

**Účinnosť a bezpečnosť kanabidiolu, po ktorej nasleduje otvorený prídavok tetrahydrokanabinolu na liečbu chronickej bolesti u pacientov s reumatoidnou artritídou alebo ankylozujúcou spondylitídou: protokol pre multicentrickú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu
(Vol'ný preklad)**

Autori:

Oliver Hendricks, Tonny Elmoose Andersen, Afshin Ashouri Christiansen, Jette Primdahl, Ellen Margrethe Hauge, Torkell Ellingsen, Tina Ingrid Horsted, Anja Godske Bachmann, Anders Bo Bojesen, Mikkel Østergaard, Merete Lund Hetland, Niels Steen Krogh, Kirsten Kaya Roessler, Kim Hørslev Petersen

Publikované:

Online 4.6.2021

Originálny článok dostupný na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561449/>

Účinnosť a bezpečnosť kanabidiolu, po ktorej nasleduje otvorený prídavok tetrahydrokanabinolu na liečbu chronickej bolesti u pacientov s reumatoidnou artritídou alebo ankylozujúcou spondylitídou: protokol pre multicentrickú, randomizovanú, placebom kontrolovanú štúdiu

Abstrakt

Úvod

Reumatoidná artritída (RA) a ankylozujúca spondylitída (AS) sú chronické, systémové, zápalové ochorenia, predovšetkým v muskuloskeletálnom systéme. Bolesť a únava sú kľúčovými príznakmi RA a AS. Liečba predstavuje klinickú výzvu z niekoľkých dôvodov, vrátane progresívnej povahy chorôb a zapojenia viacerých mechanizmov bolesti. Okrem toho vedľajšie účinky liečby bolesti predstavujú implicitné riziko. V súčasnosti žiadne dobre kontrolované štúdie neskúmali, ako liečebný kanabis ovplyvňuje bolesť a kognitívne funkcie pri RA a AS. Cieľom tejto štúdie je zhodnotiť účinnosť a bezpečnosť liečebného kanabisu pri liečbe pretrvávajúcej bolesti u pacientov s RA a AS s nízkou aktivitou ochorenia.

Metódy a analýzy

Dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia kanabidiolu (CBD), po ktorej nasledovalo otvorené pridanie tetrahydrokanabinolu (THC) so zberom klinických údajov a biologických materiálov u pacientov s RA a AS liečených v rámci bežnej starostlivosti. Perorálna liečba CBD v experimentálnej skupine sa porovnáva s placebom v kontrolnej skupine počas 12 týždňov, po ktorých nasleduje 12-týždňové obdobie pozorovania s otvoreným pridaním THC u primárnych pacientov, ktorí nereagujú na CBD. Charakteristiky choroby, psychologické parametre, demografia, komorbidity, faktory životného štýlu, krvné vzorky a závažné nežiaduce udalosti sa zhromažďujú na začiatku liečby, po 12 a 24 týždňoch liečby a pri následnej návšteve v 36. týždni. Údaje budú analyzované v súlade s vopred definovaným plánom štatistickej analýzy.

Etika a šírenie

Protokol schválili Dánsky etický výbor (S-20170217), Dánska agentúra pre lieky (S-2018010018) a Dánska agentúra na ochranu údajov. Projekt je zaregistrovaný v Európskej databáze klinických skúšok (EudraCT 2017-004226-15). Všetci účastníci dajú písomný informovaný súhlas s účasťou pred akýmikoľvek postupmi súvisiacimi so štúdiou. Výsledky budú prezentované na medzinárodných konferenciách a publikované v recenzovaných časopisoch.

Kľúčové slová: reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, chronická bolesť, liečba liečebným kanabisom

Úvod

Liečba reumatoidnej artritídy (RA) a ankylozujúcej spondylitídy (AS) sa za posledné tri desaťročia výrazne zlepšila. 1–3 Chronická bolesť a únava sú symptómy typické pre tieto hlavné zápalové reumatické ochorenia. 4–6 Kognitívne dysfunkcie, ako sú problémy s koncentráciou a pamäťou, sú tiež často hlásené u pacientov s chronickou bolesťou. Tieto kognitívne dysfunkcie môžu súvisieť so samotnou bolesťou, problémami so spánkom alebo odrážajú vedľajší účinok farmakologickej liečby. 4 6 RA postihuje malé kĺby rúk a nôh, ale môže postihnúť aj väčšie kĺby. 7 AS postihuje najmä miechové a sakroiliakálne kĺby a vyznačuje sa bolesťou chrbta a stuhnutosťou. 8 Bolesť môže zahŕňať nociceptívne a nenociceptívne zložky a je založená na interakcii medzi periférnym zápalom a centrálnou senzibilizáciou. 9 10 Okamžitá bolesť je vyvolaná zápalom synoviálneho tkaniva a/alebo následným edémom subchondrálnej kosti a vedie k senzibilizácii periférnych nociceptorov. 11

Chronická bolesť je teda pravdepodobne spôsobená mechanizmom periférnej kĺbovej a centrálnej neuropatickej bolesti v rôznych štádiách. 11-16

Liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej bolesti je ťažké prekonať z niekoľkých dôvodov: heterogenita pacientov v danej diagnostickej skupine, progresívny charakter ochorenia, zapojenie viacerých mechanizmov bolesti a prítomnosť komorbidít, najmä u starších pacientov. 17 Reumatológ bude pravdepodobne venovať plnú pozornosť protizápalovej liečbe. Tento prístup naznačuje skutočnosť, že chronickú bolesť spojenú so zvýšenou mortalitou možno prehliadnúť. 18 19

Chýbajú poznatky o účinku kanabinoïdov pri reumatických ochoreniach. Na základe Cochranovej metaanalýzy autori dospeli k záveru, že existujúce klinické štúdie kanabidiolu (CBD) aplikované v monoterapii sú tak nízkej kvality, že neexistujú dostatočné údaje na vyvodenie akýchkoľvek záverov o účinnosti a/alebo dlhodobej bezpečnosti zlúčenina. 20

V súčasnosti len veľmi málo štúdií skúmalo, ako liečebné konope ovplyvňuje kognitívne funkcie, ako je koncentrácia a pozornosť. 21 Niekoľko štúdií skúmalo vplyv nelegálne získaného kanabisu na RA. 20 Okrem toho štúdie, ktoré hodnotili liečebný kanabis, tak robili väčšinou v kontexte roztrúsenej sklerózy. 20 22 23 Na rozdiel od štúdií o rekreačnom kanabise štúdie u osôb so sklerózou multiplex naznačujú, že liečebné konope neovplyvňuje negatívne kogníciu a môže zlepšiť kvalitu spánku. Vzhľadom na obmedzené údaje a nedostatok náležitých kontrolných podmienok nebolo možné vyvodit' žiadne definitívne závery o možnom kognitívnom vplyve liečebného kanabisu. 20 24

Preto obavy z potenciálnych negatívnych vedľajších účinkov liečebného kanabisu na kogníciu priviedli dánske zdravotnícke orgány pozornosť k schopnosti pacienta bezpečne šoférovať. 20 23 Okrem toho pri liečbe reumatických ochorení neexistuje rutinná ani reumatologická kompetencia predpisovať liečebný kanabis. V dôsledku toho existuje značná neistota a opatrnosť voči užívaniu liečebného kanabisu, dokonca aj v krajinách Severnej Ameriky, kde je už legálne predpisovať tieto zlúčeniny na

reumatologické stavy. 23 24 To môže viesť k tomu, že sa pacienti uchýľujú k samoliečbe kanabinoidmi. 20 24 25 Existuje teda silná potreba vysokokvalitných štúdií účinnosti a vedľajších účinkov kanabinoidov.

Celkovým cieľom štúdie je preskúmať účinok liečebného kanabisu na bolesť u pacientov s RA a AS, rozpracovať potenciálne dávkovanie CBD a tetrahydrokanabinolu (THC) a preskúmať, či a ako testované zlúčeniny ovplyvňujú kognitívne funkcie pacientov. a spať.

Materiály a metódy

Dizajn prostredia a štúdie

Štúdia je dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná intervenčná štúdia CBD iniciovaná vyšetrovateľom, po ktorej nasleduje otvorený prídavok THC. Je určený na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti liečebného kanabisu, či už ako CBD alebo vo forme kombinovanej liečby CBD a THC ako „doplňkovej“ liečby chronickej bolesti pri RA a AS. Kľúčovým kritériom zaradenia je pacientom hlásené meranie výsledku (PROM), 26 skóre bolesti vizuálnej analógovej škály (VAS) 27 na hodnote aspoň 50. Rozsah skóre je od 0 do 100; vyššie skóre znamená väčšiu intenzitu bolesti. Takže nulová hypotéza, H0 je, že aktívna liečba derivátmi kanabisu nezlepšuje situáciu bolesti pri klinickom hodnotení po 12, 24 a 36 týždňoch.

Klinické údaje a výsledky sa registrujú v elektronickom formulári správy o prípade (eCRF), ktorý je založený na systéme Reuma-eCRF dostupnom v rámci dánskeho celoštátneho registra DANBIO. 15 28 DANBIO obsahuje aktualizované údaje o prebiehajúcich liečebných režimoch, ktoré je preto možné ľahko monitorovať.

Biologické vzorky sa odoberajú prostredníctvom dánskej reumatologickej biobanky. 29 pacientov pochádza zo štyroch oddelení dánskych univerzitných nemocníc. Začleňovanie pacientov sa plánuje začať v novembri 2018 a očakáva sa, že bude pokračovať 14 mesiacov.

Účastníci

Študijná populácia pozostáva z:

Pacienti so séropozitívnou RA 1, ktorí sú v súčasnosti liečení buď konvenčnými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (cDMARD) alebo biologickými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (bDMARD), a bez klinických príznakov artritídy, ako bolo hodnotené na základe počtu 40 opuchnutých kĺbov.

Pacienti s AS podľa modifikovaných newyorských kritérií 2 v súčasnosti dostávajú buď nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) a/alebo bDMARD, u ktorých sa nevyskytujú klinické príznaky axiálnej a periférnej artritídy a entezitídy a ktorí majú Skóre aktivity ankylozujúcej spondylitídy (ASDAS) <2,1.

Kritériá pre zaradenie

Minimálna bolesť VAS 50, pri skríningu aj zaradení.

Trvanie ochorenia ≥ 2 roky.

