

Een fase 2a studie naar het anti-tumorigene effect van cannabis olie (THC 10% / CBD 5%) in patiënten met uitbehandeld gevorderd hepatocellulair carcinoom

Gepubliceerd: 22-10-2020 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514049-13-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. het bestuderen van het antitumor effect van cannabis olie (THC10% / CBD5%) in patiënten met uitbehandelde gevorderd HCC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49322

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CanHep studie

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hepatocellulair carcinoom (leverkanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Bedrocan International B.V., PPP allowance

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hepatocellulair carcinoom, medicinale cannabis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bestuderen van de 'objective response rate' van cannabis olie (THC10% / CBD5%) in patiënten met uitbehandeld gevorderd HCC door RECIST en modifiedRECIST (mRECIST) criteria op beeldvorming te bepalen 9 maanden na het starten van de cannabis olie.

Secundaire uitkomstmaten

- a. het bestuderen van 'objective response rate' van cannabis olie (THC10% / CBD5%) in patiënten met uitbehandeld gevorderd HCC door
 - RECIST en modifiedRECIST (mRECIST) criteria te bepalen op beeldvorming 3 en 6 maanden na het starten van de therapie
 - bepalen van tumormarkers Alfa-foetoproteïne (AFP) en des-gamma-carboxy-protrombine (DGCPT) 3, 6 en 9 maanden na het starten van de therapie
- b. het bestuderen van kwaliteit van leven op 3, 6 en 9 maanden na het starten van de therapie middels EORTC-QLQ C30 en EORTC- QLQ HCC18 vragenlijsten.
- c. de expressie te vergelijken van cannabinoïde receptoren in de tumor gebaseerd

op histologie op baseline en 6 maanden na het starten van de therapie

d. de hoeveelheid immuuncellen (incl T-cellen) te vergelijken in

- bloed op de tijdstippen baseline en 3, 6 en 9 maanden na het starten van de therapie

- tumorweefsel op de tijdstippen baseline en 6 maanden na het starten van de therapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De incidentie van het hepatocellulair carcinoom (HCC) is de laatste decennia sterk gestegen. Het verschijnt vaak in patiënten met onderliggend leverlijden, met of zonder levercirrose. De ontwikkeling van HCC in een cirrotische lever is een stapsgewijs proces dat gepaard gaat met langdurige inflammatoire schade, inclusief hepatocyt necrose en regeneratie, dat leidt tot fibrosering van de lever. Daarnaast kan het HCC in een non-cirrotische lever ontstaan. Hoewel het precieze werkingsmechanisme in deze vorm van HCC nog niet bekend is, blijkt dat non-alcoholische fatty liver disease (tegenwoordig metabolic-associated fatty liver disease) een belangrijke risicofactor te zijn. Het merendeel van de patiënten presenteren zich met een gevorderd stadium van de kanker. Het blijkt dat ongeveer een derde van de patiënten die gediagnosticeerd worden met HCC geen enkele vorm van behandeling kunnen ondergaan.

De biologische effecten van cannabis worden voornamelijk toegeschreven aan de cannabinoiden delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Deze cannabinoiden binden aan hun receptoren (cannabinoid-bindende (CB) receptoren). CB1 receptoren zijn verantwoordelijk voor de gedrags- en psychotropische effecten van cannabinoiden. CB2 receptoren daarentegen worden voornamelijk geëxprimeerd op weefsel van het immuun systeem zoals immuun cellen (lymfocyten en macrofagen) en immuun weefsel (milt, tonsillen, lymfeklieren). Hierbij speelt het een rol in de regulatie van cytokinen en chemokinen en migratie van immuuncellen. Het meest bekende effect van wordt veroorzaakt door THC, dat de primaire bron is van het psychoactieve effect van cannabis. THC is een partiele agonist van CB1 en CB2 receptoren met preferentiele binding aan CB1. Het is bekend dat THC analgetische en anti-inflammatoire effecten heeft in artritische en inflammatoire gemedieerde aandoeningen. Het is 20 keer zo anti-inflammatoir

als aspirine en 2 keer zo anti-inflammatoir als hydrocortison. CBD heeft een mindere bindingsaffiniteit voor CB1 en CB2 en het werkt als een non-competetieve CB1 en CB2 antagonist. Hierdoor werkt het neutraliserend op de bijwerkingen van THC zoals angst, tachycardie en sedatie.

