

**Meta-analyse van het onderzoek naar de  
doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal  
gebruik van cannabis.**

Onderzoekproject DR/14

S. Rysheuvels  
Promotor: Prof. dr. B. Sabbe

<b>1. Inleiding tot het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis.</b>	<b>7</b>
1.1 Inleiding	7
1.2 Context van het onderzoek	7
1.3 Meta-analyse als vooropgestelde methode van het te verrichten onderzoek	8
1.4 Conclusie	11
1.5 Referenties	11
<b>2. Verkenning van het onderzoeksdomein.</b>	<b>12</b>
2.1 Inleiding	12
2.2 Cannabis en cannabinoïden	12
2.3 Cannabinoïdereceptoren	14
2.4 Cannabis als medicijn	16
2.4.1 Cannabisplantextract t.o.v. natuurlijke geïsoleerde en synthetische cannabinoïden	16
2.4.2 Toedieningsvormen	17
2.4.3 Indicaties waarvoor het medicinaal gebruik van cannabis reeds werd bestudeerd	21
2.4.4 Farmaceutische producten op basis van cannabinoïden	24
2.5 Conclusie	25
2.6 Referenties	25

<b>3. Literatuuranalyse van het onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis.</b>	31
3.1 Inleiding	31
3.2 Methode	31
3.3 Resultaten van het literatuuronderzoek	35
3.4 Vaststellingen betreffende het verloop van het meta-analytisch onderzoek	38
3.5 Conclusie	39
<b>4. Bepaling van de criteria voor de inclusie van onderzoeken in de meta-analyse.</b>	40
4.1 Inleiding	40
4.2 Registratie van de onderzoekskenmerken	40
4.3 Kwaliteitsbeoordeling van de onderzoeken	48
4.3.1 Methode	48
4.3.2 Resultaten	51
4.4 Conclusie	53
4.5 Referenties	53

<b>5. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia.</b>	<b>57</b>
5.1 Inleiding	57
5.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia	57
5.3 Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia	58
5.3.1 Literatuurstudie	58
5.3.2 Onderzoek naar de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia	58
5.3.3 Meta-analytisch onderzoek	62
5.3.4 Conclusie betreffende het onderzoek naar de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia	66
5.4 Het medicinaal gebruik van cannabis bij Alzheimer-patiënten met anorexia	68
5.4.1 Literatuurstudie	68
5.4.2 Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997)	68
5.4.3 Lopend onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij de ziekte van Alzheimer	69
5.4.4 Conclusie betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij de ziekte van Alzheimer	70
5.5 Conclusie	71
5.6 Referenties	71

<b>6. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit.</b>	74
6.1 Inleiding	74
6.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit	74
6.3 Literatuurstudie	75
6.3.1 RCT 1: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS (Killestein, Hoogervorst, Reif et al., 2002)	76
6.3.2 RCT 2: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003)	78
6.4 Meta-analytisch onderzoek	81
6.5 Conclusie	82
6.6 Referenties	83
<b>7. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette syndroom.</b>	85
7.1 Inleiding	85
7.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette syndroom	86
7.3 Literatuuronderzoek	87
7.3.1 Inleiding	87
7.3.2 RCT 1: Treatment of Tourette's syndrome with $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002)	88

7.3.3 RCT 2: $\delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003)	91
7.4 Meta-analytisch onderzoek	93
7.5 Conclusie	97
7.6 Referenties	98
<b>8. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie.</b>	101
8.1 Inleiding	101
8.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij misselijkheid en braken	101
8.3 Literatuuronderzoek	102
8.4 De Meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001)	102
8.4.1 Methode	102
8.4.2 Resultaten	104
8.4.3 Conclusie	107
8.5 Onderzoek van het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie sinds 2000	107
8.6 Conclusie	108
8.7 Referenties	109

<b>9. Het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn.</b>	111
9.1 Inleiding	111
9.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn	111
9.3 De haalbaarheidsanalyse van het meta-analytisch onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn (Campbell, Tramèr, Carroll et al, 2001a)	113
9.3.1 Inleiding	113
9.3.2 Methode	113
9.3.3 Resultaten	115
9.3.4 Conclusie	117
9.3.5. Kritiek op het onderzoek van Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a)	117
9.4 Onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn sinds oktober 1999	118
9.5 Kwalitatieve analyse van recent onderzoek	121
9.6 Conclusie	123
9.7 Referenties	123
<b>10. Conclusie</b>	127
<b>11. Verklarende woordenlijst</b>	134

# **1. Inleiding tot het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis.**

## **1.1 Inleiding**

In opdracht van de Programmatorische Federale Overheidsdienst Wetenschapsbeleid werd onderzoek verricht naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis. Het onderzoek kadert binnen het Onderzoekprogramma ter ondersteuning van de Federale Beleidsnota Drugs.

## **1.2 Context van het onderzoek**

Sinds een twintigtal jaar hebben verscheidene onderzoekers de therapeutische mogelijkheden van cannabis bestudeerd op het vlak van pijnbestrijding, stimulatie van de eetlust en beheersing van misselijkheid en braken. Daarnaast bestaan er vele getuigenissen van patiënten die marihuana roken om de symptomen te verlichten van chronische aandoeningen. De huidige discussie met betrekking tot het gebruik van cannabis spitst zich toe op de mate waarin deze drug als doeltreffend wordt geacht voor de medicinale aanwending ervan in de klinische praktijk, dan wel of het medicinaal gebruik van cannabis kan leiden tot schadelijke gevolgen. Dit onderzoek brengt dan ook de huidige wetenschappelijke kennis over de mogelijke medische aanwending van cannabis- en cannabinoïdepreparaten in kaart. Op basis hiervan worden aanbevelingen geformuleerd over de mate waarin het medicinaal gebruik van cannabis in de klinische praktijk tot gezondheidswinst kan leiden (i.e. effectiveness of doeltreffendheid), alsook over de kosten-baten verhouding ten opzichte van andere behandelingen die even doeltreffend zijn (i.e. efficiency of doelmatigheid).



### 1.3 Meta-analyse als vooropgestelde methode van het te verrichten onderzoek

Bij aanvang van het onderzoek werd *meta-analyse* als methode van het te verrichten onderzoek vooropgesteld. Gene Glass, die beschouwd wordt als de grondlegger van de meta-analyse, omschreef deze methode als “...*the analysis of analyses... the statistical analysis of a large collection of results from individual studies for the purpose on integrating the findings.*” (Glass, 1976). Aan de hand van een meta-analyse is het mogelijk de resultaten van onafhankelijke onderzoeken te integreren om te komen tot samenvattende uitspraken over de doeltreffendheid en doelmatigheid van een therapeutische interventie. De geformuleerde conclusies zijn daarbij gebaseerd op de resultaten van een statistische analyse en worden daarom als nauwkeuriger beschouwd dan deze op basis van een literatuurstudie (Alderson, Green & Higgins, 2004).

De redenen waarom meta-analyse een interessante methode is voor het verrichten van wetenschappelijk onderzoek zijn:

- Een meta-analyse geeft een algemeen beeld weer van het effect van een therapeutische interventie: tegenstrijdige resultaten van verschillende onderzoeken worden gecombineerd, waardoor meer duidelijkheid wordt verkregen over de mate waarin een behandeling effectief is (Alderson, Green & Higgins, 2004).
- Een meta-analyse kan resulteren in toename van de statistische *power*: sommige onderzoeken zijn te kleinschalig om kleine effecten van een therapeutische interventie te ontdekken. Wanneer zij echter gecombineerd worden, verhoogt de kans dat deze statistisch significante verschillen worden vastgesteld (Olkin, 1995; Alderson, Green & Higgins, 2004).

- Een meta-analyse kan leiden tot een verbetering van de nauwkeurigheid: de grootte van het behandelingseffect kan nauwkeuriger bepaald worden indien het gebaseerd is op een grotere hoeveelheid informatie (Alderson, Green & Higgins, 2004).
- Een meta-analyse kan een antwoord bieden op vragen die niet beantwoord kunnen worden op basis van de individuele onderzoeken: aan de hand van een meta-analyse kan worden nagegaan wat het algemene behandelingseffect is voor bepaalde subgroepen, bijvoorbeeld patiëntgroepen op basis van hetzelfde geslacht, dezelfde leeftijd of diagnose (Okin, 1995).

Meta-analytisch onderzoek is opgebouwd uit een aantal opeenvolgende methodologische stappen. Rudner, Glass, Evarrt et al. (2002) geven hiervan een overzicht:

- **Verkenning van het onderzoeksdomein.**  
Aan de hand van relevante literatuur, opzoeken op het internet en gesprekken met deskundigen wordt het onderzoeksdomein verkend. Het is immers belangrijk inzicht te verwerven in de theoretische achtergrond van het onderzoeksonderwerp, alsook na te gaan welke onderzoeken hierover reeds werden verricht.
- **Bepaling van de criteria voor de inclusie van onderzoeken in de meta-analyse.**  
Daar onderzoeken op methodologisch vlak sterk van elkaar kunnen verschillen, dient bepaald te worden aan welke voorwaarden zij moeten voldoen om voor het meta-analytisch onderzoek geselecteerd te kunnen worden. Dit impliceert dat er variabelen gedefinieerd worden om de kenmerken inzake de gehanteerde methodologie, onderzoekspopulatie en interventies van de verschillende onderzoeken te kunnen coderen.

- **Coderen van de kenmerken van de geselecteerde onderzoeken.**

De onderzoekskenmerken van de geselecteerde onderzoeken worden gecodeerd voor de verschillende variabelen.

- **Statistische analyse en interpretatie van de onderzoeksgegevens.**

De resultaten van de onderzoeken die opgenomen worden in de meta-analyse worden met elkaar gecombineerd in een statistische analyse. Deze kwantitatieve vergelijking leidt tot een meer globaal onderzoeksresultaat, op basis waarvan wetenschappelijk onderbouwde conclusies geformuleerd kunnen worden over de effectiviteit van een behandeling.

In gezamenlijk overleg met het begeleidingscomité werd besloten dat het huidige onderzoek zich in de eerste plaats richt tot de vraag naar de *haalbaarheid* van meta-analytisch onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij de verschillende indicatiestellingen. Gezien het belang van de maatschappelijke en beleidsmatige impact worden aan het huidige onderzoek vrij rigoureuze eisen gesteld op het vlak van methodologie en kwaliteit. Indien bijvoorbeeld de onafhankelijke en / of afhankelijke variabelen van onderzoeken te veel verschillen, is het vrijwel onmogelijk deze onderzoeken met elkaar te vergelijken aan de hand van een meta-analyse. Dit is eveneens het geval wanneer onderzoeken van een methodologisch lage kwaliteit zijn (zie hoofdstuk 4) of wanneer men over onvoldoende gegevens beschikt<sup>1</sup>. De haalbaarheidsanalyse van de toepassing van de meta-analytische methode vormt dan ook een centraal aspect in het huidige onderzoek.

---

<sup>1</sup> Seminarie over meta-analyse door Prof. Dr. Buyse op 16 juni 2004 in het Limburgs Universitair Centrum.

## 1.4 Conclusie

Dit onderzoek beoogt de huidige wetenschappelijke kennis over de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis in kaart te brengen. Aan de hand van een haalbaarheidsanalyse wordt voor verschillende indicatiestellingen nagegaan of een kwantitatieve dan wel kwalitatieve analyse van het medicinaal gebruik van cannabis uitvoerbaar wordt geacht. Op basis van deze analyses worden tenslotte aanbevelingen geformuleerd aangaande de aanwending van medicinale cannabis in de klinische praktijk.

## 1.5 Referenties

- Alderson, P., Green, S. & Higgins, J. (Eds.) (2004). Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1 (updated December 2003). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
- Glass, G. (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Research, Vol. 5: 3-8*.
- Olkin, I. (1995). Meta-analysis: reconciling the results of independent studies. *Statistics in Medicine, Vol. 14: 457-472*.
- Rudner, L., Glass, G., Evartt, D. et al. (2002). *A user's guide to the meta-analysis of research studies*. ERIC Clearinghouse on Assessment and Evaluation, University of Maryland, College Park.

## 2. Verkenning van het onderzoeksdomein.

### 2.1 Inleiding

Op basis van een eerste literatuuronderzoek werd inzicht verkregen in de chemische en farmacokinetische eigenschappen van cannabis. Verder werd nagegaan voor welke indicaties het medicinaal gebruik van cannabis reeds werd onderzocht. De voor het project meest relevante bevindingen worden hierbij gerapporteerd.

### 2.2 Cannabis en cannabinoïden

De term “cannabis” wordt zowel gehanteerd om te verwijzen naar een genotsmiddel als naar de hennepplant *Cannabis sativa L.* (Small & Marcus, 2002). De gedroogde toppen van de vrouwelijke hennepplant noemt men marijuana. In het drugscircuit wordt marihuana ook wel “weed” of “wiet” genoemd. Hasj wordt gemaakt van de harsachtige laag waarmee de toppen van de vrouwelijke hennepplant bedekt zijn (Kalant, 2001 ; Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen, 2004).

In de meerderheid van de onderzoeken, die het onderwerp vormen van dit project, wordt niet het medicinaal gebruik van de cannabisplant *Cannabis Sativa L.* op zich bestudeerd, maar is het onderzoek gericht op de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van één of meer cannabinoïden. Deze laatste zijn de farmacologisch belangrijkste bestanddelen van cannabis. Er zijn thans 66 natuurlijke cannabinoïden bekend. Dit impliceert evenwel niet dat zij alle leiden tot verschillende effecten. De meeste cannabinoïden zijn chemisch sterk verwant en worden dan ook onderverdeeld in een tiental groepen (Zie Tabel 1) (Institute of Medicine, 1999). De stof die het meest verantwoordelijk is voor de fysische en psychische effecten van cannabis is delta-9-tetrahydrocannabinol of  $\delta^9$ -THC<sup>2</sup>. In vergelijking met THC hebben de meeste andere cannabinoïden een meer beperkte werking (ZonMw, 2003).

---

<sup>2</sup>  $\delta^9$ -THC wordt meestal afgekort als THC (e.g. Williamson & Evans, 2000 ; ZonMw, 2003).

Tabel 1: Onderverdeling van de cannabinoïde-groepen (Institute of Medicine, 1999).

<b>CANNABINOÏDE-GROEP</b>	<b>AFKORTING</b>	<b>AANTAL BEKENDE VARIANTEN</b>
$\delta^9$ -tetrahydrocannabinol	$\delta^9$ -THC	9
$\delta^8$ -tetrahydrocannabinol	$\delta^8$ -THC	2
Cannabichromeen	CBC	5
Cannabicyclol	CBL	3
Cannabidiol	CBD	7
Cannabielsoin	CBE	5
Cannabigerol	CBG	6
Cannabinidiol	CBND	2
Cannabinol	CBN	7
Cannabitrol	CBT	9
Overige		11
		<b>66</b>

## 2.3 Cannabinoïdereceptoren

Tot op heden werden twee cannabinoïdereceptoren geïdentificeerd: CB<sub>1</sub> en CB<sub>2</sub>. CB<sub>1</sub> – receptoren zijn hoofdzakelijk gelokaliseerd in de hersenen en het ruggenmerg. CB<sub>2</sub> – receptoren worden vrijwel uitsluitend teruggevonden op (niet-neuronale) cellen van het immuunsysteem (Institute of Medicine, 1999 ; Kalant, 2001 ; Grotenhermen, 2003). Indien CB<sub>1</sub> – receptoren worden geactiveerd door een agonist, zijn deze onder meer betrokken bij pijnmodulatie en beïnvloeden zij tevens de motoriek en het geheugen. Ook CB<sub>2</sub> – receptoren blijken een rol te spelen bij pijnmodulatie. Bovendien zijn zij betrokken bij de beïnvloeding van het immuunsysteem en vertonen zij een ontstekingsremmende functie (Keizer & van Wijhe, 2003).

De identificatie van de CB<sub>1</sub>- en CB<sub>2</sub> – receptoren heeft geleid tot nieuwe inzichten in de therapeutische mogelijkheden van cannabinoïden (Pertwee, 1997). De aanwezigheid van cannabinoïdereceptoren leidde tot de ontdekking van endogene cannabinoïden die in het menselijk lichaam voorkomen, de endocannabinoïden. De eerste natuurlijke verbinding die gevonden werd in de hersenen is anandamide. Het betreft een agonist van de CB<sub>1</sub>- en CB<sub>2</sub> – receptoren. Een andere veelbestudeerde endocannabinoïd is 2-arachidonylglycerol. De functies van deze endocannabinoïden zijn tot op heden nog onbekend (Institute of Medicine, 1999 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002).

De ontdekking van de CB<sub>1</sub> - en CB<sub>2</sub> – receptoren heeft eveneens geleid tot de ontwikkeling van receptorspecifieke liganden. Een belangrijke vooruitgang op het domein van het cannabisonderzoek is dan ook de ontdekking en synthese van stoffen, die functioneren als agonisten of antagonist (Kalant, 2001 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002). Voorbeelden van synthetische cannabinoïdreceptor-agonisten zijn CP55,940 en WIN55,212-2. De krachtigste cannabinoïdreceptor-antagonist is SR141716A, die selectief inwerkt op CB<sub>1</sub> – receptoren en ervoor zorgt dat cannabinoïden niet kunnen inwerken op deze neuronen. SR144528 daarentegen is een selectieve CB<sub>2</sub> – receptor-antagonist (Pertwee, 1997).

Het Institute of Medicine (1999 ; 2000) biedt een chronologisch overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen tijdens de laatste decennia op het domein van het farmacodynamisch onderzoek van cannabinoïden (Zie Tabel 2).

Tabel 2: Chronologisch overzicht van de belangrijkste ontdekkingen tijdens de laatste decennia op het domein van het farmacodynamisch onderzoek van cannabinoïden (Institute of Medicine 1999 & 2000).

<b>JAAR</b>	<b>ONTDEKKING</b>
1986	Ontwikkeling van synthetische cannabinoïde-agonisten die aanleiding geven tot de ontdekking van een cannabinoïdereceptor.
1988	Eerste wetenschappelijk bewijs voor het bestaan van specifieke receptoren voor cannabinoïden.
1990	Klonen van een cannabinoïde-receptor van de hersenen (CB <sub>1</sub> ), identificatie van de DNA-sequentie en lokalisatie van CB <sub>1</sub> in de hersenen.
1992	Ontdekking van anandamide, een natuurlijk voorkomende substantie in de hersenen die inwerkt op cannabinoïdereceptoren.
1993	Ontdekking van een cannabinoïdereceptor buiten de hersenen (CB <sub>2</sub> ), die sterk verwant is met - maar verschillend is van - CB <sub>1</sub> .
1994	Ontwikkeling van de eerste cannabinoïde-antagonist.
1998	Ontwikkeling van een cannabinoïdereceptor – antagonist die de CB <sub>1</sub> - en CB <sub>2</sub> - receptoren kan onderscheiden.



## 2.4 Cannabis als medicijn

### 2.4.1 Cannabisplantextract t.o.v. natuurlijke geïsoleerde en synthetische cannabinoïden

Nieuwe inzichten en ontwikkelingen op het domein van het cannabisonderzoek hebben ertoe geleid dat klinisch onderzoek niet enkel gericht is op het onderzoek van de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van marihuana, maar eveneens gericht zijn op het onderzoek van de therapeutische mogelijkheden van geïsoleerde natuurlijke of synthetische cannabinoïden.

Er bestaat thans veel discussie over de vraag of het medicinaal gebruik van geïsoleerde natuurlijke of synthetische cannabinoïden al dan niet meer voordelen heeft dan dat van marihuana. Het Institute of Medicine (2000) zegt hierover: *“If there is any future for marijuana as a medicine, it lies in its isolated components, the cannabinoids and their synthetic derivatives. Isolated cannabinoids will provide more reliable effects than crude plant mixtures.”*

Grinspoon (2001) voegt hieraan toe dat sommige van deze afgeleide producten bijvoorbeeld het voordeel hebben dat zij in een andere toedieningsvorm beschikbaar zijn en dus niet hoeven gerookt te worden (zie 2.4.2). Bovendien kan de farmacologische bereiding van cannabispreparaten leiden tot de productie van geneesmiddelen zonder psychoactieve nevenwerkingen. Een voorbeeld hiervan is dexamabinol (HU-211), een niet-psychoactief synthetisch cannabinoïdederivaat van cannabidiol (CBD) (Williamson & Evans, 2000 ; ZonMw, 2003).

Anderen daarentegen menen dat cannabis niet kan vervangen worden door een afzonderlijk cannabinoïd of een combinatie van geïsoleerde componenten. Zo zouden sommige patiënten de werking van cannabis effectiever achten dan de werking van een vergelijkbare hoeveelheid zuivere THC (Williamson & Evans, 2000).

Cannabispreparaten kunnen niet enkel sterk verschillen in samenstelling, maar eveneens in de sterkte of concentratie van de actieve bestanddelen. De concentratie van cannabis wordt bepaald aan de hand van het THC-gehalte en is onder meer afhankelijk van de kweekmethode- en omstandigheden en de variëteit (ZonMw, 2003).

#### **2.4.2 Toedieningsvormen**

De vergelijking van onderzoeken betreffende het medicinaal gebruik van cannabis is niet enkel een complex gegeven omwille van de mogelijke verschillende cannabinoïd-samenstellingen die bestudeerd worden. Evenzeer is de toedieningsvorm een belangrijke parameter. Cannabinoïden kunnen immers op verschillende manieren worden toegediend. De gehanteerde toediening van een cannabispreparaat bepaalt de wijze waarop de cannabinoïden geabsorbeerd worden, alsook de duur voor het bereiken van maximale plasmaconcentraties en klinische effecten (Williamson & Evans, 2000 ; Kalant, 2001).

##### Inhalatie

De meest gebruikte toedieningsvorm van medicinale cannabis is het roken (Aguirell, Halldin, Lindgren, et al., 1986 ; Williamson & Evans, 2000 ; Kalant, 2001). Het roken van cannabis gebeurt aan de hand van een pijpje, een waterpijp of vermengd met tabak in een joint. Omwille van de hoge lipide-oplosbaarheid, wordt THC snel in de bloedbaan opgenomen en worden in de hersenen snel hoge concentraties bereikt (Kalant, 2001 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002). Reeds binnen enkele minuten is de werking van THC merkbaar. De maximale fysische en psychoactieve effecten van THC worden bereikt na 15 à 30 minuten (Streel, Verbanck & Pelc, 2002 ; Walsh, Nelson & Mahmoud, 2003). Verschillende onderzoekers rapporteren verschillende resultaten met betrekking tot de biologische beschikbaarheid van THC op basis van deze toedieningsvorm. Zo vond Kalant (2001) waarden van 18 % - 50 % op basis van verschillende onderzoeken. Deze uiteenlopende geobserveerde waarden van biologische beschikbaarheid van THC worden verklaard door de manier waarop er gerookt wordt. Er bestaan immers interindividuele verschillen in de wijze waarop en

de mate waarin rook wordt geïnhaleerd, alsook in het volume en de frequentie van het roken. (Aguirell, Halldin, Lindgren, et al., 1986; Kalant, 2001 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002 ; Walsh, Nelson & Mahmoud, 2003).

Het roken van cannabis heeft evenwel een belangrijk nadeel. De rook bevat – evenals deze van tabak - een aantal potentieel schadelijke en kankerverwekkende stoffen (Nahas & Latour, 1992 ; Hall & Solowij, 1998 ; Institute of Medicine, 2000). Het roken van cannabis kan op lange termijn dan ook leiden tot problemen ter hoogte van de luchtwegen (Nahas & Latour, 1992 ; Hall & Solowij, 1998). Deze vaststelling is belangrijk in het kader van patiënten die dagelijks cannabis roken. Perez-Reyes, Owens & Di Guiseppi (1981) merken immers op dat het bij sommige aandoeningen aangewezen is elke 2 à 3 uur een dosis toe te dienen, opdat een goed therapeutisch effect zou bekomen worden.

Het aanwenden van een waterpijp, waarbij de rook door het water gefilterd wordt en hierdoor een minder irriterende rook kan geïnhaleerd worden, is een optie. Een ander alternatief is het gebruik van een verdamper. Daarbij wordt gedroogde cannabis verwarmd zonder deze te verbranden, zodat de nuttige bestanddelen worden geïnhaleerd zonder dat ongewenste stoffen worden opgenomen (James, 1999 ; Institute of Medicine, 2000).

Tenslotte wordt ook het gebruik van een poeder- of vloeistof-inhalator als toedieningsvorm overwogen. Het is evenwel belangrijk dat deze inhalatoren over een veiligheidssysteem beschikken, zodat er geen ongelimiteerd gebruik mogelijk is en bij elke toediening eenzelfde hoeveelheid cannabinoïden vrijkomt (Institute of Medicine, 2000). James (1999) wijst erop dat het nog enkele jaren kan duren vooraleer veilige en efficiënte inhalatoren voor cannabinoïden beschikbaar worden.

### Orale toediening

Bij de meeste onderzoeken naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis worden cannabinoïden toegediend in capsulevorm. De meest gehanteerde orale toedieningsvorm bij zelfmedicatie daarentegen, is het drinken van een thee-extract op basis van cannabis (ZonMw, 2003).

De orale toediening van cannabinoïden resulteert in een langzame absorptie in het bloed (Ohlsson, Lindgren, Wahlen et al., 1980 ; Kalant, 2001 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002). De maximale effecten van THC worden pas bereikt na 2 à 3 uur. De hoeveelheid THC die geabsorbeerd wordt na orale inname is ongeveer 2 à 3 maal kleiner dan wanneer dezelfde dosis wordt gerookt (Ohlsson, Lindgren, Wahlen et al., 1980 ; Streel, Verbanck & Pelc, 2002). Bij de orale inname van cannabinoïden spelen immers het metabolisme en de spijsvertering een belangrijke rol. De opname van deze cannabinoïden is dan ook sterk individueel bepaald en hangt onder meer af van wat de patiënt zonet heeft gegeten (ZonMw, 2003). Ook het first-pass-effect, waarbij THC onmiddellijk wordt gemetaboliseerd in de lever, wat resulteert in een kleinere beschikbare hoeveelheid THC in het lichaam, speelt hierbij een grote rol (Streel, Verbanck & Pelc, 2002 ; Walsh, Nelson & Mahmoud, 2003).

#### Rectale toediening

De toediening van cannabinoïden in de vorm van een zetpil resulteert in een goede absorptie in het bloed, waardoor het first-pass-effect vermeden wordt. De biologische beschikbaarheid van THC op basis van deze toedieningsvorm is groter dan die bij de orale toediening van cannabinoïden (Kalant, 2001 ; Oxford Natural Products, 2002). Bovendien is een zetpil een goed alternatief voor de toediening van cannabinoïden bij de behandeling van misselijkheid en braken (Oxford Natural Products, 2002).

#### Intraveneuze of intramusculaire toediening

De intraveneuze of intramusculaire toediening van cannabinoïden resulteert in een snelle werking. Reeds na 30 minuten worden de maximale fysische en psychoactieve effecten bereikt (Vincent, McQuiston, Eihorn et al., 1983 ; Walsh, Nelson & Mahmoud, 2003). Vermits cannabisbestanddelen slecht oplosbaar zijn in water, kan het cannabinoïdepreparaat slechts toegediend worden wanneer het vermengd is met plasma-proteïnen of andere oplossingen (Kalant, 2001). Een belangrijk nadeel van de intraveneuze of intramusculaire toediening is dat deze methode niet in aanmerking komt voor zelfmedicatie (ZonMw, 2003).

### Oculaire toediening

De ontwikkeling van medicatie op basis van cannabinoïden in de vorm van oogdruppels is belangrijk voor ziektebeelden zoals glaucoom, waarbij sprake is van een verhoogde oogdruk (Green, 1998 ; Järvinen, Pate & Laine, 2002). Vermits de behandeling van glaucoom gericht is op een continue onderdrukking van de intraoculaire druk of IOP en de marihuana-geïnduceerde reductie van de IOP slechts een 3-tal uur aanhoudt, hebben glaucoompatiënten dagelijks nood aan vrij grote hoeveelheden cannabis. Het roken van cannabis zou dan ook resulteren in een consumptie van 8 à 10 sigaretten per dag. Zowel omwille van de psychologische effecten van cannabis als de grote hoeveelheden te inhaleren rook, wordt deze toedieningsvorm geenszins wenselijk geacht (Green, 1998). De recente ontdekking dat in verschillende weefsels van het oog CB<sub>1</sub> – receptoren verspreid liggen, alsook nieuwe inzichten in de biochemische en fysiologische eigenschappen van cannabinoïden kunnen er dan ook toe leiden dat in de nabije toekomst oogdruppels worden ontwikkeld, die de lokale toediening van niet-psychoactieve cannabinoïden mogelijk maken (Green, 1998 ; Straiker, Maguire, Mackie et al., 1999 ; Järvinen, Pate & Laine, 2002).

### Overige toedieningsvormen

In het rapport *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex* van het ZorgOnderzoek Nederland en het gebied Medische Wetenschappen van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek worden nog enkele andere mogelijke toedieningsvormen van cannabis overwogen (ZonMw, 2003). Zo worden transdermale en sublinguale methoden, alsook het gebruik van een neusspray vermeld. Het in het Verenigd Koninkrijk gevestigde GW Pharmaceuticals (2003) lanceerde onlangs een oro-mucosale spray voor de symptoomreductie van MS, neuropathische pijn en pijn bij kanker. De absorptiesnelheid op basis van de sublinguale toediening van cannabinoïden ligt tussen deze van het roken en de orale toediening. Bovendien wordt hierbij ook het first-pass-effect vermeden (ZonMw, 2003). De door ons bestudeerde peer reviewed onderzoeksartikelen over het medicinaal gebruik van cannabis rapporteren evenwel geen onderzoeksgegevens over de in deze rubriek beschreven toedieningsvormen. Dit toont aan dat het onderzoek naar de mogelijke toedieningsvormen van cannabis een zeer actueel gegeven is en dat nieuwe methoden nog volop in ontwikkeling zijn.

### 2.4.3 Indicaties waarvoor het medicinaal gebruik van cannabis reeds werd bestudeerd

Op basis van een eerste verkenning van de onderzoeksliteratuur blijkt dat medicinale cannabis in essentie kan worden aangewend als middel ter bestrijding van verschillende symptomen bij verschillende ziektebeelden (zie Tabel 3). In Tabel 3 zijn evenwel geen psychiatrische ziektebeelden opgenomen. De effecten van cannabisgebruik op de geestelijke gezondheid vormen immers het onderwerp van een onderzoek van Vansteelandt & Peuskens (2004).

Tabel 3: Overzicht van de verschillende symptomen en ziektebeelden, waarbij het medicinaal gebruik van cannabis reeds werd bestudeerd.