Prebiehajúca liečba alebo skorší pokus o liečbu paracetamolom alebo NSAID bez klinických príznakov artritídy alebo spondylartritídy.

Analgetická liečba nezmenená najmenej 4 týždne pred začatím skúšania.

Kritériá vylúčenia

Vek <18 rokov.

Tehotenstvo, tehotenské želanie alebo prebiehajúce dojčenie.

C-reaktívny proteín (CRP) >10 mg/l.

Komorbidity, konkrétnejšie kompetitívne reumatologické poruchy, ako je systémový lupus erythematosus, sklerodermia, polymyozitída alebo stav chronickej bolesti na základe ďalšej klinicky zistiteľnej etiológie (napr. fibromyalgia).

Dôkaz závažného nekontrolovaného sprievodného kardiovaskulárneho, pneumologického, neurologického, endokrinologického, gastroenterologického, urogenitálneho, nefrologického alebo hepatálneho poškodenia.

Veľká operácia vykonaná < 8 týždňov pred randomizáciou alebo plánovanými veľkými chirurgickými zákrokmi.

Nekontrolované chorobné stavy, ako je astma, psoriáza alebo zápalové ochorenie čriev, kde sa vzplanutie bežne lieči perorálnymi alebo parenterálnymi kortikosteroidmi.

Dôkaz o aktívnom malígnom ochorení, malignitách diagnostikovaných alebo liečených počas predchádzajúcich 2 rokov, vrátane hematologických malignít a solídnych nádorov.

Skutočné alebo predchádzajúce škodlivé užívanie alkoholu alebo drog v súlade s definíciou WHO 30 počas predchádzajúcich 2 rokov.

Pokračujúca liečba opioidmi a/alebo kanabisovými produktmi a/alebo neuroleptikami alebo liečba ukončená <4 týždne pred zaradením.

Precitlivenosť na študované zlúčeniny.

Podozrenie alebo dôkaz o aktívnej schizofrénii, inom psychotickom ochorení v rodinnej anamnéze (príbuzní prvého stupňa), inej významnej psychiatrickej poruche alebo liečenej depresii spojenej so základným ochorením.

Epilepsia alebo opakujúce sa záchvaty.

Použitie silných induktorov cytochrómu P450 3A4.

Experimentálna liečba

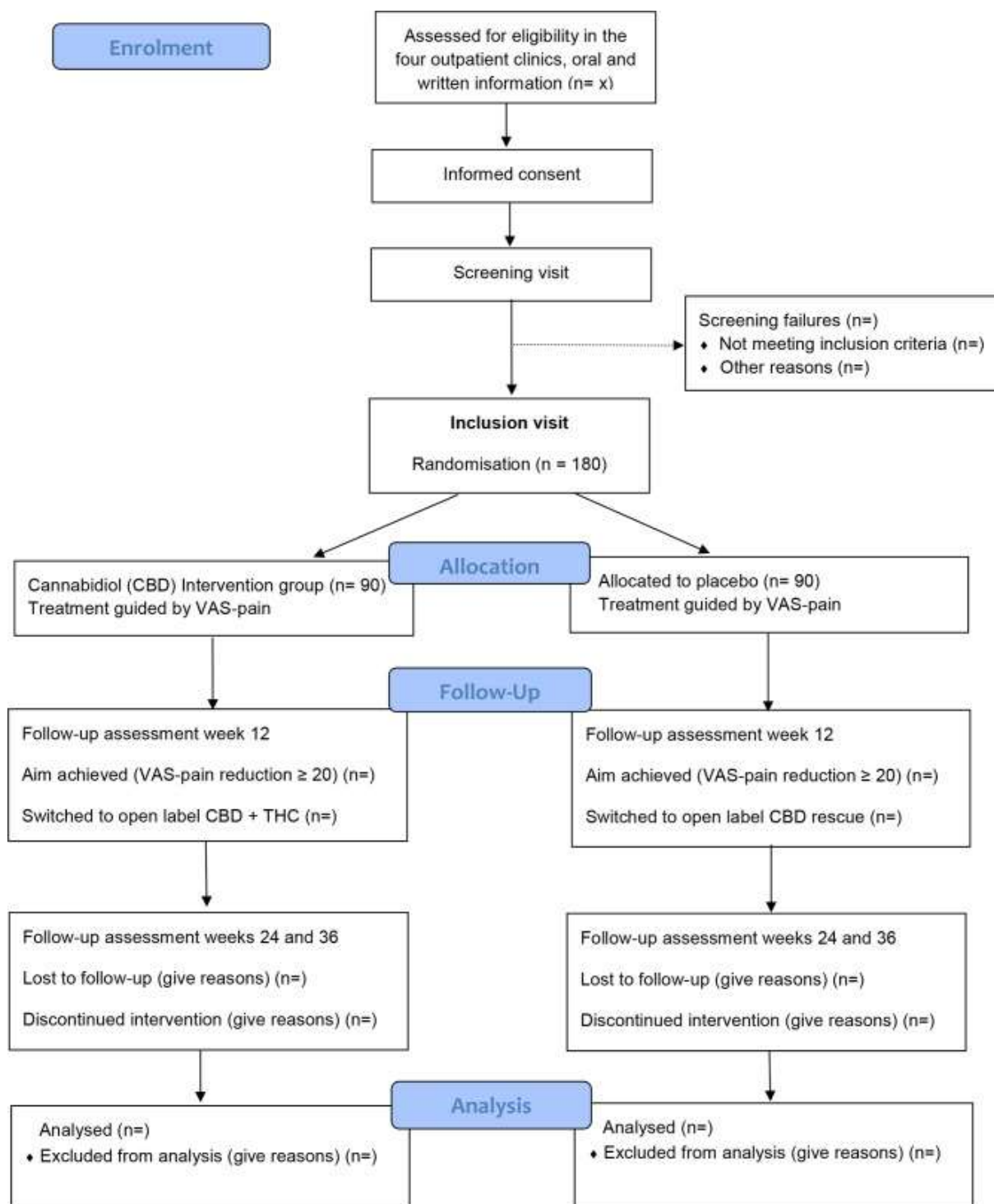
Liečba začína perorálnym CBD 10 mg alebo placebom pred spaním a po 2 týždňoch sa zvyšuje na 10 mg dvakrát denne. Nakoniec av prípade nedostatočnej účinnosti (zníženie bolesti VAS <20) od začiatku piateho týždňa sa liečba zvyšuje na 10 mg trikrát denne.

