

Verkenkend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, 3-way cross-over onderzoek om de effecten van orale cannabidiol 160 en 1500 mg bij gezonde mannelijke proefpersonen op pijn en CNS te beoordelen met PainCart- en NeuroCart-testen.

Gepubliceerd: 18-08-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

- Effecten beoordelen van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol in vergelijking met placebo op een specifieke reeks pijnmodaliteiten
- Effecten beoordelen van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49760

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cannabidiol, PainCart & NeuroCart

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Evaluatie van PD effecten

Aandoening

Pain and CNS assessments

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research funded study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cannabidiol, NeuroCart, PainCart

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline op elk meetpunt tijdens elke onderzoeksperiode:

- Drukpijn: pijndetectiedrempel (PDT), pijntolerantiedrempel (PTT), gebied onder de curve (AUC), visuele analogoschaal (VAS) na de test
- Koude druk: PDT, PTT, gebied boven de curve (AAC), post-test VAS
- Elektrische trap en burst (pre-koude pressor): PDT, PTT, AUC, post-test VAS
- Geconditioneerde pijnmodulatie (CPM) respons (verandering van elektrische trap voor en na koude druk): PDT, PTT, AUC
- Von Frey: totale oppervlakte van secundaire algesie (mm²)
- Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) voor alle bovengenoemde pijntests, behalve von Frey-test en CPM
- Thermische pijn (normale huid, met capsaïcine gesensibiliseerde huid en aan UVB blootgestelde huid (de laatste alleen voor proefpersonen met MED lager dan 355 mJ / cm² bij screening): PDT, en post-test VAS (mm).

- SF-MPQ voor thermische pijn
- Laser Speckle Contrast Imaging (LSCI)
- o Dermale doorbloeding van met capsäicine behandelde en controle-arm (au)

Waarnemingen op elk meetpunt tijdens elke onderzoeksperiode:

- Saccadische oogbewegingen:
 - o saccadische reactietijd (seconde),
 - o saccadische pieksnelheid (graden / seconde), en
 - o saccadische onnauwkeurigheid (%);
- Soepelheid oogbewegingen:
 - o percentage van de tijd dat de ogen van de proefpersonen het doel soepel volgen (%);
- Adaptieve tracking:
 - o gemiddelde prestatie (%);
- Lichaamsuitzwaai:
 - o antero-posterieure slingering (mm);
- N-Back (werkgeheugen laden)
 - o Gemiddelde reactietijd voor zero-back, one-back en two-back (ms)
 - o (nr correct - nr onjuist) / totaal voor nul-terug / één-terug-twee-terug
- Pupilgrootte (pupil- en hoornvliesdiameter links / rechts oog)
 - o Pupil / irisverhouding links / rechts oog
- Visual Analog Scales (VAS) volgens Bond en Lader om te beoordelen:
 - o stemming (mm)
 - o alertheid (mm)

o kalmte (mm)

- Visuele analoge weegschalen (VAS) volgens Bowdle om te beoordelen:

o Bowdle Psychotomimetische effecten Scores (mm)

Tijdens elke studieperiode:

- Visuele verbale leertest (VVL) geheugentest

o Onmiddellijke recall-proef 3 (nummer correct)

o Vertraagd terugroepen (nummer correct)

o Vertraagde herkenning (nummer correct)

o Vertraagde herkenning (reactietijd correct) (msec)

- STROOP kleurwoord

o Stroopkaart 1, 2 en 3

- * Tijd om kaarten te voltooien (sec)

- * Aantal onjuiste antwoorden van kaarten

o Stroop-effect: verschil in reactietijd tussen kaart 3 en 2 (sec)

- PBMC's isolatie

- T-celproliferatie

- Karakterisering van immuunsubsets, inclusief maar niet beperkt tot:

o T-cellen

o NK-cellen

o Monocyten

- Levensvatbaarheid van de cellen

PK-parameters van cannabidiol door niet-compartimentele analyse van de

plasmaconcentratie-tijdgegevens:

- De maximale plasmaconcentratie (C_{max});
- Tijd tot maximale plasmaconcentratie (T_{max})
- Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van nul tot t van de laatst

gemeten concentratie boven de kwantificeringslimiet ($AUC_{0-laatste}$);

Andere geschikte parameters, evenals dosisaangepaste parameters, kunnen worden bepaald.