SYMPTOOM	ZIEKTEBEELDEN
misselijkheid en braken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kanker</li> </ul>
anorexia en cachexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kanker</li> <li>• AIDS / HIV+</li> <li>• ziekte van Alzheimer</li> </ul>
pijn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neuropathische pijnsyndromen</li> <li>• infectie- en auto-immuunziekten</li> <li>• kanker</li> <li>• post-operatieve pijn</li> </ul>
spasticiteit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• multiple sclerose</li> <li>• ruggenmergletsels</li> </ul>
bewegingsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dystonie</li> <li>• ziekte van Parkinson</li> <li>• ziekte van Huntington</li> <li>• syndroom van Gilles de la Tourette</li> </ul>
verhoogde intraoculaire druk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glaucoom</li> </ul>
kortademigheid en benauwdheid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• astma</li> <li>• longziekten</li> </ul>

Voor de bespreking van de therapeutische aanwending van cannabis bij misselijkheid en braken, anorexia en cachexia, pijn, het syndroom van Gilles de la Tourette en spasticiteit bij multiple sclerose verwijzen we naar de volgende hoofdstukken. Daarin worden deze indicatiestellingen toegelicht en wordt nagegaan in welke mate de behandeling ervan met cannabinoïden als doeltreffend en doelmatig kan beschouwd worden.

#### Cannabis bij een verhoogde intraoculaire druk

Glaucoom is een aandoening die gekenmerkt wordt door de ontwikkeling van een verhoogde intraoculaire druk of IOP, waardoor de optische zenuw beschadigd wordt. Deze beschadiging leidt tot de vernauwing van het visuele veld en resulteert tenslotte in irreversibele blindheid (Järvinen, Pate & Laine, 2002).

De behandeling van glaucoom is gericht op het reduceren van de intraoculaire druk (Alward, 1998 ; Kaufman, 1998). De huidige medicatie die beschikbaar is voor de behandeling van glaucoom, heeft echter heel wat ongewenste neveneffecten, zoals pupilvernauwing of –verwijding, tachycardie en diuresis (Alward, 1998 ; Institute of Medicine, 1999) en kan haar effectiviteit verliezen bij chronische toediening ervan (Järvinen, Pate & Laine, 2002). De vaststelling dat cannabinoïden de intraoculaire druk kunnen verminderen, heeft onderzoekers dan ook gestimuleerd het farmacologisch potentieel van cannabis bij de behandeling van glaucoom te bestuderen (Merritt, Crawford, Alexander et al., 1980 ; Merritt, McKinnon, Armstrong et al., 1980 ; Elsohly, Harland, Murphy et al., 1981 ; Tiedeman, Shields, Weber et al., 1981 ; Green & Roth, 1982 ; Merritt, Perry, Russell et al., 1981 ; Jay & Green, 1983 ; Green, 1998 ; Kaufman, 1998 ; Järvinen, Pate & Laine, 2002).

Recent onderzoek wijst bovendien uit dat in de verschillende oogweefsels vele CB<sub>1</sub> –receptoren aanwezig zijn. Mogelijk hebben cannabinoïden niet alleen een positieve invloed op de intraoculaire druk, maar eveneens op de bevochtiging van het hoornvlies, beschadiging van het hoornvlies en het gezichtsvermogen. (Straiker, Maguire, Mackie et al., 1999). Verder onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij oculaire aandoeningen is dan ook aangewezen (Järvinen, Pate & Laine, 2002).

### Cannabis bij kortademigheid en benauwdheid

Bij vele longaandoeningen is kortademigheid en benauwdheid een belangrijk symptoom. Vaak is de behandeling van longaandoeningen gericht op symptoombestrijding zonder dat daarbij de longfunctie zelf wordt aangetast (GW Pharmaceuticals, 2004). Vermits er nauwelijks CB<sub>1</sub> – receptoren aanwezig zijn in de hersenstam, het deel van het centrale zenuwstelsel dat onder meer verantwoordelijk is voor de ademhalingsfunctie (Howlett, Barth, Bonner et al., 2002), wordt de respiratie niet onderdrukt door het gebruik van cannabis (ZonMw, 2003 ; GW Pharmaceuticals, 2004).

Voor 1980 werden enkele experimenten gerapporteerd betreffende het bronchodilaterend effect van cannabis bij astma (e.g. Tashkin, Shapiro, Lee et al., 1975 ; Tashkin, Reiss, Shapiro, et al., 1977 ; Williams, Hartley & Graham, 1976). Recenter onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis bij astma is ons echter niet bekend. De vaststelling dat cannabis een spierontspannend, bronchodilaterend (Kalant, 2001) en mogelijk ook anxiolytisch effect heeft (Fabre & McLendon, 1981), kan in de toekomst aanleiding geven tot onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis bij onder meer chronische bronchitis en longoedeem (ZonMw, 2003).

De toedieningsmogelijkheden van cannabis bij longziekten zijn evenwel beperkt. Vermits het roken van cannabis op lange termijn kan leiden tot problemen ter hoogte van de luchtwegen (Nahas & Latour, 1992 ; Hall & Solowij, 1998), is het voor longpatiënten uitgesloten marihuana te roken (Williamson & Evans, 2000). De orale toediening van THC resulteert daarentegen in een uitgesteld en bovendien beperkter bronchodilaterend effect. Indien een inhalator wordt gehanteerd, bestaat de kans dat de luchtwegen geïrriteerd worden, wat dan weer kan leiden tot een bronchoconstrictie-reflex (Hall, Solowij & Lemon, 1994). Het lijkt dan ook aangewezen dat er verder onderzoek wordt verricht naar de optimalisatie van de toedieningsvorm en de werkzaamheid van het gebruik van cannabis bij longaandoeningen (ZonMw, 2003).



#### 2.4.4 Farmaceutische producten op basis van cannabinoïden

Momenteel zijn er reeds enkele farmaceutische producten op basis van cannabinoïden beschikbaar of in ontwikkeling. Voorbeelden hiervan zijn:

- **Dronabinol** (verkrijgbaar onder de merknaam **Marinol®**): een zuivere vorm van  $\delta^9$ -THC in capsulevorm. Het geneesmiddel wordt aangewend als anti-emetikum bij chemotherapie en als eetluststimulans bij het AIDS Wasting Syndrome (Consroe, 1998 ; ZonMw, 2003).
- **Nabilone** (verkrijgbaar onder de merknaam **Cesamet®**): een synthetisch cannabinoïd in capsulevorm, waarvan de chemische structuur sterk verwant is met die van  $\delta^9$ -THC. Het geneesmiddel wordt eveneens aangewend als anti-emetikum bij chemotherapie, als eetluststimulans bij het AIDS Wasting Syndrome en heeft bovendien een anxiolytisch effect (Consroe, 1988 ; ZonMw, 2003).
- **Sativex®**: een cannabisplantextract met als voornaamste bestanddelen  $\delta^9$ -THC en CBD, verwerkt in een oro-mucosale spray voor de reductie van pijnsymptomen bij MS en ernstige neuropathische pijn (GW Pharmaceuticals, 2003).
- **ONP-04**: het belangrijkste onderdeel is  $\delta^9$ -THC. Het betreft een zetpil die kan worden aangewend bij terminale kanker- en post-operatieve pijn. Het product is nog volop in ontwikkeling (Oxford Natural Products, 2002).
- **Cannabis flos variëteit Bedrocan®** (bevat ca. 18% dronabinol en 0,8% cannabidiol) en **Cannabis flos variëteit SIMM 18®** (bevat ca. 13% dronabinol en 0,7% cannabidiol): beide Cannabis flos-variëteiten kunnen zowel oraal (thee-extract) als via inhalatie (verdamper) toegediend worden. Deze in Nederland verkrijgbare producten kunnen worden voorgeschreven door artsen bij volgende indicaties (Cannabisbureau, 2003):

-spasticiteit met pijn, bijv.

- MS
- ruggenmergbeschadiging

-misselijkheid en braken bij

- chemotherapie
- radiotherapie
- behandeling met anti-HIV-middelen

-chronisch neuropathische pijn

-Gilles de la Tourette Syndroom

-palliatieve behandeling van kanker en HIV/AIDS

## 2.5 Conclusie

Het onderzoek naar de therapeutische mogelijkheden van cannabis is een complex gegeven omwille van het feit dat de bestudeerde cannabispreparaten kunnen verschillen in samenstelling, concentratie en toedieningsvorm. *Medicinale cannabis* is dan ook een ruim begrip. Wanneer in dit rapport verwezen wordt naar het medicinaal gebruik van *cannabis*, dient dit te worden opgevat als een *verzamelnaam voor cannabinoiden*. Indien er verwezen wordt naar medicinale cannabis in een welbepaald onderzoek, wordt toegelicht welk farmaceutisch product of welke cannabinoiden het betreffen.

## 2.6 Referenties

- Agurell, S., Halldin, M., Lindgren, J. et al. (1986). Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. *Pharmalogical Reviews*, Vol. 38 (1): 21-43.
- Alward, W. (1998). Medical management of glaucoma. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 339 (18): 1298-1307.

- Cannabisbureau (2003). Medicinale cannabis: informatiebrochure voor artsen en apothekers. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport & DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik.  
[http://www.cannabisbureau.nl/pdf/MedicinaleCannabis\\_Nov3.pdf](http://www.cannabisbureau.nl/pdf/MedicinaleCannabis_Nov3.pdf)
- Consroe, P. (1988). Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiology of Disease*, Vol. 5: 534-551.
- Elsohly, M., Harland, E., Murphy, J. et al. (1981). Cannabinoids in glaucoma: a primary screening procedure. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 21: 472s-478s.
- Fabre, L. & McLendon, D. (1981). The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 21: 377s-382s.
- Green, K. (1998). Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Archives of Ophthalmology*, Vol. 116: 1433-1437.
- Green, K. & Roth, M. (1982). Ocular effects of topical administration of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Archives of Ophthalmology*, Vol. 100: 265-267.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, Vol. 42 (4): 327-360.
- Grinspoon, L. (2001). On the pharmaceuticalization of marijuana. *Journal of Drug Policy*, Vol. 12 (5-6): 377-383.
- GW Pharmaceuticals (2003). GW and Bayer Announce Marketing Agreement Pioneering New Cannabis-based Treatment, Press Release 21/05/2003.  
[http://www.gwpharm.com/news\\_press\\_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2003-05-21/](http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2003-05-21/)

- GW Pharmaceuticals (2004). GW Announces Positive Preliminary Results with its Cannabis-based Medicine in Phase II Rheumatoid Arthritis Pain Trial, Press Release 09/06/2004.  
[http://www.gwpharm.com/news\\_press\\_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2004-06-09/](http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2004-06-09/)
- GW Pharmaceuticals (2004). Research & Development: intractable breathlessness. [http://www.gwpharm.com/research\\_breathlessness.asp](http://www.gwpharm.com/research_breathlessness.asp)
- Hall, W. & Solowij, N. (1998). Adverse effects of cannabis. *The Lancet*, Vol. 352: 1611 – 1616.
- Hall, W., Solowij, N. & Lemon, J. (1994). The health and psychological consequences of cannabis use. *National Drug Strategy Monograph Series*, No. 25. <http://www.health.gov.au/pubs/drug/cannab2/home.htm>
- Institute of Medicine. (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington, DC: National Academy Press.
- Institute of Medicine. (2000). *Marijuana as medicine?: the science beyond the controversy*. Washington, DC: National Academy Press.
- Institute of Medicine. (2000). *Marijuana as medicine?: the science beyond the controversy*. Washington, DC: National Academy Press.
- James, J. (1999). Medical marijuana: AIDS-related information in the New Federal Report. *AIDS Treatment News Archive*, Issue 319.
- Järvinen, T., Pate, D. & Laine, K. (2002). Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 95: 203-220.
- Jay, W. & Green, K. (1983). Multiple-drop study of topically applied 1 % delta-9-tetrahydrocannabinol in human eyes. *Archives of Ophthalmology*, Vol. 101: 591-593.

- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manage, Vol. 6 (2)*.
- Kaufman, P. (1998). Marijuana and glaucoma. *Archives of Ophthalmology, Vol. 116: 1512-1513*.
- Keizer, D. & van Wijhe, M. (2003). Neuropathische pijn en cannabis: proberen in moeilijke gevallen. *Pharmaceutisch Weekblad, Vol. 138 (6):208-211*.
- Merritt, J., Crawford, W., Alexander, P. et al. (1980). Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology, Vol. 87 (3): 222-227*.
- Merritt, J., McKinnon, S., Armstrong, J. et al. (1980). *Annals of Ophthalmology, Aug. 1980: 947-950*.
- Merritt, J., Perry, D., Russell, D. et al. (1981). Topical delta-9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics in glaucoma. *Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 21: 467s-471s*.
- Nahas, G. & Latour, C. (1992). The human toxicity of marijuana. *The Medical Journal of Australia, Vol. 156: 495-498*.
- Ohlsson, A., Lindgren, J., Wahlen, A. et al. (1980). Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. 28 (3), 409-416*.
- Oxford Natural Products. (2002). Cannabis-Derived Drug Completes Phase I Trials. press release 27/08/2002.  
[http://212.67.202.140/~biotech/News/Unlisted/Oxford\\_Natural.htm](http://212.67.202.140/~biotech/News/Unlisted/Oxford_Natural.htm)

- Perez-Reyes, M., Owens, M. & Di Guiseppi, S. (1981). The clinical pharmacology and dynamics of marihuana cigarette smoking. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 21: 201s-207s.
- Pertwee, R. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 74 (2): 129-180.
- Small, E. & Marcus D. (2002). Hemp: a new crop with uses for North America. pp. 284-326. In: Janick, J. & Whipkey A. (Eds.) (2002). *Trends in new crops and new uses*. Alexandria, VA: ASHS Press.
- Straiker, A., Maguire, G., Mackie, K. et al. (1999). Localization of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in the human anterior eye and retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, Vol. 40: 2442-2448.
- Strel, E., Verbanck, P. & Pelc, I. (2002). Pharmacology and neurobiology of cannabis. *International Conference on Cannabis, Brussels, Belgium, 25/02/2002*.
- Tashkin, D., Reiss, S., Shapiro, B. et al. (1977). Bronchial effects of aerosolized delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, Vol. 115 (1): 57-65.
- Tashkin, D., Shapiro, B., Lee, Y. et al. (1975). Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *American Review of Respiratory Disease*, Vol. 112 (3): 377-386.
- Tiedeman J., Shields B., Weber P., et al. (1981). Effect of synthetic cannabinoids on elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, Vol. 88 (3): 270-277.
- Vansteelandt, K. & Peuskens, J. (2004). Psychiatrische effecten van cannabisgebruik: Een kritische analyse van wetenschappelijke resultaten en onderzoeksmethoden.  
 Programmatorische Federale Overheidsdienst Wetenschapsbeleid, project DR/06. [http://www.belspo.be/belspo/home/publ/pub\\_ostc/Drug/rDR06\\_nl.pdf](http://www.belspo.be/belspo/home/publ/pub_ostc/Drug/rDR06_nl.pdf)

- Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen. (2004). *Cannabis: wat is het ?* [http://www.druglijn.be/info\\_drugs/drugsABC/cannabis/wat.html](http://www.druglijn.be/info_drugs/drugsABC/cannabis/wat.html)
- Vincent, B., McQuiston, D., Eihorn, L. et al. (1983). Review of cannabinoids and their antiemetic effectiveness. *Drugs, Vol. 25 (Suppl. 1): 52-62.*
- Walsh, D., Nelson, K. & Mahmoud F.A. (2003). Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer, Vol. 11: 137-143.*
- Williams, S., Hartley, J., Graham, J. et al. (1976). Bronchodilator effect of delta-1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax, Vol. 31 (6): 720-723.*
- Williamson, E. & Evans, F. (2000). Cannabinoids in clinical practice. *Drugs, Vol. 60 (6): 1303-1314.*
- ZonMw. (2003). *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex.* <http://www.cannabisbureau.nl/ned/index.html>

### **3. Literatuuranalyse van het onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis.**

#### **3.1 Inleiding**

In dit hoofdstuk worden de gehanteerde methodologie en de bekomen resultaten van de literatuuranalyse van het onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis toegelicht. Aan de hand van de classificatie van het onderzoek wordt vervolgens bepaald voor welke indicatiestellingen een haalbaarheidsanalyse van de toepassing van de meta-analytische methode wordt doorgevoerd.

#### **3.2 Methode**

Het literatuuronderzoek begon in november 2003 en werd afgerond in februari 2004. Opdat een volledig overzicht zou bekomen worden van het gepubliceerde onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis, werden volgende wetenschappelijke databanken geraadpleegd:

- Medline
- PsycINFO
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials
- The Cancer Library
- US National Library of Medicine

Volgende zoektermen werden daarbij systematisch ingevoerd:

- “medicinal(e) cannabis”
- “medicinal(e) marijuana” “medicinal(e) marihuana”
- “dronabinol”
- “levonantradol”
- “nabilone”



- “marinol”
- “nantradol”
- “dexanabinol”
- alle cannabinoïde-groepen, zoals vermeld op pag. 8

Daarnaast werden volgende relevante internetsites geraadpleegd:

- Medical Marijuana Search
- The Science of Medical Marijuana
- medicalcannabis.com
- International Association for Cannabis as Medicine (IAMC)
- Vereniging voor alcohol- en andere drugproblemen (VAD)
- Institute of Medicine (IOM)
- ZorgOnderzoek Nederland en Medische Wetenschappen van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (ZonMw)
- Cannabisbureau.nl

Bovendien werd contact opgenomen met onderzoekers die het medicinaal gebruik van cannabis bestuderen en / of deskundig zijn op het domein van methodologie. Deskundigen in het buitenland werden gecontacteerd via e-mail en / of per brief. Alle onderzoekers waarnaar wordt verwezen, reageerden op onze contactname. Met de vermelde professoren in België werden geregeld bijeenkomsten georganiseerd.

- Dr. A. Azuara-Blanco, The Eye Clinic, VK.
- Dr. M. Buyse, International Institute for Drug Development, België.
- Dr. P. Consroe, Dept. of Pharmacology, University of Arizona, VSA.
- Dr. L. Dupuis, The Hospital for Sick Children, Canada.
- Dr. V. Faden, Ntl. Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, VSA.
- Dr. C. Fowler, Ntl. Hospital for Neurology and Neurosurgery, VK.
- Dr. I. Grant, Dept. of Psychiatry, University of California, VSA.
- Dr. R. Grundy, Neurodegeneration Research Dept., Essex, VK.
- Dr. R. Guerra, Statistics Department, Rice University, VSA.
- Dr. W. Hall, Institute for Molecular Bioscience, University of Qld, Australië.

- Dr. Ph. Jorens, internist, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, België.
- Dr. H. Kalant, Prof. Dept. of Pharmacology, Canada.
- Dr. T. Kirkham, Dept. of Psychology, University of Reading, VK.
- Dr. M. Leweke, Dept. of Clinical Psychiatry and Psychotherapy, Medical School of Hannover, Duitsland.
- Dr. E. Mason, Prof. Palliative Medicine and Pharmacology, VK.
- Dr. K. Müller-Vahl, Dept. of Clinical Psychiatry and Psychotherapy, Medical School of Hannover, Duitsland.
- Dr. W. Notcutt, Neurologist, James Paget Hospital, VK.
- Dr. A. Ogborne, Centre for Addiction and Mental Health, Canada.
- Dr. B. Platt, Dept. of Biomedical Sciences, University of Aberdeen, VK.
- Dr. A. Rice, Dept. of Anaesthetics, Imperial College School of Medicine, VK.
- Dr. L. Rüdiger, Paediatrics and Epileptology, Duitsland.
- Dr. E. Russo, GW Pharmaceuticals, VSA.
- Dr. R. Sabatowski, Dept. of Anaesthetics and Intensive Care, University of Cologne, Duitsland.
- Dr. A. Sascio, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, Frankrijk.
- Dr. E. Shohami, Dept. of Pharmacology, School of Pharmacy, Israel.
- Dr. P. Tappenden, Operational Research Analyst, University of Sheffield, VK.
- Dr. J. Timpone, Georgetown University Medical Center, VSA.
- Dr. D. Walsh, Dept. of Hematology / Oncology, The Cleveland Clinic, VSA.
- Dr. A. Waterfield, Urogynaecology Nurse Specialist, VK.
- Dr. J. Weyler, epidemioloog, Universiteit Antwerpen, België.
- Dr. J. Zajicek, Neurologist, Derriford Hospital, VK.

Daarenboven werd de literatuur die op bovenstaande wijze verzameld werd systematisch aangevuld en gecontroleerd aan de hand van de referentielijsten en bibliografieën van de publicaties. Uiteindelijk werd een database verkregen van 745 publicaties, waaronder artikelen, (hoofdstukken) uit boeken, congresverslagen en brieven in tijdschriften. Inhoudelijk omvatten deze publicaties gevalsstudies, getuigenissen van patiënten en hun artsen, pilootstudies en klinisch gecontroleerde trials.

Uit de database van 745 publicaties werden vervolgens artikelen geselecteerd die voldeden aan volgende in- en exclusiecriteria:

1. De publicatie van het artikel dateert van 1980 of later.
2. Het betreft geen dierproefonderzoek. Aangezien het onderzoeksproject wetenschappelijk onderbouwde conclusies beoogt te formuleren over de mate waarin het medicinaal gebruik van cannabis in de *klinische praktijk* tot gezondheidswinst leidt, werden onderzoeken gericht op de werkzaamheid of effecten van cannabinoïden in het kader van dierproefonderzoek, niet verder geselecteerd.
3. De onderzoekers besloten de meta-analyse uitsluitend te baseren op artikelen die gepubliceerd werden in peer reviewed journals, aangezien deze publicaties meer garantie bieden voor kwalitatief waardevol onderzoek dan andere vormen van artikelen. Congresverslagen omvatten immers meestal enkel abstracts van onderzoeken. Deze abstracts bieden op zich onvoldoende informatie voor inclusie in het meta-analytisch onderzoek. Bovendien is het vrijwel onmogelijk om de kwaliteit van deze onderzoeken te evalueren. In de door ons geraadpleegde boeken werden geen bruikbare onderzoeken gevonden. Boeken over (het medicinaal gebruik van) cannabis bieden hoofdzakelijk een zeer uitgebreide uiteenzetting over de farmacologische en farmacokinetische eigenschappen van cannabis, de mogelijke schadelijke gevolgen van cannabisgebruik, de mogelijke medicinale toepassingen van cannabis en eventueel ook de ethische implicaties ervan.

Om een bruikbare en overzichtelijke classificatie te bekomen van het onderzoek, werden een aantal exclusiecriteria in acht genomen. Indien het overzichtsartikelen betroffen, die een globaal beeld schetsen van de mogelijkheden van het medicinaal gebruik van cannabis en / of onderzoeken van andere navorsers citeren, werden deze niet geselecteerd voor een verdere analyse. Evenmin werden publicaties die uitsluitend rapporteren over gezonde vrijwilligers, niet-somatische aandoeningen en histologische onderzoeksresultaten, geselecteerd. Ook nieuwsrubrieken evenals schriftelijke reacties van onderzoekers die in tijdschriften werden gepubliceerd, werden niet verder

geanalyseerd. Lezersbrieven van navorsers werden daarentegen wel als een mogelijke inhoudelijke aanvulling beschouwd op de onderzoeken waarnaar zij verwijzen.

Na toepassing van deze in- en exclusiecriteria, beschikten we over een database van 169 tijdschriftartikelen. Deze publicaties werden vervolgens geanalyseerd en geclassificeerd, om inzicht te verkrijgen in de mate waarin het medicinaal gebruik van cannabis bij de verschillende indicaties werd bestudeerd. Concreet impliceert dit dat voor elk ziektebeeld werd nagegaan hoeveel onderzoeken er werden gerapporteerd.

### **3.3 Resultaten van het literatuuronderzoek**

Op basis van de hierboven beschreven procedure werden 169 onderzoeken geselecteerd. Deze werden systematisch geanalyseerd volgens het type van publicatie, het bestudeerde symptoom en de ziektebeelden van de onderzoekspopulatie. In het kader van de te verrichten meta-analyse, werden volgende publicatie-types onderscheiden:

- clinical trials
- pilootstudies
- gevalsstudies
- survey-onderzoeken

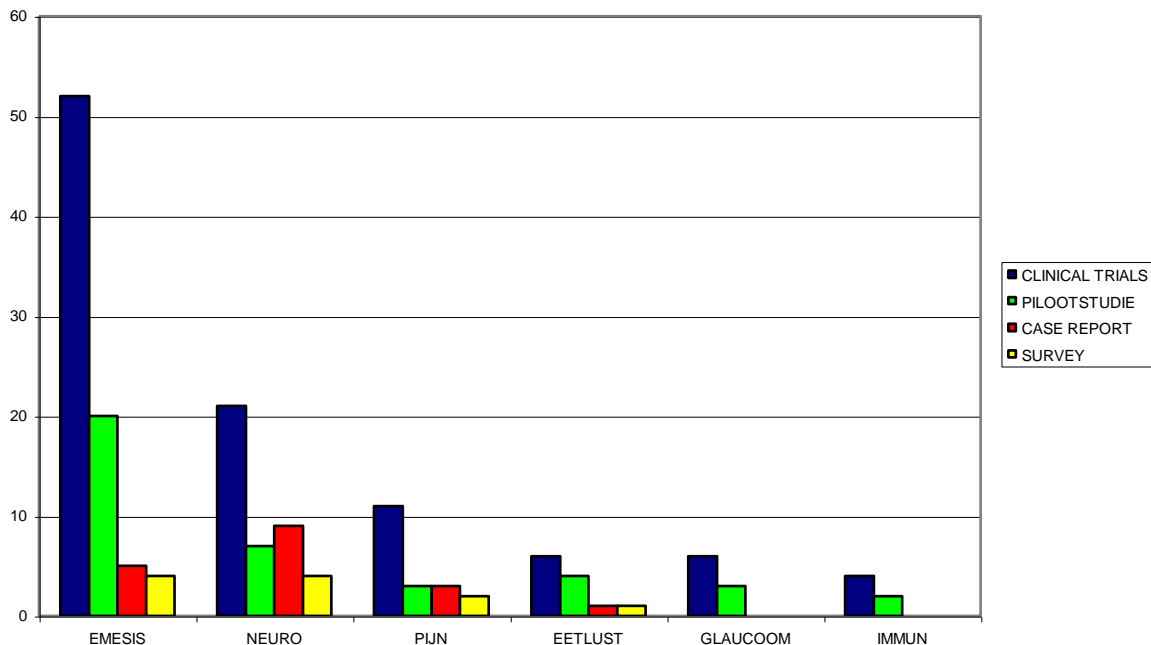
Bovendien werden de onderzoeken opgedeeld op basis van de symptoomgroepen die zij bestuderen :

- cannabinoïden als anti-emetica (EMESIS)
- cannabinoïden bij neurologische symptomen (zie verder) (NEURO)
- cannabinoïden in functie van pijnbestrijding (PIJN)
- cannabinoïden bij anorexia en cachexia (EETLUST)
- cannabinoïden bij een verhoogde oogdruk (GLAUCOOM)
- cannabinoïden bij immuniteitsonderzoek bij HIV/AIDS (IMMUN)

In Tabel 4 en Figuur 1 wordt een overzicht gegeven van de classificatie van het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis.

Tabel 4: Classificatie van de onderzoeken over het medicinaal gebruik van cannabis volgens symptomatologie en onderzoeksvorm (Legende: NEURO= neurologische symptomen ; IMMUN= immuniteitsonderzoek).

	CLINICAL TRIALS	PILOOTSTUDIE	CASE REPORT	SURVEY	TOTAAL
<b>EMESIS</b>	52	20	5	4	81
<b>NEURO</b>	21	7	9	4	41
<b>PIJN</b>	11	3	3	2	19
<b>EETLUST</b>	6	4	1	1	12
<b>GLAUROOM</b>	6	3	-	-	9
<b>IMMUN</b>	4	2	-	-	6
<b>TOTAAL</b>	101	39	18	11	169

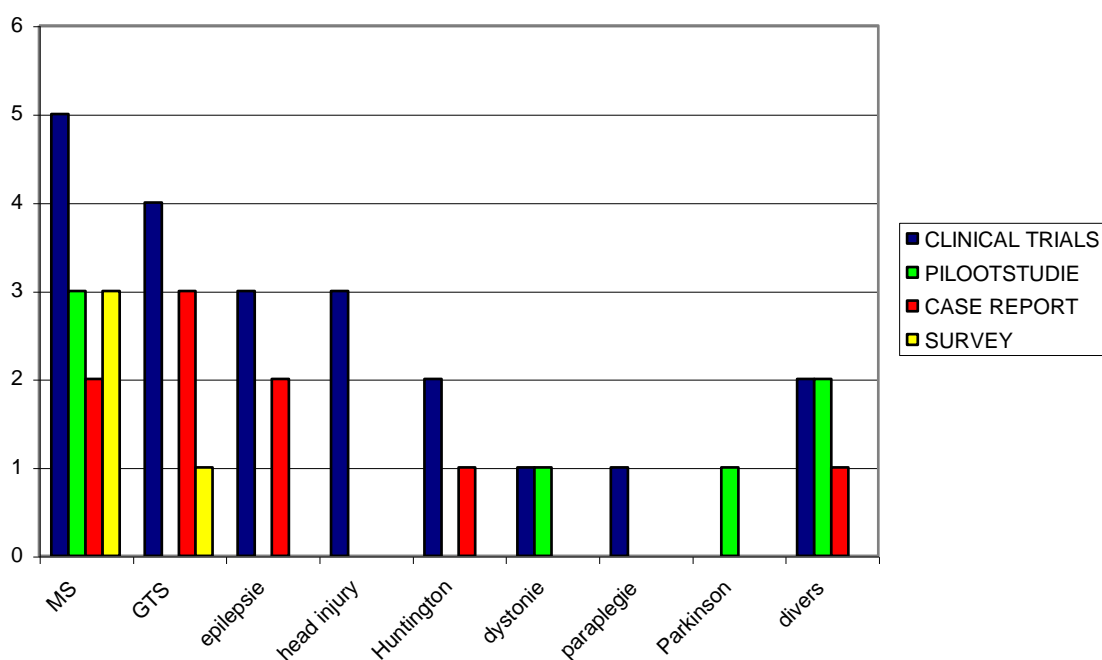


Figuur 1: Classificatie van de onderzoeken over het medicinaal gebruik van cannabis volgens symptomatologie en onderzoeksvorm.