Klinické hodnotenie po 12 týždňoch definuje, ako postupovať počas nasledujúcich 12 týždňov: v prípade dostatočnej odpovede, to znamená zníženie bolesti VAS o ≥ 20 , zavedená liečba pokračuje randomizovane a bez akejkoľvek ďalšej úpravy.

V prípade nedostatočnej odpovede, t. j. zníženia bolesti VAS o < 20, sa randomizácia ukončí. Pacienti, ktorí dostali placebo, sa presunú na aktívnu zlúčeninu, to znamená na liečbu CBD, a vykoná sa úprava dávky, ako je uvedené vyššie. U pacientov, ktorí dostávali liečbu CBD počas randomizovaného obdobia, otvorené sledovanie kombinuje CBD s THC, to znamená, že k prebiehajúcej liečbe CBD sa pridáva perorálne THC 2,5 mg denne.

Dávka THC sa zvyšuje po 2 týždňoch na 2,5 mg dvakrát denne (celkovo 5 mg THC/deň) a v prípade nedostatočnej účinnosti (zníženie bolesti VAS < 20 v porovnaní s VAS 20, ako je definované pri klinickej praxi hodnotenie po 12 týždňoch), po ďalších 2 týždňoch na 2,5 mg trikrát denne (spolu 7,5 mg THC/deň) od začiatku 17. týždňa.

postava 1 predstavuje manželský vývojový diagram a obrázok 2 vývojový diagram liečby.



Randomizačný postup

Pacienti sú stratifikovaní podľa diagnózy a náborového centra. Pacienti sú náhodne pridelení do jednej z dvoch liečebných skupín – CBD alebo Placebo – náhodnými permutovanými blokmi. Randomizácia je slepá voči prideleniu liečby. Pridelenie nepozná nikto iný ako lekárka Glostrup, ktorá vyrába a expeduje balíčky liekov na požiadanie na každé miesto. Miesta dostanú zapečatenú, nepriehľadnú obálku pre každého pacienta s alokáciou liečby, ktorá je pripravená na odhalenie, ak by to bolo potrebné. Liečba

sa začne do 2 týždňov po randomizácii. Merania účinku sa uskutočňujú na začiatku pred randomizáciou a po intervencii 12, 24 a 36 týždňov po randomizácii. Analýza údajov a štatistické programovanie sú zaslepené. Randomizačný postup a analýzu údajov vykonáva nezávislý štatistik na oddelení regionálneho výskumu zdravia (IRS), University of Southern Denmark, Gråsten, Dánsko.

Určené výsledky a klinické údaje

Primárnym výsledkom je počet pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie bolesti-VAS (A VAS-bolesť ≥ 20) po 12 týždňoch liečby.

Sekundárne výsledky

Frakcia (%) pacientov s RA a AS, ktorí dosiahli zlepšenie VAS-bolesti, hodnotené znížením Δ VAS ≥ 20 a výsledkom dotazníka PainDETECT, 10 31 po 24 a 36 týždňoch.

Frakcia (%) pacientov s RA a AS, ktorí dosiahli situáciu so zlepšenou kvalitou života (QoL), podľa hodnotenia Global-VAS s redukciou Δ VAS ≥ 20 a pomocou krátkeho formulára (36) Health Survey (SF-36), 32 po 24 a 36 týždňoch.

Frakcia (%) pacientov s AS, ktorí po 12, 24 a 36 týždňoch dosiahnu index aktivity Bath Ankylosing Spondylitis Disease Disease Activity Index (BASDAI) < 40 alebo zníženie BASDAI s $\Delta \geq 20$. 33

Charakterizácia kognície a kvality spánku pacientov s AS a RA, ako bola hodnotená testom vytvárania stopy (TMT), 34 testom nahradenia číslícových symbolov (DSST) 35 36 a indexom kvality spánku v Pittsburghu, 37 vykonaným na začiatku a po 12. 24 a 36 týždňov.

