

Effectiviteit en veiligheid van delta-9-tetrahydrocannabinol *9-THC bij gedragsstoornissen bij dementie

Gepubliceerd: 13-03-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van het effect van Namisol® in de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met dementie. De secundaire onderzoeksdoeleinden zijn: - evalueren van het effect van Namisol® op secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

*9-THC bij dementie

Aandoening

- Overige aandoening
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Dementie, ziekte van Alzheimer

Aandoening

probleemgedrag

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: EFRO subsidie + Provincie Gelderland&Overijssel subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cannabis, Dementie, Neuropsychiatrische symptomen, Pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: Neuropsychiatric Inventory (NPI):

De NPI is geselecteerd als de primaire uitkomstmaat binnen deze studie, omdat

dit een standaard instrument is voor het meten van gedragsproblemen bij

dementie in de meeste klinische onderzoeken, maar ook in de klinische

praktijk. De NPI wordt afgenomen middels een interview met de mantelzorger en

evalueert 12 gedragsdomeinen (waaronder agitatie/agressie en motorische

onrust). De frequentie en ernst van de gedragingen wordt gescoord door de

mantelzorger. De som van de frequentie maal de ernst van alle domeinen is de

totaalscore, welke varieert van 0 tot 144. Een afname van 4 punten ten opzichte

van de baseline score wordt gezien als minimaal klinisch relevante verandering.

Het instrument heeft een hoge validiteit, goede betrouwbaarheid en interne

consistentie en is gevoelig voor behandel-effecten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

1. Gedrag

- Cohen Mansfield Agitation Inventory: een gevalideerd instrument die specifiek ontwikkeld is voor het meten van agitatie en agressie bij patiënten met

dementie.

2. Pijn:

- Verbal Rating Scale (VRS): een zelfbeoordelingsschaal voor het meten van pijnintensiteit. Het is een 6 punts schaal die bestaat uit een lijst met zinnen die een omschrijving geven van pijnintensiteit van toenemende ernst. De proefpersoon selecteert de zin die zijn of haar pijnintensiteit, op dat moment, het beste omschrijft.
- Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate Dutch version (PACSLAC-D): observatielijst voor pijngedrag bij patiënten met ernstige cognitieve stoornissen

3. Overige uitkomstmaten

- Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale (QoL-AD): een 13-item schaal welke gebruikt maakt van 4-punts Likert schalen per item. Deze wordt ingevuld door de mantelzorger en is ontwikkeld voor het meten van kwaliteit van leven bij patiënten met milde tot matige dementie.
- Barthel Index: een 10 item schaal voor het meten van het niveau van functioneren in het dagelijks leven. Deze schaal is gemakkelijk af te nemen.
- Caregiver Clinical Global Impression of Change (CCGIC): een 7 punts Likert schaal voor het meten van globale klinische verandering ten opzichte van baseline, zoals beoordeeld door de mantelzorger.
- Paired Associates Learning test (PAL WMS-R): een verbale cognitieve test voor het meten van episodisch geheugen.

4. Veiligheid

Onder meer: vitale functies, lichamelijk onderzoek, ECG oriënterend
bloedonderzoek, adverse event checklist.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prevalentie van de ziekte van Alzheimer wordt geschat op ruim 35 miljoen wereldwijd en zal toenemen tot 42 miljoen in 2020. Met deze toename zal er ook een substantiële toename zijn van probleemgedrag bij deze groep, zoals agitatie, agressie of onrust. Deze symptomen worden ookwel neuropsychiatrische symptomen (NPS) genoemd. NPS leiden tot verminderd cognitief functioneren, verminderde kwaliteit van leven en hoge mantelzorgbelasting. NPS worden vaak behandeld met antipsychotica (APs). De effectiviteit van APs is echter beperkt, terwijl deze medicamenten wel belangrijke bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals extrapiramidale symptomen, een verhoogd risico op beroerte en zelfs mortaliteit.

