

Is medicinaal cannabisgebruik een therapeutische optie?

Referentie

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358

Duiding

Laetitia Buret, médecin généraliste à Liège

Klinische vraag

Welke zijn bij volwassenen de klinische voordelen en de ongewenste effecten van het medische gebruik van cannabis en de afgeleiden van cannabis (cannabinoïden) voor een aantal specifieke therapeutische indicaties?

Achtergrond

In verschillende landen is het medische gebruik van cannabis en cannabinoïden gelegaliseerd voor patiënten met chronische aandoeningen (1). België zet hierin een aantal voorzichtige stappen (*zie bespreking*). Medicinale cannabis wordt vooral gebruikt voor de verlichting van symptomen. De werkzaamheid voor specifieke indicaties staat echter niet altijd duidelijk vast. De hier besproken systematische review onderzoekt de wetenschappelijke onderbouwing van de klinische voordelen en de ongewenste effecten van medicinaal cannabisgebruik voor een hele reeks indicaties.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- zoektocht naar RCT's in: Embase, Medline, Medline In-Process Citations & Daily Update, PsycINFO, BIOSIS, CINAHL, Science Citation Index, CENTRAL (van 1975 tot 2014)
- zoektocht naar systematische reviews, protocollen en health technology assessments in 13 databanken (o.a. CDSR, DARE, HTA, ...) (tot 2014)
- supplementaire zoektocht in verschillende databanken naar grijze literatuur en ongepubliceerde studies (tot 2014)
- screening van de referentielijsten van de geïncludeerde studies
- geen restrictie voor taal of publicatiestatus (al dan niet gepubliceerde studies).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die medicinaal cannabisgebruik vergelijken met gewone zorg, placebo of geen behandeling voor een aantal door de Zwitserse overheid voor Volksgezondheid vooropgestelde indicaties
- indien geen RCT's beschikbaar waren voor een specifieke indicatie of uitkomstmaat, includeerden de auteurs niet-gerandomiseerde of niet-gecontroleerde studies (bijvoorbeeld **patiëntenseries**) met minstens 25 patiënten
- exclusiecriteria: o.a. studies die het recreatieve gebruik van cannabis onderzochten, studies waarvan de resultaten nog niet beschikbaar waren of waarvan de uitkomstmaten niet relevant waren, studies bij minder dan 25 patiënten, dubbele publicaties, studies die de auteurs niet konden terugvinden,...

- 23 754 publicaties geïdentificeerd, waarvan 505 potentieel relevant waren op basis van titel en abstract
- finale inclusie van 79 RCT's (6 462 deelnemers); 62 RCT's rapporteerden ongewenste effecten.

Bestudeerde populatie

- patiënten met indicaties die door de Zwitserse overheidsdienst voor Volksgezondheid vooropgesteld zijn, namelijk nausea en braken als gevolg van chemotherapie, verminderde eetlust bij HIV/AIDS, chronische pijn, spasticiteit als gevolg van multiple sclerose of paraplegie, depressie, angst, slaapstoornissen, psychose, glaucoom of syndroom van Gilles de la Tourette.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: resultaten die relevant waren voor de patiënt en specifiek voor de aandoening, algemene dagelijkse activiteiten, kwaliteit van leven, globale indruk van verandering, ongewenste effecten.

