

Lysergzuurdiethylamide (LSD) als preventieve behandeling bij chronische clusterhoofdpijn: gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek

Gepubliceerd: 14-01-2025 Laatste bijgewerkt: 31-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-520305-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: het evalueren van de werkzaamheid van LSD 25 µg elke 3 dagen gedurende 3 weken in cCH.Aanvullende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hoofdpijnen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57258

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Afname van de impact van clusterhoofdpijn met LSD (LICIT)

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

clusterhoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische clusterhoofdpijn, LSD, Placebo gecontroleerd, Psychedelica

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde verandering in wekelijkse aanvalsfrequentie in de derde behandelingsweek in vergelijking met de 4 weken durende basislijn, voor alle behandelingsgroepen

Secundaire uitkomstmaten

- 100% afname(remissiepercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen in de derde behandelingsweek vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.
- $\geq 50\%$ afname (50% responderpercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen in de derde behandelweek vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.
- $\geq 30\%$ afname(30% responderpercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen in de derde behandelweek vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.
- 100% afname (remissiepercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen in de weken 4-8 vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken en voor elke week afzonderlijk.
- $\geq 50\%$ afname(50% responderpercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen over de weken 4-8 vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken en voor elke week afzonderlijk.
- $\geq 30\%$ afname(30% responderpercentage) van het aantal wekelijkse aanvallen in

week 4-8 vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken en voor elke week afzonderlijk.

- Gemiddelde verandering in wekelijkse aanvalsfrequentie over week 4-8

vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken en voor elke week afzonderlijk.

- Gemiddelde verandering in wekelijkse aanvalsfrequentie over de gehele behandelingsperiode van 3 weken vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.

- Gemiddelde verandering in gemiddelde duur van de hoofdpijnaanval (minuten) en ernst (1-10) in week 3 en over de weken 4-8 vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.

- Gemiddelde verandering in het wekelijks aantal acute medicatie voor de behandeling van hoofdpijnaanvallen in week 3 en over de weken 4-8 vergeleken met de uitgangswaarde van 4 weken.

- Percentage proefpersonen dat aanvullende profylactische behandeling en/of GON-blok nodig had gedurende de weken 4-8, over de behandelingsgroepen heen (noemer: gerandomiseerde proefpersonen die ten minste twee doses studiegeneesmiddel kregen).

- Correlatie tussen de individuele farmacokinetiek van LSD en de relatieve verandering van de wekelijkse aanvalsfrequentie (PK-PD-modellering).

- Patient Global Impression of Change (PGIC) op week 3 en 8.

- Verandering van de EQ-5D-5L Visual Analogue Scale (VAS) op week 3 en 8 ten opzichte van de uitgangswaarde.

- Verandering vanaf de uitgangswaarde in de Adapted Cluster Headache Quality of Life Questionnaire (CHQ) op week 3 en 8.

- Verandering van de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ten opzichte

van de uitgangswaarde op week 3 en 8.

- Effectiviteit van maskering van de behandeling op week 1 en 3, gemeten als waargenomen behandelingstoewijzing op een 5-puntsschaal (waarschijnlijk verum/mogelijk verum/weet niet/mogelijk placebo/waarschijnlijk placebo).
- Verandering in rsMRI hypothalamus-diencephalische functionele connectiviteit, met vergelijking van voor en na de drie weken behandeling.
- Correlatie tussen verandering in hypothalamus-diencephalische functionele connectiviteit en verandering in wekelijkse clusterhoofdpijnaanvalsfrequentie in de derde week van de behandelingsperiode vergeleken met baseline.
- Correlatie tussen individuele farmacokinetiek van LSD en verandering in behandelingsgerelateerde rsMRI hypothalamus-diencephalische functionele connectiviteit (PK-PD imaging modellering).
- Kosten-effectiviteitsanalyse (CEA) vanuit maatschappelijk perspectief waarbij de LSD-interventie wordt vergeleken met gebruikelijke zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Clusterhoofdpijn (CH) is de meest pijnlijke en invaliderende primaire hoofdpijnstoornis met een populatie prevalentie van 0,124%. Ongeveer de helft van de patiënten rapporteert zelfbeschadigend gedrag tijdens aanvallen en velen nemen hun toevlucht tot alternatieve behandelingen of illegale drugs in een poging hun aandoening te behandelen. CH heeft een grote impact op de kwaliteit van leven, het sociaal-economisch functioneren en gebruik van zorgmiddelen. Behandeling van CH bestaat uit aanvalsbehandeling (voornamelijk 100% O₂, sumatriptan), behandeling voor tijdelijke frequentieverlaging (subcutane steroïde-injectie bij de grotere occipitale zenuw (GON-blok), orale steroïden of frovatriptan) en langdurige profylaxe (bijv. verapamil, lithium, topiramaat). Hoewel de laatste enige werkzaamheid hebben getoond bij het

