

De CanISleepinMS Study: Effect van cannabidiol (CBD) op slaapkwaliteit in patiënten met multiple sclerose, een serie van 15 gerandomiseerde, placebo- gecontroleerde N=1 trials

Gepubliceerd: 20-11-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518280-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoek naar het effect van CBD op slaapkwaliteit van MS-patiënten

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56335

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van CBD op slaapkwaliteit in MS

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Slaapkwaliteit

Aandoening

Slaapkwaliteit

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wageningen Universiteit
Overige ondersteuning: Nationaal MS Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cannabidiol, multiple sclerose, N-of-1 trials, slaap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Insomnia Severity Index (ISI) score.

Secundaire uitkomstmaten

Dagboekmetingen van slaapgerelateerde uitkomsten: Number of Awakenings (NA),

Sleep Onset Latency (SOL), Sleep Efficiency (SE), Wake time After Sleep Onset

(WASO), Total Sleep Time (TST); van niet-slaapresultaten: veranderingen in

aantal nachtelijke mictie, aantal, type en ernst van bijwerkingen (AE's);

Scores van Epworth Sleepiness Scale (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS),

Checklist Individual Strength Fatigue-subschaal (CIS-F);

Metingen van de Neurokeys-app: deze verzamelt continu (24/7) de gegevens van de interacties van deelnemers met het toetsenbord van hun smartphone om uitkomsten als vermoeidheid, rust-activiteit patronen en klinische status te beoordelen;

daarnaast de antwoorden op de eenmaal daags gestelde pop-upvragen om een score te geven op de Numeric Rating Scale (NRS) voor pijn, krampen en vermoeidheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hoge prevalentie van verminderde slaapkwaliteit bij multiple sclerose (MS) heeft gevolgen voor de kwaliteit van leven en de ziektelast van de patiënt.¹⁻⁴ Therapeutische opties zijn onder meer cognitieve gedragstherapie en het gebruik van slaapmiddelen. De eerste wordt als een hoeksteen beschouwd, maar is arbeidsintensief en niet algemeen toegankelijk. Het gebruik van slaapmiddelen kan problematisch zijn, aangezien langdurig gebruik ervan geassocieerd is met tolerantie, afhankelijkheid en bijwerkingen. Gegevens uit preklinische studies en rapporten van casestudies - zij het van wisselende kwaliteit - geven cannabisproducten aan als alternatieve behandelingsmogelijkheid. Een cannabispreparaat, geregistreerd als Sativex®, dat tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD) bevat is al beschikbaar als aanvullende behandeling van spasticiteit bij MS. Rapporten van patiënten, patiëntenorganisaties en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, ondersteunt door patiëntenonderzoeken, wijzen consequent op wijdverbreid gebruik van ongecontroleerde cannabisproducten - dus van wisselende kwaliteit - door MS-patiënten, met als doel het verbeteren van slaapkwaliteit. Tot op heden is er echter geen substantieel bewijs van effectiviteit van cannabisproducten op slaapkwaliteit. Verder heeft het THC-bestanddeel van cannabis psychoactieve, cardiovasculaire en verslavende eigenschappen. Daarentegen staat dat het niet-psychoactieve CBD-bestanddeel een aanzienlijk betere veiligheidsprofiel heeft en het potentieel om verschillende fysiologische processen, waaronder slaap, te verbeteren. Daarom willen we in deze studie het effect van CBD op de slaapkwaliteit bij MS-patiënten onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518280-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoek naar het effect van CBD op slaapkwaliteit van MS-patiënten

Onderzoeksopzet

Een serie van 15 N-of-1-onderzoeken naar effecten van CBD op slaapkwaliteit van MS-patiënten. Elke N-of-1-studie zal bestaan uit twee cross-over-onderzoeken die bij één patiënt worden uitgevoerd. Binnen een cross-over zijn de interventies met CBD of placebo gerandomiseerd en dubbelblind. Na een run-in periode van 2 weken, volgen 4 treatment periodes van 3 weken, van elkaar gescheiden door een wash-out periode van 1 week.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In week 1 van de treatment fase nemen deelnemers of een oplossing van CBD (10% g/v) in amandelolie voor oromucosale toediening in een dosis van 150 mg eenmaal daags of een

placebo, 30 minuten vóór het 's avonds naar bed gaan. In week 2 en 3 van de treatment fase nemen deelnemers òf een oplossing van CBD (10% g/v) in amandelolie voor oromucosale toediening in een dosis van 300 mg eenmaal daags òf een placebo, 30 minuten vóór het 's avonds naar bed gaan. Er zijn 4 treatment periodes van 3 weken, van elkaar gescheiden door een wash-out periode van 1 week.

Inschatting van belasting en risico

Met betrekking tot de patiëntenbelasting is het volgende van belang. De totale studieduur voor een enkele deelnemer is 18 weken zijn, bestaande uit een run-in van 2 weken, 4 behandelperioden van 3 weken met daartussen een wash-out van 1 week en een laatste contactmoment in week 18. Er zal een eerste fysieke afspraak zijn in Rijnstate Ziekenhuis voor screening en er zal er bloed worden afgenomen. Halverwege het onderzoek en aan het einde zijn er nog twee fysieke afspraken voor bloedafname.

