

# Cananabidiol als toevoeging bij exposure therapie voor patiënten die onvoldoende baat hadden bij eerdere behandeling.

Gepubliceerd: 08-09-2015 Laatst bijgewerkt: 14-04-2024

Het doel van dit project is om cannabidiol te testen als een nieuw medicijn om het cannabinoïde systeem te beïnvloeden om zodoende de symptomen van angststoornissen af te laten nemen. De onderzoeksvraag is of cannabidiol, als een augmentatie...

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Angststoornissen en -symptomen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44760

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Cannabidiol-behandeling voor fobische angststoornissen

### Aandoening

- Angststoornissen en -symptomen

### Synoniemen aandoening

Fobische angststoornissen

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Utrecht

**Overige ondersteuning:** ZonMW

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cannabidiol, Cognitieve Gedragstherapie (CGT), exposure met respons preventie, fobische angststoornissen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire variabelen qua behandelingseffect op angstsymptomen worden gemeten bij de voormeting, na elke behandeling, bij de tussenmeting (in de week na de 4e behandeling) bij de nameting (in de week na de 8e behandeling) en 3 en 6 maanden na de nameting. Secundaire variabelen (effecten op andere symptoom-vragenlijsten, de fear conditioning experiment en de kostenanalyse) worden gemeten bij de voormeting, nameting en 3 en 6 maanden na de nameting. Hiernaast wordt 2 keer 10 ml bloed afgenomen voorafgaand aan de eerste en de achtste sessie om cannabidiol gerelateerde genetische polymorfismen en de cannabidiol bloedwaarde vast te stellen, en om epigenetische analyses uit te voeren.

### Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Fobische angststoornissen (bijvoorbeeld sociale fobie, paniekstoornissen met agorafobie) hebben een geschatte prevalentie van 19% (de Graaf et al. 2012), en zijn een van de meest veelvoorkomende stoornissen volgens de WHO (2003). De geschatte jaarlijkse gezondheidskosten in Amerika in verband met angststoornissen zijn \$42 miljard, en deze stoornissen maken de kwaliteit van leven en productiviteit dusdanig minder. Standaard behandelingen (exposure met preventie om te reageren (\*exposure with response prevention therapy\*; ERP),

en/of serotonine-heropnameremmers) zijn relatief succesvol, met verbetering tot wel 60% van de patiënten, maar alleen 30% tot 50% van deze angststoornis patiënten bereiken volledige remissie (Gloster et al. 2013). Daarom is er nog steeds veel ruimte voor verbetering, specifiek in de behandeling van behandeling-resistente patiënten. Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat het cannabinoïde systeem betrokken is bij de extinctie van angst, waarvan gedacht wordt dat het onderliggende voordelen kan hebben in combinatie met ERP bij angststoornissen (Hofmann 2008). Een recente studie van onze experimentele psychologie groep (Heitland et al 2012) ontdekte een genetische variant in het cannabinoïde systeem dat is geassocieerd met beperkte of geen spontane extinctie van de angstreactie in een grote groep gezonde proefpersonen. Deze bevindingen geven aanzet tot het idee dat: 1) het endocannabinoïde systeem een mogelijk nieuw doel kan zijn voor de ondersteuning van de extinctie van pathologische angst in het algemeen; 2) de individuen die een hoog genetisch risico hebben qua endocannabinoïde systeem, en daardoor een verminderde angst extinctie, met name zouden kunnen worden geholpen met de administratie van cannabidiol voorafgaand aan exposure behandelingen. Cannabidiol werkt door inhibitie van het FAAH enzym dat endogeen afgegeven cannabinoïde neurotransmitters afbreekt (Leweke et al. 2012), en daardoor de signaaloverdracht van endogene endocannabinoïde stimuleert. In tegenstelling tot tetra hydrocannabinol (THC), het psychoactieve bestanddeel in cannabis dat het \*high\* gevoel veroorzaakt, zorgt cannabidiol voor geen enkel voelbaar effect of andere substantiële bijwerkingen wat het redelijk veilig maakt om te gebruiken.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit project is om cannabidiol te testen als een nieuw medicijn om het cannabinoïde systeem te beïnvloeden om zodoende de symptomen van angststoornissen af te laten nemen. De onderzoeksvraag is of cannabidiol, als een augmentatie strategie bij exposure therapie in patiënten met fobische angststoornissen (paniekstoornissen met agorafobie en sociale fobie), het effect van de behandeling kan versnellen en/of vergroten. We willen daarbij specifiek patiënten onderzoeken die bij een eerdere standaard behandeling (met serotonerge antidepressiva en/of psychotherapie) niet genoeg verbeterd zijn door de behandeling, omdat deze groep heeft een nieuwe verbeterde behandeling het meeste nodig en zou daardoor het meeste voordeel kunnen halen uit deze behandeling met cannabidiol.

Een aanvullend doel van dit project is om bepalende factoren te zoeken die zorgen voor dit verbeterende effect van cannabidiol; in het bijzonder zijn we geïnteresseerd in het bestuderen welke combinatie van klinisch, gedrag en genetisch profiel van patiënten gerelateerd is aan het behandel-effect.

