

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde 5-way cross-over studie om het modulerende effect van enkele doses CBD op psychotrope en analgetische effecten van een enkele dosis THC te beoordelen bij gezonde vrijwilligers met behulp van de NeuroCart- en PainCart-testbatterijen

Gepubliceerd: 04-05-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primair:- Om het modulerende effectprofiel van enkelvoudige doses orale CBD op THC-geïnduceerde effecten bij gezonde vrijwilligers te onderzoeken. Secundair:- Om het analgetische effect van een enkele dosis THC bij gezonde vrijwilligers te beoordelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50995

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THC&CBD NeuroCart&PainCart studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Chronische neuropatische pijn, neuralgie, zenuwpijn

Aandoening

Chronic neuropathic pain

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CBD, NeuroCart, PainCart, THC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

NeuroCart-testbatterij:

Lichaam zwaaien:

o antero-posterior zwaaien (mm);

* Visueel Analoge Schalen (VAS) volgens Bond en Lader om te beoordelen:

o stemming (mm),

o alertheid (mm), en

o kalmte (mm).

* Visueel Analoge Schalen (VAS) volgens Bowdle om te beoordelen:

o Gevoel hoog (mm)

o Interne waarneming (mm)

o Externe waarneming (mm)

* Stroop-kleurwoord

- o Stroop kaart 1, 2 en 3
- Tijd om kaarten te voltooien (sec)
- Aantal foute antwoorden van kaarten
- o Stroop effect: verschil in reactietijd tussen kaart 3 en 2 (sec)
- * Adaptief volgen
- o Gemiddelde prestatie (%);
- * Simple Reaction Time Task (SRT)
- o Reactietijd (ms)

Vragenlijsten:

- * State-Trait Anxiety Inventory (STAI)
- o Geef de angstscore aan
- * Korte symptomeninventaris (BSI)
- o Algemene somatische symptomen
- o Cognitieve symptomen
- o Interpersoonlijke gevoeligheid
- o Depressieve stemming
- o Angst
- o Vijandigheid
- o Fobische angst
- o Paranoïde gedachten
- o Psychoticisme
- o Globale ernstindex

Neuro-endocriene markers:

- * prolactine (*g / l)
- * Cortisol (nmol / L)

Fysiologische markers:

Hartslag (bpm)

Secundaire uitkomstmaten

PainCart-testbatterij:

Thermische pijn (capsaïcine-geïmpregneerde huid en onbehandelde controlehuid): pijndetectiedrempel (PDT), gebied onder de visuele analoge schaal (VAS) pijncurve (AUC), VAS, korte McGill-pijnvragenlijst (SFMPQ)

- * McGill MPQ-SF

- * Drukpijn: PDT, PTT, AUC, VAS, SF-MPQ

- * Koude Pressor: PDT, PTT, AUC, VAS, SF-MPQ

- * Elektrische trap: PDT, PTT, AUC, VAS, SF-MPQ

- * Pinprick pijnbeoordeling: gebied van secundaire mechanische allodynie na het aanbrengen van capsaïcine met behulp van von Frey-haarfilamenten

PK-parameters van THC (en metabolieten: 11-OH-THC, THCCOOH), CBD (en metabolieten: 6*-OH-CBD, 6*-OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-CBD-COOH en 2'-CBD -Glucuronide) door niet-compartimentele analyse van de plasmaconcentratie-tijdgegevens:

- * AUCinf, AUClast, CL / F, Cmax, t1 / 2, tlag, tmax, Vz / F

- * Dosis-genormaliseerde PK-parameters: AUCinf, AUClast, Cmax

- * Tijdens de studie bij elk studiebezoek optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's) tijdens de behandeling
- * Gelijktijdige medicatie tijdens de studie bij elk studiebezoek
- * Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens onderzoeksschema
- * Klinische laboratoriumtesten (hematologie, bloedchemie, glucose en urineonderzoek) volgens onderzoeksschema
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens onderzoeksschema

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

THC is een veelbelovend pijnstillertje voor sommige (hoewel niet alle) patiënten met chronische neuropathische pijn. Het gebrek aan werkzaamheid bij een brede patiëntenpopulaties en bijwerkingen beperken echter het therapeutische potentieel van THC voor chronische neuropathische pijn. Er is een onvulde medische behoefte aan een manier om de verdraagbaarheid van THC te verbeteren door de nadelige effecten te verminderen met behoud van de pijnstillende eigenschappen.

Er is klinisch bewijs dat CBD de negatieve effecten van THC tegengaat, hoewel dit effect niet consistent is gevonden. Er is nog geen consensus over de juiste verhouding tussen CBD en THC voor de klinische praktijk met betrekking tot verbeterde bijwerkingenprofielen of verbeterde algehele therapeutische effecten.