De classificatie van het onderzoek bij neurologische ziektebeelden werd vervolgens verder geanalyseerd. Een eerste mogelijke groepering is deze op basis van de diagnose(n) van de onderzoekspopulaties. Indien verwezen wordt naar de term *divers* betekent dit dat bij deze onderzoeken klinisch heterogene groepen bestudeerd werden (zie Tabel 5 en Figuur 2).

Tabel 5: Classificatie van de onderzoeken over het medicinaal gebruik van cannabis bij neurologische ziektebeelden volgens diagnose en onderzoeksvorm. (Legende: GTS= Tourette Syndroom ; MS= Multiple Sclerose ; Huntington= ziekte van Huntington ; Parkinson= ziekte van Parkinson ; divers= klinisch heterogene groep).

	CLINICAL TRIALS	PILOOTSTUDIE	CASE REPORT	SURVEY	TOTAAL
<b>MS</b>	5	3	2	3	13
<b>GTS</b>	4	-	3	1	8
<b>epilepsie</b>	3	-	2	-	5
<b>head injury</b>	3	-	-	-	3
<b>Huntington</b>	2	-	1	-	3
<b>dystonie</b>	1	1	-	-	2
<b>paraplegie</b>	1	-	-	-	1
<b>Parkinson</b>	-	1	-	-	1
<b>divers</b>	2	2	1	-	5
<b>TOTAAL</b>	21	7	9	4	41



Figuur 2: Classificatie van de onderzoeken over het medicinaal gebruik van cannabis bij neurologische ziektebeelden volgens diagnose en onderzoeksvorm. (Legende: GTS= Tourette Syndroom ; MS= Multiple Sclerose ; Huntington= ziekte van Huntington ; Parkinson= ziekte van Parkinson ; divers= klinisch heterogene groep).

Voor elke diagnose werden de bestudeerde symptomen in de onderzoeken opgezocht en geanalyseerd. In Tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de onderzoeken die het effect van cannabinoïden bij spasticiteit, tremor, tics, convulsies, problemen met de blaascontrole, evenwichts- en of bewegingsstoornissen hebben bestudeerd. Het is evenwel belangrijk erop te wijzen dat sommige navorsers enkel de plasmaniveaus van de gebruikte cannabinoïden en bij de neurologische stoornissen hebben geanalyseerd. Voor de volledigheid werden ook deze onderzoeken in Tabel 6 opgenomen. Alle onderzoeken met betrekking tot het medicinaal gebruik van cannabis ter bestrijding van pijn (i.e. ook neuropathische pijn), zijn ondergebracht in de categorie PIJN.

Tabel 6: Classificatie van de bestudeerde symptomen bij het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij neurologische ziektebeelden volgens symptomatologie en onderzoeksvorm (Legende: MS= multiple sclerosis ; GTS= syndroom van Gilles de la Tourette ; EPILEP= epilepsie ; HI= hersenletsel ; HUNT= ziekte van Huntington ; DYST= dystonie ; PARAPL= paraplegie ; PARK= ziekte van Parkinson).

	MS	GTS	EPILEP	HI	HUNT	DYST	PARAPL	PARK	TOTAAL
<b>spasticiteit</b>	3 CT / 1 P	-	-	-	-	-	1 CT	-	4 CT / 1 P
<b>tremor</b>	1 P	-	-	-	-	-	-	1 P	2 P
<b>tics</b>	-	4 CT	-	-	-	-	-	-	4 CT
<b>evenwicht</b>	1 CT	-	-	-	-	-	-	-	1 CT
<b>beweging</b>	-	-	-	-	1 CT	1 CT / 1 P	-	-	2 CT / 1 P
<b>convulsies</b>	-	-	3 CT	-	-	-	-	-	3 CT
<b>blaascontr</b>	1 P	-	-	-	-	-	-	-	1 P
<b>plasma</b>	1 CT	-	-	3 CT	1 CT	-	-	-	5 CT
<b>TOTAAL</b>	5 CT / 3 P	4 CT	3 CT	3 CT	2 CT	1 CT / 1 P	1 CT	1 P	19 CT / 5 P

### 3.4 Vaststellingen betreffende het verloop van het meta-analytisch onderzoek

Op basis van meta-analytisch onderzoek wordt onderzocht in welke mate het medicinaal gebruik van cannabis globaal als doeltreffend en doelmatig kan beschouwd worden. Uit het literatuuronderzoek blijkt echter dat *het medicinaal gebruik van cannabis* een zeer ruim gegeven is met diverse toepassingsgebieden. De mate waarin cannabis kan beschouwd worden als een doeltreffend en doelmatig anti-emeticum is immers een heel andere onderzoeksvraag dan de mate waarin cannabis bijvoorbeeld kan aangewend worden ter reductie van spasticiteit of tics. Een analyse van de globale

doeltreffendheid en doelmatigheid is dan ook moeilijk te geven. Het is dus noodzakelijk dat verschillende meta-analyses worden verricht.

Uit het literatuuronderzoek blijkt bovendien dat cannabis medicinaal wordt aangewend in het kader van symptoomreductie en niet ter genezing van bepaalde ziektebeelden. Uit Tabel 6 blijkt dat het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij verschillende ziektebeelden gericht is op de behandeling van dezelfde of gelijkaardige symptomen. Ook het feit dat bij een aantal clinical trials en pilootonderzoeken klinisch heterogene populaties worden bestudeerd, toont aan dat het onderzoek hoofdzakelijk is gericht op symptoombestrijding.

### **3.5 Conclusie**

Op basis van de analyse en classificatie werd in gezamenlijk overleg met het begeleidingscomité besloten meta-analytisch onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis bij cachexia en anorexia en bij neurologische ziektebeelden (tics bij het Tourette Syndroom en spasticiteit bij Multiple Sclerose) te verrichten. De keuze voor het verrichten van deze analyses werd enerzijds bepaald door het feit dat voor deze ziektebeelden / symptomen tot op heden nog geen meta-analyses werden gerapporteerd en werd anderzijds bepaald door het aantal beschikbare gepubliceerde onderzoeken. Verder werd beslist dat een bestaande meta-analyse over het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie en een reeds gepubliceerde kwalitatieve analyse over het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn geanalyseerd, geëvalueerd en aangevuld zouden worden met recente onderzoeksbevindingen.



## **4. Bepaling van de criteria voor de inclusie van onderzoeken in de meta-analyse.**

### **4.1 Inleiding**

Daar onderzoeken op methodologisch vlak kwalitatief sterk van elkaar kunnen verschillen, dient bepaald te worden aan welke voorwaarden zij moeten voldoen om voor het meta-analytisch onderzoek weerhouden te kunnen worden. Studies worden al dan niet in de meta-analyse opgenomen op basis van hun onderzoekskenmerken en kwaliteitsbeoordeling.

### **4.2 Registratie van de onderzoekskenmerken**

Opdat onderzoeken op een adequate manier onderling vergelijkbaar zouden worden, werden de relevante kenmerken van al deze onderzoeken geregistreerd. De methodologische onderzoekskenmerken worden opgedeeld in vier categorieën (Alderson, Green & Higgins, 2004):

- **Methodologie: onderzoeksopzet.**

Van elke studie werd het onderzoeksdesign geanalyseerd. Daarbij werd nagegaan of het een pilotstudie dan wel een clinical trial betrof. In dit laatste geval werd vastgesteld of het om een parallel of een crossover design ging. Tevens werd onderzocht of er al dan niet sprake was van randomisatie en / of (dubbel) blinding.

- **Methodologie: steekproef.**

Voor elk onderzoek werden de diagnostische criteria waaraan de participanten dienden te voldoen, nagegaan. Er werd tevens gecontroleerd of de onderzoeksgroep(en) waren samengesteld uit kinderen, adolescenten en / of volwassenen. Tenslotte werd nagegaan of, hoeveel en om welke reden

participanten vóór de vooropgestelde onderzoekstermijn hun deelname beëindigden.

- **Methodologie: interventies.**

Voor elke experimentele groep werden de toegediende cannabinoïden geregistreerd. Daarbij werd gelet op de toedieningsvorm, het dosisschema en de duur van het onderzoek. Ook de interventie van een eventuele controlegroep werd daarbij bestudeerd. Er werd vastgesteld of de controlegroep een placebo dan wel een geneesmiddel ter reductie van het bestudeerde symptoom kreeg toegediend.

- **Methodologie: outcomevariabelen.**

Onderzoeksrapporteringen omvatten meestal meer dan één outcome variabele. Daarom werden voor elk onderzoek alle subjectieve en objectieve meetinstrumenten bestudeerd. Bovendien werd nagegaan op welke wijze de resultaten werden gerapporteerd. De resultaten en daarop gebaseerde conclusies werden systematisch geanalyseerd.

Alle onderzoeken die werden opgenomen in de meta-analyse dienden gegevens over deze onderzoekskenmerken te rapporteren. Er werden respectievelijk 9, 4 en 2 onderzoeken betreffende het medicinaal gebruik bij *cachexia en anorexia*, *tics bij het Tourette Syndroom* en *spasticiteit bij Multiple Sclerose* geselecteerd (zie Tabellen 7, 8 en 9).

**Tabel 7: Kenmerken van de weerhouden onderzoeken betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij cachexia en anorexia.**

(Legende: DIAGNOSE: diagnose van de experimentele en controlegroep ; # PTN: aantal patiënten ; \* = aantal withdrawals / dropouts ; CANN: cannabinoid (toedieningswijze) ;

DOSIS: dosis van het cannabinoïd ; VGL: behandeling van de controlegroep ; OUT VAR: outcome variabelen).

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Plasse et al. 1991</b>	kanker	42 (*50%)	Dronabinol (capsule – oraal)	min. 1 x 2,5 mg / dag max. 2 x 5 mg / dag voor maaltijd	-	pilootstudie open label dose rangig	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. gewicht (kg)</li> <li>2. VAS eetlust</li> <li>3. VAS mood</li> <li>4. ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. geen sign. toename tov baseline sign. verschil: minder gewichtsverlies</li> <li>2. sign. verschil: 2 x 2,5 mg &gt; 1 x 2,5 mg en 1 x 5 mg</li> <li>3. idem marg. sign.</li> <li>4. 24 % ptn withdrawal (1x 5 mg en 2 x 5mg &gt; 1 x 2,5 mg en 2 x 2,5 mg)</li> </ol>
<b>Gorter et al. 1992</b>	HIV +	12 (*2)	Dronabinol (idem)	min. 2 x 2,5 mg / dag max. 4 x 5 mg / dag	-	pilootstudie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. gewicht (↗ en kg)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 7 / 12 ptn verbetering mediane toename: 0,54 kg / maand mediaan verschil tov voor behandeling: 1,92 kg / maand</li> </ol>

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Struwe et al. 1993</b>	HIV + min. 2,25 kg gewichtsverlies	74 (*69)	Dronabinol (idem)	2 x 5 mg / dag voor maaltijd	placebo	RCT crossover design	<ol style="list-style-type: none"> <li>body fat (%)</li> <li>gewicht (↗↘ en kg)</li> <li>calorie-inname (kcal / kg / 24h)</li> <li>complete blood count</li> <li>VAS eetlust</li> <li>subj. indruk symptom distress / functional status</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>mediane toename: 1 % mediaan verschil tov placebo: 0,76 %</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>sign. verbetering bij D.</li> </ol>
<b>Nelson et al. 1994</b>	kanker anorexia	19 (*1)	Dronabinol (idem)	3 x 2,5 mg / dag na maaltijd	-	pilootstudie	<ol style="list-style-type: none"> <li>eetlust (=↗)</li> <li>tevredenheid (4 antw. mog.)</li> <li>voorkeur behandeling toekomst (4 antw. mog.)</li> <li>performance status (mini mental + physical exam)</li> <li>gewicht (=↗↘)</li> <li>calorie-inname (=↗↘)</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13 / 18 ptn ↗</li> <li>8 / 15 ptn tevreden</li> <li>3 / ? ptn cann.</li> <li>6 / ? ruwe scores</li> <li>3 / 6 ptn ↗</li> <li>8 / 9 ptn ↗ (mediane toename: 1032 kcal / dag)</li> <li>4 / 18 ptn</li> </ol>
<b>Beal et al. 1995</b>	AIDS min. 2,3 kg gewichtsverlies	139 (*51)	Dronabinol (idem)	2 x 2,5 mg / dag voor maaltijd	placebo	RCT parallel design	<ol style="list-style-type: none"> <li>gewicht (kg)</li> <li>VAS eetlust</li> <li>VAS nausea</li> <li>VAS mood</li> <li>Karnofsky performance status</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>stabiel bij D., afname bij placebo, gemiddelde toename: 1,1 kg / 6 weken</li> <li>dronabinol &gt; placebo</li> <li>sign verbetering bij D.</li> <li>marg.sign. verbetering bij D.</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>D. meer dan bij placebo mbt (C)NS symptomen</li> </ol>
<b>Beal et al. 1997</b>	AIDS min. 2,3 kg gewichtsverlies	94 (*72)	Dronabinol (idem)	min. 2,5 mg / dag max. 20 mg / dag voor maaltijd	-	open label follow up van 1995	<ol style="list-style-type: none"> <li>VAS honger</li> <li>gewicht (kg)</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>toename tov baseline</li> <li>stabiel (laat stadium AIDS)</li> <li>44 % ptn 38 % ptn CNS symptomen geen abususs, PH verand. of ↘social functioneren</li> </ol>

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Timpone et al. 1997</b>	HIV + anorexia min. 10 % gewichtsverlies of lage BMI	50 (*22)	Dronabinol (idem)	2 x 2,5 mg / dag voor maaltijd	megace 250 mg of 750 mg / dag	random open label parallel design	<ol style="list-style-type: none"> <li>gemiddelde gewichtstoename (kg, BMI en %)</li> <li>Karnofsky performance status</li> <li>FAHI vragenlijst (functional assessment)</li> <li>VAS mood</li> <li>VAS nausea</li> <li>VAS hunger</li> <li>complete blood count</li> <li>CD4+ T lymphocyte count</li> <li>pharmacokinetics</li> <li>pharmacodynamics</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>↗ bij M750 en M750 + D. = bij M250 + D. en D.</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>M750 = M750 + D.</li> <li>sign. correlatie tsn megace inname en ↗ eetlust en ↗ gewicht</li> <li>geen sign. verschillen</li> </ol>
<b>Haney 2002</b>	HIV + verlies spier-massa < 90 % body cell mass / height	(*?)	Marihuana (roken) THC (capsule-oraal)	M: 0 – 1,8 – 2,8 – 3,9 % THC / dag THC: 0 – 10 – 20 – 30 mg / dag	-	random crossover design	<ol style="list-style-type: none"> <li>inname # kcal / 6 uur</li> <li>ervaren cann. sterkte</li> <li>cann. voorkeur</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>THC &gt; marihuana</li> <li>habituële marihuana gebruikers verdragen hogere dosissen THC</li> <li>marihuana &gt; THC</li> </ol>
<b>Jatoi et al. 2002</b>	kanker min. 2,3 kg gewichtsverlies of < 20 cal. / kg lichaamsgewicht	469 (*?)	Dronabinol (idem)	2 x 2,5 mg / dag	megace 800 mg / dag	RCT parallel design	<ol style="list-style-type: none"> <li>rating eetlust</li> <li>10 % of meer gewichtstoename (kg)</li> <li>QOL Uniscale</li> <li>FAACT</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>megace &gt; dronabinol</li> <li>megace &gt; dronabinol</li> <li>megace = dronabinol</li> <li>megace &gt; dronabinol op fysiek en emotioneel vlak</li> <li>megace &gt; dronabinol</li> </ol>

**Tabel 8: Kenmerken van de weerhouden onderzoeken betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit.**

(Legende: DIAGNOSE: diagnose van de experimentele en controlegroep ; # PTN: aantal patiënten ; \* = aantal withdrawals / dropouts ; CANN: cannabinoïd (toedieningswijze) ; DOSIS: dosis van het cannabinoïd ; VGL: behandeling van de controlegroep ; OUT VAR: outcome variabelen).

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Petro et al. 1981</b>	MS spasticiteit	9 (*?)	THC (oraal – capsule)	5 mg / dag of 10 mg / dag	placebo	pilootstudie double blind between subjects	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EMG spasticiteit</li> <li>2. globale spasticiteit</li> <li>3. walking ability</li> <li>4. subj. indruk</li> <li>5. ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ? onduidelijke rapportering</li> <li>2. ? onduidelijke rapportering</li> <li>3. 3 / 9 ptn verbetering</li> <li>4. ? onduidelijke rapportering</li> <li>5. 2 / 9 ptn "high" 7 / 9 ptn geen neg. reactie</li> </ol>
<b>Ungerleider et al. 1988</b>	MS spasticiteit intolerantie voor andere anti-spastische medicatie	13 (*4)	THC (?)	min. 2,5 mg / dag max. 30 mg / dag 's avonds en 's ochtends	placebo	RCT crossover	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. motor impairment: limb weakness, limb spasticity, limb coördination impairment, gait impairment, reflexes</li> <li>2. subj.indruk spasticiteit</li> <li>3. ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. THC = placebo</li> <li>2. sign. afname van spasticiteit vanaf 7,5 mg</li> <li>3. THC meer dan bij placebo 7 / 8 ptn met 7,5 mg</li> </ol>

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Killestein et al. 2002</b>	progressieve MS spasticiteit	16 (*0)	Dronabinol (capsule – oraal) Cannabis sativa plantenextract (CE) (capsule – oraal)	2 x 2,5 mg / dag (eerste 2 weken) 2 x 5 mg / dag (volgende 2 weken)	placebo	RCT crossover	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ashworth scale</li> <li>EDSS</li> <li>timed 25-foot walk</li> <li>Nine-hole peg test</li> <li>Paced Auditory Serial Addition test</li> <li>Fatigue Severity Scale</li> <li>Medical Outcomes Study Short Form 36</li> <li>QOL</li> <li>VAS: pijn, spasticiteit, tremor, vermoeidheid, concentratie, wandelen, visus, stemming, globale indruk</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>geen sign. verschillen</li> <li>placebo &gt; D en CE</li> <li>?</li> <li>placebo &gt; D</li> <li>?</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>THC mental health &gt; placebo en CE</li> <li>THC psychological status &gt; &gt; placebo en PE</li> <li>placebo globale indruk &gt; D en CE placebo wandelen &gt; D en CE spasticiteit geen sign. verschillen</li> <li>CE meer dan bij placebo 5 / 16 ptn CE toename van spasticiteit</li> </ol>
<b>Zajicek et al. 2003</b>	MS spasticiteit	657 (*46)	Dronabinol (oraal – capsule) cannabis extract (CE) (oraal – capsule)	obv lichaamsgewicht: 2 x / dag en max. 25 mg / dag na maaltijd	placebo	RCT between subjects	<ol style="list-style-type: none"> <li>Ashworth scale</li> <li>Rivermead Mobility Index</li> <li>timed 10 minute walk</li> <li>UKNDS</li> <li>Barthel Index</li> <li>GHQ-30</li> <li>EDSS</li> <li>beoordelingsschalen: irritability, depressie, vermoeidheid, spierstijfheid, tremor, pijn, slaap, spierspasmen, energieniveau, globale subj. indruk</li> <li>ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>D &gt; CE = placebo</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>geen sign. verschillen</li> <li>?</li> <li>verbetering pijn, slaap, spierspasmen, spasticiteit bij D en CE</li> <li>geen verbetering irritability, depressie, vermoeidheid, tremor en energieniveau verbetering van pijn en spasticiteit</li> <li>meer ernstige neg. reacties bij D en CE dan bij placebo</li> </ol>

**Tabel 9: Kenmerken van de weerhouden onderzoeken betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij tics bij het Tourette Syndroom.**

(Legende: DIAGNOSE: diagnose van de experimentele en controlegroep ; # PTN: aantal patiënten ; \* = aantal withdrawals / dropouts ; CANN: cannabinoïd (toedieningswijze) ; DOSIS: dosis van het cannabinoïd ; VGL: behandeling van de controlegroep ; OUT VAR: outcome variabelen)/

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	OUT VAR	RESULTATEN
<b>Müller-Vahl et al. 2002</b>	GTS	12 (*0)	THC (capsule – oraal)	obv geslacht, leeftijd, gewicht en vroeger gebruik: 5 mg - 7,5 mg - 10 mg / dag na ontbijt	placebo	RCT crossover	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tourette's Syndrome Clinical Global Impressions Scale (TS-CGI)</li> <li>2. Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale (STSSS)</li> <li>3. Yale Global Tic Severity Sclae (YGTSS)</li> <li>4. Self Rating Scale Tourette's Syndrome Symptom List (TSSL)</li> <li>5. globale subj.indruk</li> <li>6. ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. THC &gt; placebo op subschaalniveau</li> <li>2. THC = placebo</li> <li>3. THC &gt; placebo marg. sign op subschaalniveau</li> <li>4. THC &gt; placebo</li> <li>5. 10 / 12 ptn verbetering</li> <li>6. 5 / 12 ptn milde neg.reacties , 7 / 12 geen neg. reacties</li> </ol>
<b>Müller-Vahl et al. 2003</b>	GTS	24 (*7)	THC (idem)	target dosis: 10 mg / dag bij ontbijt	placebo	RCT between subjects	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tourette's Syndrome Clinical Global Impressions Scale (TS-CGI)</li> <li>2. Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale (STSSS)</li> <li>3. Yale Global Tic Severity Sclae (YGTSS)</li> <li>4. Self Rating Scale Tourette's Syndrome Symptom List (TSSL)</li> <li>5. videotape based rating scale</li> <li>6. self rating premonitory urges</li> <li>7. ongewenste effecten</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. THC &gt; placebo marg. sign</li> <li>2. THC &gt; placebo marg. sign</li> <li>3. THC &gt; placebo marg. sign</li> <li>4. THC &gt; placebo</li> <li>5. THC &gt; placebo marg. sign</li> <li>6. THC = placebo</li> <li>7. 5 / 12 ptn milde neg.reacties , 7 / 12 geen neg. reacties</li> </ol>



## 4.3 Kwaliteitsbeoordeling van de onderzoeken

### 4.3.1 Methode

De methodologische kwaliteit van onderzoeken kan sterk verschillen. Moher, Pham, Jones et al. (1998) stelden vast dat de inclusie van onderzoeken met een lage methodologische kwaliteit de resultaten van een meta-analyse sterk kan beïnvloeden. Dit impliceert dat de inclusie van dergelijke onderzoeken in de hier beschreven analyse kan leiden tot een over- of onderschatting van de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis. De kwaliteitsbeoordeling van onderzoeken vormt dan ook een belangrijk onderdeel van het meta-analytisch proces.

Om de kwaliteit te bepalen van klinisch gecontroleerde trials ontwikkelden Jadad, Moore, Carroll et al. (1996) een scoringssysteem dat beschikt over adequate psychometrische eigenschappen. Aangezien het instrument oorspronkelijk werd ontwikkeld in het kader van trials inzake pijnonderzoek, kreeg het scoringssysteem de naam *Instrument to Measure the Likelihood of Bias in Pain Research Reports*. De auteurs geven evenwel aan dat de bruikbaarheid van het scoringssysteem zich niet beperkt tot de evaluatie van pijnonderzoek. De beoordeling heeft immers enkel betrekking op de gehanteerde methodologie van onderzoeken en geenszins op items verwijzen naar pijnsymptomen en werd onder meer door Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) gebruikt in het kader van de inclusie van onderzoeken in een meta-analyse over het medicinaal gebruik van cannabis bij chemotherapie. Naar de kwaliteitsscore, verkregen aan de hand van het instrument, werd dan verwezen als de *Oxford Score*.

Het *Oxford Scoringssysteem* is een schaal die bestaat uit drie items die verwijzen naar de rapportering van randomisatie, blinding en dropouts / withdrawals in clinical trials (Zie Tabel 10). De kwaliteitsscore heeft een bereik van 0 tot 5, waarbij een hogere score een adequatere rapportering impliceert (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996 ; Moher, Pham, Jones et al., 1998). Jadad, Moore, Carroll et al. (1996) geven aan dat een score hoger dan 2 een indicatie is voor onderzoeken van een goede kwaliteit. Ook Moher, Pham, Jones et al. (1998) hanteren dit criterium. Gezien het belang van de maatschappelijke en beleidsmatige impact van het huidige onderzoek, stellen we vrij rigoureuze eisen op het

vlak van methodologie en kwaliteit. In een deze analyse hebben we ons daarom eveneens beperkt tot onderzoeken met een kwaliteitsscore hoger dan 2.

Tabel 10: Het Oxford Scoringssysteem van Jadad, Moore, Carroll et al. (1996).

<b>QUESTIONS</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Was the study described as randomized (this includes the use of words such as randomly, random and randomization) ?</li> <li>2. Was the study described as double blind ?</li> <li>3. Was there a description of withdrawals and dropouts ?</li> </ol>
<b>SCORING</b>
<p>Either give a score of 1 point for each “yes” or 0 points for each “no”. There are no in-between marks.</p> <p>Give 1 additional point if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For question 1, the method to generate the sequence of randomization was described <i>and</i> it was <i>appropriate</i> (e.g. table of random numbers, computer generated).</li> <li>• And / Or if for question 2 the method of double blinding was described <i>and</i> it was <i>appropriate</i> (e.g. identical placebo, active placebo, dummy).</li> </ul> <p>Deduct 1 point if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For question 1, the method to generate the sequence of randomization was described <i>and</i> it was <i>inappropriate</i> (e.g. patients were allocated alternately, or according to date of birth, hospital number).</li> <li>• And / Or for question 2, the study was described as double blind but the method of blinding was <i>inappropriate</i> (e.g. comparison of tablet vs. injection with no double dummy).</li> </ul>
<b>GUIDELINES FOR ASSESSMENT</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Randomization</b> A method to generate the sequence of randomization will be regarded as appropriate if it allowed each study participant to have the same chance of receiving each intervention and the investigators could not predict which treatment was next. Methods of allocation using date of birth, date of admission, hospital numbers, or alternation should be not regarded as appropriate.</li> <li><b>1. Double blinding</b> A study must be regarded as double blind if the word “double blind” is used. The method will be regarded as appropriate if it is stated that neither person doing the assessments nor the study participant could identify the intervention being assessed, or if in the absence of such a statement the use of active placebos, identical placebos, or dummies is mentioned.</li> <li><b>1. Withdrawals and dropouts</b> Participants who were included in the study but did not complete the observation period or who were not included in the analysis must be described. The number and the reasons for withdrawal in each group must be stated. If there were no withdrawals, it should be stated in the article. If there is no statement on withdrawals, this item must be given no points.</li> </ol>

### 4.3.2 Resultaten

In onderstaande tabellen zijn de kwaliteitsscores weergegeven die werden berekend op basis van het Oxford Scoringssysteem van Jadad, Moore, Carroll et al. (1996).

Tabel 11: Kwaliteitsscores voor het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij *cachexia en anorexia*.

	RANDOMIZATION SCORE	DOUBLE BLIND SCORE	WITHDRAWAL / DROPOUT SCORE	TOTAAL
Beal et al. (1995)	1	2	1	4
Haney (2002)	1	2	0	3
Jatoi et al. (2002)	1	1	1	3
Struwe et al. (1993)	1	1	1	3
Timpone et al. (1997)	1	0	1	2
Beal et al. (1997)	0	0	1	1
Gorter et al. (1992)	0	0	1	1
Nelson et al. (1994)	0	0	1	1
Plasse et al. (1991)	0	0	0	0

Tabel 12: Kwaliteitsscores voor het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij *spasticiteit bij multiple sclerosis*.

	RANDOMIZATION SCORE	DOUBLE BLIND SCORE	WITHDRAWAL / DROPOUT SCORE	TOTAAL
Zajicek et al. (2003)	2	2	1	5
Killestein et al. (2002)	1	2	1	4
Ungerleider et al. (1988)	1	1	0	2
Petro et al. (1981)	0	1	0	1

Tabel 13: Kwaliteitsscores voor het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij *tics bij het Tourette Syndroom*.

	RANDOMIZATION SCORE	DOUBLE BLIND SCORE	WITHDRAWAL / DROPOUT SCORE	TOTAAL
Müller-Vahl et al. (2003)	1	2	1	4
Müller-Vahl et al. (2002)	1	2	1	4

## 4.4 Conclusie

Rekening houdend met de vooropgestelde cut-off score komen slechts 4 / 9 onderzoeken betreffende cachexia en anorexia, en 2 / 4 onderzoeken omtrent spasticiteit bij multiple sclerose in aanmerking voor inclusie in de meta-analyse.

De bekomen kwaliteitsscores dienen evenwel met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. Een belangrijk nadeel van het *Oxford Scoringssysteem* is immers dat de kwaliteitsbeoordeling afhankelijk is van de wijze waarop onderzoekskenmerken en -resultaten worden gerapporteerd (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996). Er wordt met andere woorden uitgegaan van de visie dat alle methodologische stappen van een onderzoek ook uitvoerig worden gerapporteerd. Dit is echter niet altijd het geval. Om deze mogelijke discrepantie te beperken, werd in 2001 het *CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement* gepubliceerd (Moher, Schulz & Altman, 2001). Het betreft een checklist met 22 items om na te gaan of alle relevante informatie van een onderzoek ook daadwerkelijk wordt gerapporteerd. Het *CONSORT statement* beoogt dan ook een meer volledige en gestandaardiseerde rapportering van onderzoeken te bewerkstelligen.

## 4.5 Referenties

- Alderson, P., Green, S. & Higgins, J. (Eds.) (2004). *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1* (updated December 2003). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
- Beal, J., Olson, R., Laubenstein, L. et al. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 10 (2): 89-97.
- Beal, J., Olson, R., Lefkowitz, L., et al. (1997). Long-term efficiency and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain Management*. 14: 7-14.

- Gorter, R. et al. (1992). Effect of dronabinol on nutritional status on weight in patients with HIV infections. *AIDS*. 6: 127-138.
- Haney, M. (2002). Effects of smoked marijuana in healthy and HIV+ marijuana smokers. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 42: 34s-40s.
- Jadad, A., Moore, A., Carroll, D et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- Jatoi, A., Windschitl, H., Loprinzi, C. et al. (2002). Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20 (2): 567-573.
- Killestein, J., Hoogervorst, E., Reif, M. et al. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, Vol. 58: 1404-1407.
- Moher, D., Pham, B., Jones, A. et al. (1998). Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* Vol. 352 (9128): 609-613.
- Moher, D., Schulz, K. & Altman, D. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, Vol.357 (9263): 1191-1194.
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Koblenz, A. et al. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 35: 57-61.

- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Prevedel, H. et al. (2003). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 64 (4):459-465.*
- Nelson, K. et al. (1994). A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J. Palliat. Care.* 10: 14-18.
- Plasse, T., Gorter, R., Krasnow, H., et al. (1991). Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 40: 665-670.
- Struwe, M., Kaempfer, S., Geiger, C. et al. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *The Annals of Pharmacotherapy, Vol. 27: 827-831.*
- Timpone, J., Wright, J., Li, N., et al. (1997). The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 13: 305-315.
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F. et al. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal, Vol. 323: 16-21.*
- Petro, D. & Ellenberger, C. (1981). Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 21: 413s-416s.*
- 
- Ungerleider, J., Andyrsiak, T., Fairbanks, L. et al. (1988). Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol and Substance Abuse, Vol. 7: 39-50.*



- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, Vol. 363: 1517-1526.

## **5. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia.**

### **5.1 Inleiding**

Anorexia wordt gedefinieerd als een gebrek aan eetlust of verminderd hongergevoel. Cachexia betreft een sterk afgenomen lichamelijke gesteldheid, die zich uit in extreme vermagering, spieratrofie en algehele zwakte. Deze vorm van gewichtsverlies heeft een sterke negatieve invloed op de levenskwaliteit en draagt bovendien bij tot verdere deterioratie van de lichamelijke toestand. De combinatie van anorexia en cachexia wordt veelal geobserveerd bij kanker- en AIDS-patiënten (Institute of Medicine, 1999).

### **5.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia**

Het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia is gericht op het stimuleren van de eetlust. De effectiviteit van cannabispreparaten bij deze symptomen wordt hoofdzakelijk bestudeerd bij kanker- en AIDS-patiënten. Hoofdzakelijk patiënten met long-, prostaat- of pancreaskanker lijden aan cachexia: afhankelijk van het type kanker ontwikkelt 50 – 80 % van de kankerpatiënten cachexia. Bij AIDS-patiënten wordt vaak het *Wasting Syndrome* waargenomen. Dit syndroom wordt gedefinieerd als: “...*the involuntary loss of more than 10 % of baseline average body weight in the presence of diarrhea or fever of more than 30 days that is not attributable to other disease processes.*” (Institute of Medicine, 1999). Een gebrek aan eetlust kan het wasting-proces versterken, vermits er bij anorexia slechts een beperkte voedselinname plaatsvindt (ZonMw, 2003).

Deze indicatie voor het medicinaal gebruik van cannabis wordt bovendien ook bestudeerd bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Dementie van het Alzheimer-type kan onder meer leiden tot het weigeren van voedsel. Hiervoor zijn verschillende redenen mogelijk: een verminderde eetlust (anorexia), problemen met het herkennen van voedsel (agnosie), het onvermogen zelfstandig te eten (apraxie), slikstoornissen, agitatie en / of depressie (Volicer, Stelly, Morris et al, 1997).

## **5.3 Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia**

### **5.3.1 Literatuurstudie**

Op basis van de classificatie en analyse van de literatuur blijkt dat 6 clinical trials en 4 pilootstudies werden gerapporteerd inzake het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia. Onze kwaliteitsanalyse van deze onderzoeken wijst echter uit dat het 5 clinical trials en 5 pilootstudies betreffen.

Het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia wordt bestudeerd bij 2 te differentiëren groepen. De eerste groep omvat kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. De tweede groep betreft patiënten met de ziekte van Alzheimer. Anorexia en cachexia bij Alzheimer-patiënten is immers een heel ander gegeven dan eetlust en vermagering bij kanker of HIV / AIDS. De weigering van voedsel door Alzheimer-patiënten is vaak het gevolg van cognitieve of gedragsstoornissen. Dit is bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia geenszins het geval. Daarom achten we het noodzakelijk in de meta-analyse een onderscheid te maken tussen beide groepen.

### **5.3.2 Onderzoek naar de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia**

#### Geselecteerde publicaties

Uit de kwaliteitsanalyse van het onderzoek naar de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia blijkt dat volgende publicaties een Oxford Score > 2 hebben en bijgevolg in aanmerking komen voor de meta-analyse (zie Tabel 11):

- Struwe, M., Kaempfer, S., Geiger, C. et al. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 27: 827-831.

- Beal, J., Olson, R., Laubenstein, L. et al. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 10 (2): 89-97.
- Haney, M. (2002). Effects of smoked marijuana in healthy and HIV+ marijuana smokers. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 42: 34s-40s.
- Jatoi, A., Windschitl, H., Loprinzi, C. et al. (2002). Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20 (2): 567-573.

#### Operationalisering van het concept *eetlust*

Het doel van het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia is het stimuleren van de eetlust (Institute of Medicine, 1999). Vooraleer statistische procedures kunnen worden toegepast, is het belangrijk na te gaan op welke wijze het concept *eetlust* bij de verschillende onderzoeken werd geoperationaliseerd. Tabel 7 biedt een overzicht van de afhankelijke variabelen van de geselecteerde publicaties. Uit deze tabel blijkt dat zowel objectieve als subjectieve meetmethoden werden gehanteerd.

Als objectieve meetmethode voor het concept *eetlust* werd bij alle onderzoeken nagegaan of er een toename in gewicht en / of calorie-inname kon worden vastgesteld. Bij het gebruik van deze afhankelijke variabele(n) dienen echter volgende kritische bemerkingen geplaatst worden:

- Het concept *eetlust* is een subjectief gegeven. Door gebruik te maken van gewichts- of caloriegegevens wordt impliciet verondersteld dat een toename in eetlust automatisch resulteert in een toename in gewicht en / of calorie-inname en uiteindelijk in een beïnvloeding van het anorexia- en cachexia-proces. De impliciete veronderstelling dat de relatie tussen eetlust en gewichtstoename enerzijds en calorie-inname anderzijds van lineaire aard is, blijkt echter te simplistisch.

- De veronderstelling dat een wenselijk resultaat vertaald wordt in een significante toename in gewicht en / of calorie-inname is bij de diagnose van anorexia / cachexia niet altijd correct. Het betreft hier immers een degeneratief proces. Indien dit proces wordt afgeremd of indien een constant niveau wordt bereikt, kan men evenzeer spreken van een wenselijk resultaat. Een algemene gewichtsscore of een globaal resultaat van de gemiddelde calorie-inname hoeft dan ook niet statistisch significant te zijn om een positief advies te verlenen aangaande de effectiviteit van medicinale cannabis bij anorexia en cachexia.
- De vergelijking van onderzoeksdata, die bekomen werden op basis van gewichts- en / of calorie-metingen, zijn voor het meta-analytisch onderzoek onbruikbaar aangezien het gaat om verschillende onderzoeksgroepen. Deze onderzoekspopulaties verschillen niet enkel inzake Body Mass Index (BMI), maar het is evenzeer onjuist om te veronderstellen dat het anorexia- en cachexia-proces op een gelijkaardige wijze verloopt bij kanker- (Jatoi, Windschitl, Loprinzi et al., 2002) en HIV+ / AIDS-patiënten (Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993 ; Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995 ; Haney, 2002). Bovendien bemoeilijken interindividuele verschillen inzake de fase en ernst van het wasting-proces de interpretatie van deze onderzoeksresultaten.
- Indien de calorie-inname als afhankelijke variabele wordt gehanteerd, dient bij elk meetmoment een “gestandaardiseerd” eetmaal te worden voorzien, opdat de participanten steeds eenzelfde soort en hoeveelheid voedsel zouden kunnen nuttigen. Dit was bij de geselecteerde onderzoeken, waarbij de calorie-inname als afhankelijke variabele werd gehanteerd, niet het geval (zie Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993 ; Haney, 2002).

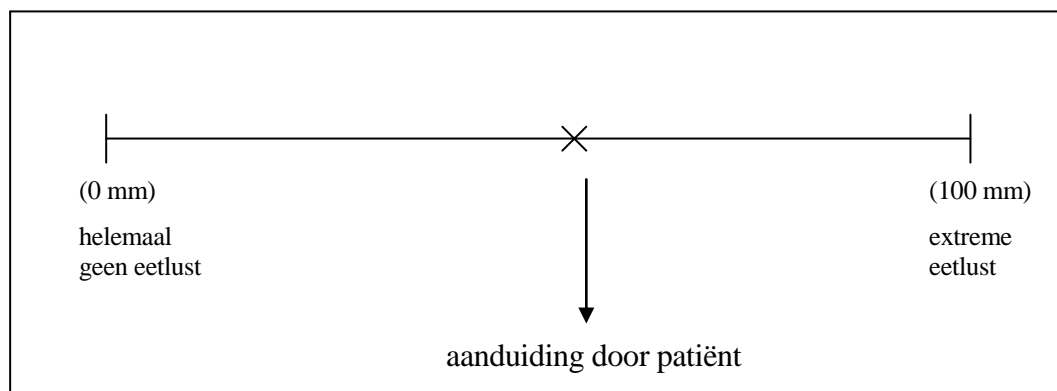
Tabel 14: Overzicht van de afhankelijke variabelen van de geselecteerde onderzoeken naar het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia bij kanker- en AIDS-patiënten.

ONDERZOEKERS	AFHANKELIJKE VARIABELEN
Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> <li>• lichaamsvet (%)</li> <li>• gewicht (↗ en kg)</li> <li>• calorie-inname (kcal / kg / 24h)</li> <li>• complete blood count</li> <li>• Visual Analog Scale voor eetlust</li> <li>• subjectieve indruk (symptomen en het functioneren)</li> </ul>
Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gewicht (kg)</li> <li>• Visual Analog Scale voor eetlust</li> <li>• Visual Analog Scale voor misselijkheid / braken</li> <li>• Visual Analog Scale voor stemming</li> <li>• Karnofsky performance status</li> <li>• ongewenste effecten</li> </ul>
Haney, 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inname van aantal kcal / 6 uur</li> <li>• ervaren sterkte van het cannabinoïd</li> <li>• voorkeur (THC / marihuana)</li> </ul>
Jatoi, Windschitl, Loprinzi et al., 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• North Central Cancer Treatment Group-vragenlijst over eetlust</li> <li>• 10 % of meer gewichtstoename (kg)</li> <li>• Quality Of Life-vragenlijst</li> <li>• Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Therapy-vragenlijst</li> <li>• ongewenste effecten</li> </ul>

Een subjectieve meetmethode om een eventuele verandering in eetlust vast te stellen in de Visual Analog Scale (VAS). Dit instrument wordt frequent gehanteerd bij pijnmetingen (Gallagher, Bijur, Latimer et al., 2002). Uit onderzoek blijkt dat de VAS een eenvoudige en bruikbare schaal is voor pijnpatiënten (Salo, Eget, Lavery et al., 2003) en dat ze over goede psychometrische kwaliteiten beschikt voor pijnmetingen (Gallagher,

Bijur, Latimer et al., 2002). Een psychometrische evaluatie van de VAS bij eetlust is ons evenwel onbekend.

Een VAS betreft meestal een kaart waarop een horizontale lijn van 100mm staat afgebeeld. Het linker en rechter uiteinde staan respectievelijk voor “helemaal geen eetlust / honger” en “extreme eetlust / honger” (e.g. Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995). Patiënten dienen op elk meetmoment aan te geven hoe zij hun eetlust ervaren door dit aan te duiden op de visuele schaal (zie Figuur 3). Onderzoekers kunnen dan de numerieke waarde van de kaart aflezen, door de afstand van 0 mm tot het aangeduide punt te meten en te vergelijken met deze die door de patiënt werden aangeduid op andere tijdstippen.



Figuur 3: Voorbeeld van een Visual Analog Scale voor eetlust.

### 5.3.3 Meta-analytisch onderzoek

#### Analyse van de afhankelijke variabelen

Bij de bespreking van de wijze waarop het concept *eetlust* werd geoperationaliseerd, werd de meest frequent gehanteerde objectieve en subjectieve meetmethode toegelicht. Eerst evalueren we hoe de resultaten van elk onderzoek werden gerapporteerd (zie Tabel 15).

Tabel 15: Gerapporteerde informatie over de resultaten van de geselecteerde onderzoeken naar het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia bij kanker- en AIDS-patiënten..

ONDERZOEKERS	GEWICHT / CALORIE-INNAME	VISUAL ANALOG SCALE
Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediane verandering t.o.v. baseline uitgedrukt in kg</li> <li>• mediane verschil tussen experimentele en controleconditie uitgedrukt in kg / p-waarde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediane verandering t.o.v. baseline uitgedrukt in ruwe score</li> <li>• mediane verschil tussen experimentele en controleconditie uitgedrukt in ruwe score / p-waarde</li> </ul>
Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemiddelde verandering t.o.v. baseline uitgedrukt in kg</li> <li>• p-waarde van het verschil tussen experimentele en controleconditie</li> <li>• % van het aantal patiënten in beide behandelcondities die een gewichtstoename hadden van min. 2 kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemiddelde verandering t.o.v. baseline uitgedrukt in %</li> <li>• p-waarde van het verschil tussen experimentele en controleconditie</li> </ul>
Haney, 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemiddelde calorie-inname op groepsniveau uitgedrukt in kcal</li> <li>• per dosis en cannabinoïd verandering in calorie-inname uitgedrukt in %</li> </ul>	niet gebruikt
Jatoi, Windschitl, Loprinzi et al., 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voor elke behandelconditie % van het aantal patiënten die een gewichtstoename hadden van min. 10 % t.o.v. het baseline-gewicht / p-waarden</li> </ul>	niet gebruikt



Uit Tabel 15 blijkt dat de gerapporteerde informatie over de resultaten van de geselecteerde onderzoeken eerder summier is. Vermits we niet over individuele patiëntresultaten beschikten, werden de onderzoekers persoonlijk aangeschreven per brief en e-mail. Van volgende onderzoekers kregen we een respons: Dr. J. Timpone, Georgetown University Medical Center, VSA en Dr. D. Walsh, Department of Hematology / Oncology, The Cleveland Clinic, VSA. Zij konden ons niet meer informatie over hun onderzoeksgegevens bezorgen.

Uit de analyse van de gerapporteerde resultaten blijkt dat de gegevens zich nauwelijks lenen tot de uitvoering van een correcte statistische analyse (zie Tabel 15). De kwantitatieve vergelijking van de mediane (Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993) of gemiddelde (Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995) gewichtsverandering uitgedrukt in kg met het percentage van het aantal patiënten wiens lichaamsgewicht ten minste 2 kg (Beal, Olson, Laubenstein et al., 1995) of 10 % (Jatoi, Windschitl, Loprinzi et al., 2002) is toegenomen, is vrijwel onmogelijk.

Om op basis van de gerapporteerde resultaten alsnog een meta-analyse te kunnen doorvoeren, werd beroep gedaan op Prof. Dr. Buyse, biostatisticus van het International Institute for Drug Development en deskundige op het gebied van meta-analytisch onderzoek, en Prof. Dr. Weyler, epidemioloog van het Departement Geneeskunde van de Universiteit Antwerpen en deskundige op het gebied van statistiek. Na gezamenlijk overleg werd vastgesteld dat op basis van de onderzoeksgegevens het niet mogelijk was om een meta-analyse volgens de richtlijnen van The Cochrane Collaboration (Alderson, Green & Higgins, 2004) door te voeren. Vervolgens werd nagegaan of er binnen het domein van het methodologisch onderzoek betreffende de techniek van de meta-analyse alternatieve methoden bestaan om aan de hand van de beschikbare onderzoeksresultaten alsnog tot meer algemene, samenvattende uitspraken te komen aangaande het medicinaal gebruik van cannabis bij anorexia en cachexia bij kanker- en AIDS-patiënten. Hiervoor werd teruggegrepen naar een methode die aan de basis lag van de ontwikkeling van de moderne meta-analytische technieken.

### Methode van Edington

In 1972 rapporteerde Edington (Rosenthal, 1978) een methode voor het combineren van p-waarden van een klein aantal onafhankelijke onderzoeken. Wanneer verondersteld wordt dat N het aantal onafhankelijke onderzoeken weergeeft, wordt de gecombineerde p-waarde als volgt berekend:

$$\frac{(\sum p)^N}{N!}$$

Indien we de p-waarden van de geselecteerde onderzoeken bestuderen, stellen we vast dat twee onderzoeken in aanmerking komen voor de methode van Edington: Zowel Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993) als Beal, Olson, Laubenstein et al. (1995) rapporteerden p-waarden voor de gewichtsverandering (i.e. objectieve maat) en voor de verandering in eetlust (i.e. subjectieve maat). In de publicaties van Haney (2002) werden geen exacte p-waarden vermeld. Jatoi, Windschitl, Loprinzi et al. (2002) rapporteerden p-waarden met betrekking op de proefpersoon aantallen in de verschillende groepen, maar geen significantieniveaus voor de gemeten gewichts- en / of eetlustveranderingen.

Aan de hand van Edingtons methode voor het combineren van p-waarden komen we voor de onderzoeken van Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993) en Beal, Olson, Laubenstein et al. (1995) tot volgende resultaten:

#### *TOENAME IN GEWICHT*

Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993):      p = 0.13

Beal, Olson, Laubenstein et al. (1995):      p = 0.12

$$\frac{(\sum p)^N}{N!} = 0,031$$

## TOENAME IN EETLUST

Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993):  $p = 0.14$

Beal, Olson, Laubenstein et al. (1995):  $p = 0.015$

$$\frac{(\sum p)^N}{N!} = 0,012$$

### **5.3.4 Conclusie betreffende het onderzoek naar de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia**

Slechts twee onderzoeken kwamen in aanmerking voor de kwantitatieve analyse. Beide bestudeerden de effectiviteit van het medicinaal gebruik van cannabis bij HIV / AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. Er werden geen publicaties geselecteerd die gelijkaardig onderzoek verrichten bij kankerpatiënten.

Op basis van de resultaten blijkt dat significante toenames werden vastgesteld in gewicht en eetlust bij HIV / AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. Dit lijkt evenwel tegenstrijdig wanneer de p-waarden van de onafhankelijke onderzoeken afzonderlijk worden bestudeerd. Het onderzoek van Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993) toont immers geen significant resultaat voor gewichts- en eetlusttoename.

In huidig wetenschappelijk onderzoek wordt nauwelijks gebruik gemaakt van de methode van Edington. Deze methode wordt bijvoorbeeld niet vermeld in het handboek voor meta-analyse van The Cochrane Collaboration (Alderson, Green & Higgins, 2004). De auteurs van dit handboek geven aan dat, wanneer onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, in laatste instantie kan geopteerd worden voor de vote-counting methode. Hierbij wordt het aantal onderzoeken dat wel een effect aantoont opgeteld en vergeleken met het aantal onderzoeken dat geen effect aantoont. Indien we dit zouden toepassen op de onderzoeken van Struwe, Kaempfer, Geiger et al. (1993) en Beal, Olson, Laubenstein et al. (1995), zou geconcludeerd moeten worden dat geen significante toename in gewicht werd vastgesteld. Deze vaststelling is dan weer tegenstrijdig met de resultaten verkregen op basis van Edingtons methode.

In overleg met Prof. Dr. Buyse en Prof. Dr. Weyler werd besloten dat het wetenschappelijk onverantwoord is om op basis van de beperkte onderzoeksinformatie conclusies te trekken over de doeltreffendheid en doelmatigheid van het gebruik van cannabis bij HIV / AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. Het meta-analytisch onderzoek steunt immers op slechts twee onderzoekspublicaties, waarvan er één resultaten rapporteert van 5 proefpersonen (zie Struwe, Kaempfer, Geiger et al., 1993). Bovendien was het niet mogelijk om kwantitatieve analyses door te voeren van effectgroottes, maar diende een sterk vereenvoudigde statistische methode gehanteerd te worden die nauwelijks nog wordt toegepast in het huidig wetenschappelijk onderzoek.

Mits inachtnaam van voorgaande vaststellingen dient gesteld te worden dat het op basis van het huidig onderzoek niet haalbaar is op wetenschappelijk verantwoorde wijze een meta-analyse te verrichten en tot uitspraken te komen over de effectiviteit van medicinale cannabis bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. Er is dan ook een nood aan een eenduidige operationalisering van de onderzoeksvariabelen en aan vergelijkbare rapporteringen van de bekomen resultaten

## **5.4 Het medicinaal gebruik van cannabis bij Alzheimer-patiënten met anorexia**

### **5.4.1 Literatuurstudie**

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat tot op heden slechts één clinical trial over het medicinaal gebruik van cannabis werd gerapporteerd in een wetenschappelijk tijdschrift (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997). Dit onderzoek wordt vervolgens toegelicht.

### **5.4.2 Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997)**

Het medicinaal gebruik van cannabis bij de ziekte van Alzheimer werd door Volicer, Stelly, Morris et al. (1997) bestudeerd aan de hand van een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, crossover onderzoeksopzet. 15 Patiënten met dementie van het Alzheimer-type werden ad random toegewezen aan een behandelconditie: tijdens de eerste 6 weken van het onderzoek kregen de patiënten 2 x 2,5 mg / dag dronabinol of een identieke placebo toegediend. Na deze periode schakelden zij over naar de andere behandelconditie voor een periode van 6 weken (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997).

Op basis van BMI-metingen werd een significante toename in gewicht vastgesteld in beide behandelcondities. Het geobserveerde effect was evenwel groter bij de groep die eerst behandeld werd met dronabinol en dan bij de groep die tijdens de eerste 6 weken placebo kreeg toegediend (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997). Mogelijk is het verschil tussen beide groepen te verklaren door het feit dat er tijdens het onderzoek geen “washout-periode” werd voorzien. Het effect van dronabinol hield bij de eerste groep mogelijk aan tijdens de periode waarin deze patiënten behandeld werden met placebo. Cannabinoïden worden immers opgeslagen in het vetweefsel, vooraleer de metaboliëten via de urine of ontlasting het lichaam verlaten. Dit proces verloopt langzaam en kan ongeveer een maand duren (ZonMw, 2003).

Er werd geen significant verschil tussen beide behandelcondities vastgesteld in de calorie-inname tijdens de onderzoeksperiode. Verder werd onder invloed van dronabinol een vermindering in gedragsstoornissen geobserveerd. Ook hierbij hield het effect aan tijdens de daaropvolgende behandelperiode met placebo. Ongewenste effecten betroffen euforie, vermoeidheid en slaperigheid. Bij één patiënt werd onder invloed van dronabinol een tonisch-clonische epileptische aanval waargenomen (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997).

De onderzoekers verklaren de significante gewichtstoename in beide behandelcondities enerzijds door het feit dat de patiënten sinds enkele weken voor het onderzoek antidepressiva kregen toegediend. Mogelijk leidde de behandeling met antidepressiva tot een verminderde agitatie bij de patiënten, waardoor zij minder weigerachtig stonden ten opzichte van voeding. Anderzijds merken de onderzoekers op dat door het onderzoek het personeel meer gemotiveerd was om de patiënten te begeleiden bij hun eetmaal. Tenslotte wijzen de auteurs erop dat er geen significant verschil tussen beide behandelcondities vastgesteld in de calorie-inname. De geobserveerde gewichtstoename schrijven zij dan ook eerder toe aan een verminderde agitatie dan aan een toegenomen eetlust (Volicer, Stelly, Morris et al., 1997).

### **5.4.3 Lopend onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij de ziekte van Alzheimer**

In augustus 2003 maakten Patel, Shua-Haim & Pass op het 11<sup>th</sup> International Congress van de International Psychogeriatric Association de resultaten bekend van een open label onderzoek naar het effect van dronabinol bij de behandeling van agitatie bij Alzheimer-patiënten met anorexia. Op basis van vragenlijsten, die werden ingevuld door hulpverleners, werd vastgesteld dat 31 / 48 van deze patiënten onder invloed van dronabinol een verminderde agitatie vertoonden.

In november 2003 rapporteerden Ross & Shua-Haim op de 34th Annual Meeting van de American Society of Consultant Pharmacists dat op basis van een open label pilootstudie dronabinol effectief bleek bij de behandeling van agitatie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

#### **5.4.4 Conclusie betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij de ziekte van Alzheimer**

Tot op heden werd slechts sporadisch onderzoek verricht naar het medicinaal gebruik van cannabis bij Alzheimer-patiënten. Daar waar aanvankelijk gestreefd werd naar het stimuleren van de eetlust bij deze patiënten, lijkt de focus van het onderzoek zich nu eerder te richten op de reductie van de gedragsstoornissen die met deze ziekte gepaard gaan. Indirect heeft dit implicaties voor de symptoombehandeling van anorexia, aangezien recent onderzoek aantoont dat gedragsstoornissen bij Alzheimer-patiënten een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van anorexia (White, McConnell, Bales et al., 2004)

Ondanks het feit dat in het onderzoek van Volicer, Stelly, Morris et al. (1997) de toediening van dronabinol bij Alzheimer-patiënten met anorexia resulteerde in een significante gewichtstoename, lijkt het momenteel voorbarig te concluderen dat het medicinaal gebruik van cannabis voor de bevordering van de eetlust bij patiënten met de ziekte Alzheimer doeltreffend is. Bij dit onderzoek is er immers sprake van een aantal confounding variables, zoals het gelijktijdig toedienen van antidepressiva en de veranderingen in motivatie bij de verzorgers, waardoor het geobserveerde resultaat niet uitsluitend kan worden toegeschreven aan het toegediende cannabinoïd. Om wetenschappelijk onderbouwde uitspraken te doen over de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis bij patiënten met de ziekte van Alzheimer, is dan ook meer gecontroleerd klinisch onderzoek noodzakelijk.

## 5.5 Conclusie

De aanwending van cannabis ter bevordering van de eetlust werd het afgelopen decennium hoofdzakelijk bestudeerd bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia. Tot op heden is het echter niet mogelijk algemene wetenschappelijke gefundeerde conclusies te formuleren over de doeltreffendheid en doelmatigheid ervan. De vraag is evenwel of er in de huidige Westerse geneeskunde nood is aan cannabis als medicijn ter bevordering van de eetlust. Recent onderzoek toont immers aan dat megestrol acetaat een frequent bestudeerd geneesmiddel is dat effectief en veilig blijkt voor de stimulatie van de eetlust bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia (Pascual Lopez, Roque i Figuls, Urrutia Cuchi et al., 2004).

Mogelijk ligt de toekomst van het medicinaal gebruik van cannabis in de reductie van gedragsstoornissen bij Alzheimer-patiënten. Het is echter voorbarig om uitspraken te formuleren aangaande de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis bij deze indicatie. Er is niet enkel een nood aan meer grootschalig wetenschappelijk onderzoek, ook kan de toediening van cannabinoïden aan Alzheimer-patiënten aanleiding geven tot een belangrijk ethisch debat. Tot op heden blijven de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis bij de ziekte van Alzheimer dan ook een onbeantwoorde vraag.

## 5.6 Referenties

- Alderson, P., Green, S. & Higgins, J. (Eds.) (2004). Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1 (updated December 2003). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
- Beal, J., Olson, R., Laubenstein, L. et al. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 10 (2): 89-97.



- Haney, M. (2002). Effects of smoked marijuana in healthy and HIV+ marijuana smokers. *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 42: 34s-40s.
- Institute of Medicine. (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington, DC: National Academy Press.
- Jatoi, A., Windschitl, H., Loprinzi, C. et al. (2002). Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 20 (2): 567-573.
- Gallagher, J., Bijur, P., Latimer, C. et al. (2002). Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, Vol. 20 (4): 287-290.
- Pascual Lopez, A., Roque I Figuls, M., Urrutia Cuchi, G. et al. (2004). Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 27 (4): 360-369.
- Patel, S., Shua-Haim, J. & Pass, M. (2003). Safety and efficacy of dronabinol in the treatment of agitation in patients with Alzheimer's disease with anorexia: A retrospective chart review. *Abstract, International Psychogeriatric Association, Eleventh International Congress, 2003*.  
<http://www.cannabis-med.org/dutch/nav/home-science.htm>
- Rosenthal, R. (1978). Combining results of independent studies. *Psychological Bulletin*, Vol. 85 (1): 185-193.
- Ross, J. & Shua-Haim, J. (2003). Open label study of dronabinol in the treatment of refractory agitation in Alzheimer's disease: a pilot study. *Abstract, American Society of Consultant Pharmacists' 34th Annual Meeting, November 12-15, 2003*.  
[http://www.cannabis-med.org/studies/ww\\_en\\_db\\_study\\_show.php?s\\_id=92](http://www.cannabis-med.org/studies/ww_en_db_study_show.php?s_id=92)

- Salo, D., Eget, D., Lavery R. et al. (2002). Can patients accurately read a visual analog pain scale? *The American Journal of Emergency Medicine* Vol. 21 (7): 515-519.
- Struwe, M., Kaempfer, S., Geiger, C. et al. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 27: 827-831.
- Volicer, L., Stelly, M., Morris, J. et al. (1997). Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 12: 913-919.
- White, H., McConnell, E., Bales, C. et al. (2004). A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *Journal of the American Medical Doctors Association*, Vol. 5 (2): 89-97.
- ZonMw. (2003). *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex*.  
<http://www.cannabisbureau.nl/ned/index.html>

## **6. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit.**

### **6.1 Inleiding**

Bij spasticiteit is er sprake van het onwillekeurig gelijktijdig aanspannen van tegengestelde spiergroepen. Dit resulteert meestal in ernstige stijfheid van één of meerdere ledematen, waardoor het vrijwel onmogelijk kan zijn om gerichte, willekeurige bewegingen uit te voeren (Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen, 2004).

Ongeveer 90 % van de multiple sclerosis- (MS-)patiënten ontwikkelt spasticiteit (Institute of Medicine, 2000 ; Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003). Zij ervaren hierbij onder meer spierstijfheid, pijnlijke spierkrampen, een beperkte mobiliteit en problemen met de blaascontrole (Ashton, 1999 ; Pertwee, 2002 ; Metz & Page, 2003). Spasmen ter hoogte van de benen kunnen bovendien leiden tot slaapstoornissen (Institute of Medicine, 2000). Sommige van deze symptomen komen ook voor bij ruggenmergletsels (Institute of Medicine, 2000 ; Kumar, Chambers & Pertwee, 2001 ; Pertwee, 2002).

### **6.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit**

Er bestaan heel wat getuigenissen over het gegeven dat cannabis zinvol kan zijn bij de reductie van spasticiteit. Uit survey-onderzoek blijkt dat heel wat patiënten die lijden aan MS of een ruggenmergletsel op eigen initiatief cannabis gebruiken (Malec, Harvey & Cayner, 1982 ; Page, Verhoef, Stebbins et al., 2003). Dit kan een aanwijzing zijn dat er voor deze aandoeningen en symptomen nood is aan meer doeltreffende en doelmatige medicatie. Recent onderzoek bevestigt dat de toediening van baclofen® of tizanidine®, de meest frequent voorgeschreven medicatie bij spasticiteit, bij MS nauwelijks resulteert in functionele verbeteringen en dat spierzwakte een frequent optredende bijwerking is (Beard, Hunn & Wight, 2003). Deze bijwerking wordt als zeer storend ervaren door MS-patiënten, waarbij de spieren

reeds verzwakt zijn ten gevolge van de progressie van hun ziekte (Institute of Medicine, 2000). Uit een recent literatuuronderzoek van The Cochrane Library blijkt tenslotte dat thans geen spasmolitica kunnen aanbevolen worden bij MS, vermits onderzoek van een goede methodologische kwaliteit naar de doeltreffendheid en doelmatigheid ervan ontbreekt (Shakespeare, Bogglid & Young, 2004). Het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit is dan ook een bijzonder interessante onderzoeksvraag.