Preklinische studies hebben bevestigd dat farmacologische of genetische blokkade van de cannabinoïde receptor 1 (CB1 receptor) blokkeert de angst extinctie (Marsicano et al. 2002). Een van onze eerdere studies in gezonde proefpersonen vertaalde deze bevindingen door te laten zien dat een polymorfisme in de CB1 receptor invloed heeft op spontane extinctie van angst

(Heitland et al. 2012). Gebaseerd op de analogie met de preklinische bevindingen verwachten we dat de groep met het profiel geassocieerd met opvallend verminderde spontane angst extinctie relatief slechte endocannabinoïde signaaloverdracht. We zullen uitzoeken of augmentatie van de exposure therapie (wat gebaseerd is op extinctie leren) met cannabidiol de therapie uitkomst verbeterd, in het bijzonder voor deze groep patiënten.

## **Onderzoeksopzet**

Patiënten worden gerandomiseerd ingedeeld in de groepen die cannabidiol of placebo krijgen naast de exposure therapie. De studiemedicatie wordt oraal ingenomen, voorafgaand aan de 8 behandelingen. Na afloop van de onderzoeksfase zal de reguliere behandeling met ERP naar behoeven (in overleg tussen patiënt en behandelaar) voortgezet worden. Dit flexibele gebruik van exposure behandelingen vergroot de gevoeligheid om het (financiële) effect van de therapie augmentatie op te pikken. Directe response wordt gemeten bij de voormeting, na elke behandeling, tussenmeting en nameting plus na 3 en 6 maanden na de nameting. Uitkomsten worden gemeten met zowel stoornis specifieke maten als kwaliteit van leven. Voor de werving en inclusie van patiënten zal er samengewerkt worden met de angst polikliniek van GGZinGeest in Amsterdam, Academisch Angstcentrum Altrecht in Utrecht, en Universitair Centrum Psychiatrie in Groningen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten krijgen exposure therapie volgens behandelingprotocol. Één groep krijgt daarbij 300 mg cannabidiol voor de behandelingen en de andere groep een placebo.

## **Inschatting van belasting en risico**

Dit onderzoek kan een belangrijke contributie leveren aan de kennis over hoe en met welke soort behandeling fobische angststoornissen (in het bijzonder sociale fobie en paniekstoornis met agorafobie) het beste behandeld kunnen worden. Het wordt verwacht dat deze studie weinig risico's met zich meebrengt voor de patiënten. De enige belasting is dat patiënten gevraagd zal worden wat tijd te investeren voor extra metingen. Risico's voor bijwerkingen van cannabidiol zijn laag. Tot nu toe heeft geen enkel onderzoek bijwerkingen gerapporteerd met het gebruik van deze dosis of met welke dosis dan ook (Bergamaschi, 2011). Echter zullen mogelijke bijwerkingen grondig gecontroleerd worden.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Universiteit Utrecht

Martinus J. Langeveldgebouw Heidelberglaan 1  
Utrecht 3584 CS  
NL

## Wetenschappelijk

Universiteit Utrecht

Martinus J. Langeveldgebouw Heidelberglaan 1  
Utrecht 3584 CS  
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)

Patiënten zullen worden uitgenodigd om deel te nemen als zij voldoen aan de DSM IV criteria voor een gegeneraliseerde sociale fobie of aan die voor een paniekstoornis met agorafobie, en met als voorwaarde dat zij onvoldoende baat hadden bij eerdere behandeling. In dit onderzoek zullen we gebruik maken van de volgende definitie voor patiënten die in het verleden niet (voldoende) reageerden op een behandeling:

- a) in het afgelopen jaar al ergens behandeld voor dezelfde klachten (psycho- of farmacotherapie) en/of
- b) specifiek doorverwezen voor tweedelijns behandeling

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

Patiënten met comorbide ernstige psychiatrische stoornissen (ernstige depressie of een bipolaire stoornis, psychose, afhankelijkheid van alcohol of drugs), met een verstandelijke beperking ( $IQ < 80$ ), autisme ( $AQ > 32$ ), patiënten die de Nederlandse taal onvoldoende machtig zijn, en patiënten met epilepsie, hartproblemen of hersenschade (in de voorgeschiedenis), nier- en leverabnormal komen niet aanmerking voor deelname. Dat geldt ook voor patiënten met nieren leverproblemen, bepaalde allergieën, en patiënten met ernstige bijwerkingen door medicatie (bijv. huiduitslag). Veelvuldig gebruik van benzodiazepinen en/of het gebruik van antipsychotica, plus zwangerschap en het geven van borstvoeding zijn ook een exclusie criterium. Gebruik van antidepressiva is wel toegestaan als de dosering constant blijft gedurende de studie. Drugsgebruik is niet toegestaan vanaf 2 maanden voor de start van de therapie tot het eind van de studie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 15-02-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 72                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|        |              |
|--------|--------------|
| Soort: | Geneesmiddel |
|--------|--------------|

Merknaam: cannabidiol  
Generieke naam: cannabidiol

## Ethische beoordeling

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 08-09-2015                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 03-11-2015                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 06-01-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 26-08-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 31-05-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 04-10-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 17-01-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 23-03-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |

## 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  | EUCTR2014-004094-17-NL |
| CCMO     | NL50898.041.15         |