

# HET EFFECT VAN PSILOCYBINE OP PIJN BIJ FIBROMYALGIE-PATIËNTEN: EEN MULTICENTER ONDERZOEK

Gepubliceerd: 22-12-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516890-63-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het primaire doel is om de effecten van lage doses psilocybine op de beoordeling van pijnlijkheid bij FM-...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55974

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

HET EFFECT VAN PSILOCYBINE OP PIJN BIJ FIBROMYALGIE

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Fibromyalgie

### Aandoening

Fibromyalgia

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fibromyalgie, pijn, psilocybine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomsten zijn subjectieve en objectieve metingen van pijnuithoudingsvermogen en pijndrempel (d.w.z. drukpijndrempeltest met koude druk, druktest, BPI)

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire metingen zullen nagaan wat de effecten van placebo en psilocybine zijn op stemming, cognitie en psychedelische ervaring. De gebruikte testen zullen de volgende zijn:

Visual Analogue Scale (VAS), Profile of Mood States (POMS), Clinical Administered Dissociative States Scale (CADSS), Brief Symptoms Inventory (BSI), Altered States of Consciousness (5D-ASC), Ego Dissolution Inventory (EDI), Bloeddruk (BP), Hartslag (HR), Multifaceted Empathy Test (MET), Alternate Use Test (AUT), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Psychomotorische Vigilantie Taak (PVT), Brief Pain Inventory (BPI).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Serotonerge psychedelica zijn stoffen waarvan het voornaamste

werkingsmechanisme de activering van de serotonine 5-HT<sub>2A</sub> receptor is [1-5]. Ze worden als veilig beschouwd wanneer ze in een goed gecontroleerde omgeving worden toegediend [6,7] en worden gebruikt voor recreatieve en spirituele doeleinden omwille van hun effecten op het bewustzijn [8]. Recente klinische studies suggereren klinische effectiviteit bij de behandeling van een reeks aandoeningen zoals behandelingsresistente depressie [9,10], angst en depressie in aan-het-einde-van-het-leven situaties [11,12], tabaksverslaving [13,14], alcoholverslaving [15].

De vroegste poging om deze middelen te testen voor de behandeling van pijn dateert uit de jaren '60 en betrof patiënten met neuropathische, ischemische of kanker gerelateerde pijn [16]. In een prospectief niet-gerandomiseerd onderzoek vergeleken de onderzoekers de effectiviteit van 0.1 mg LSD met dihydromorfine HCl, 2 mg, en meperidine HCl, 100 mg. De resultaten toonden een grotere pijnstillende werking van LSD in vergelijking met de andere drugs. Een andere studie met 128 terminale patiënten, behandeld met dezelfde dosis, resulteerde in onmiddellijke en aanhoudende (3 weken) pijnvermindering [17]. In een pre-post klinische studie zonder controlegroep met 60 kankerpatiënten, constateerden Grof e.a. [18] dat LSD-geassisteerde psychotherapie leidde tot verbeteringen in pijnbeoordelingen. Fanciullacci e.a. [19] onderzochten de effecten van een sub-hallucinogene dosis LSD (25 µg) in 7 patiënten die leden aan fantoompijn in de ledematen, en rapporteerden verbeteringen bij 5 van hen. De patiënten ervoeren zeldzame, voorbijgaande en milde psychische reacties.

Net als in andere toepassingsgebieden werden dit soort studies om politieke redenen stopgezet als gevolg van de Controlled Substances Act van de Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act en het is pas in het laatste decennium dat we getuige zijn van een heropleving van de belangstelling voor psychedelisch onderzoek [20].