Persisterende pijnklachten kunnen een oorzaak zijn van probleemgedrag. Vanwege verminderde cognitieve en communicatieve vaardigheden kunnen pijnklachten niet adequaat worden geuit, wat kan leiden tot probleemgedrag. Veranderingen in onder andere farmacokinetiek, pijnperceptie, communicatie en comedatie vragen om adequate en veilige medicamenteuze behandeling in deze oude en kwetsbare patiëntengroep.

Er is enig bewijs dat THC een positief effect heeft op NPS. Helaas zijn er slechts enkele studies hiernaar verricht bij dementie patiënten. Van de cannabinoïd agonist dronabinol (welke THC bevat) werd als eerste aangetoond dat het agitatie bij dementie vermindert en de eetlust stimuleert. Daarnaast hebben verschillende klinische studies aangetoond dat cannabinoïden effectief zijn in de behandeling van neuropathische pijn en spasmen bij patiënten met Multiple Sclerosis. Het pijnstillend effect bij andere patiëntengroepen is daarentegen controversieel. Ons is, tot op heden, geen studie bekend, die het effect van cannabinoïden op pijn bij dementie patiënten onderzocht heeft.

De hoge prevalentie van probleemgedrag bij patiënten met dementie, met een duidelijke interactie met pijn, het gebrek aan geschikte medicamenteuze behandeling en de eerste positieve resultaten van eerdere klinische onderzoeken met THC zijn de fundering voor de huidige studie. Dit is een fase II onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van Namisol® (een tablet met THC) ingedragstoornissen bij patiënten met milde tot ernstige dementie. Daarnaast zullen wij bij een subgroep van proefpersonen met persisterende

pijnklachten het effect op pijnintensiteit evalueren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van het effect van Namisol® in de behandeling van probleemgedrag bij patiënten met dementie.

De secundaire onderzoeksdoeleinden zijn:

- evalueren van het effect van Namisol® op secundaire uitkomstmaten, zoals kwaliteit van leven en functioneren.
- evalueren van de veiligheid van Namisol® in deze onderzoeksgroep, welke gemeten wordt middels lichamelijk onderzoek, cognitieve testen en monitoren van bijwerkingen.
- evalueren van het effect van Namisol® op pijnintensiteit bij een subgroep met persisterende pijnklachten.

Wij verwachten dat Namisol® zal leiden tot een grotere afname van probleemgedrag dan placebo, gemeten met de NPI, met name in de domeinen agitatie/agressie en motorische onrust. Primair door de psychoactieve effecten van Namisol® en secundair door een reductie van de pijnsensatie. Wij verwachten dat een reductie van NPS een positief effect heeft op de kwaliteit van leven en zal leiden tot een beter functioneren in het dagelijks leven.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbel blind, placebo-gecontroleerde, parallel-groep, multicentrum studie.

Patiënten die aan de inclusiecriteria lijken te voldoen worden over de studie geïnformeerd. Na het tekenen van informed consent door de proefpersoon en/of mantelzorger zal een screening plaatsvinden. Proefpersonen die voldoen aan de in- en exclusiecriteria worden gevraagd de eigen analgetische medicatie af te bouwen onder begeleiding van een onderzoeksarts (alleen indien van toepassing). Iedere proefpersoon krijgt een behandeling met paracetamol 1000 mg driemaal daags, ongeacht of pijnklachten bestaan. Hierna wordt de proefpersoon gerandomiseerd naar een interventiegroep (Namisol® 1.5 mg + Paracetamol 1000 mg driemaal daags of placebo + paracetamol 1000 mg driemaal daags) voor een dubbelblinde interventieperiode van drie weken. Na twee weken zullen de NPI en CCGIC middels een telefonisch interview met de mantelzorger, worden afgenomen. Proefpersonen bezoeken de kliniek tweemaal (op baseline en na drie weken behandeling (bezoek 2)) voor het meten van de uitkomstparameters. Om therapietrouw en veiligheid te waarborgen, vinden er gedurende de interventieperiode 3 telefoongesprekken plaats met de onderzoeker en proefpersoon. Indien van toepassing zal na de interventieperiode de eigen pijnstillende medicatie weer herstart worden. Na een follow up fase van 2 weken, wordt telefonische contact opgenomen met de proefpersoon en wordt