### **6.3 Literatuurstudie**

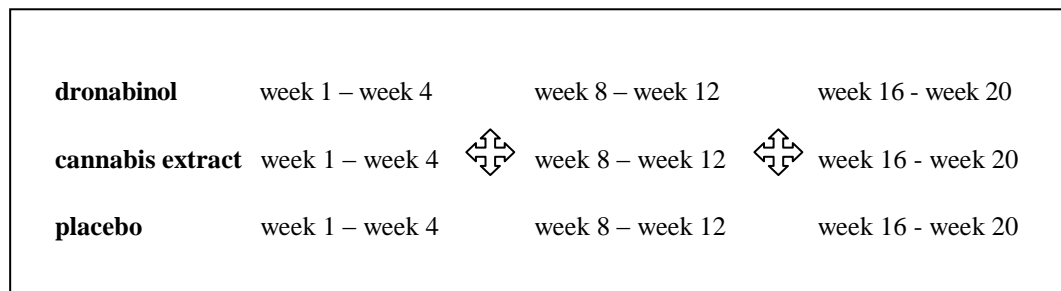
Uit de analyse en classificatie van het literatuuronderzoek blijkt dat het gebruik van cannabis bij spasticiteit hoofdzakelijk wordt bestudeerd bij MS- patiënten (zie Tabel 6). Tot op heden werden hierover 3 clinical trials en 1 pilootstudie gerapporteerd. Tabel 12 presenteert onze analyse, waaruit blijkt dat 2 publicaties, beiden randomized clinical trials aan de kwaliteitsvereiste van een Oxford Score > 2 beantwoorden:

- Killestein, J., Hoogervorst, E., Reif, M. et al. (2000). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology, Vol. 58: 1404-1407.*
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet, Vol. 363: 1517-1526.*

### 6.3.1 RCT 1: Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS (Killestein, Hoogervorst, Reif et al., 2002)

#### Methode

Het onderzoek van Killestein, Hoogervorst, Reif et al. (2002) heeft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoeksopzet. 16 MS-patiënten kregen aan de hand van een crossover<sup>3</sup> behandelingschema (zie Figuur 4) identiek ogende capsules met dronabinol, een cannabis plantenextract<sup>4</sup> en placebo toegediend voor een periode van telkens 4 weken. Na elke behandelconditie werd een “washout-periode” van 4 weken voorzien, opdat alle resten van de toegediende cannabinoïden volledig uit het lichaam verwijderd zouden zijn. Een aanzienlijk deel hiervan wordt immers opgeslagen in het vetweefsel, vooraleer de metabolieten via de urine of ontlasting het lichaam verlaten. Dit proces verloopt langzaam en kan ongeveer een maand duren (ZonMw, 2003).



Figuur 4: Behandelingschema van het onderzoek over het gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit door Killestein, Hoogervorst, Reif et al. (2002).

Bij elke behandelconditie werd de onderzoeksmedicatie toegediend volgens eenzelfde schema: tijdens de eerste 2 weken kregen alle patiënten een dosis van 2 x 2,5 mg / dag, de volgende 2 weken werd deze dosis verhoogd naar 2 x 5 mg / dag. De dosis THC was bij de toediening van het cannabis plantenextract dezelfde als bij de toediening van dronabinol.

<sup>3</sup> ↔ = symbool voor crossover

<sup>4</sup> capsules bevatten een gestandaardiseerde hoeveelheid THC, CBD en < 5% andere cannabinoïden (Killestein, Hoogervorst, Reif et al., 2002).

De belangrijkste afhankelijke variabele van het onderzoek was de *Ashworth Score* voor spiertonus. Dit instrument is een 5-puntenschaal die de ernst van spasticiteit weergeeft (0 = normaal → 4 = rigiditeit bij flexie en extensie) (Killestein, Hoogervorst, Reif et al., 2002 ; Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003). De schaal beschikt over een goede betrouwbaarheid en validiteit (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003).

Andere afhankelijke variabelen betroffen de Expanded Disability Status Scale (EDDS), een gechronometreerde wandeling van 25 meter, een test voor de functionaliteit van de bovenste ledematen (i.e. de Nine-hole Peg Test) en de Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT). Subjectieve veranderingen werden gemeten aan de hand zelfbeoordelingsvragenlijsten: de Fatigue Severity Scale, de Medical Outcomes Study Short Form 36 en een gezondheidsgerelateerde “quality of life” vragenlijst. Tenslotte diende elke patiënt symptomen zoals spasticiteit, pijn, tremor, urinelozing, vermoeidheid, concentratie, wandelvermogen, gezichtsvermogen, stemming en algemene indruk te beoordelen aan de hand van een VAS.

### Resultaten

Er werd geen significante verbetering in spasticiteit vastgesteld bij de behandeling met cannabinoïden. 5 Patiënten rapporteerden zelfs een toename in spasticiteit bij de behandeling met het cannabis plantenextract. Er werd bovendien een achteruitgang van de functionaliteit van de bovenste en onderste ledematen geobserveerd ( $p = 0.02$ ) bij de behandeling met dronabinol. Op basis van de VAS werd evenwel geen deterioratie voor spasticiteit geobserveerd. Er werden geen significante veranderingen vastgesteld in vermoeidheid.

Ondanks het feit dat de scores van de subschalen “mental health” van de Medical Outcomes Study Short Form 36 ( $p = 0.02$ ) en “psychological status” van de “quality of life” vragenlijst ( $p = 0.02$ ) een significante verbetering toonden bij de behandeling met dronabinol, was er een verslechtering van de globale indruk van de patiënten, gemeten aan de hand van de VAS ( $p = 0.01$  voor cannabis plantenextract,  $p = 0.02$  voor dronabinol). Bij de behandeling met het cannabis plantenextract werden frequenter ongewenste effecten vastgesteld, zoals duizeligheid, hoofdpijn en emotionele labiliteit. Eén patiënt leed bij de verhoging van de dosis van het cannabis plantenextract vanaf de 3<sup>de</sup> week aan een acute psychose die 5 uur aanhield.

### **6.3.2 RCT 2: Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003)**

#### Achtergrond

In november 1998 werd het onderzoeksrapport *Cannabis: The Scientific and Medical Evidence*<sup>5</sup> gepubliceerd in opdracht van The House of Lords in Groot-Brittannië. Het onderzoeksproject diende de mogelijke medicinale toepassingen van cannabis te belichten, alsook de wetenschappelijke stand van zaken aangaande de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis weer te geven. Het onderzoek leidde onder meer tot volgende conclusies :

*“...We recognise that, in all the evidence we have received, there is not enough rigorous scientific evidence to prove conclusively that cannabis itself has, or indeed has not, medical value of any kind...”*

*“...Nevertheless we have received enough anecdotal evidence (...) to convince us that cannabis almost certainly does have genuine medical applications, especially in treating the painful muscular spasms and other symptoms of MS and in the control of other forms of pain...”*

*“... We therefore recommend that clinical trials of cannabis for the treatment of MS and chronic pain should be mounted as a matter of urgency...”*

<http://www.parliament.the-stationeryoffice.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15110.htm#a24>

Naar aanleiding van deze conclusies werd in december 1998 door het Medical Research Council van Groot-Brittannië £ 950000 vrijgemaakt voor een grootschalig onderzoek (i.e. het CAMS-onderzoek) naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit<sup>6</sup>. Voor het onderzoek, dat 3 jaar in beslag nam, werden 821 MS-patiënten gescreend. De uiteindelijke onderzoeksbevindingen steunen op de resultaten van 611 participanten.

---

<sup>5</sup> <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldsctech/151/15101.htm>

<sup>6</sup> <http://www.pharmj.com/Editorial/19991218/clinical/mrccannabistrial.html>

## Methode

Het onderzoek van Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) heeft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoeksopzet. In 33 revalidatiecentra werden ambulante MS-patiënten tussen 18 en 64 jaar gescreend voor deelname aan het onderzoek. Op basis van deze screening werden 657 participanten ad random toegewezen aan één van volgende behandelcondities:

- dronabinol: 216 participanten
- placebo voor dronabinol: 114 participanten
- cannabis extract<sup>7</sup>: 219 participanten
- placebo voor cannabis extract: 108 participanten

De dosis werd bepaald aan de hand van het lichaamsgewicht:

- < 50 kg: 4 capsules per dag
- 50-69 kg: 6 capsules per dag
- 70-89 kg: 8 capsules per dag
- > 89 kg: 10 capsules per dag

Tijdens de eerste 5 weken werd de medicatie geleidelijk opgebouwd. Indien tijdens deze periode ongewenste effecten optraden, werd de dosis niet verder verhoogd. Vanaf week 6 t.e.m. week 13 werd een constante dosis toegediend. Vanaf de 14<sup>de</sup> week werd de medicatie afgebouwd.

Net zoals bij het onderzoek van Killestein, Hoogervorst, Reif et al., (2002) was ook bij dit onderzoek de *Ashworth Score* voor spasticiteit de belangrijkste afhankelijke variabele. Bij elke patiënt werd op elk onderzoeksmoment door een arts of kinesitherapeut een *Ashworth Score* bepaald voor 10 spiergroepen aan weerszijden van het lichaam.

---

<sup>7</sup> capsules bevatten 2,5 mg  $\delta^9$ -THC, 1,25 CBD en < 5 % andere cannabinoïden (Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003)



Andere afhankelijke variabelen betroffen de Rivermead Mobiliteitsindex, een gechronometreerde wandeling van 10 meter en vier zelfbeoordelingsvragenlijsten: de United Kingdom Neurological Disability Score (UKNDS), de Barthel Index, de General Health Questionnaire (GHQ-30) en een niet-gepubliceerde zelfbeoordelingsvragenlijst waarbij patiënten dienden aan te geven in welke mate zij veranderingen vaststelden op het vlak van (over)gevoeligheid, stijfheid, tremor, pijn, spasmen, vermoeidheid, slaapkwaliteit, depressie en energieniveau. Na 15 weken dienden zij tenslotte een algemene beoordeling te geven van de invloed van de medicatie op spasticiteit, tremor, pijn en blaascontrole.

### Resultaten

Er werd geen significant verschil gevonden tussen de *Ashworth scores* vóór behandeling en op het einde van de behandeling ( $p = 0.29$ ). Tijdens de behandeling zelf werd op basis van de *Ashworth Scale* een verbetering in spasticiteit geobserveerd bij *alle* behandelcondities, inclusief placebo. De onderlinge vergelijking van de *Ashworth scores* over de verschillende behandelcondities toont evenwel geen statistisch significant verschil.

Bij de gechronometreerde wandeling werd een significant behandel­effect vastgesteld tussen de mediane tijd die gemeten werd voor de behandeling en deze die werd geobserveerd op het einde van de behandeling ( $p = 0.015$ ). De mediane tijds­waarden om 10 meter te wandelen namen onder invloed van dronabinol 12 % af. Deze onder invloed van het cannabis extract en placebo resulteerden in beide gevallen in een reductie van slechts 4 %.

Noch de Rivermead Mobiliteitsindex, noch de Barthel Index, UKNDS en GHQ-30 toonden enig significant behandel­effect. Op basis van een zelfbeoordelingsvragenlijst (zie voetnoot 22) rapporteerden de patiënten, die behandeld werden met cannabinoïden, een significante verbetering in spasticiteit, pijn, spasmen en slaapkwaliteit te hebben ervaren.

Ongewenste effecten zoals duizeligheid en een droge mond werden frequenter vastgesteld bij patiënten die behandeld werden met cannabinoïden. Verder vertoonde deze groep ook meer gastro-intestinale problemen zoals diarree of constipatie.

## 6.4 Meta-analytisch onderzoek

Tot op heden is de CAMS-study van Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) het meest grondige onderzoek dat werd gevoerd naar het medicinaal gebruik van cannabis. Het komt niet enkel tegemoet aan de vraag naar meer uitgebreid en grootschalig onderzoek op dit domein, maar blijkt bovendien over een zeer goede methodologische kwaliteit te beschikken. Van alle door ons bestudeerde publicaties is de CAMS-study het enige onderzoek met een maximale Oxford Score (zie Tabel 12).

Het CAMS-onderzoek werd aanvankelijk opgestart na de vaststelling dat er onvoldoende wetenschappelijke evidentie was voor de effectiviteit van cannabis bij spasticiteit ten gevolge van MS. Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) verwijzen daarbij naar de kleinschaligheid van gelijkaardige onderzoeken die tot dan werden gerapporteerd (e.g. Petro & Ellenberger, 1981 ; Ungerleider, Andyrsiak, Fairbanks et al., 1988). Op basis van het Oxford Scoringssysteem (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996) kwamen deze onderzoeken niet in aanmerking voor de meta-analyse (zie Tabel 12). Enkel het onderzoek van Killestein, Hoogervorst, Reif et al. (2002) beschikte over een methodologisch voldoende kwaliteit om voor de meta-analyse geselecteerd te worden.

De onderzoeksbevindingen van Killestein, Hoogervorst, Reif et al. (2002) steunen op de resultaten van 16 participanten. Dit aantal stemt overeen met 2,6 % van de onderzoekspopulatie van Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003). Indien de resultaten van beide onderzoeken zouden verwerkt worden in een meta-analyse, zouden de onderzoeksresultaten van Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) vrijwel volledig het globale resultaat bepalen. Een meta-analyse op basis van deze twee onderzoeken is dan ook niet zinvol.<sup>8</sup>

Noch het onderzoek van Killestein, Hoogervorst, Reif et al. (2002), noch het onderzoek van Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) kon een verbetering in spasticiteit aantonen op basis van objectieve meetinstrumenten. De subjectieve indruk van de onderzochte patiënten, gemeten aan de hand van een vragenlijst, weerspiegelt de ervaring van een gunstig effect op vlak van spasticiteit, pijn, spasmen en

---

<sup>8</sup> Seminarie over meta-analyse door Prof. Dr. Buyse op 16 juni 2004 in het Limburgs Universitair Centrum.

slaapkwaliteit Deze bevinding stemt overeen met de resultaten van een survey-onderzoek van Consroe, Musty, Rein et al. (1997), waaruit bleek dat meer dan 80 % van de ondervraagde personen een verbetering in spasticiteit ervaart na het roken van cannabis.

## 6.5 Conclusie

Een meta-analyse over het gebruik van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit werd niet haalbaar noch zinvol geacht. Onze vaststelling blijkt nog steeds in overeenstemming met de conclusies van het onderzoeksrapport *Cannabis: The Scientific and Medical Evidence*<sup>9</sup> (1998). Dit onderzoeksrapport gaf dan ook aanleiding tot een grootschalig en methodologisch kwalitatief hoogstaand onderzoeksproject.

Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) stelden geen significante verbetering in spasticiteit vast, wanneer dit werd gemeten aan de hand van de *Ashworth Scale*. Patiënten zelf gaven echter aan een significante reductie in spasticiteit te ervaren onder invloed van cannabinoïden. Een meer objectief meetinstrument, de gechronometreerde wandeling, toonde eveneens een significante verbetering bij de behandeling met dronabinol. Mogelijk is deze verbetering toe te schrijven aan een reductie in pijn. Dit stemt immers overeen met de resultaten van de zelfbeoordelingsvragenlijst op basis waarvan een significante verbetering in spasticiteit, pijn, spasmen en slaapkwaliteit bleek.

Op basis van objectieve meetinstrumenten blijkt geen evidentie voor een significante reductie in spasticiteit door middel van cannabinoïden. MS-patiënten zelf geven op grond van subjectieve ervaringen daarentegen een verbetering in spasticiteit aan bij de behandeling met cannabinoïden. Mogelijk is deze vaststelling te verklaren door het verschil in sensitiviteit tussen objectieve en subjectieve meetinstrumenten.

---

<sup>9</sup> <http://www.parliament.the-stationery-office.co.uk/pa/ld199798/ldselect/ldscitech/151/15101.htm>

## 6.6 Referenties

- Ashton, C. (1999). Biomedical benefits of cannabinoids ? *Addiction Biology*, Vol. 4 (2): 111-126.
- Beard, S., Hunn, A. & Wight, J. (2003). Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technology Assessment*, Vol. 7 (70): 1 – 138.
- Consroe, P., Musty, R., Rein, J. et al. (1997). The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology*, Vol. 38 (1):44-48.
- Institute of Medicine. (2000). *Marijuana as medicine ? : the science beyond the controversy*. Washington, DC: National Academy Press.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- Killestein, J., Hoogervorst, E., Reif, M. et al. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, Vol. 58: 1404-1407.
- Kumar, R., Chambers, W. & Pertwee, R. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, Vol. 56: 1059-1068.
- Malec, J., Harvey, R. & Cayner, J. (1982). Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol. 63 (3): 116-118.
- Metz, L. & Page, S. (2003). Oral cannabinoids for spasticity in multiple sclerosis : will attitude continue to limit use ? *The Lancet*, Vol. 362: 1513.

- Nederlandse Vereniging van Neurochirurgen. (2004). Patiënteninfo: functionele neurochirurgie.  
<http://www.nvvn.org>
- Page, S., Verhoef, M., Stebbins, R. et al. (2003). Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences, Vol. 30: 201-205.*
- 
- Pertwee, R. (2002). Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology & Therapeutics, Vol. 95: 165-174.*
- 
- Petro, D. & Ellenberger, C. (1981). Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydropcannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 21: 413s-416s.*
- 
- Shakespeare D., Boggild M., Young C. (2004). Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 3, 2004.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Ungerleider, J., Andrysiak, T., Fairbanks, L. et al. (1988). Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol and Substance Abuse, Vol. 7: 39-50.*
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet, Vol. 363: 1517-1526.*
- ZonMw. (2003). *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex.*  
<http://www.cannabisburea.nl/ned/index.html>

## **7. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom.**

### **7.1 Inleiding**

Het syndroom van Gilles de la Tourette (GTS) is een complexe neuropsychiatrische aandoening, die hoofdzakelijk gekenmerkt wordt door tics. Een tic is een kortdurende, ongewilde, zich herhalend(e) beweging (motorische tic) of geluid (vocale tic). Tics kunnen geïsoleerd of in combinatie met andere optreden. Ticgedrag kan variëren in ernst, frequentie, hinderlijkheid en mate dat het onderdrukt kan worden (Oosterhoff & Minderaa, 1996 ; Robertson, 2000). Ondanks het feit dat bij sommige GTS-patiënten de symptomen zich beperken tot motorische en vocale tics, vertoont een groot aantal van hen ook coprolalie, copropraxie, echolalie, echopraxie en palilalie (Robertson, 2000). Bovendien lijden vele GTS-patiënten aan bijkomende psychopathologische stoornissen zoals obsessief-compulsieve symptomen, een gebrek aan impulscontrole, agressiviteit, ADHD, angst, depressie (Müller-Vahl, Kolbe, Schneider et al., 1998 ; Ohta & Kano, 2003) en automutulerend gedrag (Müller-Vahl, Kolbe, Schneider et al., 1998 ; Robertson, 2000). Vaak vormen deze gedragsstoornissen een groter probleem dan de tics zelf (Oosterhoff & Minderaa, 1996).

De farmacotherapeutische behandeling van de motorische en vocale tics bij GTS gebeurt meestal op basis van antipsychotica, zoals onder meer haloperidol (Haldol®), pimozide (Orap®), sulpiride (Dogmatil®) en tiapride (Tiapridal®) (Robertson, 2000). Clonidine (Dixarit®) is een antihypertensivum dat eveneens wordt voorgeschreven bij de behandeling van ADHD en is interessant in het kader van de farmacotherapie van GTS-patiënten die eveneens aan ADHD lijden. Serotonineheropnameremmers of SSRI's, zoals fluoxetine (Prozac®) en fluvoxamine (Fevarin®), zijn dan weer effectief bij de behandeling van obsessief-compulsieve en depressieve symptomen bij GTS (Oosterhoff & Minderaa, 1996 ; Robertson, 2000). Daarnaast bestaan er rapporteringen van behandelingen van GTS-symptomen op basis van andere behandelingen, zoals lasertherapie, hormoontherapie (Robertson, 2000) en cannabis (Sandyk & Awerbuch, 1988 ; Hemming, & Yellowlees, 1993 ; Müller-Vahl, Kolbe,

Schneider et al., 1989 en 1999 ; Müller-Vahl, Schneider & Emrich, 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

## **7.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom**

Heel wat patiënten die lijden aan het Tourette Syndroom, melden dat zij baat vinden bij het roken van marihuana. Zo bestaan er op het internet heel wat discussiegroepen<sup>10</sup> van GTS-patiënten, die het medicinaal gebruik van cannabis bij deze aandoening aanmoedigen. In de wetenschappelijke literatuur werden enkele gevalstudies beschreven over de mogelijke therapeutische waarde van cannabis bij het syndroom van Gilles de la Tourette:

- In 1988 rapporteerden Sandyk & Awerbuch 3 gevalstudies over het recreatief gebruik van cannabis door GTS-patiënten. Allen gaven aan dat onder invloed van het roken van marihuana de symptomen van hun aandoening aanzienlijk afnamen.
- In 1993 meldde Hemming & Yellowlees dat een 36 jaar oude, mannelijke GTS-patiënt reeds langer dan een jaar vrij was van symptomen door het gebruik van marihuana op eigen initiatief.
- In 1998 verrichtten Müller-Vahl, Kolbe, Schneider et al. een survey-onderzoek bij 17 GTS-patiënten, die op eigen initiatief cannabis gebruikten. Uit de gestructureerde interviews bleek dat 14 patiënten een reductie van hun symptomen aangaven bij het roken van marihuana. De overige 3 patiënten stelden geen verbetering vast: geen van de ondervraagden rapporteerde een verslechtering van de symptomen. De groep die een gunstig effect van cannabis ondervond, bestond zowel uit personen die niet in farmacotherapeutische behandeling waren voor het Tourette Syndroom, als uit patiënten die behandeld werden met antipsychotica en / of serotonineheropnameremmers.

---

<sup>10</sup> Zie bijvoorbeeld: <http://www.cwgsy.net/community/tosy/alternative.htm#Links>

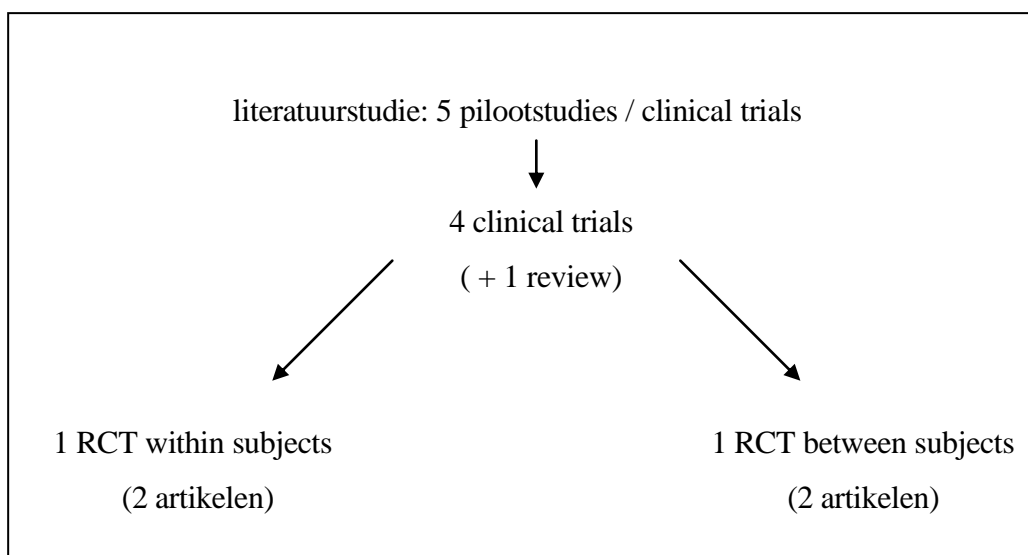
- Een jaar later rapporteerden deze laatste auteurs dat zij met succes een mannelijke GTS-patiënt symptomatisch behandeld hadden met  $\delta^9$ -THC (Müller-Vahl, Kolbe, Schneider et al., 1999).
- In 2002 meldden Müller-Vahl, Schneider & Emrich (2002) dat  $\delta^9$ -THC de werking van atypische antipsychotica, zoals amisulpride, kan versterken bij de behandeling van tics. Zij baseren zich hierbij op de vaststelling dat een vrouwelijke GTS-patiënte met ernstige tics succesvol werd behandeld met een combinatietherapie van amisulpride en  $\delta^9$ -THC.

## 7.3 Literatuuronderzoek

### 7.3.1 Inleiding

Op basis van het literatuuronderzoek werden 5 publicaties met het label *pilootonderzoek* of *clinical trial* gevonden. Bij nader onderzoek bleek evenwel, dat het ging om 1 review en 2 clinical trials, waarvan de resultaten telkens gerapporteerd werden in 2 artikels (zie Figuur 5). Zowel het reviewartikel als de clinical trials werden gerapporteerd door de onderzoeksgroep van Müller-Vahl. Uit het literatuuronderzoek blijkt dan ook dat tot op heden enkel deze onderzoeksgroep resultaten publiceerde over het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom. Beide clinical trials worden vervolgens toegelicht.





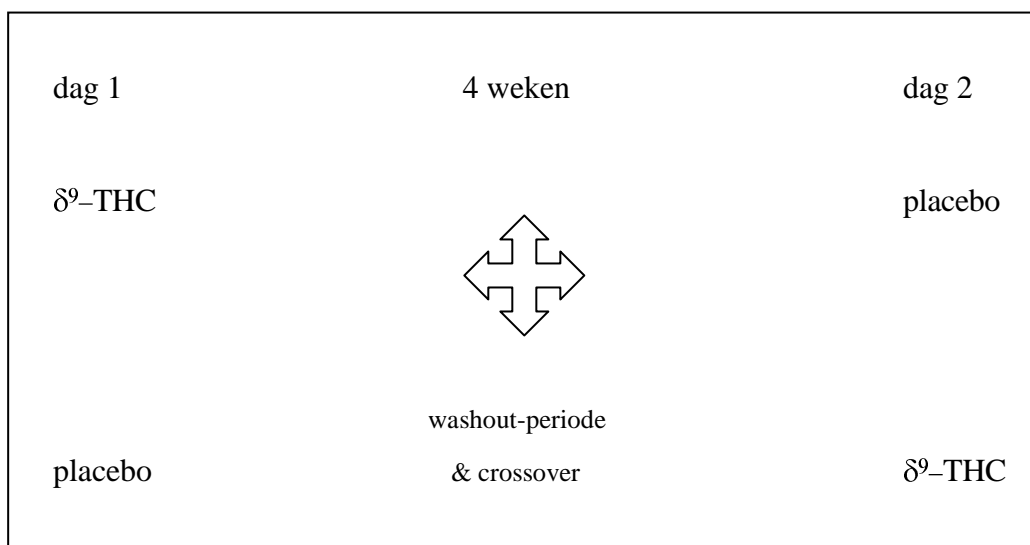
Figuur 5: Literatuuronderzoek van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom.

### **7.3.2 RCT 1: Treatment of Tourette’s syndrome with $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002)**

De eerste clinical trial van Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al. (2002) betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom, had een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, crossover onderzoeksopzet (zie Figuur 6). 12 volwassen patiënten werden ad random toegewezen aan een behandelconditie: tijdens de eerste dag van het onderzoek kregen zij ofwel 1 dosis  $\delta^9$ -THC toegediend (i.e. orale toediening in capsulevorm) ofwel een identieke placebo. Er werd een “washout-periode” van 4 weken voorzien opdat alle resten van de toegediende  $\delta^9$ -THC volledig uit het lichaam verwijderd zouden zijn. Een aanzienlijk deel van  $\delta^9$ -THC wordt immers opgeslagen in het vetweefsel, vooraleer de metabolieten via de urine of ontlasting het lichaam verlaten. Dit proces verloopt langzaam en kan ongeveer een maand duren (ZonMw, 2003). Na 4 weken kregen de GTS-patiënten op basis van de tegengestelde behandelconditie 1 dosis medicatie of placebo toegediend (crossover).

De toegediende dosis  $\delta^9$ -THC werd bepaald op basis van het lichaamsgewicht, geslacht en de leeftijd van elke patiënt. Bovendien werd rekening gehouden met het gegeven of de persoon in het verleden reeds marihuana had gebruikt op eigen initiatief. Aan de onderzoeksgroep werden volgende dosissen toegediend:

- 4 participanten kregen elk 1 x 5 mg  $\delta^9$ -THC en identieke placebo
- 6 participanten kregen elk 1 x 7,5 mg  $\delta^9$ -THC en identieke placebo
- 2 participanten kregen elk 1 x 10 mg  $\delta^9$ -THC en identieke placebo



Figuur 6: Schema van het onderzoeksopzet (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002).

Beide dagen waarop het onderzoek plaatsvond, verliepen volgens een identiek schema. Voor toediening van  $\delta^9$ -THC of placebo kregen de patiënten eenzelfde ontbijt, opdat de absorptie van  $\delta^9$ -THC vergelijkbaar zou zijn over alle participanten. Om de ernst van tics vast te stellen voor en 3-4 uur na de behandeling, werd zowel gebruik gemaakt van schalen die werden gescoord door de onderzoekers (i.e. Shapiro Tourette's Syndrome Severity Scale of STSSS<sup>11</sup>, Yale Global Tic Severity Scale of YGTSS<sup>12</sup>, Tourette's

<sup>11</sup> Shapiro Tourette's Syndrome Severity Scale of STSSS: een 5-itemschaal, waarvan de score de ernst van de tics representeert (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

Syndrome Global Scale of TSGS<sup>13</sup>) als van een zelfbeoordelingsschaal (i.e. Tourette's Syndrome Symptom List of TSSL<sup>14</sup>). Patiënten werden bovendien gevraagd de ernst van hun obsessief-compulsief gedrag, impulscontrole-problemen, aandrang tot het uitvoeren van tics, angst, depressie en ADHD-symptomen te beoordelen. Tevens dienden de participanten eventuele neveneffecten te rapporteren, een algemene beoordeling te geven voor elk van beide behandelcondities en aan te geven welke behandelconditie zij verkozen.

Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat de GTS-patiënten een significante reductie van motorische en vocale tics en obsessief-compulsief gedrag rapporteerden. De onderzoekers daarentegen stelden enkel een significante verbetering van complexe motorische tics vast. Daarnaast vonden zij een marginaal significante verbetering op het vlak van (complexe) vocale tics. Ondanks het feit dat de onderzoekers bij de patiënten geen significante globale verbetering vaststelden, gaven 10 / 12 participanten aan een algemene verbetering onder invloed van  $\delta^9$ -THC te ervaren. De voorkeur voor de behandelconditie met  $\delta^9$ -THC werd geuit door 9 / 12 participanten. Ongewenste neveneffecten werden gerapporteerd door 5 patiënten. De meest hinderlijke neveneffecten werden gemeld door de participanten die 7,5 mg of 10 mg  $\delta^9$ -THC kregen toegediend. Daarbij ging het om hoofdpijn, misselijkheid, ataxie, en angst.

In een afzonderlijke publicatie werd het neuropsychologisch functioneren van deze proefgroep gerapporteerd. Er werden tussen beide behandelcondities geen significante verschillen gevonden inzake verbaal en visueel geheugen, reactietijd, intelligentie, volgehouden en verdeelde aandacht, alertheid en stemming. Op basis van de Symptom

---

<sup>12</sup> Yale Global Tic Severity Scale of YGTSS: een beoordelingsschaal voor het aantal, de frequentie, intensiteit, complexiteit, hinderlijkheid van motorische en vocale tics. Bovendien wordt beoordeeld in welke mate het Tourette Syndroom de patiënt beperkt in zijn / haar functioneren (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

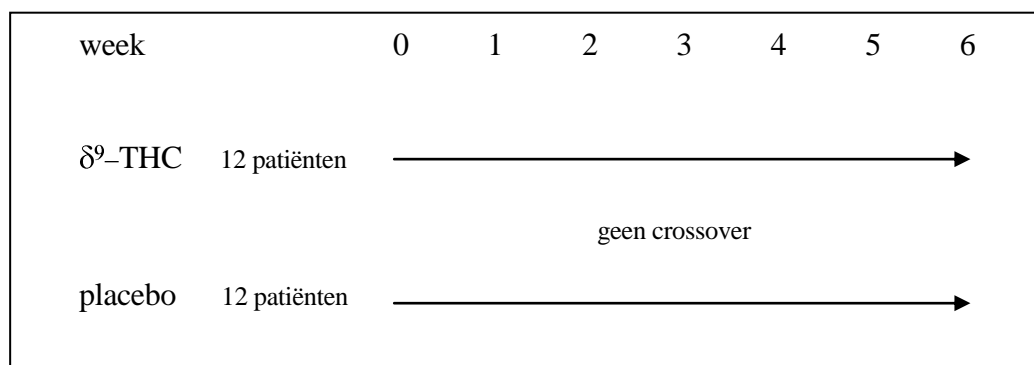
<sup>13</sup> Tourette's Syndrome Global Scale of TSGS : een 7-puntenschaal die varieert van "normaal" tot "zeer ernstig" voor de beoordeling van de mate waarin de GTS-symptomen hinderlijk zijn voor het dagelijks functioneren (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

<sup>14</sup> Tourette's Syndrome Symptom List of TSSL : zelfbeoordelingsschaal waarbij patiënten de ernst van hun motorische en vocale tics aangeven (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

Checklist 90-R werd onder invloed van  $\delta^9$ -THC daarentegen wel een toename van obsessief-compulsief gedrag en fobische angst vastgesteld. Müller-Vahl, Koblenz, Jöbges et al. (2001) plaatsen echter enige bedenkingen bij deze laatste vaststellingen. Zij wijzen erop dat de Symptom Checklist 90-R geen adequaat instrument is voor het meten van obsessief-compulsief gedrag. Op basis van een subschaal van de TSSL bleek immers dat het obsessief-compulsief gedrag bij deze onderzoeksgroep significant verbeterde onder invloed van  $\delta^9$ -THC. De onderzoekers stellen verder dat de toename in fobische angst een gevolg kan zijn van het feit dat slechts één enkele dosis  $\delta^9$ -THC werd toegediend en deze medicatie dus niet werd opgebouwd. Zij veronderstellen dan ook dat bij een geleidelijke opbouw van  $\delta^9$ -THC, dit probleem minder frequent zou optreden (Müller-Vahl, Koblenz, Jöbges et al., 2001).

**7.3.3 RCT 2:  $\delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003)**

In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek werden 24 volwassen GTS-patiënten gedurende 6 weken behandeld met  $\delta^9$ -THC of een identieke placebo (zie Figuur 7). De beoogde dosis was 10 mg / dag. Aanvankelijk werd een dosis van 2,5 mg / dag toegediend, die elke 4 dagen werd verhoogd met een dosis van 2,5 mg / dag tot een maximumdosis van 10 mg / dag werd bereikt. Indien hinderlijke neveneffecten optraden, werd de dosis ten hoogste 5 mg verlaagd. Na 30 dagen werd de medicatie afgebouwd. Hiervoor werd 4 dagen de dosis met 2,5 mg  $\delta^9$ -THC verlaagd.



Figuur 7: Schema van het onderzoeksopzet (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

Er waren 6 assessment-momenten: 1 à 2 dagen voor de eerste medicatietoediening (i.e. baseline visit), de derde dag waarop patiënten een dosis van 7,5 mg / dag kregen toegediend (er werd dan beslist of de dosis al dan niet werd verhoogd tot 10 mg / dag), dag 20 (stabiele dosis), dag 30 (laatste dag voor de medicatie werd afgebouwd), de eerste of tweede dag nadat de inname van  $\delta^9$ -THC of placebo volledig gestopt was en tenslotte 5 à 6 weken na de stopzetting van de medicatie.

Bij elk onderzoeksmoment werden de STSSS, YGTSS en TSGS afgenomen (zie 7.3.2). Er werd bovendien een 12 minuten durende video-opname van elke patiënt gebruikt om de intensiteit en frequentie van de motorische en vocale tics te scoren. Tevens werd nagegaan welke lichaamsdelen betrokken zijn bij het ticgedrag. De participanten dienden gedurende de onderzoeksperiode dagelijks hun tics te beoordelen aan de hand van de TSSL (zie 7.3.2). Bovendien werd hen gevraagd aan te geven in welke mate zij een aandrang voelden om ticgedrag te stellen.

De resultaten van respectievelijk 7 (58 %) en 10 (83 %) onderzoeksparticipanten in de experimentele en controlegroep konden geanalyseerd worden. In de experimentele groep diende 1 patiënt het onderzoek stop te zetten wegens ongewenste neveneffecten. De overige personen, wiens onderzoeksresultaten niet in de analyse werden opgenomen, verlieten het onderzoek omwille van het niet correct opvolgen van het onderzoeksschema.

Op basis van de STSSS, YGTSS, TSGS en de video rating scale werden significante en marginaal significante verschillen in ticgedrag gevonden tussen de experimentele en controlegroep vanaf de waarop patiënten een dosis van 7,5 mg / dag kregen toegediend (i.e. dag 6) tot en met de laatste dag voordat de medicatie werd afgebouwd. Na stopzetting van de medicatie werden geen verschillen in ticgedrag waargenomen tussen beide groepen. Andere symptomen die geassocieerd worden met GTS, zoals angst, depressie en obsessief-compulsieve gedachten en / of gedachten veranderden niet tijdens de behandelperiode.

Ongewenste neveneffecten werden gerapporteerd door 5 participanten. Daarbij ging het onder meer om vermoeidheid, duizeligheid, verminderde alertheid en een droge mond. De patiënt die het onderzoek diende stop te zetten wegens ongewenste neveneffecten, meldde klachten van angst en agitatie.

Ook hier werd in een afzonderlijke publicatie het neuropsychologisch functioneren van de participanten gerapporteerd. Uit dit onderzoek blijkt dat geen significante verschillen tussen beide groepen werden geobserveerd inzake geheugen- en aandachtsfuncties (Müller-Vahl, Prevedel, Theloe et al., 2003).

#### **7.4 Meta-analytisch onderzoek**

Voorgaande bespreking leidt tot volgende vaststellingen:

- Tot op heden werden slechts 2 clinical trials gerapporteerd inzake de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom. Beide trials werden verricht door de onderzoeksgroep van Müller-Vahl en resulteerden elk in 2 afzonderlijke publicaties THC (Müller-Vahl, Koblenz, Jöbges et al., 2001 ; Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Prevedel, Theloe et al., 2003 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).
- In beide onderzoeken betrof het bestudeerde cannabinoïd  $\delta^9$ -THC (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).
- Beide clinical trials hebben een Oxford kwaliteitsscore van 4 / 5, wat betekent dat zij in aanmerking komen voor inclusie in de meta-analyse THC (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

- Bij beide onderzoeken werden dezelfde meetinstrumenten gehanteerd THC (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

Op basis van deze vaststellingen lijkt het zinvol en mogelijk een meta-analyse uit te voeren. Bij de gegevensverwerking worden we echter geconfronteerd met volgende methodologische problemen:

- Ondanks herhaalde contactname met de onderzoekers beschikken we niet over individuele patiëntresultaten. We kunnen dus enkel beroep doen op de gerapporteerde resultaten.
- Vermits we niet over individuele patiëntgegevens beschikken, was het aanvankelijk niet mogelijk om te achterhalen of de participanten van het eerste onderzoek eveneens deelnamen aan het tweede onderzoek. Gezien de sterke overeenkomsten van deze onderzoeken stelden we de onafhankelijkheid van beide populaties in vraag (zie Tabel 16). Later Dr. Müller-Vahl bevestigde via e-mail dat beide onderzoeken inderdaad niet geheel onafhankelijk van elkaar werden uitgevoerd en dat er een overlap was van beide populaties.
- Ondanks het feit dat bij beide clinical trials hetzelfde cannabinoïd werd bestudeerd, verschillen deze onderzoeken inzake de bestudeerde dosis en de duur van de medicatietoediening. Bij RCT 1 kregen slechts 2 patiënten 1 x 10 mg  $\delta^9$ -THC. Bij RCT 2 was de beoogde dosis 10 mg  $\delta^9$ -THC en betrof het een trial van 6 weken. De onderzoeksopzet van beide clinical trials is dus geenszins gelijk.

Tabel 16: Vergelijking van de patiëntkenmerken van de clinical trials betreffende het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz, et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

	RCT 1 (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz, et al., 2002)	RCT 2 (Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003)
participanten	11 mannen, 1 vrouw	19 mannen, 5 vrouwen
gemiddelde leeftijd (+/- SD)	34 +/- 13 jaar	33 +/- 11 jaar
leeftijdswaarde	18 - 66 jaar	18 - 68 jaar
vroeger gebruik van cannabis	5 patiënten: nooit 3 patiënten: soms 4 patiënten: geregeld	17 patiënten: nooit 4 patiënten: soms 3 patiënten: geregeld

- Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al. (2003) rapporteren dat: “...*results provide evidence that in some patients THC significantly reduces tics, while other patients do not benefit from this medication.*” Zij rapporteren echter niet hoeveel patiënten al dan niet baat hadden bij de behandeling met  $\delta^9$ -THC. Vermits we niet over deze gegevens beschikken, kunnen we geen meta-analyse uitvoeren op basis van de *Number Needed to Treat (NNT) – methode* (Altman, 1998 ; Alderson, Green & Higgins, 2004), zoals die wel gehanteerd werd door Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) bij het meta-analytisch onderzoek naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis als anti-emeticum.
- De onderzoeksresultaten van de eerste clinical trial die werden gerapporteerd, betroffen mediane en gemiddelde verschillen in score ten opzichte van de baseline metingen. We beschikken daarbij niet over de eigenlijke mediane en gemiddelde baselinescores en scores na de behandeling van beide groepen (zie Tabel 17).



Tabel 17: Resultaten van de zelfbeoordeling van de ernst van motorische en vocale tics: verschil tussen de mediane en gemiddelde baseline Tourette's Syndrome Symptom List -ticscores en de mediane en gemiddelde score na behandeling (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002).

EXPERIMENTELE GROEP			CONTROLEGROEP			<i>p</i>
mediaan	gemiddelde	+/- SD	mediaan	gemiddelde	+/- SD	
- 12.5	-14.00	10.97	- 2.5	- 4.92	6.69	0.015

De data die de lezer ter beschikking heeft bij de tweede clinical trial, zijn echter van een verschillende aard. Hierbij worden de eigenlijke gemiddelde baselinescores per groep weergegeven. De auteurs rapporteren daarentegen geen gemiddelde scores die werden verkregen tijdens en na de 6 weken durende behandeling. Er worden dus geen verschilsscores ten opzichte van baseline weergegeven, zoals dit bij de eerste clinical trial wel het geval is. De scores tijdens en na de behandeling werden evenmin gerapporteerd. We beschikken enkel over *p*-waarden die weergeven of er al dan niet significante verschillen gevonden werden tussen beide groepen.

De wijze waarop de onderzoeksdata van de clinical trials gerapporteerd werden, blijkt sterk te verschillen. Voor de bepaling van de algemene effectgrootte op basis van de resultaten van beide clinical trials is dan ook onvoldoende informatie beschikbaar (zie Tabel 18).

Tabel 18: Beschikbare en ontbrekende (i.e. “?”) onderzoeksdata voor de meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003).

	RCT 1	RCT 2
gerapporteerde scores voor de behandeling	?	gemiddelde baselinescore per groep
gerapporteerde scores na de behandeling	?	?
verschil voor / na behandeling	gemiddelde verschilscore per groep	?
vergelijking THC- / controlegroep	<i>p</i> -waarde op basis van verschilcores	<i>p</i> -waarden op basis van scores tijdens / na de behandeling

Ondanks het feit dat beide onderzoeken methodologisch van een goede kwaliteit zijn (Oxford Score 4), wordt het doorvoeren van statistische berekeningen in het kader van een meta-analyse hier niet haalbaar geacht.

## 7.5 Conclusie

Uit de analyse van beide clinical trials blijkt dat slechts een beperkt aantal onderzoeksresultaten werd gerapporteerd. We kunnen dan ook geen statistische procedures doorvoeren om te komen tot wetenschappelijk onderbouwde conclusies aangaande de doeltreffendheid en doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom.

Op basis van een kwalitatieve analyse kan gesteld worden dat de GTS-patiënten zelf doorgaans een positiever effect van  $\delta^9$ -THC rapporteerden dan hun onderzoekers. Bij het gebruik van subjectieve meetinstrumenten werden veeleer significante verschillen tussen beide behandelcondities gevonden. Indien daarentegen objectieve meetinstrumenten werden gehanteerd, bleken de onderzoeksresultaten van beide behandelgroepen nauwelijks te verschillen. Er werden daarbij slechts enkele (marginaal) significante verschillen geobserveerd. Uit neuropsychologisch onderzoek bleek verder dat  $\delta^9$ -THC

bij patiënten met het Tourette Syndroom niet resulteert in een verminderd cognitief functioneren.

Gezien het feit dat tot op heden slechts 2 clinical trials over het medicinaal gebruik van cannabis bij het Tourette Syndroom werden gerapporteerd, waarbij telkens kleine proefgroepen werden bestudeerd, lijkt verder klinisch onderzoek op dit domein aangewezen. Bovendien menen we dat aandacht dient besteed te worden aan de eenduidige rapportering van de onderzoeksresultaten, opdat deze gegevens zich zouden lenen tot een kwantitatieve analyse. Slechts dan zal het mogelijk zijn meer wetenschappelijk onderbouwde conclusies aangaande dit onderwerp te formuleren.

## 7.6 Referenties

- Alderson, P., Green, S. & Higgins, J. (Eds.) (2004). Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.1 (updated December 2003). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.  
<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
- Altman, D. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*, Vol. 317: 1309-1312.
- Hemming, M. & Yellowlees, P. (1993). Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 7 (4): 389-391.
- Müller-Vahl, K., Kolbe, H., Schneider, U. et al. (1998). Cannabinoids: possible role in patho-fysiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 98: 502-506.
- Müller-Vahl, K., Kolbe, H., Schneider, U. et al. (1999). Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 156 (3): 495.

- Müller-Vahl, K., Koblenz, A., Jöbges, M. et al. (2001). Influence of Tourette Syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\delta^9$ -THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 34: 19-24.
- Müller-Vahl, K., Schneider, U. & Emrich, V. (2002). Combined treatment of Tourette-Syndrome with delta-9-THC and receptor antagonists. *Journal of Cannabis Therapeutics*, Vol. 2 (3-4): 145-154.
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Koblenz, A. et al. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*, Vol. 35: 57-61.
- Müller-Vahl, K., Prevedel, H., Theloe, K. et al. (2003). Treatment of Tourette Syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\delta^9$ -THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 28: 384-388.
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Prevedel, H. et al. (2003). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 64 (4):459-465.
- Ohta, M. & Kano, Y. (2003). Clinical characteristics of adult patients with tics and / or Tourette's syndrome. *Brain & Development*, Vol. 25 (Suppl. 1): 32s-36s.
- Oosterhoff, M. & Minderaa, R. (1996). Ticstoornissen. In: *Kinder- en Jeugdpsychiatrie*. Sanders-Woudstra, J., Verhulst, F. & de Witte, H. (Eds.) Van Gorcum, Assen (1996): 387-398.
- Robertson, M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, Vol. 123: 425-462.

- Sandyk, R. & Awerbuch, G. (1988). Marijuana and Tourette's syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol. 8 (6): 444-445.
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F. et al. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, Vol. 323: 16-21.
- ZonMw. (2003). *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex*.  
<http://www.cannabisbureau.nl/ned/index.html>

## **8. Meta-analyse van het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emetikum bij chemotherapie.**

### **8.1 Inleiding**

Misselijkheid (nausea) en braken (emesis) zijn symptomen die frequent voorkomen in de klinische praktijk. Deze symptomen kunnen onder meer optreden bij acute virale ziekten, chemotherapie, blootstelling aan bestraling, vergiftiging en in postoperatieve toestand (Institute of Medicine, 1999 ; Williamson & Evans, 2000).

### **8.2 Het medicinaal gebruik van cannabis bij misselijkheid en braken**

Nausea en braken zijn de indicaties waarvoor het medicinaal gebruik van cannabis reeds het meest werd bestudeerd. De anti-emetische effectiviteit van cannabinoïden wordt hoofdzakelijk bestudeerd in de context van chemotherapeutische behandeling bij kankerpatiënten (Institute of Medicine, 1999 ; Williamson & Evans, 2000). Misselijkheid en braken wordt door vele kankerpatiënten immers beschouwd als de meest negatieve bijwerking van chemotherapie. Bij sommige patiënten blijkt de emetische respons een dermate negatieve invloed te hebben op de levenskwaliteit, dat zij overgaan tot de stopzetting van hun chemotherapeutische behandeling (Hollister, 1986 ; Institute of Medicine, 1999). Het meeste onderzoek werd verricht bij kankerpatiënten die cisplatinum kregen toegediend als chemotherapeutische behandeling. Cisplatinum lokt de sterkste emetische respons uit en leidt bij 99 % van de patiënten, die geen anti-emetikum krijgen toegediend, tot misselijkheid en braken (Institute of Medicine, 1999 & 2000).

### **8.3 Literatuuronderzoek**

Er werd reeds heel wat klinisch onderzoek verricht naar het medicinaal gebruik van cannabis bij de emetische behandeling bij chemotherapie. Dit onderzoek dateert vrijwel hoofdzakelijk van de eerste helft van de jaren '80. Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) stelden vast dat tussen 1975 en 1997 35 gecontroleerde onderzoeken over dit onderwerp werden gerapporteerd. Het is tot op heden dan ook de enige indicatie waarover meta-analytisch onderzoek aangaande het medicinaal gebruik van cannabis werd gepubliceerd.

### **8.4 De Meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001)**

#### **8.4.1 Methode**

Het meta-analytisch onderzoek van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) beoogde de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie te bestuderen. Aan de hand van Medline, Embase, The Cochrane Library en referentielijsten van gepubliceerde onderzoeken werd systematisch gezocht naar gecontroleerde onderzoeken in peer reviewed journals. Na een analyse en kwaliteitsbeoordeling van deze onderzoeken op basis van het Oxford Scoringssysteem (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996), waarbij een cut-off score van 1 werd gehanteerd, werden 30 publicaties geselecteerd. Globaal beschouwd steunen de conclusies van deze onderzoeken op resultaten van 1366 participanten.

In de meta-analyse werden twee onderzoeksvragen vooropgesteld:

- 1) Is er bij de behandeling met cannabinoïden al dan niet sprake van een volledige emetische controle ?
- 2) Ging de voorkeur van de participanten al dan niet uit naar de behandeling met cannabinoïden ?

Voor de statistische analyse werd beroep gedaan op de *Number Needed to Treat (NNT)* techniek. Bij deze methode wordt enkel gebruik gemaakt voor dichotome gegevens (Altman, 1998; Crichton, 2001). Beide onderzoeksvragen van de meta-analyse werden dan ook gecategoriseerd in dichotome outcomes die verwijzen naar het al dan niet succesvol zijn van de experimentele behandeling:

- 1) geen volledige emetische controle (0) ten opzichte van volledige emetische controle(1)
- 2) voorkeur voor controlebehandeling (0) ten opzichte van voorkeur voor experimentele behandeling (1)

De NNT wordt gedefinieerd als het geschatte aantal patiënten dat behandeld dient te worden met de experimentele behandeling, opdat één patiënt meer baat zou hebben bij de behandeling, dan wanneer de patiëntengroep behandeld zou worden met de controlebehandeling (Altman, 1998 ; Crichton, 2001). De NNT wordt als volgt berekend:

$$\frac{1}{p_E - p_C}$$

waarbij:

$p_E$  = de proportie van het aantal patiënten dat succesvol werd behandeld in de experimentele conditie.

$p_C$  = de proportie van het aantal patiënten dat succesvol werd behandeld in de controleconditie.

$p_E - p_C$  wordt ook de *Absolute Risk Reduction (ARR)* genoemd.

Hoe kleiner de NNT, hoe effectiever de experimentele behandeling is ten opzichte van de controleconditie. Indien de NNT gelijk is aan 1, betekent dit dat de experimentele behandeling steeds succesvol was en de controlebehandeling geen enkel gewenst resultaat opleverde. De ARR is dan immers gelijk aan 1. Wanneer de experimentele en controlebehandeling even effectief zijn, is de ARR gelijk aan 0 en de NNT oneindig (Crichton, 2001). De NNT kan tenslotte ook negatief zijn: in dit geval is de experimentele behandeling minder effectief dan de controlebehandeling en potentieel



schadelijk. Men spreekt dan ook van de *Number Needed to Harm (NNH)* (Altman, 1998 ; Crichton, 2001).

#### 8.4.2 Resultaten

Op basis van de analyse van de 30 geselecteerde onderzoeken blijkt dat verschillende cannabinoïden werden vergeleken met verschillende controlebehandelingen. In Tabellen 19 en 20 worden respectievelijk de bestudeerde cannabinoïden en de gehanteerde controlebehandelingen weergegeven.

Tabel 19: Overzicht van de bestudeerde cannabinoïden in de meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001).

CANNABINOÏD	AANTAL ONDERZOEKEN
nabilone	16
dronabinol	13
levonantradol	1

Tabel 20: Overzicht van de gehanteerde controlebehandelingen in de meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001).

CONTROLEBEHANDELING	AANTAL ONDERZOEKEN
prochlorperazine	12
placebo	10
metoclopramide	4
chlorpromazine	2
domperidone	2
thiethylperazine	1
haloperidol	1
alizapride	1

Uit de meta-analyse blijkt dat bij alle onderzoeken de behandeling met cannabinoïden effectiever was dan de controlebehandeling. In geen enkel onderzoek had de ARR immers een negatieve of een nul-waarde (Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001). Aan de hand van Tabellen 20 en 21 stellen we vast dat voor elke 6 tot 8 personen die behandeld werden met cannabinoïden, er één persoon meer succesvol behandeld werd, dan wanneer aan de volledige patiëntengroep het alternatieve anti-emeticum was toegediend.

Tabel 20: Vergelijking van de effectiviteit van de experimentele conditie (cannabinoïden) met de effectiviteit van de controleconditie (placebo of een alternatief anti-emeticum) bij de behandeling van misselijkheid volgens de meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001).

<b>COMPLETE CONTROLE VAN MISSELIJKHEID</b>	<b>NUMBER NEEDED TO TREAT (95 % BETROUWBAARHEIDSINTERVAL)</b>
cannabinoïd $\leftrightarrow$ placebo	8.0 (4.0 – 775)
cannabinoïd $\leftrightarrow$ alternatief anti-emeticum	6.4 (4.0 – 16)

Tabel 21: Vergelijking van de effectiviteit van de experimentele conditie (cannabinoïden) met de effectiviteit van de controleconditie (placebo of een alternatief anti-emeticum) bij de behandeling van braken volgens de meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001).

<b>COMPLETE CONTROLE VAN BRAKEN</b>	<b>NUMBER NEEDED TO TREAT (95 % BETROUWBAARHEIDSINTERVAL)</b>
cannabinoïd $\leftrightarrow$ placebo	3.3 (2.4 – 5.7)
cannabinoïd $\leftrightarrow$ alternatief anti-emeticum	8.0 (4.5 – 38)

De emetische respons is afhankelijk van het type chemotherapie dat toegediend wordt. Cisplatinum leidt bij 99 % van de patiënten, die geen anti-emeticum krijgen toegediend, tot misselijkheid en braken. Er bestaan echter ook chemotherapeutische behandelingstypen die een minder sterke emetische reactie veroorzaken (Institute of Medicine, 1999 & 2000 ; Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001). Het is dan ook nodig rekening te houden met deze verschillende behandelingstypen bij het onderzoek naar de effectiviteit van anti-emetica. Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) groepeerden de onderzoeken volgens het optreden van de emetische respons bij de controlegroepen. Wanneer in 25 % tot 75 % van de gevallen bij de controlegroep misselijkheid en / of braken optrad na de behandeling met een alternatief anti-emeticum (i.e. prochlorperazine, metoclopramide, chlorpromazine, domperidone, thiethylperazine, haloperidol of alizapride), bleek de behandeling met cannabinoïden steeds effectiever. De NNT voor misselijkheid bedroeg hierbij 3.4 en deze voor braken was 6.6. Wanneer de emetische respons bij de controlegroepen vrijwel uitbleef (< 25 %) of net zeer sterk was (> 75 %), verschilden de experimentele en controlegroepen niet in effectiviteit. De NNT voor misselijkheid bedroeg dan 73 en deze voor braken 16.

In 18 onderzoeken met een crossover onderzoeksopzet werden patiënten gevraagd welke behandelconditie zij verkozen. Er bleek zowel een significante voorkeur voor cannabinoïden in onderzoeken waarbij in de controleconditie placebo werd toegediend als in onderzoeken waarbij patiënten in de controleconditie met een alternatief anti-emeticum werden behandeld 16.

Ongewenste effecten traden frequenter op bij de behandeling met cannabinoïden dan bij de behandeling met placebo of een alternatief anti-emeticum. Gevoelens van euforie, sedatie en slaperigheid kwamen frequent voor (tot in 50 % van de gevallen) bij de behandeling met cannabinoïden. Meer ernstige ongewenste effecten betroffen dysforie of depressie (13 %), hallucinaties (6 %) en paranoia (5 %). Deze laatste symptomen traden uitsluitend op bij de behandeling met cannabinoïden. In de experimentele conditie bleek het aantal participanten dat het onderzoek vroegtijdig stopzette groter dan in de controleconditie (11 % ten opzichte van 2 %).

### 8.4.3 Conclusie

Uit de meta-analyse blijkt dat cannabinoïden effectiever zijn dan alternatieve anti-emetica bij de behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie (Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001). Op 100 kankerpatiënten zullen 16 patiënten die geen misselijkheid vertonen (NNT = 6.4) en 13 personen die niet braken (NNT = 8) onder invloed van orale cannabinoïden, dit wel doen indien zij behandeld zouden worden met alternatieve anti-emetica. Bij chemotherapeutische behandelingstypen die een relatief matige emetische reactie teweegbrengen, zullen respectievelijk 30 (NNT = 3.4) en 15 (NNT = 6.6) *extra* patiënten geen misselijkheid en braken vertonen bij de behandeling met cannabinoïden ten opzichte van patiënten die behandeld worden met een alternatief anti-emeticum.

Deze resultaten dienen wel genuanceerd te worden met de bevinding dat de emetische behandeling met cannabinoïden frequent tot ongewenste effecten leidt. Sommige van deze ongewenste effecten zijn zelfs potentieel schadelijk. Ondanks het feit dat een significant aantal patiënten de behandeling met cannabinoïden verkiest boven de behandeling met alternatieve anti-emetica, zien velen zich genoodzaakt de behandeling stop te zetten wegens de toxiciteit (Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001). Op 100 kankerpatiënten, die behandeld worden met cannabinoïden, zullen 9 patiënten *meer* de behandeling dienen stop te zetten dan het aantal patiënten dat behandeld wordt met placebo of een alternatief anti-emeticum.

## 8.5 Onderzoek van het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie sinds 2000

Uit ons literatuuronderzoek blijkt dat sinds de meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001), waarbij de zoekprocedure naar relevante onderzoeken werd afgerond in 2000, geen verder klinisch gecontroleerd onderzoek over deze indicatie werd gepubliceerd. In een meer recent onderzoek van Söderpalm, Shuster & de Wit (2001), waarbij de anti-emetische effectiviteit van marihuana werd bestudeerd, werd een emetische respons experimenteel geïnduceerd bij gezonde proefpersonen. Dit onderzoek

komt dan ook niet in aanmerking voor inclusie in een meta-analyse over het gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie. Verder werden nog resultaten gepubliceerd van een Amerikaanse pilootstudie over het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie (Musty & Rossi, 2001). Op basis van een grondige analyse van de onderzoeksopzet blijkt dit onderzoek ernstige tekortkomingen te vertonen. Zo werd de gehanteerde methodologie onvoldoende toegelicht, waardoor het niet mogelijk is om te bepalen of er al dan niet sprake was van randomisatie en / of blinding. Daarenboven werden zowel de dosis van de cannabinoïden als de uiteindelijke resultaten op onduidelijke wijze gerapporteerd. Tenslotte dient opgemerkt te worden dat de participanten op eigen initiatief konden overschakelen naar een andere behandelconditie, indien zij dit wensten. De inclusie van dit onderzoek in een meta-analyse is omwille van de methodologische tekortkomingen dan ook uitgesloten.