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of (en in welke dosis of verhouding) CBD een modulerend effect heeft op de psychotrope effecten van THC door de effecten van THC te vergelijken met de combinatie van THC met CBD in verschillende verhoudingen. Tegelijkertijd zal deze studie de pijnstillende effecten THC vergelijken met combinaties van THC en CBD. We meten de psychoactieve effecten van de studiebehandelingen met de gevalideerde NeuroCart-testbatterij en de pijnstillende effecten met de gevalideerde PainCart-testbatterij. Deze studie wordt gefinancierd door het ZonMW programma *Goed Gebruik Geneesmiddelen*. De bevindingen van deze studie kunnen van

invloed zijn op de keuze van een THC: CBD-verhouding in een toekomstige studie bij patiënten met chronische neuropathische pijn.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Om het modulerende effectprofiel van enkelvoudige doses orale CBD op THC-geïnduceerde effecten bij gezonde vrijwilligers te onderzoeken.

Secundair:

- Om het analgetische effect van een enkele dosis THC bij gezonde vrijwilligers te beoordelen, gemeten met de PainCart-testbatterij.
- Om het effect te beoordelen van een enkele dosis CBD op de pijnstillende eigenschappen van een enkele dosis THC bij gezonde vrijwilligers gemeten met de PainCart-testbatterij.
- Om de plasmafarmacokinetiek van THC en CBD en hun belangrijkste metabolieten te beoordelen bij gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van enkelvoudige orale doses THC en CBD bij gelijktijdige toediening aan gezonde vrijwilligers.

Verkenkend:

- Om de relaties tussen THC- en CBD-concentraties en farmacodynamische markers te onderzoeken met PK / PD-modellering, indien dit gunstig wordt geacht.
- Om te bepalen of de door capsaiïne geïnduceerde doorbloeding van de huid wordt verhoogd door toediening van THC en combinaties van THC en CBD in vergelijking met placebo

Onderzoeksopzet

Deze studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, 5-weg cross-over studie die is ontworpen om het modulerende effect van CBD op de psychotrope effecten van THC bij 3 verschillende THC: CBD-verhoudingen te beoordelen

Onderzoeksproduct en/of interventie

>9-tetrahydrocannabinol (THC) (Namisol®) en Cannabidiol (CBD) (Arvisol®). Elke studiedeelnemer krijgt de volgende studiebehandelingen: - Placebo THC + placebo CBD - THC 9 mg + placebo CBD - THC 9 mg + CBD 10 mg - THC 9 mg + CBD 30 mg - THC 9 mg + CBD 450 mg Capsaïcine 1% (ethanolische oplossing) wordt gebruikt als provocatiegeneesmiddel (PainCart). Capsaïcine zal worden toegediend bij de keuring en tijdens elke onderzoeksperiode, op de dominante handpalm onderarm op een vooraf gedefinieerd gebied van 30x30 mm.

Inschatting van belasting en risico

De huidige formulering van THC (Namisol ®) is toegediend tot 10 mg in meerdere onderzoeken met gezonde vrijwilligers en verschillende patiëntenpopulaties. Eenmalige orale doses van 8 mg en 10 mg THC zijn eerder toegediend in CHDR0828 en CHDR1440 respectievelijk, en werden goed verdragen, zie Sectie E.9. Cannabisgebruik is een bekende risicofactor voor het veroorzaken van psychose bij kwetsbare individuen, en slechts een zeer klein deel van de algemene bevolking die aan cannabis wordt blootgesteld, ontwikkelt een psychotische ziekte. Er wordt gedacht dat cannabis een *componentoorzaak* is bij de ontwikkeling van schizofrenie of psychotische stoornissen, maar op zichzelf geen noodzakelijke of voldoende oorzaak. Om dit risico te verkleinen, mogen proefpersonen met een voorgeschiedenis van psychotische aandoeningen niet deelnemen aan het onderzoek. Aangezien alle proefpersonen in dit onderzoek vóór deelname cannabis hebben gebruikt, zal de behandeling in dit onderzoek de deelnemers geen extra risico geven.

Van CBD-doses is algemeen bekend dat ze een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel hebben. Doses die veel hoger waren dan die welke voor dit onderzoek waren gepland, waren veilig en werden goed verdragen in eerdere klinische onderzoeken. Gelijktijdige toediening van THC en CBD zal naar verwachting niet resulteren in een interactie, die het risico voor de studiedeelnemers zou vergroten. Integendeel, klinische onderzoeken naar de combinatie van THC en CBD rapporteren over het algemeen een vermindering van de bijwerkingen of geen verschil in vergelijking met THC alleen.

Cannabisgebruik door vader en moeder kan nadelige gevolgen hebben voor de zwangerschap en het ongeborn kind. De mate van blootstelling aan THC in dit onderzoek is echter bescheiden vergeleken met de onderzoekspopulaties van bovengenoemde literatuur. De eenmalige, relatief lage doses die in deze studie worden toegediend, zullen naar verwachting geen grote negatieve invloed hebben op de zwangerschap en de foetus. De anticonceptievereisten in dit onderzoek zijn uit voorzorg vereist.