Een retrospectief onderzoek waarbij 53 personen werden gerekruteerd die voldeden aan de International Classification of Headache Disorders-2 criteria voor clusterhoofdpijn en die meldden psilocybine of LSD te hebben gebruikt als zelfmedicatie, leverde voorlopig bewijs over het potentieel van dergelijke middelen [21]. Meer specifiek rapporteerden deelnemers dat een enkele niet-hallucinogene dosis LSD of drie niet-hallucinogene doses psilocybine vaak voldoende waren om aanvallen af te breken, episodes te beëindigen en de duur van remissieperiodes te verlengen. Analoge resultaten werden verkregen via de Clusterbuster.org survey [22], een groter cross-sectioneel retrospectief onderzoek gericht op het karakteriseren van de effecten van conventionele en complementaire therapieën voor clusterhoofdpijn. Het onderzoek omvatte gegevens van 496 respondenten en de resultaten gaven aan dat psilocybine en LSD even effectief of effectiever waren dan conventionele behandelingen. Meer specifiek meldden de deelnemers - die werden gerekruteerd via clusterhoofdpijn websites en hoofdpijnklinieken - dat de serotonerge middelen de clusterperiodes verkortten, aanvallen afbraken en chronische clusterhoofdpijn in remissie brachten. Interessant is dat zelfs infrequente sub-hallucinogene doses psilocybine als werkzaam werden beschreven. Opnieuw werden soortgelijke resultaten gevonden in een onderzoek met kleinere steekproeven [23]. Een recent gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, binnen-subject onderzoek

met gezonde vrijwilligers toonde onmiddellijke (1,5 uur na toediening) en stabiele (5 uur na toediening) verbeteringen in pijntolerantie en beoordelingen van onaangenaamheid na de toediening van 20µg LSD [24]. De effectgroottes waren middelgroot tot groot en vergelijkbaar met die verkregen na toediening van oxycodon [25] of morfine [26]. Eerder onderzoek [27] suggereert dat deze analgetische effecten langer kunnen duren dan het tijdsvenster van 5 uur dat in de studie in aanmerking werd genomen. Patiënten rapporteerden kleine toenames in angst, somatisatie, amnesie, depersonalisatie, derealisatie en dissociatie. Rekening houdend met recente studies die aantonen dat 26µg LSD tarraat de cognitieve functie, de stemming, de perceptie en de staat van bewustzijn niet of licht beïnvloedt [28,29], suggereren de auteurs dat dergelijke effecten het dagelijks functioneren niet zouden belemmeren.

Fibromyalgie (FM) is een syndroom dat gekenmerkt wordt door wijdverspreide pijn, vermoeidheid, slaapstoornissen en cognitieve stoornissen die een aanzienlijke belasting vormen voor de levenskwaliteit van de patiënten [30,31], samen met hoge directe en indirecte kosten [32-34]. Comorbide depressie komt vaak voor [35,36] evenals hoge angst [37]. Met een prevalentie tussen 0,2% en 6,6% [38] in de algemene bevolking, is het de tweede meest voorkomende reumatologische aandoening [39] en de diagnostische criteria zijn veranderd in de afgelopen jaren. De huidige richtlijnen vereisen dat aan 3 voorwaarden wordt voldaan [40]: a) Wijdverspreide Pijn Index  $\geq 7$  en Symptoom Severiteit Score  $\geq 5$  of Wijdverspreide Pijn Index tussen 3-6 en Symptoom Severiteit Score  $\geq 9$ ; b) De symptomen zijn al minstens 3 maanden op een vergelijkbaar niveau aanwezig; c) De patiënt heeft geen aandoening die de pijn anders voldoende zou verklaren. Hoewel multifocale pijn wordt beschouwd als de primaire manifestatie van de aandoening, hebben de andere klinische kenmerken geleid tot de opname in een groep van diagnoses die centrale gevoeligheid syndromen worden genoemd, waaronder prikkelbare darm syndroom, chronisch vermoeidheidssyndroom en temporomandibulaire gewrichtsdysfunctie [41]. Meer specifiek, de huidige consensus is dat FM het gevolg is van een verhoogde zintuiglijke en pijnlijke verwerking, zoals blijkt uit de lagere drempels voor pijn, warmte, kou, elektrische en auditieve stimuli [39]. De belangrijkste oorzaken van FM worden gezocht in disfuncties van zowel dalende als stijgende neurale paden, resulterend in verminderde pijnremmende functies en vergemakkelijkte pijnsignalering [42,43]. Onder andere factoren die verantwoordelijk zijn voor de pathogenese van FM, wijzen aanwijzingen op mechanismen die verband houden met perifere neuro-inflammatie [44] die kan worden uitgelokt door trauma en/of psychologische stress, oxidatieve stress [45], slechte slaapkwaliteit [46] en vitamine tekort [47-50]. Recent bewijs benadrukt de rol van factoren zoals veerkracht [51], psychologisch trauma [52], auto-immuun reacties [53], darm microbiom [54], neuromusculaire efficiëntie [55,56] en neuro-endocriene ontregeling [57].