Resultaten

- versus placebo:
 - nausea en braken als gevolg van chemotherapie: volledige respons bij 47% versus 20% van de patiënten: OR van 3,82 (met 95% BI van 1,55 tot 9,42) (N=3; n=102) (gering niveau van bewijskracht)
 - $\geq 30\%$ pijnreductie bij kankergerelateerde pijn of neuropathie: 37% versus 31%; OR van 1,41 (95% BI van 0,99 tot 2,00) (N=8; n=1370); pijngerelateerde kwaliteit van leven: statistisch niet significant (matig niveau van bewijskracht); globale indruk van verandering in pijn (evaluatie tussen 3 en 14 weken): OR van 2,08 (95% BI van 1,21 tot 3,59) (N=6; n=267) (gering niveau van bewijskracht)
 - $\geq 50\%$ vermindering van spasticiteit bij patiënten met MS of paraplegie: gemiddelde reductie op de **MAS (Modified Ashworth Scale)**: OR van 1,40 (95% BI van 0,81 tot 2,41) (N=2; n=519); rapportering door de patiënten van de globale indruk van verandering: OR van 1,44 (95% BI van 1,07 tot 1,94) (N=3; n=461) (gering niveau van bewijskracht)
 - de resultaten van andere uitkomstmaten voor deze indicaties en voor andere indicaties die geselecteerd waren voor deze systematische review, gaven geen statistisch significante verschillen
- ongewenste effecten: op korte termijn nam het risico van ongewenste effecten toe bij gebruik van cannabinoïden, ook het risico van ernstige ongewenste effecten; de meest voorkomende ongewenste effecten waren duizeligheid, monddroogte, nausea, vermoeidheid, desoriëntatie, slaperigheid, verwardheid, evenwichtsstoornissen en hallucinaties.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er evidentie van matige kwaliteit is voor het gebruik van cannabinoïden als behandeling van chronische pijn en spasticiteit. Er is evidentie van geringe kwaliteit die suggereert dat cannabinoïden leiden tot vermindering van nausea en braken als gevolg van chemotherapie, tot gewichtstoename bij HIV-infectie, tot verbetering van slaapstoornissen en van het syndroom van Gilles de la Tourette. Cannabinoïden gaan gepaard met een verhoogd risico van ongewenste effecten op korte termijn.

Financiering van de studie

Swiss Federal Office of Public Health (FOPH) dat in geen enkele fase van de studie is tussengekomen.

Belangenconflicten van de auteurs

1 van de 13 auteurs verklaart vergoedingen te hebben ontvangen van het Swiss Federal Office of Public Health (FOPH), het National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care West at University Hospitals Bristol NHS (National Health Service) Foundation Trust voor het schrijven van deze systematische review; de overige auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration voor het maken van systematische reviews en meta-analyses. Twee onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, zochten naar een consensus en raadpleegden een derde onderzoeker bij discordantie. Slechts 57% van de studies vermeldt een adequate dubbele blindering en slechts 24% vermeldt een adequate geblindeerde evaluatie. De auteurs pasten het GRADE (Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation)-systeem (2) toe om aan iedere uitkomstmaat een niveau van bewijskracht voor de behouden indicaties toe te kennen. Voor het opsporen van de risico's van bias gebruikten ze de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias** (3). In slechts 4 van de 79 RCT's was het risico van bias gering, in 55 RCT's was het risico hoog en in 20 RCT's onduidelijk. De auteurs evalueerden de heterogeniteit van de RCT's op basis van forest plots en de I^2 van Higgins. Voor de evaluatie van de ongewenste effecten werden alle gegevens gecombineerd. Ze voerden een stratificatie en metaregressie-analyses uit om te onderzoeken of de gegroepeerde resultaten van de ongewenste effecten varieerden naargelang het type cannabis, de studie-opzet, de indicatie, het vergelijkend product en de duur van de follow-up. In meer dan de helft van de RCT's stopten de patiënten vroegtijdig met de behandeling, maar daar hielden de auteurs geen rekening mee bij de analyse van de resultaten. Een op de 3 RCT's vermeldde geen resultaten voor de vooropgestelde uitkomstmaten.

Resultaten in perspectief

De globale resultaten van deze systematische review met meta-analyse tonen geen statistisch significante resultaten aan, noch voor spasticiteit, noch voor een reductie van 30% in pijnstilling (kankergeassocieerde pijn of neuropathie). Als de resultaten wel positief leken, zoals voor nausea en braken (als gevolg van chemotherapie), was het niveau van bewijskracht gering. De auteurs stelden een tabel op met alle meer specifieke resultaten: voor sommige uitkomstmaten was het resultaat statistisch significant, maar door de grote heterogeniteit van de studies en alle risico's van bias was het zo goed als onmogelijk om de resultaten te interpreteren.

De auteurs maakten geen onderscheid tussen synthetische cannabis en echte cannabis. Slechts van 2 studies zijn we zeker dat het om echte cannabis ging.