Er wordt geen voordeel verwacht voor de deelnemers aan de studie, maar deze studie zal licht werpen op enkele belangrijke hiaten in de kennis van deze veelgebruikte cannabinoïden.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende toestemmingsformulier voorafgaand aan iedere studie-gerelateerde handeling.
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 t / m 45 jaar, inclusief bij de keuring.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg / m², inclusief bij de keuring, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en alle mannen moeten tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie toepassen en bereid en in staat zijn om door te gaan met anticonceptie gedurende ten minste 90 dagen na hun laatste dosis onderzoeksmiddel.
5. Heeft het vermogen om goed te communiceren met de Onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zich te houden aan de leefstijlregels.
6. De proefpersoon is al minimaal een jaar bekend met cannabisgebruik. In de afgelopen 6 maanden cannabisgebruik gemiddeld niet meer dan één keer per maand, en in staat om af te zien van het gebruik van cannabinoïden vanaf ten minste 3 weken voorafgaand aan de eerste behandelperiode tot het einde van de laatste studiedag.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die invloed kan hebben op, of waarvoor de behandeling invloed kan hebben op de uitvoering van het onderzoek, of die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale parameters (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen van de normaalwaardes kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker oordeelt dat deze niet klinisch relevant zijn.
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierproeven, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de keuring worden uitgevoerd, vóór randomisatie worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
3. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij de keuring.
4. Systolische bloeddruk (SBP) hoger dan 140 of lager dan 90 mm Hg, en diastolische bloeddruk (DBP) hoger dan 90 of lager dan 50 mm Hg bij de keuring.
5. Abnormale bevindingen in het rust-ECG bij de keuring, gedefinieerd als:
 - a. $QTcF > 450$ of < 300 msec voor mannen en $QTcF > 470$ of < 300 msec voor vrouwen
 - b. Opmerkelijke bradycardie in rust ($HR < 40$ spm) of tachycardie ($HR > 100$ spm)
 - c. Persoonlijke of familievoorgeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom of plotseling overlijden;
 - d. ECG met QRS en / of T-golf die als ongunstig wordt beoordeeld voor een consistent nauwkeurige QT-meting (bijv. Neuromusculaire artefact die niet gemakkelijk kan worden geëlimineerd, aritmieën, onduidelijke QRS-aanvang, T-golf met lage amplitude, samengevoegde T- en U-golven, prominente U golven);
 - e. Bewijs van atriumfibrilleren, atriumflutter, volledig bundeltakblok, Wolf-Parkinson-White-syndroom of pacemaker
6. Gebruik van medicijnen (op recept of zonder recept verkrijgbaar [OTC]), binnen 7 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van beide het langst is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de beweegredenen duidelijk zijn gedocumenteerd door de onderzoeker.
7. Gebruik van vitamines, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (welke van de twee het langst is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de beweegredenen duidelijk zijn gedocumenteerd door de onderzoeker.
8. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen (laatste dosering van het vorige onderzoek was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek).
9. Misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) in de voorgeschiedenis of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week,

drugsmisbruik of regelmatig gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of enig ander verslavend middel.

10. Positieve test voor drugsmisbruik bij screening of pre-dosis.

11. Alcohol is niet toegestaan **vanaf ten minste 24 uur vóór de keuring of vóór toediening.

12. Roker van meer dan 10 sigaretten per dag voorafgaand aan de keuring of die tabaksproducten gebruikt gelijk aan meer dan 10 sigaretten per dag en die niet in staat is zich te onthouden van roken terwijl hij in de klinische onderzoeksunit is.

13. Vertoont een overmatige consumptie van cafeïne (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag

14. Elke bevestigde significante allergische reactie (urticaria of anafylaxie) tegen een medicijn, of meerdere medicijnallergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).

15. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan de keuring of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

16. Als een vrouw, zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek.

17. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, zoals afhankelijkheid van drugs of alcohol of psychiatrische aandoeningen.

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

19. Proefpersonen die aangeven dat pijntests ondraaglijk zijn bij de keuring of die tolerantie bereiken bij > 80% van de maximale invoerintensiteit voor elke pijntest voor koude-, druk- en elektrische tests.

20. Patiënt die ondraaglijke pijn aangeeft na toediening van capsaïcine bij de keuring.

21. Door cannabis veroorzaakte psychose, schizofrenie of andere klinisch relevante psychiatrische stoornissen in de voorgeschiedenis, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

22. Geen secundaire mechanische allodynie geïnduceerd bij de proefpersoon (gebied van secundaire mechanische allodynie = 0 mm²) tijdens de keuring.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2021
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Arvisol®
Generieke naam:	Cannabidiol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Namisol®
Generieke naam:	Δ9-tetrahydrocannabinol(THC)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-11-2021
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

ID: 21413
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-001660-17-NL
CCMO	NL77327.056.21
OMON	NL-OMON21413