Tijdens de 16 weken durende interventiefase moeten de deelnemer metingen verzamelen zoals gepland in het protocol. Ten eerste moet een deelnemer elke dag slaap- en niet-slaapgerelateerde uitkomsten vastleggen in een digitaal dagboek. Een keer per week moeten de dagboekopnames naar de onderzoeksassistent worden gestuurd. Vervolgens wordt de deelnemer gebeld door de onderzoeksassistent over deze opnames om de ervaringen te bespreken en hoe het met de deelnemer gaat. Daarnaast krijgt de deelnemer wekelijks vragenlijsten van de onderzoeksverpleegkundige. De deelnemer moet ook een toetsenbordtoepassing op zijn/haar mobiele telefoon installeren dat passief de interacties van de deelnemers met hun smartphone bewaakt. Het kan 1 of 2 dagen duren om aan dit toetsenbord te wennen. De geregistreerde gegevens worden automatisch geëxtraheerd.

Een laatste element van patiëntenbelasting is het houden aan de eisen van het onderzoeksprotocol, waaronder de bereidheid om eenmaal daags het CBD product te nemen en af te zien van overmatig gebruik van cafeïne en alcohol.

De risico's verbonden aan deelname zijn minimaal. CBD wordt als niet-toxisch, niet-psychoactief en niet-verslavend beschouwd. Bijwerkingen die in dierstudies zijn gemeld, zijn geassocieerd met doses die veel hoger zijn dan aanbevolen voor mensen. De in ons onderzoek gebruikte dosis van maximaal 300 mg CBD eenmaal daags is verder ook aanzienlijk lager dan de maximale dosis van tweemaal daags 10 mg/kg lichaamsgewicht van een goedgekeurd CBD-preparaat om epileptische aanvallen te beheersen, Epidiolex® (bij een persoon van 80 kg komt dit overeen met 800 mg tweemaal daags). Een mogelijk risico zijn CBD-geneesmiddelinteracties, aangezien CBD een remmend effect kan hebben op sommige cytochroom P450 en UPGT-enzymen (glucuronidering) naast dat ze ook kunnen dienen als een substraat van CYP450-enzymen. Een verandering in effectiviteit van medicijnen respectievelijk CBD kan het gevolg zijn. In Appendix C1 wordt een overzicht gegeven van medicijnen die een wisselwerking hebben met CBD. Voordat een patiënt definitief wordt geïncludeerd, wordt het risico op interacties beoordeeld door de onderzoeksapotheker.

Deze studie kan de slaapkwaliteit van de individuele deelnemers ten goede

komen. Bovendien kan het hen ervan weerhouden te experimenteren met vrij verkrijgbare cannabisproducten van wisselende kwaliteit, wat kan leiden tot onverwachte bijwerkingen. Dit onderzoek kan dus meer inzicht geven in de effecten van een veilig CBD product op de slaapkwaliteit van MS-patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Wageningen Universiteit

Stippeneng 4
Wageningen 6708 WE
NL

Wetenschappelijk

Wageningen Universiteit

Stippeneng 4
Wageningen 6708 WE
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)