## **8.6 Conclusie**

Tot op heden werd het gebruik van cannabis het frequentst bestudeerd als anti-emeticum bij chemotherapie. In tegenstelling tot de reeds besproken indicaties waarvoor het medicinaal gebruik van cannabis eveneens werd bestudeerd, liet het aantal klinisch gecontroleerde onderzoeken een meta-analyse toe. De meta-analyse van Tramèr, Carroll, Campbell et al. (2001) steunt op de NNT-methode, welke slechts kan toegepast worden indien gebruik kan gemaakt worden van dichotome resultaten van verschillende patiëntengroepen.

Uit dit meta-analytisch onderzoek blijkt dat cannabis een vrij doeltreffend anti-emeticum is bij chemotherapie. Wanneer echter een kosten-baten verhouding wordt gemaakt ten opzichte van andere behandelingen, blijkt dat cannabinoïden frequenter kunnen leiden tot (potentieel schadelijke) ongewenste effecten (Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001).

De vraag rijst evenwel of er thans nog een nood is aan cannabis als anti-emeticum. Uit het recente onderzoek blijkt dat misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie succesvol kunnen behandeld worden met serotonine-receptor-

antagonisten (Gridelli, 2003 ; Markman, Peterson, Kulp et al., 2002 ; Walton, 2000). Een nieuwere groep anti-emetica, de neurokinine-1 receptor-antagonisten blijken bovendien zeer effectief bij de behandeling met chemotherapie die een sterke emetische reactie veroorzaakt, wanneer het gecombineerd wordt met een serotonine-receptor-antagonist en een corticosteroid (Herrstedt, 2004 ; Rittenberg, 2004). Gezien de positieve onderzoeksresultaten over de doeltreffendheid van deze nieuwere anti-emetica en de potentiële nevenwerkingen van cannabinoïden, is de klinische vraag naar de anti-emetische bruikbaarheid van cannabis thans quasi verdwenen.

## 8.7 Referenties

- Altman, D. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*, Vol. 317: 1309-1312.
- Crichton, N. (2001). Information point: Number Needed too Treat (NNT). *Journal of Clinical Nursing*, Vol. 10: 775-783.
- Gridelli, C. (2003). 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists in the control of delayed-onset emesis. *Anticancer Research*, Vol. 23: 2773-2782.
- Herrstedt, J. (2004). Risk-benefit of antiemetics in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opinion on Drug Safety*, Vol. 3 (3): 231-248.
- Hollister, L. (1986). Health aspects of cannabis. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 38 (1): 1 – 20.
- Institute of Medicine. (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington, DC: National Academy Press.
- Institute of Medicine. (2000). *Marijuana as medicine ? : the science beyond the controversy*. Washington, DC: National Academy Press.

- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.
- Markman, M., Peterson, G., Kulp, B. et al. (2002). Effectiveness of serotonin-receptor antagonist antiemetic therapy over successive courses of carboplatin-based chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, Vol. 85 (3): 435-437.
- Musty, R. & Rossi, R. (2001). Effects of smoked cannabis and oral 9-THC on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *Journal of Cannabis Therapeutics*, Vol. 1(1): 29-42.
- Rittenberg, C. (2004). The next generation of chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention and control: a new 5-HT<sub>3</sub> antagonist arrives. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, Vol. 8 (3): 307-308, 310.
- Soderpalm, A. H., Schuster, A. & de Wit, H. (2001). Antiemetic efficacy of smoked marijuana: subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, Vol. 69: 343-350.
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F. et al. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *British Medical Journal*, Vol. 323: 16-21.
- Walton, S. (2000). Advances in use of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, Vol. 1 (2): 207-223.
- Williamson, E. & Evans, F. (2000). Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*, Vol. 60 (6): 1303-1314.

## 9. Het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn.

### 9.1 Inleiding

Pijn is het symptoom waarvoor het vaakst medische hulp wordt gezocht. Er worden 4 verschillende soorten pijn onderscheiden. *Nociceptieve pijn* wordt ervaren bij contact met potentieel schadelijke stimuli. Voorbeelden van deze stimuli zijn hitte, chemische stoffen en een hevige impact op het lichaam bij een ongeval. *Inflammatoire pijn* is spontane pijn of een overgevoeligheid voor pijn die wordt ervaren bij beschadiging of ontsteking van bepaalde delen van het lichaam. Inflammatoire pijn heeft een beschermende functie: bij het ervaren ervan wordt contact met of beweging van het beschadigde lichaamsdeel vermeden. Deze vorm van pijn neemt weer af wanneer herstel of genezing optreedt. *Neuropathische pijn* wordt ervaren bij beschadigingen of letsels ter hoogte van het zenuwstelsel. *Functionele pijn*, tenslotte, is een vorm van pijn die wordt veroorzaakt door een disfunctie of overgevoeligheid van het zenuwstelsel. Hierbij worden evenwel geen neurologische letstels of beschadigingen vastgesteld. Voorbeelden hiervan zijn fibromyalgie en spanningshoofdpijn (Woolf, 2004).

### 9.2. Het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn

Een toenemend aantal patiënten die pijn lijden, overwegen cannabis als zelfmedicatie. Ondanks het feit dat er sterke intra-individuele verschillen bestaan inzake de dosis en frequentie van het gebruik, blijkt een relatief groot aantal pijnpatiënten cannabis aan te wenden als zelfmedicatie (Ware, Doyle, Woods et al., 2003). Het medicinaal gebruik van cannabis werd reeds bestudeerd bij volgende indicaties:

- **neuropathische pijnsyndromen**

Neuropathische of zenuwpijn treedt op bij letsels of disfuncties van het zenuwstelsel. Indien het perifere neuropathische pijn betreft, is de beschadiging gelokaliseerd ter hoogte van het perifere zenuwstelsel en wordt bijvoorbeeld pijn waargenomen in de ledematen (ZonMw, 2003).



Zenuwpijn kan optreden bij ziektebeelden zoals Multiple Sclerose. Hierbij wordt verondersteld dat het pijngeleidend systeem in het ruggenmerg verstoord is, waardoor pijnsignalen worden opgewekt en doorgestuurd naar de hersenen (ZonMw, 2003). De mogelijke pijnstillende werking van cannabinoïden bij migraine wordt eveneens geopperd (Russo, 1998). Er werd evenwel nog geen klinisch onderzoek verricht naar de effectiviteit van cannabis bij migraine (Russo, 2004).

- **infectieziekten en auto-immuunaandoeningen**

Aan de hand van diermodellen werd vastgesteld dat cannabinoïden een ontstekingremmende werking hebben ( e.g. Lyman, Sonett, Brosnan et al, 1989 ; Burstein, Audette, Breuer et al., 1992 ; Wirguin, Mechoulam, Breuer et al., 1994 ; Durnett Richardson, Kilo & Hargreaves, 1998 ; Dajani, Larsen, Taylor et al., 1999). Onderzoek naar de ontstekingremmende werking van cannabinoïden bij patiënten situeert zich echter nog in een preklinisch stadium. Het medicinaal gebruik van cannabis bij infectie- en auto-immuunziekten is thans hoofdzakelijk gericht op pijnreductie (ZonMw, 2003).

Een frequent voorkomende auto-immuunziekte is reumatoïde artritis. Bij deze aandoening treedt woekering op van het gewrichtsvlies en worden zowel het kraakbeen als het omliggend bot aangetast. Kenmerkend zijn de pijn, het verlies aan kracht en beweeglijkheid. GW Pharmaceuticals (2004) bereikte positieve resultaten bij de behandeling van reumatoïde artritis met Sativex®, een cannabisplantextract met als voornaamste bestanddelen  $\delta^9$ -THC en CBD.

- **kanker**

Afhankelijk van de lokalisatie van de tumorgroei, ervaren 50 – 80 % van de kankerpatiënten pijnsymptomen. Hoofdzakelijk gaat het daarbij om somatische pijn, gevolgd door viscerale en neuropathische pijnsymptomen. Het is evenwel belangrijk op te merken dat pijn bij kankerpatiënten ook veroorzaakt of versterkt kan worden door de behandeling van hun ziekte. Zo kunnen pijnklachten optreden na chemotherapie, bestraling en / of een chirurgische ingreep (Grond, Zech, Diefenbach et al., 1996 ; ZonMw, 2003).

- **post-operatieve pijn**

In enkele onderzoeken werd nagegaan in welke mate cannabinoïden doeltreffende analgetica zijn bij post-operatieve pijn. Hierbij werden de cannabinoïden intraveneus toegediend, opdat het effect ervan zo snel mogelijk zou optreden (Jain et al., 1981 ; Buggy, Toogood, Maric et al., 2003).

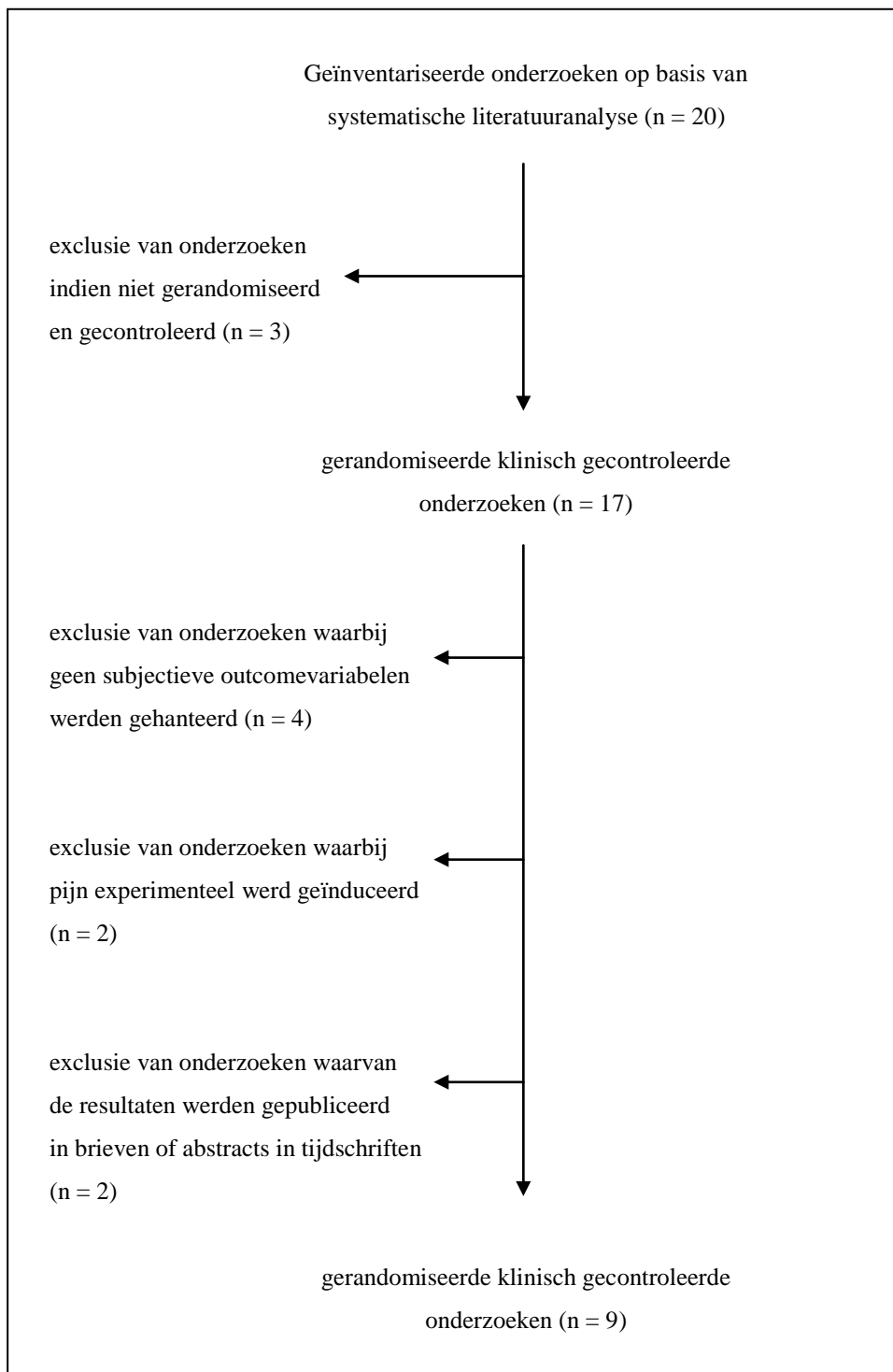
### **9.3 De haalbaarheidsanalyse van het meta-analytisch onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn (Campbell, Tramèr, Carroll et al, 2001a)**

#### **9.3.1 Inleiding**

De onderzoeksgroep die verantwoordelijk was voor de meta-analyse van medicinale cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie, beoogde eveneens een meta-analyse te verrichten van het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn. Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) stelden immers vast dat het debat over de analgetische doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabinoïden tot dan toe werd gevoerd aan de hand van gevalsstudies, getuigenissen van patiënten en onderzoeken met een lage methodologische kwaliteit. Zij achtten het daarom zinvol na te gaan of een kwantitatieve dan wel kwalitatieve analyse van klinisch gecontroleerde onderzoeken haalbaar was om duidelijkheid te verkrijgen over de analgetische bruikbaarheid van cannabinoïden in de klinische praktijk.

#### **9.3.2 Methode**

Aan de hand van Medline, Embase, The Cochrane Library en The Oxford Pain Database en referentielijsten van gepubliceerde onderzoeken werden alle onderzoeken in peer reviewed journals geïnventariseerd tot oktober 1999. Na een methodologische analyse en kwaliteitsbeoordeling van deze onderzoeken op basis van het Oxford Scoringssysteem (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996), werden 9 publicaties geselecteerd (zie Figuur 8).



Figuur 8: Literatuuranalyse van het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn (Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a).

Voor elk onderzoek werden volgende variabelen geanalyseerd:

- samenstelling van het cannabispreparaat
- dosis van het cannabispreparaat
- toedieningsvorm het cannabispreparaat
- onderzoeksopzet
- grootte van de onderzoeksgroep
- duur van het onderzoek
- controlebehandeling
- supplementaire analgetica
- afhankelijke variabelen
- onderzoeksresultaten
- behandelvoorkeur van patiënten
- ongewenste effecten

### **9.3.3 Resultaten**

De 9 geselecteerde onderzoeken hadden alle een Oxford Score van minimum 3. Desondanks achtten Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) wegens de verschillen op methodologisch vlak het niet haalbaar een meta-analyse uit te voeren en werden de resultaten gerapporteerd in een kwalitatieve analyse.

In de 9 geselecteerde onderzoeken werd de doeltreffendheid van 4 verschillende cannabinoïden bestudeerd: orale THC, een orale synthetische nitrogeen-analoog van THC (NIB), orale benzopyranoperidine (een cannabinoïd verwant aan THC) en intramusculaire levonantradol. In geen enkel onderzoek werd de analgetische effectiviteit van marihuana of andere geïnhaleerde of gerookte cannabinoïden bestudeerd.

Vermits pijn kan optreden bij verschillende ziektebeelden en van somatische, viscerale of neurologische aard kan zijn, dient bij klinisch onderzoek over pijn rekening gehouden te worden met dit onderscheid. Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) deelden de 9 geselecteerde publicaties op in 3 categorieën:

- onderzoek over pijn bij kanker
- onderzoek over chronische pijn
- onderzoek over postoperatieve pijn

#### Onderzoek over pijn bij kanker

In 5 trials werden in totaal 128 patiënten bestudeerd. Uit deze onderzoeken blijkt dat een dosis van 5-20 mg THC effectiever was dan placebo bij de behandeling van pijn in een ver gevorderd stadium van kanker. Een dosis van 10 mg THC was even effectief als een dosis van 60 mg codeïne. De effecten van benzopyranoperidine (2-4 mg) bleken overeenkomstig met deze van de behandeling met placebo. Bij toediening van NIB (4 mg) werd eenzelfde resultaat bereikt als bij de behandeling met 50 mg codeïne fosfaat. Eenzelfde dosis was evenwel effectiever dan 50 mg secobarbital. Bij de behandeling met THC en NIB werden frequent ongewenste neveneffecten zoals sedatie, euforie, een toename in hartslag en een verlaging van de bloeddruk vastgesteld.

#### Onderzoek over chronische pijn

De 2 geselecteerde publicaties over chronische pijn betreffen elk een crossover onderzoek bij 1 patiënt. In een eerste trial van 6 weken bleek aan de hand van VAS-scores de behandeling van abdominale pijn met THC niet beter dan deze met placebo. De vereiste dosis morfine was bij de gelijktijdige behandeling met THC daarentegen wel lager dan de dosis morfine die nodig was bij een combinatie met placebo (170 mg ten opzichte van 410 mg morfine (Holdcroft, Smith, Jacklin et al., 1997). In een tweede onderzoek bleek THC (5 mg) even effectief als codeïne bij de behandeling van neuropathische pijn ten gevolge van een ruggenmergaandoening (Maurer, Henn, Dittrich et al., 1990).

#### Onderzoek over postoperatieve pijn

In 2 verschillende trials werd dezelfde groep van 36 patiënten bestudeerd na toediening van levonantradol (1,5-3,0 mg). Dit cannabinoïd bleek doeltreffender dan placebo en even effectief als codeïne. De frequentst geobserveerde ongewenste effecten waren slaperigheid, een toename in hartslag en een verlaging van de

bloeddruk. Sporadisch werden ook klachten als een droge mond, duizeligheid en stemmingsstoornissen gerapporteerd (Jain, Ryan, McMahon et al., 1981).

#### **9.3.4 Conclusie**

Uit het haalbaarheidsonderzoek van Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) bleek dat een meta-analyse van de analgetische bruikbaarheid van cannabis niet mogelijk was. Een kwalitatieve analyse toonde aan dat THC, NIB en levonantradol doeltreffender zijn dan placebo bij de behandeling van pijn. De pijnstillende werking van deze cannabinoïden bij acute pijn is vergelijkbaar met deze van codeïne. Ongewenste effecten van cardiovasculaire aard, alsook neveneffecten als sedatie en stemmingsveranderingen blijken dosisgerelateerd.

#### **9.3.5. Kritiek op het onderzoek van Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a)**

Aanvankelijk beoogden Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) een meta-analyse te verrichten over het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn. Zij baseerden zich hiervoor op gecontroleerde clinical trials, maar door de sterke methodologische verschillen kon geen kwantitatieve analyse doorgevoerd worden. Iversen (2001) merkt op dat geen wetenschappelijk gefundeerde conclusies over de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis als analgeticum kunnen geformuleerd worden, zolang er geen grootschalig onderzoek van goede methodologische kwaliteit beschikbaar is. Russo (2001), een voorstander van het medicinaal gebruik van cannabis, acht het onderzoek van Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) daarentegen als beperkt omwille van het feit dat niet werd rekening gehouden met getuigenissen van patiënten en hun artsen. Grotenhermen (2001), tenslotte, is van mening dat niet zozeer de doeltreffendheid van cannabinoïden dient vergeleken te worden met deze van codeïne, maar dat moet onderzocht worden voor welke indicatiestellingen die tot pijn leiden, de aanwending van cannabinoïden zinvol kan zijn. Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001b) ronden het debat over hun haalbaarheidsanalyse en kwalitatief onderzoek af door zich aan te sluiten bij Iversons (2001) standpunt dat grootschaliger onderzoek van goede methodologische kwaliteit noodzakelijk is. Zij wezen er evenwel op dat

hun kwalitatieve analyse van cannabis als analgeticum tot dan toe het enige was dat werd verricht en aanleiding kon geven tot het opzetten van klinisch gecontroleerd onderzoek met grotere patiëntenpopulaties.

#### **9.4 Onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn sinds oktober 1999**

De systematische literatuuranalyse van Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) werd afgerond in oktober 1999. Sindsdien spitst het onderzoek naar de analgetische doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis zich hoofdzakelijk toe op de behandeling van neuropathische pijn. Sinds het onderzoek van Jain, Ryan, McMahon et al. in 1981 is ons slechts 1 gecontroleerd onderzoek over de behandeling van postoperatieve pijn bekend.

##### Onderzoek over neuropathische pijn

Sinds 2002 is het aantal onderzoeken bij deze indicatiestelling toegenomen. Na de afsluiting van onze literatuuranalyse in januari 2004 werden in april en juli nog 3 onderzoeken gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften. Het onderzoek naar medicinale cannabis bij de behandeling van neuropathische pijn blijkt dan ook een zeer actueel gegeven. Tabel 22 toont de belangrijkste recente onderzoeksbevindingen over de analgetische effectiviteit van cannabinoïden bij deze indicatiestelling.

**Tabel 22: Literatuuranalyse van recent onderzoek naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabinoïden bij de behandeling van chronische pijn.**

(Legende: DIAGNOSE: diagnose van de experimentele en controlegroep ; # PTN: aantal patiënten; CANN: cannabinoïd (toedieningswijze) ; DOSIS: dosis van het cannabinoïd ; VGL: behandeling van de controlegroep ; OUT VAR: outcome variabelen).

	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	RESULTATEN
<b>Clermont-Gnamien, Atlani, Attal et al., 2002</b>	chronisch neuropathische pijn	7	dronabinol (capsule – oraal)	max. 25 mg / dag	-	pilotstudie open label	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geen significante verbetering van pijn</li> <li>• ongewenste neveneffecten: sedatie en vermoeidheid waardoor 3 / 7 patiënten de behandeling dienden stop te zetten.</li> </ul>
<b>Karst, Salim, Burstein et al., 2003</b>	chronisch neuropathische pijn	21	CT-3 (capsule – oraal)	min. 4 x 10 mg / dag - max. 8 x 10 mg / dag	placebo	RCT crossover design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT-3 is effectief in de reductie van chronisch neuropathische pijn</li> <li>• ongewenste neveneffecten: droge mond en vermoeidheid</li> </ul>
<b>Berman, Lee, Cooper et al., 2003</b>	neuropathische pijn t.g.v. letsel t.h.v. de plexus brachialis	48	THC en THC:CBD (oromucosale spray)	2,5 mg THC per spray, gemiddeld 9,2 x / dag	placebo	RCT crossover design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zowel THC als THC:CBD leidden tot een significante reductie in pijn en verbetering van de slaapkwaliteit</li> </ul>
<b>Wade, Robson, House et al., 2003</b>	neuropathische pijn t.g.v. MS / ruggenmergletsel / letsel t.h.v. de plexus brachialis / amputatie t.g.v. neurofibromatose	24	cannabis plantextract / CBD / CBD:THC (sublinguale spray)	min. 2,5 mg / dag – max. 120 mg / dag	placebo	RCT crossover design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zowel THC als CBD resulteerden in een significante pijnreductie t.o.v. placebo</li> <li>• 3 patiënten vertoonden hypotensie en intoxicatie bij een te hoge begindosis van het cannabis plantextract</li> </ul>



	DIAGNOSE	# PTN	CANN	DOSIS	VGL	DESIGN	RESULTATEN
<b>Attal, Brasseur, Guirimand et al., 2004</b>	neuropathische pijn	8	THC (oraal)	max. 25 mg / dag	-	pilootstudie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• THC leidde niet tot een significante pijnreductie</li> <li>• 7 / 8 patiënten rapporteerden ongewenste effecten, 5 van hen dienden hierdoor de behandeling stop te zetten</li> </ul>
<b>Svendsen, Jensen &amp; Bach, 2004</b>	neuropathische pijn t.g.v. MS	24	dronabinol (capsule – oraal)	max. 10 mg / dag	placebo	RCT crossover design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• THC resulteerde in een significante pijnreductie t.o.v. placebo</li> <li>• ongewenste neveneffecten, zoals duizeligheid, werden frequent geobserveerd tijdens de eerste week van de behandeling</li> </ul>
<b>Notcutt, Price, Miller et al., 2004</b>	chronische neuropathische pijn (verschillende diagnoses)	34	THC / CBD / THC:CBD (sublinguaal)		placebo	RCT crossover design	<ul style="list-style-type: none"> <li>• THC was het meest effectieve cannabinoïd</li> <li>• Ongewenste effecten, zoals een droge mond, slaperigheid en dysforie werden frequent geobserveerd tijdens de eerste 2 weken van de behandeling</li> </ul>

### Onderzoek over postoperatieve pijn

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek werd aan 40 vrouwen 5 mg orale THC of een identieke placebo toegediend na een abdominale hysterectomie. Er werd geen significante pijnreductie vastgesteld onder invloed van THC. Er werden evenmin significante verschillen op het vlak van ongewenste effecten geobserveerd (Buggy, Toogood, Maric et al., 2003). Mogelijk was de orale dosis THC te laag om een pijnreducerend effect te bereiken.

## **9.5 Kwalitatieve analyse van recent onderzoek**

Sinds 2003 werden 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken over de behandeling van neuropathische pijn gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften (zie Tabel 22). Bij al deze onderzoeken werd een significante reductie in pijnsymptomen vastgesteld. Milde ongewenste neveneffecten, zoals duizeligheid en vermoeidheid werden frequent vastgesteld. Een analyse en beoordeling van de methodologie van deze clinical trials aan de hand van het Oxford Scoringssysteem van Jadad, Moore, Carroll et al. (1996) toont aan dat deze recente clinical trials over een voldoende methodologische kwaliteit beschikken om in aanmerking te komen voor meta-analytisch onderzoek (zie Tabel 23).

Dat het onderzoek naar de analgetische bruikbaarheid van cannabinoïden bij deze indicatiestelling een actueel gegeven is, blijkt uit het feit dat er thans nog heel wat onderzoeken in ontwikkeling zijn. In Canada wordt momenteel de analgetische effectiviteit van gerookte cannabis bestudeerd<sup>15</sup>. De eerste onderzoeksresultaten hiervan worden begin 2005 verwacht. Ook GW Pharmaceuticals<sup>16</sup> verricht momenteel klinisch gecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid van Sativex®, een nieuw medicijn met als voornaamste bestanddelen  $\delta^9$ -THC en CBD, verwerkt in een oromucosale spray voor de reductie van pijnsymptomen.

---

<sup>15</sup> <http://www.cannabis-med.org/dutch/nav/home-bulletin.htm>

<sup>16</sup> [http://www.gwpharm.com/news\\_press\\_releases.asp](http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp)

Tabel 23: Kwaliteitsscores voor het onderzoek naar het medicinaal gebruik van cannabis bij *neuropathische pijn* bepaald aan de hand van het Oxford Scoringssysteem van Jadad, Moore, Carroll et al. (1996).

	RANDOMIZATION SCORE	DOUBLE BLIND SCORE	WITHDRAWAL / DROPOUT SCORE	TOTAAL
Karst et al. (2003)	2	2	1	<b>5</b>
Berman et al. (2003)	abstract	abstract	abstract	<b>&gt; 2</b>
Wade et al. (2003)	2	1	1	<b>4</b>
Svensen et al. (2004)	2	2	1	<b>5</b>
Notcutt et al. (2004)	1	1	1	<b>3</b>

Tenslotte werden onder meer op het 2<sup>de</sup> congres van de Internationale Associatie voor Cannabis als Medicijn op 12 en 13 september 2003 en op het 4<sup>de</sup> congres van de Internationale Associatie voor de Studie van Pijn (IASP®) van 2 tot 6 september 2003 meer resultaten bekendgemaakt van recent klinisch gecontroleerd onderzoek (Abrams, Jay, Peterson, 2003 ; Holdcroft, Maze, Tebbs et al. 2003, Young & Rog, 2003). Mogelijk worden ook deze onderzoeksresultaten gepubliceerd in peer reviewed tijdschriften.

## 9.6 Conclusie

Het onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis bij pijn in het algemeen en neuropathische pijn in het bijzonder, is een actueel gegeven. Op basis van een eerste kwalitatieve analyse door Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001a) bleek dat de pijnstillende werking van cannabinoïden vergelijkbaar is met die van codeïne. De ongewenste effecten die geobserveerd worden bij de behandeling met cannabinoïden zijn gerelateerd aan de toegediende dosis. Onze analyse van recent onderzoek over de behandeling van neuropathische pijn, toont dat bij alle RCT's een significante reductie in pijnsymptomen werd vastgesteld. Wij menen dat aan de hand van de resultaten van deze zeer recent gepubliceerde onderzoeken en de resultaten van lopende onderzoeken, die weldra zullen gepubliceerd worden, het in de nabije toekomst (i.e. de 2<sup>de</sup> helft van 2005) haalbaar zal worden om een meta-analyse te verrichten over de effectiviteit van cannabinoïden bij de reductie van neuropathische pijn.

## 9.7 Referenties

- Attal, N., Brasseur, L., Guirimand, D. et al. (2004). Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *European Journal of Pain*, Vol. 8: 173-177.
- Berman, J., Lee, J., Cooper, M. et al. (2003). Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, Vol. 58: 938.
- Burstein, S., Audette, C., Breuer, A. et al. (1992). Synthetic nonpsychotropic cannabinoids with potent antiinflammatory, analgesic, and leukocyte antiadhesion activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 35: 3135-3141.
- Buggy, D., Toogood, L., Maric, S. et al. (2003). Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain*, Vol. 106 (1-2): 169-172.

- Campbell, F., Tramèr, M., Carroll, D. et al. (2001a). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. *BMJ, Vol. 323: 1 – 6.*
- Campbell, F., Tramèr, M., Carroll, D. et al. (2001b). Authors' reply. *BMJ, Vol. 323: 1249.*
- Clermont-Gnamien, S., Atlani, S., Attal, N. et al. (2002). The therapeutic use of delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) in refractory neuropathic pain. *Presse Medicale, Vol. 31 : 1840-1845.*
- Dajani, E., Larsen, K., Taylor, J. et al. (1999). 1',1'-Dimethylheptyl-delta-8-tetrahydrocannabinol-11-oic acid : a novel, orally effective cannabinoid with analgesic and anti-inflammatory properties. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 291 (1): 31-38.*
- Durnett Richardson, J., Kilo, S. & Hargreaves, K. (1998). Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB<sub>1</sub> receptors. *Pain: 111-119.*
- Grotenhermen, F. (2001). Cannabinoid receptor agonists will soon find their place in modern medicine. *BMJ, Vol. 323: 1249.*
- GW Pharmaceuticals (2004). GW Announces Positive Preliminary Results with its Cannabis-based Medicine in Phase II Rheumatoid Arthritis Pain Trial, Press Release 09/06/2004.  
[http://www.gwpharm.com/news\\_press\\_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2004-06-09/](http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2004-06-09/)
- Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C. et al. (1996). Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain, Vol. 64: 107-114.*

- Institute of Medicine. (1999). *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington, DC: National Academy Press.
- Iversen, L. (2001). Few well controlled trials of cannabis exist for systematic review. *BMJ, Vol. 323: 1249*.
- Jadad, A., Moore, R., Carroll, D., et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials, 17, 1-12*.
- Jain, A., Ryan, J., McMahon, F. et al. (1981). Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 21 (Suppl. 8-9): 320s-326s*.
- Karst, M., Salim, K., Burstein, S. et al. (2003). Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA, Vol. 290 (13): 1757-1762*.
- Lyman, W., Sonett, J., Brosnan, C. et al. (1989). Delta-9-tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology, Vol. 23: 73-81*.
- Notcutt, W., Price, M., Miller, R. et al. (2004). Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain : results from 34 “N of 1” studies. *Anaesthesia, Vol. 59: 440 – 452*.
- Russo, E. (1998). Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription ? An historical and scientific review. *Pain, Vol. 76: 3-8*.
- Russo, E. (2001). Study was bound to conclude that cannabinoids had limited efficacy. *BMJ, Vol. 323: 1249*.