Tweelingstudies suggereren dat de helft van het risico om de aandoening te ontwikkelen te wijten is aan genetische factoren [58]. Meer specifiek gaat het om genen die verantwoordelijk zijn voor de serotonine receptor 2A regio van chromosoom 13, de serotonine transporter gen regulerende regio, en de HLA regio van chromosoom 6 [59] samen met polymorfismen van catecholamine

methyltransferase (COMT), dopamine-D-3 receptor en adrenerge receptor genen [60].

Er zijn meerdere behandelingen voor FM voorgesteld, waaronder lichaamsbeweging [61], elektrotherapie [62], farmacologische therapieën [63], cognitieve gedragstherapie [64], mindfulness [65,66] en op mindfulness gebaseerde stressreductie [67], op gehechtheid gebaseerde compassie therapie [68] en acupunctuur [69]. Ondanks de verscheidenheid aan opties, laat een recente meta-analyse zien dat slechts enkele van deze therapieën geassocieerd zijn met kleine verbeteringen in pijnwaardering en levenskwaliteit (QOL) en concludeert dat bewijs voor de meeste van deze therapieën nog ontbreekt [70].

Gezien de huidige behoefte aan effectieve behandelingen voor FM en het analgetische potentieel dat lage, niet-hallucinogene doseringen van serotonerge psychedelica hebben laten zien in sur

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516890-63-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Het primaire doel is om de effecten van lage doses psilocybine op de beoordeling van pijnlijkheid bij FM-patiënten te beoordelen en hun associatie met BDNF levels.

Secundaire doelstelling(en): Het secundaire doel is om de invloed van lage psilocybine doses op stemming, cognitie, persoonlijkheid, functioneren van het autobiografische geheugen en psychedelische ervaring te beoordelen. We zullen ook testen of hypnotische suggesties de potentiële effecten van psilocybine of pijnperceptie en tolerantie kunnen modereren. Tot slot zullen we testen of de plasmawaarden van ontstekingsbiomarkers (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 en TNF- $\alpha$ , C-reactief proteïne (CRP)) zullen dalen in reactie op toediening van psilocybine.

## **Onderzoeksopzet**

De studie zal een dubbelblind, placebo gecontroleerd, design gebruiken. Vijfendertig FM patiënten zullen placebo en 2 verschillende doses psilocybine (5, en 10 mg) krijgen in een gerandomiseerd design. Effecten op pijnperceptie, stemming en cognitieve prestaties zullen herhaaldelijk worden gemeten gedurende de hele studiedag. Gegevens zullen worden verzameld in twee samenwerkende centra: 1) de afdeling Neuropsychologie en Psychofarmacologie, FPN (Maastricht) en de afdeling Anesthesiologie, LUMC (Leiden).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

35 FM patiënten zullen een placebo en orale doses van 5 mg of 10 mg psilocybine toegediend krijgen in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd design. Alle deelnemers zullen een korte hypnotische inductie ontvangen gericht op het produceren van

analgesie voor de toediening van de tweede administratie van CPT.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voorafgaand aan de deelname zullen de proefpersonen de toestemmingsverklaring moeten ondertekenen, waarna hen zal worden gevraagd een geneesmiddelen- en medische vragenlijst in te vullen. Proefpersonen die in aanmerking komen, worden uitgenodigd voor een lichamelijk onderzoek (inclusief medisch onderzoek, medische geschiedenis anamnese, ECG). Routine laboratorium bloedtesten (0ml) worden uitgevoerd tijdens het screening onderzoek, inclusief creatinine, ASAT, ALAT, hemoglobine, hematocriet, aantal witte bloedcellen, aantal rode bloedcellen, en aantal bloedplaatjes. Urine tests voor urine drug screening en zwangerschapstests bij vrouwen zullen worden uitgevoerd. Het rekruteringsproces zal onder supervisie staan van Prof. Albert Dahan MD die klinische ervaring heeft in diagnosticeren en behandelen van FM patiënten. Wanneer er geen medische bezwaren zijn voor deelname, zullen de proefpersonen worden opgenomen in het onderzoek en worden uitgenodigd voor een trainingssessie tijdens welke zij vertrouwd zullen worden gemaakt met de studie procedures, vragenlijsten en getraind zullen worden op de cognitieve taken. In het geval van incidentele medisch relevante bevindingen, zal de study arts de deelnemer contacteren en volgende stappen bespreken. Alle deelnemers worden dan geadviseerd om contact op te nemen met hun huisarts. De huisarts van de FM patiënten zal direct geïnformeerd worden over de deelname door de onderzoekers. Deelnemers zullen ook geïnformeerd en bekend gemaakt worden met de studie procedures, gebruikte vragenlijsten zullen uitgelegd worden en ze zullen getraind worden op cognitieve taken.