Charakterizácia očakávaní pacientov pre účinok liečby, ako sa hodnotí dotazníkom dôveryhodnosti/očakávania (CEQ) a vykonaním pološtruktúrovaných rozhovorov 38 – 42 na začiatku a po 12 týždňoch.

Charakterizácia a záverečné vyhlásenie o stave závažných nežiaducich udalostí (SAE).

Hodnoty výsledkov zahŕňajú parametre odporúčané v dokumente Iniciatívy pre metódy, meranie a hodnotenie bolesti v klinických štúdiách (IMMPACT). 43

Klinické údaje

Na začiatku a po 12, 24 a 36 týždňoch sa údaje zhromažďujú v systéme DANBIO Reuma-eCRF. Okrem toho sa po 4 a 16 týždňoch uskutočnia dve ďalšie konzultácie so sestrou, aby sa získali informácie o

bezpečnosti a bolesti VAS a aby sa prípadne vykonalo zvýšenie liečby od začiatku 5. a/alebo 17. týždňa, ako je uvedené v časti Experimentálna liečba . Nasledujúce údaje sa zhromažďujú v časových bodoch, ako je uvedené vo obrázku 3.

Klinické merania, to znamená pri RA skóre aktivity ochorenia 28 kĺbov (DAS28-CRP), 44 45 dotazník na hodnotenie zdravia a v AS skóre ASDAS a Bath Ankylosing Spondylitis pre aktivitu ochorenia (BASDAI), funkciu a miery. . 46 47 V oboch skupinách pacientov sa získajú ďalšie PROM: VAS pre bolesť, únavu, celkové skóre QoL pacienta SF-36 a skóre bolesti PainDETECT. 10 31 Okrem toho sa pomocou TMT a DSST skúma vplyv intervencie na pozornosť a koncentráciu. 34–36 Okrem toho sa kvalita spánku hodnotí pomocou Pittsburghského indexu kvality spánku. 37 Očakávaný účinok liečby sa meria pomocou CEQ a pološtruktúrovaných rozhovorov.

Expozície, to znamená všetky súbežné liečby, najmä súčasné liečby cDMARDs, bDMARDs a/alebo analgetikami, vrátane schémy dávkovania a začiatku liečby.

Komorbidity, napríklad kardiovaskulárne ochorenia, cukrovka a hypertenzia.

Životný štýl (krvný tlak, pohybové návyky a fajčenie).

Na začiatku sa získajú demografické údaje pacienta, napríklad diagnóza, vek, pohlavie, výška, hmotnosť, index telesnej hmotnosti, trvanie choroby, stav fajčenia, úroveň vzdelania, rodinný stav, práceneschopnosť, povolanie a etnická príslušnosť.

Biologické vzorky

Vzorky krvi sa odoberajú na začiatku a v 12., 24. a 36. týždni. Okrem bežných krvných testov sa vzorky krvi odoberajú do jednej skúmavky EDTA (9 ml), dvoch skúmaviek na sérum (2 x 9 ml) a jednej skúmavky s krvnou RNA PAXgene (2,5 ml, Becton & Dickinson, Lyngby, Dánsko), ako je opísané predtým. 48 Tieto sa zhromažďujú na definovanie koncentrácie liečiva CBD a THC, to znamená na monitorovanie dodržiavania predpisov, možných nežiaducich udalostí (AE) a na ďalšie budúce analýzy.

Plán štatistickej analýzy

Výpočet výkonu je založený na nasledujúcich predpokladoch primárneho výsledku.

Očakávaný podiel s odpoveďou 50 % alebo viac v skupine CBD a očakávaný 20 % v skupine s placebom (OR=4). Odpoveď je definovaná ako zníženie VAS-bolesti najmenej o 20 (rozsah 0–100) po 12 týždňoch liečby.

Hladina významnosti 0,05 v obojstrannom z-teste proporcií.

Celkovo bude zaradených 180 pacientov do dvoch vyvážených skupín, z ktorých každá pozostáva z 90 pacientov.

Toto nastavenie dáva štatistickú silu 0,98 pre primárny výsledok. Sila sa zníži, ak je skutočný rozdiel medzi skupinami menší ako očakávaných 30 percentuálnych bodov a ak z experimentu vypadne viac ako očakávaných 10 % pacientov. Vyvážené skupiny 45 pacientov prinesú silu 83 % pre dvojskupinové porovnanie binárnych výsledkov, ako je primárny výsledok. V dôsledku randomizácie blokov sa môžu vyskytnúť mierne odchýlky vo veľkostiach vzoriek.

Primárny výsledok je testovaný z-testom v modeli logistickej regresie. Hlavný parameter odhaduje pomer pravdepodobnosti odpovede pre intervenčnú skupinu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Všetky testy sú obojstranné. Sekundárne výsledky sa analyzujú pomocou logistickej a lineárnej regresie v závislosti od typu údajov. V prípade odchýlok od predpokladu normality sa použije neparametrický model pomerných šancí. Sekundárne výsledky merané na začiatku a po intervencii, 12., 24. a 36. týždeň (sledovanie) sa budú analyzovať pomocou modelov so zmiešanými účinkami, ktoré kontrolujú čas merania. Parameter náhodných účinkov sa odhaduje pre zoskupenie opakovaných pozorovaní u pacientov. Analýza priamych účinkov CBD, THC a interakcie medzi nimi sa bude vykonávať oddelene,

