

Samenvatting

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 opdracht van 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. 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. 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.

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. Deze publicaties werden vervolgens geïnclassificeerd 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. 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. 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. 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. 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 aantoont 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. 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. 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 verschilden. Op basis van een kwalitatieve analyse kan gesteld worden dat de bestudeerde TS-patiënten zelf een positiever effect van δ^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**. 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-emetikum 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. 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^{de} 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 of negatief 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.