- Russo, E. (2004). Clinical Endocannabinoid Deficiency (CECD): Can this concept explain therapeutic benefits of cannabis in migraine, fibromyalgia, irritable bowel syndrome and other treatment-resistant conditions ? *Neuroendocrinology Letters*, Vol. 25 (1-2): 31-39.
- Svendsen, K., Jensen, T. & Bach, F. (2004). Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis ? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*, Vol. 329: 253.
- Wade, D., Robson, P., House, H. et al. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation*, Vol. 17 : 18-26.
- Ware, M., Doyle, C., Woods, R. et al. (2003). Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective study. *Pain*, Vol. 102: 211-216.
- Wirguin, I., Mechoulam, R., Breuer, A. et al. (1994). Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by cannabinoids. *Immunopharmacology*, Vol. 28: 209-214.
- Woolf, C. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*, Vol. 140: 441-451.
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, Vol. 363: 1517-1526.
- ZonMw. (2003). *Verkenning medicinale cannabis: complex simplex*.  
<http://www.cannabisbureau.nl/ned/index.html>

## 10. Conclusie.

In overeenstemming met de beslissing van de Ministerraad van 5 juli 2001 betreffende de uitvoering van het Programma “Onderzoeksprogramma ter ondersteuning van de federale beleidsnota drugs” werd in overeenkomst met de Programmatorische Federale Overheidsdienst Wetenschapsbeleid de onderzoekopdracht met de titel *"Meta-analyse van het onderzoek naar de doeltreffendheid en de doelmatigheid van het medicinaal gebruik van cannabis"* uitgevoerd (Onderzoeksovereenkomst DR/06 019).

De doelstellingen van het onderzoek werden als volgt overeengekomen:

*“Dit onderzoek beoogt een analyse door te voeren van het bestaande onderzoek met betrekking tot het medicinaal gebruik van cannabis. Vooreerst wordt de indicatiestelling van het medicinaal gebruik van cannabis onderzocht: bij welke symptomatologie en / of ziektebeelden zijn er aanwijzingen voor het medicinaal gebruik van cannabis ? Vervolgens wordt aan de hand van de techniek van meta-analyse onderzoek verricht teneinde tot wetenschappelijk onderbouwde conclusies te komen met betrekking tot de mate waarin het medicinaal gebruik van cannabis in de klinische praktijk tot gezondheidswinst leidt (i.e. effectiveness of doeltreffendheid), alsook op de kosten-baten verhouding ten opzichte van andere behandelingen die even doeltreffend zijn (i.e. efficiency of doelmatigheid).”* (Bijlage I bij de Onderzoeksovereenkomst DR/06 019: Technische Specificaties).

Als methode van het te verrichten onderzoek werd een *meta-analyse* vooropgesteld (zie hoofdstuk 1). Het huidige onderzoek toont evenwel aan dat een meta-analyse van het *globale* medicinaal gebruik van cannabis niet mogelijk is, vermits *medicinale cannabis* een zeer ruim begrip is. Het onderzoek naar de doeltreffendheid en doelmatigheid ervan spitst zich immers toe op verschillende toedieningsvormen en verscheidene indicatiestellingen (zie hoofdstuk 2). Een globale uitspraak over de



klinische bruikbaarheid van cannabis of cannabinoïden is dan ook niet wenselijk of mogelijk wegens het feit dat de indicatiestellingen symptoombestrijding bij tal van verschillende ziektebeelden omvatten (e.g. Tabel 3).

In een eerste fase van het onderzoek werd op basis van een grondige literatuuranalyse een database samengesteld van 169 clinical trials, piloot- en survey-onderzoeken en gevalsstudies (zie hoofdstuk 3). Deze publicaties werden vervolgens geclassificeerd volgens de bestudeerde symptomatologie. In overleg met het begeleidingscomité werd besloten meta-analytisch onderzoek te verrichten naar het medicinaal gebruik van cannabis bij cachexia en anorexia, spasticiteit bij multiple sclerose (MS) en tics bij het Tourette Syndroom (TS). De keuze voor het uitvoeren van deze analyses werd bepaald enerzijds door het feit dat voor deze ziektebeelden / symptomen tot op heden nog geen meta-analyses werden gerapporteerd en anderzijds door het aantal beschikbare gepubliceerde onderzoeken. Verder werd beslist dat een bestaande meta-analyse over het medicinaal gebruik van cannabis als anti-emeticum bij chemotherapie en een reeds gepubliceerde kwalitatieve analyse over de aanwending van cannabis bij pijn geanalyseerd, geëvalueerd en aangevuld zouden worden met recente onderzoeksbevindingen.

In een volgende fase van het onderzoek werden alle publicaties van de geselecteerde indicatiestellingen onderworpen aan een kwaliteitsanalyse (zie hoofdstuk 4). Dit gebeurde aan de hand van het *Oxford Scoringssysteem* (Jadad, Moore, Carroll et al., 1996). Het betreft een schaal die bestaat uit drie items die verwijzen naar de rapportering van randomisatie, blinding en dropouts / withdrawals in clinical trials (Zie Tabel 10). Gezien het belang van de maatschappelijke en beleidsmatige impact van het huidige onderzoek stelden wij vrij rigoureuze eisen op het vlak van experimentele methodologie en wetenschappelijke kwaliteit. Onderzoeken die niet aan deze eisen voldeden, werden dan ook niet opgenomen in de meta-analyse. Aan de hand van de geselecteerde publicaties werd vervolgens voor elke indicatiestelling bepaald in welke mate een kwantitatieve dan wel kwalitatieve analyse haalbaar was.

Uit onze analyse van het onderzoek over **de therapeutische aanwending van cannabinoïden bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia** bleek dat bij deze indicaties een meta-analyse niet haalbaar is, dit omwille van het gebrek aan

een eenduidige operationalisatie van de onderzoeksvariabelen en de nood aan vergelijkbare rapporteringen van de bekomen resultaten (zie hoofdstuk 5). Hierbij dient eveneens de vraag gesteld te worden of er in de huidige Westerse geneeskunde nood is aan cannabis als medicijn ter bevordering van de eetlust. Recente onderzoekslijnen tonen bijvoorbeeld aan dat megestrol acetaat een frequent bestudeerd geneesmiddel is dat effectief en veilig blijkt voor de stimulatie van de eetlust bij kanker- en AIDS-patiënten met anorexia en cachexia (Pascual Lopez, Roque I Figuls, Urrutia Cuchi et al., 2004).

Thans blijkt het evenmin haalbaar een meta-analyse te verrichten over het medicinaal gebruik **van cannabis bij Alzheimerpatiënten met anorexia en cachexia**, vermits hierover tot op heden slechts één clinical trial werd gerapporteerd (zie hoofdstuk 5). De focus van dit onderzoeksdomein richt zich nu eerder op de reductie van gedragsstoornissen die met deze ziekte gepaard gaan. Indirect heeft dit implicaties voor de symptoombehandeling van anorexia, aangezien recent onderzoek aantoonde dat gedragsstoornissen bij Alzheimer-patiënten een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van anorexia (White, McConnell, Bales et al., 2004). Het is echter voorbarig uitspraken te formuleren over de doeltreffendheid en doelmatigheid van de therapeutische aanwending van cannabis bij deze indicatie. Er is niet enkel een nood aan meer grootschalig wetenschappelijk onderzoek, ook kan de toediening van cannabinoïden aan Alzheimer-patiënten aanleiding geven tot een belangrijk ethisch debat. Tot op heden blijft de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis bij de ziekte van Alzheimer dan ook een nog te beantwoorden vraag.

Het meest grootschalige en kwalitatief meest hoogstaande onderzoek over het medicinaal gebruik van cannabis dat tot op heden werd verricht, gebeurde in opdracht van The House of Lords in Groot-Brittannië (zie hoofdstuk 6). Het betrof een onderzoek naar **de therapeutische aanwending van cannabis bij MS-patiënten met spasticiteit** (zie Zajicek, Fox, Sanders et al., 2003). De resultaten die bekomen werden aan de hand van objectieve meetinstrumenten wezen niet op een significante reductie in spasticiteit. MS-patiënten zelf gaven daarentegen aan bij de behandeling met cannabinoïden een verbetering in spasticiteit te ervaren. Mogelijk is deze vaststelling te verklaren door het verschil in sensitiviteit tussen objectieve en subjectieve meetinstrumenten.

Uit onze analyse van het onderzoek over **de therapeutische aanwending van cannabinoïden bij het Tourette Syndroom (TS)** bleek dat alle resultaten aangaande dit onderzoeksdomein werden gerapporteerd door dezelfde onderzoeksgroep, met name die van Müller-Vahl in de Medizinische Hochschule Hannover, Duitsland (zie hoofdstuk 7). De 5 verschillende wetenschappelijke publicaties die in het kader van het huidige project werden bestudeerd en geanalyseerd, bleken te steunen op de resultaten van “slechts” 2 clinical trials. Deze onderzoeken werden bovendien niet geheel onafhankelijk van elkaar uitgevoerd, vermits er een overlap was van beide populaties. De resultaten van beide onderzoeken bleken tenslotte niet kwantitatief vergelijkbaar, vermits de wijze waarop de onderzoeksdata gerapporteerd werden, sterk verschilde. Op basis van een kwalitatieve analyse kan gesteld worden dat de bestudeerde TS-patiënten zelf een positiever effect van  $\delta^9$ -tetrahydrocannabinol rapporteerden dan hun onderzoekers. Bij het gebruik van subjectieve meetinstrumenten werden immers veeleer significante verschillen tussen beide behandelcondities gevonden. Indien daarentegen objectieve meetinstrumenten werden gehanteerd, bleken de onderzoeksresultaten van beide behandelgroepen nauwelijks te verschillen (Müller-Vahl, Schneider, Koblenz et al., 2002 ; Müller-Vahl, Schneider, Prevedel et al., 2003). Ook bij deze indicatie is deze vaststelling mogelijk te verklaren door het verschil in sensitiviteit tussen objectieve en subjectieve meetinstrumenten.

Tot op heden werd **cannabis** het frequentst bestudeerd **als anti-emeticum bij chemotherapie** (zie hoofdstuk 8). Dit onderzoek dateert vrijwel hoofdzakelijk van de eerste helft van de jaren '80. Het is bovendien de enige indicatie waarover meta-analytisch onderzoek aangaande het medicinaal gebruik van cannabis werd gepubliceerd. Uit dit onderzoek blijkt dat cannabis een doeltreffend anti-emeticum is bij chemotherapie, maar dat het risico op potentieel schadelijke ongewenste effecten groter is bij de behandeling met cannabinoïden dan deze met andere anti-emetica (Tramèr, Carroll, Campbell et al., 2001). Het afgelopen decennium werd vrijwel geen klinisch gecontroleerd onderzoek over de doeltreffendheid van cannabis als anti-emeticum meer gepubliceerd. Het aantal wetenschappelijke publicaties over meer recent ontwikkelde anti-emetica, zoals serotonine-receptor-agonisten, is daarentegen sterk toegenomen. Gezien de positieve onderzoeksresultaten over de doeltreffendheid van deze nieuwere anti-emetica en de potentiële nevenwerkingen van cannabinoïden,

is de klinische vraag naar de anti-emetische bruikbaarheid van cannabis thans quasi verdwenen.

Het onderzoek naar het **medicinaal gebruik van cannabis bij pijn** is een onderzoeksterrein dat nog volop in ontwikkeling is. In 2000 beoogden Campbell, Tramèr, Carroll et al. (2001) een meta-analyse te verrichten van de analgetische bruikbaarheid van cannabis (zie hoofdstuk 9). Een kwantitatieve meta-analyse van de onderzoeksliteratuur bleek evenwel niet haalbaar omwille van de sterke methodologische verschillen van deze onderzoeken. De resultaten werden daarom gerapporteerd in een kwalitatieve analyse. Hieruit bleek dat **de analgetische effectiviteit van cannabinoïden bij acute pijn** vergelijkbaar is met die van codeïne. Ongewenste effecten van cardiovasculaire aard, alsook neveneffecten als sedatie en stemmingsveranderingen bleken dosisgerelateerd.

**Het medicinaal gebruik van cannabis** wordt thans het frequentst bestudeerd **bij neuropathische pijn**. Sinds 2003 werden 5 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken over de behandeling van neuropathische pijn gepubliceerd in peer reviewed internationale tijdschriften. Bij al deze onderzoeken werd een significante reductie in pijnsymptomen vastgesteld. Wij menen dat aan de hand van de resultaten van deze zeer recent gepubliceerde onderzoeken en de resultaten van lopende onderzoeken, die weldra zullen gepubliceerd worden, het in de nabije toekomst (i.e. de 2<sup>de</sup> helft van 2005) haalbaar zal worden om een meta-analyse te verrichten over de effectiviteit van cannabinoïden bij de reductie van neuropathische pijn.

Ten aanzien van toekomstig onderzoek wensen wij nog een aantal aanbevelingen te maken. Het huidige project heeft zich gericht op het onderzoek naar de doeltreffendheid en doelmatigheid van cannabis bij die indicatiestellingen, waarover tot op heden het meeste onderzoek werd verricht. Gezien de ontwikkelingen op het domein van het fundamentele farmacologisch onderzoek van cannabinoïdreceptoren en hun werkingsmechanismen, is het mogelijk dat het toepassingsgebied van medicinale cannabis in de toekomst zal veranderen of vergroten. Wij menen dan ook dat het opzetten van meer grootschalig klinisch gecontroleerd onderzoek, zoals dat van

Zajicek, Fox, Sanders et al. (2003) bij MS, voor deze “nieuwe” indicaties, alsook voor sommige van de besproken symptomen en ziektebeelden, zinvol kan zijn.

Onderzoekers dienen in de toekomst bovendien ruime aandacht te besteden aan de ontwikkeling van meetinstrumenten die voldoende sensitief zijn om alle geselecteerde variabelen op een valide wijze in kaart te brengen. Bovendien achten wij het noodzakelijk dat deze meetinstrumenten zo uniform mogelijk gehanteerd worden en dat de rapportering van de onderzoeksresultaten op een eenduidige wijze verloopt, opdat deze gegevens zich zouden lenen tot een kwantitatieve analyse. Zolang dit niet gebeurt, zijn onderzoekers genoodzaakt zich te beperken tot kwalitatief onderzoek.

Ook het verbeteren van toegankelijkheid tot de ruwe onderzoeksdata, bijvoorbeeld via elektronische database(s), zou een sterke vooruitgang voor dit onderzoeksdomein kunnen betekenen. Uit het huidige onderzoek blijkt immers dat het thans vrijwel onmogelijk is om toegang te verkrijgen tot deze gegevens. Indien onderzoekers een wetenschappelijke database met resultaten van verschillende onderzoeken zouden kunnen raadplegen, zou dit een grote vooruitgang betekenen voor het meta-analytisch onderzoek.

Op basis van de resultaten van het huidige onderzoek blijkt dat voor de meeste in dit rapport besproken indicatiestellingen een besluitvorming op grond van de meta-analytische techniek betreffende het medicinaal gebruik van cannabis vooralsnog een onhaalbare kaart is. Tot slot willen we er daarom op wijzen dat het gebrek aan positief advies voor de therapeutische aanwending van cannabis niet impliceert dat het medicinaal gebruik ervan niet doeltreffend kan zijn.

*“...the absence of evidence of effect is not the same as  
evidence of absence of effect...”*

(Campbell, Tramèr, Carroll et al., 2001)

- Campbell, F., Tramèr, M., Carroll, D. et al. (2001a). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. *BMJ, Vol. 323: 1 – 6.*
- Jadad, A., Moore, A., Carroll, D et al. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary ? *Controlled Clinical Trials, 17, 1-12.*
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Koblenz, A. et al. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry, Vol. 35: 57-61.*
- Müller-Vahl, K., Schneider, U., Prevedel, H. et al. (2003). Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 64 (4):459-465.*
- Pascual Lopez, A., Roque I Figuls, M., Urrutia Cuchi, G. et al. (2004). Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Pain and Symptom Management, Vol. 27 (4): 360-369.*
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F. et al. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *British Medical Journal, Vol. 323: 16-21.*
- White, H., McConnell, E., Bales, C. et al. (2004). A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *Journal of the American Medical Doctors Association, Vol. 5 (2): 89-97.*
- Zajicek, J., Fox, P., Sanders, H. et al. (2003). Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet, Vol. 363: 1517-1526.*

## 11. Verklarende woordenlijst.

### A

- **absorptie:** opslorping, opname.
- **abstract:** een abstract omvat de belangrijkste inhoudelijke gegevens van een wetenschappelijk tijdschriftartikel. Hierin wordt meestal een korte samenvatting weergegeven van de onderzoeksvraag, onderzoeksopzet, interventie, (on)afhankelijke variabelen, resultaten en conclusies.
- **afhankelijke variabele:** de output of het resultaat dat verkregen wordt door de manipulatie van de onafhankelijke variabele.
- **agitatie:** opgewondenheid, zenuwachtige gemoedsbeweging, onrust.
- **agnosie:** het niet meer kunnen herkennen van iets.
- **agonist:** een stof die bindt aan een specifieke receptor, wat resulteert in een farmacologisch effect.
- **AIDS Wasting Syndrome:** een syndroom dat voorkomt bij patiënten besmet met het AIDS-virus. Hierbij treedt een verlies van meer dan 10 % van het lichaamsgewicht op, wat gepaard gaat met symptomen als diarree en / of koorts gedurende meer dan 30 dagen. Deze symptomen zijn niet toe te schrijven aan een andere somatische aandoening.
- **anorexia:** een gebrek aan eetlust of verminderd hongergevoel.
- **antagonist:** een stof die de werking van een receptor blokkeert of inhibeert.
- **anti-emeticum:** een middel tegen misselijkheid en braken.
- **anxiolyticum:** een angstwerend geneesmiddel.
- **apraxie:** stoornis in of onvermogen tot het uitvoeren van doelgerichte bewegingen.

### B

- **baseline meting:** een meting die plaatsvindt vooraleer de behandeling gestart wordt. De resultaten die hierbij bekomen worden, zijn niet onderhevig aan een behandel-effect.

- **betrouwbaarheid van een onderzoeksinstrument:** een meetinstrument is betrouwbaar wanneer de uitkomsten bij herhaling en in andere onderzoekscentra reproduceerbaar zijn.
- **betrouwbaarheidsinterval:** om de precisie van de resultaten weer te geven, geeft men deze vaak weer met een betrouwbaarheidsinterval (BI). In de praktijk gebruikt men meestal het 95% BI: naast de puntschatting van het effect geeft men het interval aan waarbinnen met 95% zekerheid de werkelijke waarde ligt. De algemene regel luidt dat het betrouwbaarheidsinterval de neutrale waarde, namelijk geen verschil tussen interventie en controle, dient uit te sluiten.
- **biologische beschikbaarheid:** de mate waarin een stof wordt opgenomen in het lichaam. Sommige medicijnen hebben een (zeer) lage biologische beschikbaarheid als ze oraal (via de mond) worden ingenomen. Dergelijke middelen worden vaak intraveneus toegediend.
- **Body Mass Index (BMI):** een index voor het gewicht in verhouding tot lichaamslengte. De BMI wordt berekend door het lichaamsgewicht in kilo's te delen door het kwadraat van de lichaamslengte (lengte keer lengte, uitgedrukt in meters). De BMI geeft een schatting van het gezondheidsrisico van het lichaamsgewicht.
- **bronchodilatatie:** verwijding van de luchtwegen.
- **bronchoconstrictie:** vernauwing van de luchtwegen.

## C

- **cachexia:** een sterk afgenomen lichamelijke gesteldheid, die zich uit in extreme vermagering, spieratrofie en algehele zwakte.
- **cannabinoïden:** de farmacologisch belangrijkste bestanddelen van cannabis.
- **clinical trial:** wetenschappelijk onderzoek dat de veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe behandeling nagaat. Op basis van de bekomen resultaten, die steunen op de vaststellingen bij een beperkt aantal, goed gedefinieerde patiënten, tracht men af te leiden in welke mate deze behandeling doeltreffend kan zijn bij een grotere patiëntenpopulatie.
- **confounding variable:** een niet-gecontroleerde onafhankelijke variabele.



- **controleconditie:** de onderzoeksconditie zonder behandeling met de onafhankelijke variabele.
- **convulsie:** spierverkramping, stuiptrekking.
- **coprolalie:** ongepaste, onvrijwillige verbale uitingen van obsceniteiten.
- **copropraxie:** het uiten van ongepaste, onvrijwillige obscene gebaren.
- **crossover design:** een onderzoeksopzet waarbij geen aparte controlegroep is voorzien. Alle patiënten maken daarbij achtereenvolgens deel uit van beide behandelcondities. Sommigen maken eerst deel uit van de experimentele conditie, waarna zij worden toegewezen aan de controleconditie. Bij anderen verloopt het onderzoeksproces net omgekeerd.
- **cut-off kwaliteitsscore:** een grensscore waarboven een onderzoek wordt beschouwd als zijnde van een aanvaardbare of goede kwaliteit.

## D

- **degeneratie:** een achteruitgang in fysisch of psychisch opzicht.
- **deterioratie:** een achteruitgang in fysisch of psychisch opzicht.
- **diuresis:** een toegenomen afscheiding van urine.
- **doeltreffendheid van medicinale cannabis:** de mate waarin medicinale cannabis in de klinische praktijk tot gezondheidswinst kan leiden.
- **doelmatigheid van medicinale cannabis:** de kosten-baten verhouding van medicinale cannabis ten opzichte van andere behandelingen die even doeltreffend zijn.
- **dropouts / withdrawals:** participanten die hun deelname aan het onderzoek vroegtijdig beëindigen.
- **dubbelblind onderzoek:** om beïnvloeding door bewuste en onbewuste voorkeuren van arts en patiënt te vermijden, voert men het onderzoek dubbelblind uit. Noch de patiënt, noch de arts weet welke behandeling men krijgt. Bij een enkelblind onderzoek is hetzij de onderzoeker, hetzij de patiënt niet geblindeerd en bij een open onderzoek geen van beide.

## E

- **echolalie:** het nabootsen van geluiden of woorden die door anderen geuit worden.
- **echopraxie:** het nabootsen van de gedragingen van anderen.
- **endocannabinoïden:** cannabinoïden die in het menselijk lichaam voorkomen.
- **endogeen:** geproduceerd door het lichaam zelf, lichaamseigen.
- **experimentele conditie:** de onderzoeksconditie met de behandeling van de onafhankelijke variabele.

## F

- **farmacokinetiek:** farmacokinetiek bestudeert de lotgevallen van het geneesmiddel in het lichaam. Farmacokinetiek omvat de beschrijving van de processen die geneesmiddelen in het lichaam ondergaan, de mechanismen van die processen en het verloop van concentraties en processen in de tijd ('kinetiek').
- **first-pass-effect:** medicijnen die oraal worden toegediend, komen in de lever terecht, waar een metabolisatie plaatsvindt vooraleer de bloedbaan wordt bereikt. Dit resulteert vaak in een verminderde hoeveelheid werkzame stof die beschikbaar wordt. Dit probleem kan omzeild worden door een grotere dosis toe te dienen.

## G

- **gevvalsstudie:** een vorm van kwalitatief beschrijvend onderzoek, waarbij onderzoeksgegevens en –resultaten van één participant (of een zeer klein aantal participanten) worden gerapporteerd. De geformuleerde conclusies hebben daarbij slechts betrekking op die ene participant (of het klein aantal bestudeerde participanten) in die specifieke onderzoekscontext.

## H

- **heterogene patiëntenpopulatie:** een groep die bestaat uit patiënten met onderling verschillende diagnoses.
- **histologisch:** behorend tot de weefselleer.
- **hoornvlies:** vlies dat het oog grotendeels omgeeft en aan de voorzijde daarvan doorzichtig is.

## I

- **intramusculair:** in de spieren.
- **intraoculaire druk:** de druk in het oog, de oogdruk.
- **intraveneus:** in de aders.

## L

- **lipide:** de algemene naam voor vetten en daarmee verwante stoffen.
- **longoedeem:** vochtophoping in de longen

## M

- **metabolisme:** stofwisseling.

## N

- **neuropathische pijn:** in het zenuwstelsel treedt ergens een stoornis op in de geleiding van signalen. Hierdoor kunnen niet-pijnlijke prikkels zoals een gewone aanraking als pijnlijk worden ervaren.
- **Number Needed to Treat (NNT):** NNT geeft het aantal patiënten weer dat men moet behandelen om ten opzichte van de therapie waarmee men vergelijkt (bv. placebo) bij één extra patiënt een gunstige uitkomst te verkrijgen of een ongunstige te voorkomen.

## Q

- **onafhankelijke variabele:** de input of stimulus die gemanipuleerd wordt door de onderzoeker.
- **onderzoekdesign:** de methode of strategie die werd gehanteerd om een wetenschappelijk onderzoek te verrichten.
- **onderzoeksopzet:** de methode of strategie die werd gehanteerd om een wetenschappelijk onderzoek te verrichten.
- **open label onderzoek:** een onderzoek waarbij zowel de onderzoeker als de deelnemers weten om welk medicijn en welke dosis het gaat
- **operationaliseren:** het onderzoekbaar maken van een probleem, een abstract concept toetsbaar maken.
- **oromucosaal:** via het speeksel.
- **outcome-variabele:** afhankelijke variabele.

## P

- **p-waarde:** een statistisch begrip dat de maat van probabiliteit dat het verschil tussen de resultaten van de bestudeerde groepen is toe te schrijven aan toeval, weergeeft. Hoe lager de p-waarde, hoe groter de kans dat het verschil tussen de resultaten van de bestudeerde groepen is toe te schrijven aan de behandeling
- **palilalie:** het herhalen van de laatste lettergreep, zin of het laatste woord dat geuit wordt door anderen.
- **parallel design:** een onderzoeksopzet waarbij proefpersonen ofwel aan de experimentele ofwel aan de controleconditie worden toegewezen.
- **peer reviewed tijdschrift:** een wetenschappelijk tijdschrift waarbij de ingezonden artikelen worden geëvalueerd door een groep van deskundigen, vooraleer publicatie van deze artikelen in het tijdschrift wordt toegestaan.
- **pilootonderzoek:** een initieel onderzoek, waarbij een nieuwe methode of behandeling wordt bestudeerd.
- **placebo:** een stof die uiterlijk en in smaak overeenkomt met een medicijn, maar geen werkzame bestanddelen bevat.
- **plasma:** het geheel van substanties die de celinhoud vormen (protoplasma), het geheel van substanties die de inhoud buiten de celkern vormen (cytoplasma).

- **power:** de kans dat, indien er sprake is van een effect ten gevolge van een bepaalde behandeling, dit effect ook daadwerkelijk als statistisch significant wordt vastgesteld.
- **proteïne:** de algemene naam voor eiwitstoffen.
- **psychoactieve effecten:** effecten op cognitieve en emotionele processen.
- **psychometrie:** een hulpwetenschap van de psychologie met als doel psychologische kenmerken van personen meetbaar te maken.

## R

- **randomisatie:** om te voorkomen dat de resultaten van een onderzoek worden beïnvloed door oordelen of voorkeuren van patiënten en onderzoekers, vindt de toewijzing van patiënten aan één van beide behandelingsgroepen van een onderzoek aselekt ofwel ‘ad random’ plaats. Met dit randomiseren bereikt men meestal dat de patiënten in beide behandelingsgroepen vergelijkbaar zijn, wat bijvoorbeeld leeftijd en geslacht betreft. Daarnaast worden hiermee onbekende factoren die de prognose kunnen beïnvloeden gelijk verdeeld over beide groepen.
- **RCT:** randomised controlled trial
- **receptor:** een molecule in of op de oppervlakte van een cel die bindt aan een specifieke stof en een specifiek fysiologisch effect teweegbrengt.
- **respiratie:** de ademhaling.

## S

- **somatisch:** lichamelijk.
- **spasticiteit:** bij spasticiteit is er sprake van het onwillekeurig gelijktijdig aanspannen van tegengestelde spiergroepen. Dit resulteert meestal in ernstige stijfheid van één of meerdere ledematen, waardoor het vrijwel onmogelijk kan zijn om gerichte, willekeurige bewegingen uit te voeren.
- **spieratrofie:** teruggang in de voedingstoestand van één of meer spieren, waardoor deze kleiner en zwakker worden en eventueel verschrompelen.
- **statistische significantie:** iets is statistisch significant wanneer het verschil groter is dan je kan verwachten op basis van het toeval. Het resultaat wordt uitgedrukt in een zogenaamde p-waarde.

- **survey-onderzoek:** een onderzoek waarbij (meestal) een groot aantal personen telefonisch, schriftelijk of via het web worden ondervraagd aan de hand van een al dan niet gestandaardiseerde vragenlijst.
- **sublinguaal:** onder de tong.

## T

- **tachycardie:** een versnelde hartslag.
- **tic:** een kortdurende, ongewilde, zich herhalend(e) beweging (motorische tic) of geluid (vocale tic).
- **tonisch-clonische epileptische aanval:** epileptische aanval waarbij bewusteloosheid en verkramping optreden en gevolgd worden door ritmische schokken.
- **transdermaal:** doorheen de huid.
- **tremor:** een voortdurende trilling van één of meer lichaamsdelen, voornamelijk van de handen.

## V

- **validiteit van het onderzoeksinstrument:** een meetinstrument is valide wanneer het meet wat we willen weten voor de vraagstelling van het onderzoek.
- **visuele veld:** het gezichtsveld.
- **vote-counting methode:** het aantal onderzoeken dat wel een effect aantoonst wordt opgeteld en vergeleken met het totale aantal onderzoeken dat geen effect aantoonst.

## W

- **washout-periode:** een periode die wordt ingebouwd in onderzoek naar de werkzaamheid van een medicijn. Tijdens deze periode kunnen alle resten van dit medicijn, die zijn opgeslagen in het vetweefsel, het lichaam verlaten via de urine of ontlasting. Na deze periode kan een ander middel worden toegediend. De geobserveerde effecten van dit nieuwe middel zijn niet toe te schrijven aan de metaboliëten van het eerste medicijn dat werd toegediend.
- **within subjects design:** synoniem voor een crossover design