Základné merania sa uvádzajú ako podiely kategorických premenných, priemer a SD pre normálne rozložené údaje a stredné skóre (rozsah) pre nenormálne numerické údaje. Všetky premenné sa uvádzajú pre dve intervenčné skupiny. Východiskové premenné s tendenciou ($p < 0,25$) zhodovať sa s intervenčnou skupinou budú zahrnuté ako kontrolné premenné v teste primárnych a sekundárnych výsledkov. Vzťah medzi testovanými premennými na začiatku a alokáciou intervencie bude analyzovaný pomocou parametrických (t-test) a neparametrických testov (χ^2 a Mann-Whitneyho test). Oprava viacerých testov bude založená na modeli prístupu brány. To znamená, že významné výsledky pre sekundárne výsledky sa interpretujú výlučne ako prieskumné zistenia v prípade nevýznamného zistenia pre primárny výsledok.

Zapojenie pacienta a verejnosti

Nemocnica kráľa Kristiána X. pre reumatické ochorenia aktívne zapája pacientov so zápalovými reumatickými ochoreniami do projektov zabezpečenia kvality, výskumných projektov a do prípravy vzdelávacích programov. Ďalej bola v roku 2013 zriadená užívateľská rada na oddelení výskumu. Projekt je dôsledkom bolesti reumatického pacienta a myšlienka projektu bola pôvodne predstavená užívateľskej rade už na jeseň 2017. Odvtedy sa na spracovaní projektu podieľali dvaja pacienti. Doteraz boli informačné brožúry pre pacientov vytvorené na základe integrácie perspektív pacienta. PROM, najmä pacientova bolesť VAS, sú hlavným zameraním výsledkov meraní. Transparentné sú tak záťaž a dôsledok zásahu, ako aj výsledky daného zásahu.

Stretnutia so zástupcami pacientov projektu budú organizované dvakrát ročne a priebeh projektu je priebežne prezentovaný užívateľskej rade.

Etika a šírenie

Všetci pacienti dostávajú ústne a písomné informácie a dávajú svoj písomný súhlas pred registráciou v súlade s usmerneniami Dánskeho etického výboru. Online doplnková príloha 1 obsahuje vyhlásenie o súhlase s projektom v angličtine. Všetci pacienti sú informovaní, že môžu zo štúdie kedykoľvek odstúpiť. Hoci by to viedlo k ukončeniu projektovej medikácie, vysadenie pacienta nebude mať žiadne dôsledky na pravidelný priebeh liečby. V prípade stiahnutia sa ne získajú žiadne následné registrácie týkajúce sa pacienta.

Dva deriváty kanabisu použité v tejto štúdii sú porovnateľné s povolenými zlúčeninami v lieku Sativex, ktorý je registrovaným liekom v Dánsku. 49 Pacienti dostanú informáciu, že účinnosť aplikovanej testovanej zlúčeniny, ako aj potenciálny vedľajší účinok môžu byť porovnateľné so Sativexom. Reumatológ pacienta poskytne relevantné informácie o projekte ambulantne. Chronickosť vybraných chorôb a kritériá zaradenia naznačujú, že typický projektový pacient je dobre známy s vážnym ochorením. Vyšetrovatelia a študijné sestry sú špecialisti v reumatickej oblasti.

Kúra pozostáva z tabliet CBD a bylinného kapsulového prípravku THC, ktoré sú vyrábané na báze prírodných surovín laboratóriom Glostrup Pharmacy. Lieky sú vyrábané podľa štandardizovaných postupov so zabezpečenou kvalitou s uvedením presných zložiek v miligramoch. Vďaka tomu je dávkovanie a monitorovanie liečby bezpečné podľa dánskych národných smerníc správnej klinickej praxe (GCP). Vedľajšie účinky sú dobre známe a dobre opísané. 50Predmetmi štúdie sú pacienti, ktorí sú už pridružení k jednej zo štyroch zúčastnených ambulancií. Odbery krvi na začiatku, po 12, resp. 24 týždňoch, budú realizované v spojení s rutinnými krvnými testami, v súlade s vopred dohodnutou ambulantnou návštevou, a teda nebudú predstavovať zvýšené riziko. Pri všetkých návštevách sa účastníci budú pýtať na udalosti a/alebo reakcie. Na základe týchto informácií skúšajúci posúdi, či existuje AE, nežiaduca reakcia, SAE alebo podozrenie na neočakávanú závažnú nežiaducu reakciu. Jednotka GCP Univerzity v južnom Dánsku monitoruje štúdiu nezávisle.

Pacienti budú kontaktovaní a informovaní o celkových výsledkoch štúdie, ak o to prejavia záujem, v súlade s formulárom súhlasu so štúdiou pacienta a podľa pokynov dánskej etickej komisie. Za vykonanie štúdie v súlade s piatym vydaním Helsinskej deklarácie je zodpovedný lekár zodpovedný za projekt na každej zúčastnenej ambulancii. Účasť v štúdii neovplyvňuje zavedený priebeh protizápalovej liečby jednotlivých pacientov.

Výsledky budú prezentované na medzinárodných konferenciách a publikované v medzinárodných a recenzovaných lekárskejších časopisoch. Negatívne, pozitívne, ako aj nepresvedčivé výsledky budú zverejnené.