Anti-tumor effecten van cannabinoiden zijn ook beschreven; resultaten van preklinische studies laten zien dat THC en CBD effect hebben op verschillende niveaus van tumorprogressie, inclusief remming van proliferatie, neovascularisatie, invasie en chemoresistentie, inductie van apoptose en autofagie en het versterken van de immunologische afweer tegen tumorcellen. Wat betreft HCC blijkt dat THC een remmend effect heeft zowel in vitro als in vivo via het induceren van apoptose. Het lijkt dat cannabinoid receptoren een tegengestelde werking hebben. CB1 agonisme blijkt hepatocarcinogenese te stimuleren door toename van hepatocytoproliferatie en leverfibrose, terwijl CB2 receptoren HCC vorming en uitgroei verminderen door de anti-tumor immuunrespons te stimuleren en apoptose te bewerkstelligen.

Ondanks deze preklinische resultaten zijn er nog geen nauwelijks klinische studies naar de anti-tumor effecten van cannabinoiden. Veel oncologische patiënten gebruiken cannabis olie met als doel pijnbestrijding, verminderen van chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken of om de eetlust te stimuleren. Het blijkt dat veel patiënten cannabisolie gebruiken zonder supervisie aangezien het op internet vrij verkrijgbaar is. Echter, onduidelijkheid bestaat over de concentraties cannabinoiden in deze oliën.

Recent hebben twee van onze patiënten met histologisch bewezen uitbehandeld gevorderd hepatocellulair carcinoom complete remissie van de tumor laten zien. De eerste patiënt gebruikte dagelijks THC/CBD olie. Eén jaar na de diagnose liet een MRI reductie in tumorgrootte en tumormarkers zien. Na twee jaar (2017) werd complete tumorremissie waargenomen nadat cannabisolie werd gecontinueerd. Nu 5 jaar na diagnose zijn er geen residue of recidief zichtbaar (laatste MRI 20-5-2020). Een tweede patiënt gebruikte ook THC/CBD olie na de diagnose HCC. Ook hij liet reductie van tumorgrootte en tumormarkers zien. Zijn laatste beeldvorming, nu 2 jaar na de diagnose, toonde alleen maar restnecrose en normale levels tumormarkers (laatste CT 23-9-2020).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514049-13-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

het bestuderen van het antitumor effect van cannabis olie (THC10% / CBD5%) in patiënten met uitbehandelde gevorderd HCC gebaseerd op beeldvorming waarbij de RECIST en modified RECIST (mRECIST) criteria worden gebruikt.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal bestaan uit 20 patiënten met onbehandelbaar gevorderd HCC, waarvan 10 patiënten een cirrhotisch HCC (Child-Pugh A) hebben en 10 patiënten een non-cirrotisch HCC hebben. Non-cirrose zal gedefinieerd worden als normale levers of levers met graad F1 of F2 fibrose, gebaseerd op de METAVIR score.

Als patiënten geen exclusie criteria hebben en wanneer het informed consent formulier is getekend zal een echo- of CT-geleide biopsie plaatsvinden om histologie van de tumor te verkrijgen. Indien histologie de diagnose HCC bevestigt zullen patiënten geïncludeerd worden in de studie en zullen baseline parameters worden bepaald. Deze houden in:

- Abdominale en thoracale CT (indien nog niet aanwezig)
- bloed analyse (37mL totaal) voor
 - o lever- en nierfunctie, hematologie, chemisch bloed profiel
 - o tumormarkers (AFP en DCP)
 - o THC en CBD metabolieten
 - o immuuncellen, inclusief T-cellen
- kwaliteit van leven vragenlijsten

De aanwezigheid van cirrose (of gradering van fibrose) zal bepaald worden op histologie. In geval onvoldoende leverweefsel aanwezig is in het biopt zal de fibrose of cirrose bepaald worden op beeldvorming.

Na inclusie zullen de patiënten cannabisolie verstrekt krijgen (Transvamix oil (THC10% / CBD5%)) geproduceerd door Felix Farma en gedistribueerd door de Transvaal Apotheek. Elk persoon reageert verschillend op cannabinoiden door verschillen in lichaamscompositie, leverfunctie en onderliggende activiteit van het eigen endogene cannabinoid systeem. Patiënten zullen een titratieschema krijgen en zullen titratie uitvoeren naar hun eigen optimale dagelijkse dosis. De optimale dosis is gedefinieerd als de maximale dagelijkse dosis die geen bijwerkingen genereert. Tijdens deze titratieperiode zullen wij om de 2-3 dagen telefonisch contact hebben met de patiënt om de effectieve dosis te bepalen. Zodra de optimale dosis is bepaald, zullen de patiënten deze dosis de gehele studie voortzetten. Patiënten zullen een dagboek bijhouden waarin zij de dosis (aantal druppels) noteren. Patiënten mogen een dosis overslaan of verminderen vanwege bijwerkingen, zij zullen de reden hiervoor vervolgens noteren in het dagboek. De bijwerkingen zijn als volgt gecategoriseerd:

1. High gevoel (een vrolijke opgewekte stemming die langzaam overgaat in een tevreden gevoel van kalmte en rust)
2. Loomheid
3. Honger
4. Intensere beleving van kleuren en/of geluiden
5. Verlies van gevoel voor tijd en/of plaats
6. Sombere en/of angstige stemming
7. Rusteloosheid en/of slapeloosheid
8. Waanvoorstellingen
9. Versnelde hartslag

10. Duizeligheid
11. Warm of koud gevoel in handen en voeten
12. Rode branderige ogen
13. Spierverslapping
14. Droge mond
15. Anders, namelijk*..

Elke 3 maanden zullen tumor parameters bepaald worden:

- Abdominale en thoracale CT (indien nog niet aanwezig)
- bloed analyse (37mL totaal) voor
 - o lever- en nierfunctie, hematologie, chemisch bloed profiel
 - o tumormarkers (AFP en DCP)
 - o THC en CBD metabolieten
 - o immuun cellen inclusief T-cellen

Daarnaast zullen 2 kwaliteit van leven vragenlijsten afgenomen worden.

6 maanden na het starten van de cannabisolie zal het tumorbipt herhaald worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Medicinale cannabis olie: Transvamix olie met 10% tetrahydrocannabinol (THC) en 5% cannabidiol (CBD).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die zullen participeren in deze studie dienen een titratieschema te doorlopen om de optimale dagelijkse dosering van de cannabis olie te bepalen. Hiervoor zullen ze elke 2-3 dagen contact hebben met een research verpleegkundige. Hierna zullen ze een dagboek bijhouden waarin ze de dagelijkse dosis noteren, inclusief eventuele bijwerkingen. Patiënten mogen geen autorijden tot 2 weken na de titratieperiode (max 7 weken). Patiënten zullen het ziekenhuis drie keer bezoeken voor beeldvorming, bloedonderzoek en bezoek aan de polikliniek. Daarnaast zullen ze drie keer een kwaliteit van leven vragenlijst invullen.

Het onderwerp van de studie is een mogelijk positief effect van cannabisolie op de tumor. Aangezien de ontstaanswijze van HCC in cirrotische levers anders is dan in non-cirrotische levers zullen deze beide patiëntenpopulatie in deze studie participeren.

Het risico van de studie is laag ingeschat volgens de NFU risico classificatie. Hierbij is van belang te realiseren dat veel oncologische patiënten gebruiken cannabisolie zonder supervisie

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Leeftijd =>18 yrs
- Histologisch bewezen hepatocellulair carcinoom
- Non-cirrose or Child-Pugh A cirrose
- Hepatische encephalopathie graad 0 of 1
- MDO-advies 'best supportive care' of patiënten die sorafenib behandeling weigeren of niet kunnen ondergaan
- minimale levensverwachting van 3 maanden
- bereid en in staat zijn vervolgafspraken na te komen

- bereid zijn te stoppen met actieve verkeersdeelname of besturen van machines tijdens de studie, indien van toepassing
- getekend informed consent
- Taal: Nederlands of Engels

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mentale conditie die ervoor zorgen dat de onderzoekspatiënten het idee, doel en consequenties van de studie niet begrijpen
- gebruik van medicinale cannabis voor andere doeleinden
- Child-Pugh B of C cirrose
- Hepatische encephalopathie graad 2 of meer
- eerdere systemische behandeling voor HCC
- Contra-indicaties voor medicinale cannabis olie:
 - o patiënten die een hartinfarct of hart dysfunctie hebben meegemaakt in de afgelopen 12 maanden, of die een hartafwijking hebben die naar de mening van de onderzoeker een verhoogd risico vormt op het ontwikkelen van een klinisch significante arrhythmie of myocard infarct.
 - o patiënten met bekende psychotische ziekte
 - o vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
 - o patiënten (man of vrouw) die een familie willen starten
 - o overgevoeligheid voor cannabinoiden of andere hulpstoffen in de cannabis olie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-05-2021

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Transvamix
Generieke naam: THC10% / CBD 5%

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28248

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
Ander register	2018-004505-34
CTIS	CTIS2024-514049-13-01
CTIS	CTIS2024-514049-13-02
EudraCT	EUCTR2018-004505-34-NL
CCMO	NL68353.042.20