- Tijdens de studie opgetreden (ernstige) bijwerkingen ((S) AE's) tijdens het studiebezoek
- Gelijktijdige medicatie tijdens de studie bij elk studiebezoek
- Vitale symptomen (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens beoordelingsschema
- Klinische laboratoriumtests (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek)

volgens beoordelingsschema

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cannabis sativa, of cannabis, wordt steeds vaker goedgekeurd als medische behandeling voor verschillende ziekten. Hoewel er historisch meer aandacht is besteed aan het psychoactieve bestanddeel van de cannabisplant Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), zijn er minder wetenschappelijke onderzoeken geweest naar het medische gebruik van cannabidiol (CBD) - een niet-psychoactief bestanddeel van de cannabisplant.

De farmacologie van CBD is complex, omdat er meer dan 20 verschillende werkingsmechanismen zijn beschreven. Net als THC bindt CBD zich aan zowel de CB1R als de CB2R, maar werkt het als een antagonist voor deze receptoren. Andere doelen omvatten 5-HT1A-receptoragonisme, GPR55-antagonisme, TRPV1-activering, PPAR γ -activering en remming van heropname van b.v. anandamide en adenosine.

Na enkelvoudige orale doses CBD bij de mens worden de maximale plasmaconcentraties ongeveer 4-5 uur na toediening bereikt. CBD-eliminatie is meervoudig; de terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 60 uur en de effectieve geschatte halfwaardetijd varieert van 10 tot 17 uur.

In tegenstelling tot THC heeft CBD weinig tot geen psychoactieve effecten. Eenmalige doses van 1500, 3000, 4500 of 6000 mg CBD worden over het algemeen goed verdragen met vermoeidheid, diarree, veranderingen in gewicht / eetlust en hoofdpijn als de meest gemelde bijwerkingen.

Klinische effecten van CBD worden onderzocht bij verschillende ziekten, waaronder epilepsie, angststoornissen, kanker, ontstekingsremmende effecten en schizofrenie. In de Verenigde Staten, het cannabidiol-medicijn Epidiolex, tot een maximale aanbevolen onderhoudsdosering van 20 mg / kg / dag, werd in 2018 goedgekeurd door de Food and Drug Administration voor de behandeling van twee epilepsiestoornissen.

De immuunonderdrukkende effecten van CBD zijn opgemerkt en men denkt dat de onderdrukking van het immuunsysteem wordt veroorzaakt door directe remming van verschillende celtypen (microgiale, aangeboren en T-cellen) en inductie van apoptose en regulerende cellen. De ontstekingsremmende effecten van CBD worden echter beschreven bij muizen, maar klinische gegevens ontbreken. Antinociceptieve effecten van CBD werden gerapporteerd voor meerdere nociceptieve diermodellen. Hoewel de analgetische eigenschappen van THC in combinatie met CBD uitgebreid zijn bestudeerd, vond een recente literatuurstudie slechts een paar studies waarin CBD werd geëvalueerd bij de behandeling van chronische pijn, wat de behoefte aan bewijs voor analgetische eigenschappen van CBD onderstreept. Hoewel cognitieve testbatterijen het effect van CBD bij psychiatrische patiënten in enkele studies hebben beoordeeld, is er weinig onderzoek naar neuropsychologische en neurofysiologische effecten bij gezonde vrijwilligers.

De NeuroCart is een CNS-testbatterij die bij CHDR is ontwikkeld om de specifieke, tijd- en dosisafhankelijke, neurofysiologische en / of neuropsychologische effecten van een stof aan te tonen. De methoden omvatten (onder andere) tests voor alertheid, geheugen, visiomotorische / motorische coördinatie en subjectieve medicijneffecten.