Elk van de 3 testsessies duurt 7 uur. De proefpersonen arriveren om 9 uur op de testlocatie. Proefpersonen worden verzocht thuis een licht ontbijt te nemen (geen cafeïne). Zwangerschaps-, drugs- en alcoholcontroles worden eerst uitgevoerd met een urine zwangerschaps- en drugstest en een blaastest. In geval van een positieve zwangerschapstest of cannabis-, cocaïne-, alcohol-, opiaat-, benzodiazepine-, methamfetamine- of amfetaminetest worden de proefpersonen naar huis gestuurd om op een later tijdstip naar het laboratorium terug te keren. Indien de tests negatief zijn, zal een intraveneuze katheter worden ingebracht in een onderhuidse ader van de onderarm en zullen eerste (baseline) metingen worden verkregen. Psilocybine of placebo zal om 10 uur 's ochtends worden toegediend. Uitkomstmaten zullen herhaaldelijk worden beoordeeld tijdens de studiesessie.

Voor farmacokinetische analyses zullen veneuze bloedmonsters (8x5 ml, Lithium Heparine, per studiedag) worden afgenomen bij de uitgangswaarde en op regelmatige tijdstippen na de behandeling om de psilocine plasmaconcentratie te bepalen (zie tabel 1). IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 en TNF- $\alpha$  plasmaconcentraties zullen worden bepaald met behulp van op korrels gebaseerde multiplexingtechnologie met een XMAG-Luminex assay (Bio-Rad, Hercules, Californië, VS) (Bio-Plex Pro Human Cytokine Kit Panel). Bloedmonsters voor

plasmaconcentratie en analyse van ontstekingsbiomarkers worden gecentrifugeerd en plasma wordt ingevroren bij -20°C tot analyses voor farmacokinetische beoordelingen. Er worden volbloedmonsters genomen voor het meten van de brain-derived neurotrophic factor (BDNF; 4x 5 ml EDTA-bloed per studiedag) en de analyse van microRNA-expressieniveaus in extracellulaire hersenblaasjes (BDEV's; 3x 5 ml EDTA-bloed per studiedag). BDNF- en microRNA-expressieniveaus in BDEV's zullen 4 keer per studiedag worden gemeten (zie Tabel 1). EDTA-plasmamonsters worden gecentrifugeerd en bewaard bij -80°C tot de biochemische analyses worden uitgevoerd. Voor de volledige studie zullen we 225 ml bloed verzamelen, wat ongeveer een halve bloeddonatie is. Deze monsters worden tijdens het onderzoek in verschillende batches naar het analyselab gestuurd.

De proefpersonen zullen tot 6 uur na de toediening van het middel onder medisch toezicht staan en indien nodig onder aanvullend toezicht totdat de bewustzijnsveranderingen volledig zijn verdwenen (<10% van de maximale effecten op de VAS). Tussen elke studiedag zal een uitwasfase van ten minste 5 dagen liggen. Het risico op blijvende psychologische en lichamelijke schade wordt gering geacht. De belangrijkste acute bijwerkingen van een hoge dosis psilocybine zijn angst- en paniekaanvallen, en met betrekking tot somatische effecten een verhoogde hartslag.