verminderen van de aanvalsfrequentie, is het bewijs zwak. Bovendien worden ze allemaal off-label gebruikt, beperken het risico op bijwerkingen en veiligheidsproblemen hun bruikbaarheid en neemt de werkzaamheid vaak af in de loop van de tijd. Ongeveer 15% van de patiënten lijdt aan chronische CH (CCH), waarbij (bijna) dagelijkse aanvallen langer dan * van het jaar aanhouden; 10% van hen is medisch onhandelbaar. Om de ziekteactiviteit onder controle te houden, is profylactische behandeling de huidige behandelingsstandaard voor CCH, ondanks aanzienlijke impact van de nadelen. Invasieve, dure behandelingen zoals hypothalamische diepe hersenen stimulatie, occipitale zenuwstimulatie en sphenopalatine ganglionstimulatie zijn laatste opties. Recent is een duur monoklonaal antilichaam gericht op CGRP goedgekeurd door de FDA voor episodische CH (ECH), maar bleek niet effectief te zijn bij CCH. Er is dus een aanzienlijke on vervulde behoefte aan effectieve behandelingen voor CH die beter worden verdragen, veilig en betaalbaar zijn. In deze studie gaan we de effectiviteit van intervalbehandeling met een psychedelicum bij CCH beoordelen. LSD wordt waarschijnlijk het best gekarakteriseerd als een gemengde 5-HT₂/5-HT₁-receptor partiële agonist en deelt enkele receptoreigenschappen met methysergide, een stof die in CH werd gebruikt tot het van de markt werd gehaald. Het werkingsmechanisme van LSD in CH is onbekend, maar wordt waarschijnlijk gemedieerd door zijn affiniteit voor serotoninereceptoren, vergelijkbaar met andere geaccepteerde behandelingen (ergotamine, triptanen). Formeel bewijs voor de werkzaamheid van LSD in CH ontbreekt momenteel. Er is indirect bewijs dat LSD potentieel kan hebben voor profylaxe van clusterhoofdpijn, gebaseerd op de ervaringen van patiënten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-520305-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: het evalueren van de werkzaamheid van LSD 25 µg elke 3 dagen gedurende 3 weken in cCH.

Aanvullende doelstellingen:

- Om de veiligheid van LSD 25µg om de 3 dagen gedurende 3 weken in cCH te evalueren.
- Om de blootstelling-responsrelatie van 25µg LSD in cCH te onderzoeken.
- Om het effect van behandeling met 25µg LSD op hypothalamische functionele connectiviteit bij patiënten met cCH te beoordelen, met behulp van functionele magnetische resonantie beeldvorming (rsMRI).
- Verkennen van kosteneffectiviteit van behandeling met LSD bij cCH.
- Evalueren van de werkzaamheid van LSD op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 1:1 parallele groep, 12 weken durende studie waarin orale LSD 25µg wordt vergeleken met placebo

Baseline-fase: screening, 4 weken durende baseline-hoofdpijnobservatie

Behandelingsfase: 3 weken dubbelblinde 1:1 behandelingsfase (LSD 25µg vs. placebo); pre- en post-behandeling functionele MR-beeldvorming van de hersenen

Follow-upfase: 5 weken veiligheid na de behandeling en langdurige follow-up van de werkzaamheid

Onderzoeksproduct en/of interventie

1 ml LSD base 25 microgram (opgelost in ethanol 96%) oraal eenmaal per 3 dagen gedurende 18 dagen (7 doses) versus placebo (ethanol 96%)

Inschatting van belasting en risico

Aantal fysieke bezoeken: 4

Aantal telefonische bezoeken: 5

Onderzoeksinstrumenten:

E-Diary: dagelijks gedurende de gehele studie

Vragenlijsten: Aangepaste Credibility/Expectancy Questionnaire (eenmaal);

Patient Global Impression of Change (PGIC) (tweemaal); EQ-5D-5L (driemaal),

aangepaste Cluster Headache Quality of Life Questionnaire (CHQ) (driemaal);

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (driemaal); iMCQ (eenmaal); iPCQ

(eenmaal); Efficacy of Treatment Masking (tweemaal).

MRI (tweemaal)

Lichamelijk onderzoek: twee

Laboratoriumafnames: 5 monsters, en één urinemonster

ECG: twee

Risico van onderzoeksbehandeling: De minimaal herkenbare dosis LSD bij mensen is ongeveer 25 µg p.o. en de bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Bij deze dosis kan een positief stemmingseffect en met name slechts een zeer geringe en niet-significante ego-opheffing, zonder angst, worden verwacht. Als lid van de superfamilie van de moederkorenalkaloïden moet de ontwikkeling van retroperitoneale fibrose in de gaten worden gehouden, evenals disfunctie van de linker hartklep, hoewel dit niet is gepubliceerd.

Vertaald met www.DeepL.com/Translator (gratis versie)

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannen vrouwen in de leeftijd van 18-70 jaar met chronische clusterhoofdpijn volgens ICHD-3 criteria
- Bij screening: stabiele aanvalsfrequentie in de 4 voorafgaande weken, gemiddeld ten minste 8 aanvallen per week, in elke week $\pm$ 40% rondom het gemiddelde
- Bij randomisatie: gemiddeld 8 aanvallen per week en niet aanvalsvrij

gedurende meer dan 2 opeenvolgende dagen tijdens de baseline periode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van uitgesloten medicatie: lithium; andere preventieve middelen indien de dosis niet stabiel is in de afgelopen maand; steroïden of GON block in de afgelopen 2 maanden; sfenopalatinumblokkade, occipitale neurostimulatie (stimulatie aan) of botulinetoxine in de voorafgaande 3 maanden en gedurende de dubbel-blinde fase
- Gebruik van LSD, psilocybine, ketamine of cannabis in de 3 maanden voorafgaand aan screening en gedurende de studie
- Voorgeschiedenis (hele leven) en/of familie anamnese (1e graads verwanten) van psychotische of bipolaire stoornis, zelfmoordpoging of -intentie
- Score van 6 of hoger op de PQ-16 ervaringenlijst
- Actueel misbruik van alcohol of drugs
- Voorgeschiedenis van hartklepafwijkingen
- Voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor cognitieve stoornissen bij screening
- Positieve urine drug screen bij screening
- Vrouwen: zwangerschap, lactatie, geen acceptabele anticonceptie
-

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2023

Aantal proefpersonen: 52
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Geen
Generieke naam: D-lysergzuur diethylamide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2024-520305-39-00
EudraCT	EUCTR2022-003272-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05477459

Register

CCMO

ID

NL82754.091.22