De PainCart is een multimodale testbatterij van opgeroepen pijntesten die bij CHDR is ontwikkeld om de farmacodynamische eigenschappen van (nieuwe)

analgetica te onderzoeken. De PainCart heeft als doel om zo objectief mogelijk de pijnniveaus te beoordelen die bij mensen worden veroorzaakt door een verscheidenheid aan potentieel schadelijke stimuli, waaronder elektro-, cutane, druk-, thermische en inflammatoire stimuli.

Deze studie heeft tot doel de farmacodynamische effecten van CBD zonder THC te evalueren met behulp van: de NeuroCart, PainCart en ex vivo immuunkarakterisering in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 3-weg cross-over studie bij 12 gezonde vrijwilligers met twee verschillende dosisiniveaus.

Doel van het onderzoek

- Effecten beoordelen van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol in vergelijking met placebo op een specifieke reeks pijnmodaliteiten
- Effecten beoordelen van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol in vergelijking met placebo op door UVB en capsaïcine geïnduceerde hyperalgesie
- Om de effecten van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol in vergelijking met placebo te beoordelen op een specifieke reeks opgewekte pijntaken zoals gemeten met de NeuroCart
- Onderzoeken van de effecten van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol op immuuncellen zoals gemeten met flowcytometrie.
- Om de farmacokinetiek (PK) van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol te beoordelen bij gezonde proefpersonen in de eerste 9 uur na toediening.
- Om de veiligheid en lokale verdraagbaarheid van een enkele orale dosis van 160 en 1500 mg cannabidiol te beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 3-way cross-over studie bij 12 gezonde mannelijke volwassenen om de PD-effecten van enkelvoudige orale doses CBD bij twee verschillende dosisiniveaus te evalueren. Proefpersonen krijgen twee enkele orale toedieningen van CBD (160 mg en 1500 mg) en één toediening van placebo, verdeeld over 3 afzonderlijke studiebezoeken. De totale duur van de studie voor elke proefpersoon is maximaal 13 weken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cannabidiol of placebo

Inschatting van belasting en risico

De cannabidiol-formulering die in deze studie wordt gebruikt, heeft een vergelijkbare samenstelling als Epidiolex, die door de FDA is goedgekeurd voor

de behandeling van twee epilepsiestoornissen (Lennox-Gastaut en Dravet-syndroom) en in overeenstemming is met de Epidiolex-samenvatting van productkenmerken (SmPC).

Cannabidiol wordt oraal toegediend als een oplossing in olie en bevat geen tetrahydrocannabinol (THC), het belangrijkste psychoactieve bestanddeel van cannabis. Daarom wordt niet verwacht dat de toediening van onderzoeksgeneesmiddelen een euforische high of andere psychotrope effecten veroorzaakt die verband houden met cannabisgebruik. Cannabidiol-olie wordt als veilig beschouwd en wordt goed verdragen. De meest gemelde bijwerkingen zijn vermoeidheid, diarree, veranderingen in gewicht / eetlust en hoofdpijn. Af en toe gemeld zijn slaperigheid, duizeligheid, droge mond en lage bloeddruk.

De bijwerkingen na enkelvoudige doses zijn dosisafhankelijk en worden goed verdragen tot een dosis van 6000 mg. Daarom wordt verwacht dat de geplande enkelvoudige doses van 160 mg en 1500 mg in dit onderzoek veilig en goed verdragen worden. Cannabidiol-olie wordt in Nederland niet als een gereguleerde stof beschouwd en wordt verkocht als een vrij verkrijgbaar gezondheidssupplement. Cannabidiol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en 3A4 en kan CYP1A2, 2B6 en 2C19 remmen. Daarom zijn medicinale en voedingsingrediënten die invloed hebben op deze routes in deze studie verboden.