Het risico van blijvende fysieke en psychologische schade wordt gering geacht [87, 91-96]. Met betrekking tot subjectieve stress na psilocybine, kan het ervaren van een veranderde bewustzijnsstaat voorbijgaande angst en een aantal draaglijke bijwerkingen veroorzaken [86]. FM patiënten kunnen verminderingen in pijnbeoordeling ervaren. Het ervaren van veranderde bewustzijnsstaten onder psilocybine kan blijvende positieve effecten hebben [103] zoals verminderde depressie [105] en angst [106]; verbeterde openheid, sociale relaties, altruïsme [107,108], humeur [8,88,109,110], mindfulness [111], en kwaliteit van leven [8,112,113]. Verder, gebaseerd op andere studies met psilocybine, zullen deelnemers vooral plezierige en positieve veranderingen in bewustzijn ervaren [103]. Deelnemers mogen ook deelnemen omdat ze een interesse hebben in deze specifieke ervaring die verwacht wordt van persoonlijke waarde te zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40 Universiteitssingel 40  
Maastricht 6229 ER Maastricht  
AF

# Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 40 Universiteitssingel 40  
Maastricht 6229 ER Maastricht  
AF

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd tussen 18 en 65 jaar
  - Normaal gewicht, body mass index (gewicht/lengte<sup>2</sup>) tussen 18 en 30 kg/m<sup>2</sup>
  - Voldoen aan de criteria van het American College of Rheumatology voor de diagnose FM
  - Een minimale NRS pijnscore van 5 op 10
  - Beheersing van de Nederlandse of Engelse taal
  - Schriftelijke geïnformeerde toestemming
  - Inzicht in de procedures en de risico's verbonden aan het onderzoek
  - Geen regelmatig gebruik van psychotrope medicatie zoals opiaten, antidepressiva, spierverslappers, antiepileptica, slaapmiddelen, benzodiazepines .ten minste 5 dagen voor de eerste testdag..
- Niet-farmacologische behandelingen zijn toegestaan samen met 1 rescue therapie zoals acetaminophen  $\leq 4.000$  mg/dag, ibuprofen  $\leq 1.200$  mg/dag, naproxen  $\leq 660$  mg/dag, of ketoprofen  $\leq 75$  mg/dag. Gebruik van paracetamol (PCM) en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDS) is toegestaan.
- Bereidheid om af te zien van het gebruik van psychoactieve stoffen tijdens de studie.
  - Bereidheid om alleen alcoholvrije vloeistoffen te drinken en geen koffie, zwarte of groene thee, of energiedrankjes na middernacht van de avond voor de studiesessie, evenals tijdens de studiedagen

- Bereidheid om binnen 24 uur na toediening van de stof geen verkeersvoertuig te besturen of machines te bedienen

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Fibromyalgie patiënten:

Aanwezigheid van een andere pijnlijke aandoening zoals ontstekingsreumatische aandoeningen, migraine of hoofdpijn en van andere chronische of acute medische aandoeningen

Aanwezigheid van enige andere psychiatrische aandoening zoals primaire depressieve stoornis, angststoornissen of stoornissen in gebruik van middelen.

Een voorgeschiedenis hebben van psychotische of bipolaire stoornissen

Eerdere ervaring met ernstige bijwerkingen van psychedelische drugs (angst- of paniekaanvallen)

Roken van tabak (>20 sigaretten per dag)

Overmatig drinken (>20 alcoholische consumpties per week)

Psychotische stoornis bij eerstegraads familieleden

Zwangerschap of borstvoeding

Hypertensie (diastolisch > 90 mmHg; systolisch > 140 mmHg)

Voorgeschiedenis van hartfunctiestoornissen (aritmie, ischemische hartziekte...)

Voor vrouwen: geen gebruik van een betrouwbaar anticonceptiemiddel

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                 |                        |
|-----------------|------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                      |
| Type:           | Interventie onderzoek  |
| Blindering:     | Dubbelblind            |
| Controle:       | Geen controle groep    |
| Doel:           | Behandeling / therapie |

### **Deelname**

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-08-2022               |

Aantal proefpersonen: 35  
Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-12-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 14-05-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-10-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-12-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-01-2024  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-04-2024  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-06-2024

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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2024-516890-63-00  |
| EudraCT  | EUCTR2021-002909-10-NL |
| CCMO     | NL78008.068.21         |