We weten niets over de leeftijd van de geïncludeerde patiënten, noch over het geslacht of over hun psycho-medisch-sociale situatie. Chronische pijn is nochtans een klassiek voorbeeld van subjectieve en multifactoriële parameters. Het ontbreken van de basiskenmerken van de geïncludeerde populaties bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten.

Met deze systematische review wilden de auteurs een globale stand van zaken opmaken over het nut van een groep molecules voor een reeks therapeutische indicaties. Dat leidt noodzakelijkerwijze tot meerdere analyses. De individuele interpretatie van deze analyses is moeilijk omdat er in de oorspronkelijk geïncludeerde studies veel elementen ontbreken. Bovendien werden de klinische voordelen en de ongewenste effecten alleen maar op korte termijn geëvalueerd.

Globaal gezien is de methodologische kwaliteit van deze systematische review goed, maar door de te geringe kwaliteit van de geïncludeerde studies is het niet mogelijk om conclusies te trekken. Om voor iedere therapeutische indicatie een valabel besluit te kunnen formuleren, is de enige oplossing wachten tot er methodologisch correcte RCT's verschijnen met voldoende power en met zo weinig mogelijk risico's van bias.

In België heeft de minister van Volksgezondheid op 11 juni 2015 een koninklijk besluit ondertekend dat de distributie van een orale spray op basis van cannabis legaliseert, in een gestandaardiseerde dosis van 2,7 mg/100 µl delta-9-tetrahydrocannabinol en 2,5 mg/100 µl cannabidiol. Het middel is alleen geregistreerd voor de behandeling van spasticiteit bij MS-patiënten (4) en wordt terugbetaald als het door een erkende neuroloog of neuropsychiater voorgeschreven wordt en in een ziekenhuisapotheek afgeleverd wordt (5,6).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse is zeer ruim qua opzet en correct op methodologisch vlak, maar includeert zeer veel studies van geringe tot zeer geringe kwaliteit. Daardoor is het niet mogelijk om de potentiële indicaties van medicinale cannabis of van cannabinoïden bij volwassenen af te bakenen. Er is nood aan studies van goede methodologische kwaliteit voor elke therapeutische indicatie die mogelijk interessant kan zijn voor sommige specialisten en voor de huisarts.

Voor de praktijk

Een Amerikaanse klinische richtlijn beveelt cannabisextract aan voor pijn en spasticiteit bij MS-patiënten (hoog niveau van aanbeveling) (7). In richtlijnen wordt de plaats van cannabinoïden besproken per gezondheidsprobleem. Men moet dus per gezondheidsprobleem nagaan of het gebruik van cannabinoïden al dan niet aanbevolen wordt, en steeds rekening houden met de ongewenste effecten en het risico van afhankelijkheid.

In België behoort het voorschrijven van medicinale cannabis of van cannabinoïden niet tot het domein van de huisarts. Toch is cannabisgebruik maatschappelijk actueel en gezien het ruime recreatieve cannabisgebruik is er nood aan betrouwbare gegevens, zodat de huisarts een optimale, adviserende rol kan spelen.

Merknaam

- delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol: Sativex® spray voor buccaal gebruik.

Referenties

1. Le cannabis médicinal et sa législation en Europe. URL: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/le-cannabis-medicinal-et-sa-legislation-en-europe/> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
2. Methods «Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation» (GRADE). Canadian Task Force on Preventive Health Care, 2011. URL: <http://canadiantaskforce.ca/methods/grade/> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
3. Hróbjartsson A, Boutron I, Turner L, et al. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.ED000058
4. Geneesmiddel met actieve stof van cannabis binnenkort wettelijk verkrijgbaar in ons land. Persbericht, 12/06/2015. URL: <http://www.deblock.belgium.be/nl/timeline> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
5. De terugbetalingsvoorwaarden van het geneesmiddel Sativex. RIZIV, Nieuws en persberichten, 10/03/2016. URL: <http://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/terugbetaling-geneesmiddel-sativex.aspx#.WAdIfSS2WK8> (website geraadpleegd op 15/06/2016).
6. Middelen bij spasticiteit. Cannabinoïden. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI 2016.
7. Yadav V, Bever C, Bowen J, et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1083-92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000250