gevraagd naar klachten/bijwerkingen en pijnintensiteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1e interventie-arm: delta-9-THC (Namisol®), driemaal daags 1.5 mg + paracetamol 1000 mg driemaal daags voor een periode van 3 weken. 2e interventie-arm: placebo (tablet), driemaal daags + paracetamol 1000 mg driemaal daags voor een periode van 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Doordat THC reeds ruim gebruikt wordt als, onder andere geregistreerde pijnstiller bij MS, en internationaal in onderzoeksverband als geneesmiddel bij dementie, wordt in het huidige onderzoek bij deze patiëntengroep een therapeutisch effect beoogd. De huidige kennis omtrent de stof maakt dat gesteld kan worden dat de risico's beperkt zijn. Bovendien wordt in de huidige studie gebruik gemaakt van aanzienlijk lagere doseringen dan in overige studies met THC.

Mogelijke bijwerkingen (zoals beschreven in de Investigator Brochure) zijn:

- duizeligheid
- sufheid
- tachycardie
- euforie
- bloeddrukveranderingen (niet gespecificeerd)

Opgemerkt moet worden dat ouderen waarschijnlijk gevoeliger zijn voor de psychoactieve effecten en de effecten op de bloeddruk.

De belasting voor de proefpersoon en diens naaste bestaat met name uit enkele bezoeken aan de polikliniek. Hierbij worden met name vragenlijsten afgenomen. In de thuissituatie zal de proefpersoon dagelijkse de medicatie-inname, bijwerkingen en eventueel pijnintensiteit moeten rapporteren in een dagboekje, waarbij de mantelzorger wordt gevraagd te assisteren. Deze belasting wordt proportioneel geacht tov het probleem waarvoor dit onderzoek wordt ingesteld. Immers de belasting van gedragsproblemen bij dementie kunnen zeer groot zijn, en geeft zowel de mantelzorger / naasten als de patient een hoge lijdensdruk.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Philips van Leijdenlaan 15
Nijmegen 6525 EX

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Philips van Leijdenlaan 15
Nijmegen 6525 EX
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)

- Mogelijk of waarschijnlijke dementie, type Alzheimer, vasculair of gemengd, volgens de NINCDS-ADRDA/NINCDS-AIREN criteria of gebaseerd op een beslissing van een expert panel.
- CDR score 1 tot 3.
- Klinisch relevante gedragsproblemen die minstens 1 maand voor screening aanwezig zijn, met een score op de NPI van ≥ 10 , inclusief aanwezigheid van het domein agitatie/agressie of motorisch onrust.
- Indien van toepassing: de proefpersoon gaat akkoord met het afbouwen van de eigen pijnstillende medicatie voor de duur van het onderzoek.
- er is een (in)formele mantelzorger, die minstens tweemaal per week contact heeft met de proefpersoon
- informed consent door de proefpersoon en mantelzorger.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- dementie van een ander type dan AD, VaD of AD/VaD
- Ernstige psychiatrische stoornis
- Voorgeschiedenis, of huidig drugsmisbruik
- Huidig alcoholmisbruik
- Klinisch of biochemische aanwijzingen voor leverfunctiestoornissen of een bekende allergie voor paracetamol.
- frequent vallen door orthostatische hypotensie.
- Gebruik van tricyclische antidepressiva, carbamazepine of fluoxetine.
- Veranderingen in dosering antipsychotica, benzodiazepinen of cholinesteraseremmers binnen 2 weken voor interventie.

Onderzoekopzet

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:	28-11-2012
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Namisol
Generieke naam:	delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Amendement
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
EudraCT	EUCTR2011-005289-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01608217
CCMO	NL38617.091.12