- Een door een neuroloog bevestigde diagnose MS op basis van de herziene

MCDonaldscriteria van 2010 of 2017 - Relapsing-remitting of primaire of
 secundaire progressieve MS - Expanded Disability Status Scale (EDSS) score < 7,5 - Geen terugval gedurende ten minste 6 maanden voor het controlebezoek -
 Geen veranderingen in immunomodulerende therapie stabiel gedurende ten minste 3 maanden voor het controlebezoek; geen veranderingen in het gebruik van andere medicijnen voor chronische aandoeningen gedurende ten minste 6 weken voor het controlebezoek (bijv. antidepressiva, antidiabetica) - Leeftijd minimaal 18 jaar ten tijde van de screening - Body Mass Index (BMI) < 35,0 kg/m² op het moment van de screening. - Verhoogde niveaus van transaminasen (ALAT, ASAT) tot tweemaal Upper Limit of Normal (2x ULN) zijn toegestaan, aangezien verhoging van deze niveaus een veel voorkomende bevinding is bij MS-patiënten. - Geen plannen om zwanger te worden tijdens de studie. - Geen borstvoeding tijdens het onderzoek - Een klacht van chronische vermindering van de slaapkwaliteit, leidend tot een diagnose van slapeloosheid door een MS-neuroloog en een ervaren somnoloog. In deze context wordt slapeloosheid gedefinieerd als moeilijkheden om de slaap te vatten en/of te behouden of te vroeg wakker te worden, ondanks voldoende gelegenheid en omstandigheden om te slapen, met als gevolg een of andere vorm van beperking van de dag. Tot de oorzaken behoren psychofysiologische slapeloosheid, slapeloosheid als gevolg van psychische stoornissen zoals depressie, en slapeloosheid die secundair is aan andere MS-gerelateerde symptomen zoals spasticiteit, pijn of nachtelijke urinelozen. De diagnose wordt gebaseerd op het voldoen aan de ICDS-3-criteria voor slapeloosheid en een ISI-score van minimaal 15 (drempel voor klinische slapeloosheid). - De voortzetting van farmacologische behandelingen is ter beoordeling van de studieartsen. - Bereid en in staat om af te zien van nieuwe, slaapbevorderende farmacologische behandelingen tot het einde van de treatment fase van de studie. - Bereid en in staat om geen andere cannabisproducten te gebruiken tot de voltooiing van het onderzoek. - Bereid en in staat om geen supplementen te gebruiken die de slaap zouden kunnen bevorderen (bv. L-tryptofaan, valerian, melatonine) tijdens de treatment fase van het onderzoek. - Voortzetting van niet-farmacologische behandelingen is ter beoordeling van de studieartsen. - Bereid en in staat om af te zien van nieuwe, slaapbevorderende niet-farmaceutische interventies tot het einde van de treatment fase van de studie. De levensstijl moet zo stabiel mogelijk worden gehouden. - Bereid en in staat om informed consent te geven - Bereid en in staat om tijdens de treatment fase dagelijks een digitaal dagboek in te vullen, dit eenmaal per week naar de studieverpleegkundige of onderzoeksassistent te sturen en tijdens de behandelingsfase van de studie minimaal tweemaal per week door de onderzoeksassistent te worden gecontacteerd. - Bereid en in staat om de Neurokeys app (dus mobiele telefoon) dagelijks te gebruiken - Bereid om bloed te laten prikken bij het screeningsbezoek en nog twee keer bloed te laten prikken tijdens de treatment fase van de studie - Bereid en in staat om geen auto te rijden of machines te bedienen binnen 8 uur na inname van het onderzoeksproduct tot het einde van de treatment fase van de studie. - Bereid en in staat om geen avond-/nachtdiensten te draaien en geen tijdzones te passeren tot voltooiing van het onderzoek. - Bereid en in staat zich te onthouden van overmatig gebruik van cafeïne (> 1 kop koffie of 1 portie

energiedrank) en alcohol (> 1 portie) 's avonds, 6 uur voor het naar bed gaan - Bereid en in staat om zich te onthouden van (producten van) grapefruit, Sevilla-sinaasappelen (gebruikt in marmelade), limoenen en pomelo's tijdens de treatment fase van het onderzoek. - Bereid en in staat om tijdens de treatment fase van de studie af te zien van experimenten met timing en soort voeding en dranken. Het voedingspatroon van een deelnemer moet tijdens de treatment fase zo stabiel mogelijk worden gehouden, aangezien er talrijke andere voedingscomponenten dan furanocoumarines zijn die de biologische beschikbaarheid van CBD kunnen beïnvloeden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Circadiane ritmestoornissen, slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen (zoals matige tot ernstige obstructieve slaapapneu, centrale ademhalingsstoornissen tijdens de slaap, of slaapgerelateerde stridor die onmiddellijke specifieke behandeling vereisen), huidig vertraagd slaapfasesyndroom waarbij de wektijd regelmatig later is dan 8.00 uur, of een slaapprobleem dat voldoet aan de ICSD3-criteria van parasomnieën. - Goede respons op de initiële behandeling van de beoordeelde slaapprobleem - Gebruik van een benzodiazepine of andere slaapmedicatie, tenzij de patiënt de slaapmedicatie voor het moment van inclusie heeft afgebouwd. - Leverziekte of bloedwaarden van transaminasen (ALAT, ASAT) boven 3x the upper limit of normal (ULN), aangezien langdurige toediening van hoge doses CBD de leverfunctie kan aantasten (hoewel omkeerbaar). - Geschiedenis van ernstige psychiatrische comorbiditeit - Verhoogd risico op zelfmoordgedachten of -gedrag - Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik - Bekende of vermoede overgevoeligheid voor cannabinoïden of voor hulpstoffen van de formulering van het onderzoeksproduct - amandelolie - Geschiedenis van gebruik met CBD-olie bereid door apotheek Clinical Cannabis Care - Structureel of recreatief gebruik van een cannabinoïde producten < 2 maanden voor de screening - Of het gebruik van een van de volgende medicijnen een reden voor uitsluiting is, is ter beoordeling van de studieartsen en de afleveringsapotheeker. o Geneesmiddelen met risico op leverschade; de beslissing tot uitsluiting zal genomen worden in overleg met de MS neurologen en de apotheeker die het CBD product levert. o Geneesmiddelen met risico op interactie met CBD. Gegevens over de onderstaande potentiële interacties tussen geneesmiddelen en CBD zijn gebaseerd op mechanistische en klinische studies: - Geneesmiddelen waarvan de biotransformatie voornamelijk afhankelijk is van de cytochroom P450 enzymen CYP2C19 en CYP3A - Geneesmiddelen die inducers of remmers zijn van enzymen waarvan CBD een substraat is: CYP2C19, CYP3A4.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-07-2024
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2024
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2024
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
CTIS	CTIS2024-518280-35-00
EudraCT	EUCTR2022-002372-36-NL
CCMO	NL83212.091.22