Diskusia a potenciálne obmedzenia

Projekt sa zameriava na chronickú bolesť, ktorú nemožno pripísať zápalovej aktivite.

Konvenčné a bDMARD majú potenciál dostatočne liečiť zápal. Liečebná situácia charakterizovaná aktivitou zápalového ochorenia by sa teda mala liečiť v súlade s existujúcimi usmerneniami, t. j. úpravou liečby na adekvátny režim DMARD. 1 2 V dôsledku toho je absencia zápalu hlavným kritériom zaradenia. Potenciálni účastníci sú dobre známi, pretože štúdia vyžaduje, aby ich liečba trvala aspoň 2 roky. Predpokladáme teda, že zneužívanie alkoholu alebo drog, ako aj informácie o prebiehajúcej liečbe opiátmi a/alebo kanabisom sú dostupnými informáciami pre zainteresovaných vyšetrotateľov. Okrem toho požiadavka na trvanie choroby aspoň 2 roky má zabezpečiť prítomnosť chronickej bolesti.

CBD a THC sú dve z viac ako 80 aktívnych zlúčenín v rastline marihuany. 51

Na rozdiel od THC, CBD nevykazuje narkotický účinok a/alebo intoxikáciu. 52 53 Biochemický účinok kanabinoidov sa vysvetľuje interakciou zlúčenín so špecifickými receptormi; receptor kanabinoidného receptora 1 (CB-1) sa nachádza na neurónoch a gliových bunkách v rôznych častiach centrálného nervového systému, zatiaľ čo receptor kanabinoidného receptora 2 (CB-2) sa nachádza v štruktúrach imunitného systému. Predpokladá sa, že stimulačné a narkotické účinky THC sú spôsobené aktiváciou CB-1 receptorov. CBD má veľmi nízku afinitu k týmto receptorom. 51 Väzba CBD na receptory CB-1 teda spôsobuje malý až žiadny narkotický účinok. Nové štúdie ukazujú, že CBD ovplyvňuje autoimunitné signálne dráhy a že tieto mechanizmy môžu byť relevantné pre terapeutický profil CBD. 52 53

Účinok CBD sa študuje v placebom kontrolovanom dizajne, zatiaľ čo účinok kombinácie CBD a THC je otvoreným pokračovaním štúdie. Vedecky ideálnym riešením by bola randomizovaná štúdia porovnávajúca CBD, THC a placebo, napríklad v krížovom dizajne. Takýto dizajn by bol charakterizovaný implicitnými rizikami THC pre všetkých pacientov počas celého obdobia štúdie a vyžadoval by si podstatne väčšiu štúdiu. Aktuálny dizajn predstavuje rovnováhu medzi želaním správne posúdiť účinok CBD a THC, pričom sa zohľadňujú riziká vrátane problémov s bezpečnosťou premávky, najmä v dôsledku úpravy THC. Tiež možný negatívny vplyv na kognitívne fungovanie môže mať veľký vplyv na fungovanie v zamestnaní. preto Vo vzťahu k fungovaniu práce a autonómii je dôležitá presnejšia odpoveď na to, či liečebné konope negatívne ovplyvňuje kogníciu. Domnievame sa, že náš dizajn poskytne dôležité informácie o THC, napriek dizajnu, a má tú výhodu, že vieme, kedy sa THC aplikuje, a tak môžeme prijať potrebné opatrenia.

Skúšobná populácia je pravidelne monitorovaná na participujúcich ambulanciách a registrovaná individuálna longitudinálna liečba. DANBIO je celoštátna databáza klinickej kvality pre reumatológiu. 16 29 Registrovaní sú všetci dospelí pacienti liečení biologickými liekmi. Ďalej sú evidovaní pacienti s AS a RA bez ohľadu na liečbu. Systém Reuma-eCRF založený na DANBIO teda poskytuje mimoriadne dobré podmienky na zber a monitorovanie overených údajov.

