefpersoon > 90 slagen/minuut is, is een tweede registratie toegestaan na een extra rugligging van ongeveer 5 minuten rust
 - d. Uitsluitende ECG-parameters: QTcF > 450 msec (mannen), QTcF >470 msec (vrouwen)
 - e. Elk klinisch significant abnormaal elektrocardiogram (ECG) (bijv. ongecontroleerd atriumfibrilleren, ischemie) bij screening (bezoek 1) of uitgangswaarde (bezoek 2), zoals bepaald door de onderzoeker of de medische supervisor (in overleg met een cardioloog, indien nodig).
16. Elke andere aandoening, therapie, laboratoriumafwijking of andere omstandigheid die, naar de mening van de onderzoeker of de medische supervisor, extra risico voor de proefpersoon kan opleveren van deelname aan het onderzoek, het vermogen van de proefpersoon om zich aan de onderzoeksprocedures, waardoor deelname aan het onderzoek niet in het belang van de proefpersoon is of de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden.
17. Voorgeschiedenis of voortdurende neuropsychiatrische tekenen of symptomen die in verband worden gebracht met COVID-19 zoals ontwikkeling van, of huidige stoornis, tijdens of na een COVID-19 infectie waaronder angst, geheugenverlies, verwardheid, depressie, delirium, agitatie, of psychose.
18. Vrouwen die zwanger kunnen worden (WOCBP) (d.w.z. die fysiologisch in staat zijn om zwanger te worden) die geen zeer effectieve anticonceptiemethode willen of kunnen gebruiken, zoals gedefinieerd in aanhangsel 2, voor de duur van het onderzoek, OF mannen die fysiologisch in staat zijn een kind te verwekken en die seksueel actief zijn met WOCBP maar geen barrière-anticonceptie willen of kunnen gebruiken (bijv. condoom met of zonder zaaddodende crème of gelei) voor de duur van de studie.
OPMERKING: Zie Bijlage 2 voor definities van WOCBP en zeer effectieve methoden van anticonceptie en voor informatie over onaanvaardbare anticonceptiemethoden.
19. Vrouwen die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens het onderzoek.

- 20. Mannen die van plan zijn om sperma af te staan tijdens het onderzoek.
- 21. Gebruik van geneesmiddelen voor gewichtsverlies binnen 21 dagen na screening tot het einde van het onderzoek.
- 22. Proefpersonen die geen alcohol in welke hoeveelheid dan ook kunnen of willen gebruiken (ook om religieuze of persoonlijke redenen).
- 23. Proefpersonen met een verandering in de AISRS-score van ≥ 13 punten tussen de screening en basislijnbezoeken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2022
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-001098-55-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05200936
CCMO	NL73910.068.20