De NeuroCart- en PainCart-testbatterijen worden als veilig beschouwd met een minimaal risico en zijn in veel eerdere onderzoeken bij CHDR gebruikt

Het UVB-geïnduceerde hyperalgesie-model kan, naast het veroorzaken van sensibilisatie, ook post-inflammatoire hyperpigmentatie (PIH) veroorzaken, waarvan de incidentie en duur afneemt met de minimale erytheem-dosis (MED) die wordt toegepast (dwz lagere incidentie en kortere duur PIH met 2x MED-applicatie vergeleken met 3xMED). Hyperpigmentatie na blootstelling aan 2MED UVB verdwijnt in het algemeen na zes maanden, waarbij PIH na blootstelling aan 3MED UVB jaren kan aanhouden. Volgens deze veiligheidsmaatregelen en het UVB MED-regime van Sayre worden alleen proefpersonen met een Fitzpatrick-huidtype I-III gerekruteerd en worden alleen proefpersonen met een MED <355 mJ / cm² bij screening blootgesteld aan 2MED tijdens klinisch gedrag. Het door 2MED UVB geïnduceerde hyperalgesie-model is gevalideerd en gebruikt in klinische onderzoeken bij CHDR (CHDR1650, CHDR1725, CHDR1834, CHDR1928).

Om het risico op complicaties verder te verminderen, worden alleen gezonde mannelijke studiedeelnemers tussen 18 en 55 jaar oud opgenomen. Proefpersonen zullen tijdens alle studiebezoeken tot de klinische afdeling worden beperkt. Ze worden onder medisch toezicht gehouden tot ongeveer 9 uur na toediening. Er wordt geen gezondheidsvoordeel voor studiedeelnemers verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan studie gerelateerde handelingen.
2. Gezonde mannelijke proefpersonen, 18 tot en met 55 jaar, inclusief screening.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Alle proefpersonen moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie toepassen en bereid en in staat zijn anticonceptie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

4. Kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid de studiebeperkingen na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van de studie zou kunnen verstoren of waarmee de behandeling zou kunnen interfereren, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon (volgens een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker van oordeel is dat ze geen klinische relevantie hebben.
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierwaarden, volledig bloedbeeld, chemiewaarden en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tijdens de screening uitgevoerde tests worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beschouwd voor gezonde proefpersonen.
3. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening.
4. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of minder dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of minder dan 50 mm Hg bij screening.
5. Abnormale relevante bevindingen in het rust-ECG bij screening.
6. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of apparaten (laatste dosering van eerdere studie was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van deze studie).
7. Geschiedenis van misbruik van verslavende stoffen (alcohol, illegale stoffen) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of enig ander verslavend middel
8. Positieve test voor drugs bij screening.
9. Alcohol is vanaf 24 uur voor screening of dosering niet toegestaan.
10. Rookt meer dan 10 sigaretten per dag voorafgaand aan de screening of gebruikt tabaksproducten die equivalent zijn aan meer dan 10 sigaretten per dag en niet kunnen stoppen met roken terwijl ze in de unit zijn.
11. Overmatig cafeïnegebruik (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag)
12. Alle bevestigde significante allergische reacties (urticaria of anafylaxie) tegen elk medicijn, meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).
13. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan de screening of de intentie om tijdens het onderzoek bloed of bloedproducten te doneren.
14. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw,

studiegedrag of interpretatie van de resultaten kan verstoren, zoals drugs- of alcoholverslaving of psychiatrische ziekte.

15. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening, met name bestaande aandoeningen die de gevoeligheid voor verkoudheid (zoals atherosclerose, de ziekte van Raynaud, urticaria, hypothyreoïdie) of pijn (ziekte die pijn, hypesthesie, hyperalgesie, allodynie, paresthesie veroorzaakt) zouden beïnvloeden neuropathie, enz.).

16. Proefpersonen die aangeven dat pijntesten ondraaglijk zijn bij screening of tolerantie bereiken bij > 80% van de maximale inputintensiteit voor de koude-, druk- en elektrische tests.

17. Patiënt wijst op ondraaglijke pijn na toediening van capsäcine bij screening.

18. Geschiedenis of aanwezigheid van post-inflammatoire hyperpigmentatie.

19. Donkere huid (Fitzpatrick-huidtype IV, V of VI), wijdverbreide acne, sproeten, tatoeages of littekens op de rug.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.A.

Generieke naam: Cannabidiol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-003162-39-NL

Register

CCMO

ID

NL74526.056.20