Referencie

1. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, et al. . Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1113–36. 10.1136/annrheumdis-2016-210713 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:819–27. 10.1016/j.berh.2014.10.019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. . EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77. 10.1136/annrheumdis-2016-210715 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, et al. . A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int* 2016;36:685–95. 10.1007/s00296-015-3415-x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Fautrel B, Alten R, Kirkham B, et al. . Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2018;38:935–47. 10.1007/s00296-018-4005-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Bidad K, Gracey E, Hemington KS, et al. . Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:410–20. 10.1038/nrrheum.2017.92 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. . 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81. 10.1002/art.27584 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. . The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:770–6. [PubMed] [Google Scholar]
9. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2–S15. 10.1016/j.pain.2010.09.030 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Ahmed S, Magan T, Vargas M, et al. . Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res* 2014;7:579–88. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. McWilliams DF, Walsh DA. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 107:94–101. [PubMed] [Google Scholar]
12. Dray A. New horizons in pharmacologic treatment for rheumatic disease pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:481–505. 10.1016/j.rdc.2008.04.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Kidd BL, Cruwys SC, Garrett NE, et al. . Neurogenic influences on contralateral responses during experimental rat monoarthritis. *Brain Res* 1995;688:72–6. 10.1016/0006-8993(95)00512-O [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Christensen AW, Rifbjerg-Madsen S, Christensen R, et al. . Non-nociceptive pain in rheumatoid arthritis is frequent and affects disease activity estimation: cross-sectional data from the FRAME study. *Scand J Rheumatol* 2016;45:461–9. 10.3109/03009742.2016.1139174 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. DANBIO. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: Annual Report 2017. 2018. Accessed <https://danbio-online.dk>
16. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Boesen M, et al. . The course of pain hypersensitivity according to painDETECT in patients with rheumatoid arthritis initiating treatment: results from the prospective FRAME-cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:105 10.1186/s13075-018-1581-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and management of chronic pain in primary care: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:22 10.1007/s11920-015-0659-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Peppin JF. The marginalization of chronic pain patients on chronic opioid therapy. *Pain Physician* 2009;12:493–8. [PubMed] [Google Scholar]
19. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, et al. . Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 2010;14:380–6. 10.1016/j.ejpain.2009.07.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Fitzcharles MA, Zahedi Niaki O, Hauser W, et al. . Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2019:doi: jrheum.181120 Epub ahead of print 10.3899/jrheum.181120 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 2011;5:1–8. 10.1097/ADM.0b013e31820c23fa [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Feinstein A, Banwell E, Pavisian B. What to make of cannabis and cognition in MS: In search of clarity amidst the haze. *Mult Scler* 2015;21:1755–60. 10.1177/1352458515607652 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Russo EB. Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues. *Front Pharmacol* 2016;7:309 10.3389/fphar.2016.00309 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabinoids in the management of musculoskeletal or rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:76 10.1007/s11926-016-0625-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Clauw DJ, et al. . Rheumatologists lack confidence in their knowledge of cannabinoids pertaining to the management of rheumatic complaints *bmc musculoskeletal disorders BMC*. 2014;15:258. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
26. van Tuyl LH, Hewlett S, Sadlonova M, et al. . The patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: “You’ve got limits, but you’re back to being you again’. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1004–10. 10.1136/annrheumdis-2013-204798 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

27. Bartlett SJ, Hewlett S, Bingham CO, et al. . Identifying core domains to assess flare in rheumatoid arthritis: an OMERACT international patient and provider combined Delphi consensus. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1855–60. 10.1136/annrheumdis-2011-201201 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Ibfelt EH, Jensen DV, Hetland ML. The Danish nationwide clinical register for patients with rheumatoid arthritis: DANBIO. *Clin Epidemiol* 2016;8:737–42. 10.2147/CLEP.S99490 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Danish Regions. Bio- and genome bank denmark. <http://www.regioner.dk/rbgben>.
30. WHO. Abuse (drug, alcohol, chemical, substance or psychoactive substance). http://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/en/.
31. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. . painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20. 10.1185/030079906X132488 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–83. [PubMed] [Google Scholar]
33. Zochling J. Measures of Symptoms and Disease Status in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res* 2011;63:47–58. [PubMed] [Google Scholar]
34. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203–14. 10.1016/S0887-6177(03)00039-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Wechsler D. Adult Intelligence Scale- revised. New York: Psychological Corporation, 1981. [Google Scholar]
36. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:513–9. 10.1097/JCP.0000000000000941 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. . The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 1989;28:193–213. [PubMed] [Google Scholar]
38. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2000;31:73–86. 10.1016/S0005-7916(00)00012-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Hicks M, Hanes D, Wahbeh H. Expectancy effect in three mind-body clinical trials. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2016;21:NP103–NP109. 10.1177/2156587216652572 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Linde K, Witt CM, Streng A, et al. . The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain* 2007;128:264–71. 10.1016/j.pain.2006.12.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd edition New York: Oxford University Press, 1995. [Google Scholar]

42. Stone DA, Kerr CE, Jacobson E, et al. . Patient expectations in placebo-controlled randomized clinical trials. *J Eval Clin Pract* 2005;11:77–84. 10.1111/j.1365-2753.2004.00512.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. . Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9–19. 10.1016/j.pain.2004.09.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the eular response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:745–57. 10.1016/j.rdc.2009.10.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023–38. 10.1016/S0140-6736(16)30173-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Machado PM, Landewé RB, van der Heijde DM. Endorsement of definitions of disease activity states and improvement scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: results from OMERACT 10. *J Rheumatol* 2011;38:1502–6. 10.3899/jrheum.110279 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Pincus T, Swearingen CJ. The HAQ compared with the MDHAQ: "keep it simple, stupid" (KISS), with feasibility and clinical value as primary criteria for patient questionnaires in usual clinical care. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:787–98. 10.1016/j.rdc.2009.10.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, et al. . A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1426–31. 10.1136/annrheumdis-2016-210742 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Product Monograph of Sativex® Delta-9-tetrahydrocannabinol 27mg/mL (from Tetranabinex-Cannabis sativa L. extract) and Cannabidiol 25mg/mL (from Nabidiolex- Cannabis sativa L. extract) Buccal spray Cannabinoid Analgesic. <http://omr.bayer.ca/omr/online/sativex-pm-en.pdf>.
50. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, et al. . The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013;33:195–209. 10.1002/phar.1187 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, et al. . Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des* 2012;18:4966–79. 10.2174/138161212802884780 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, et al. . Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1340–8. 10.1038/npp.2011.17 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. . Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175–85. 10.1159/000137430 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]