



Cannabis en cannabinoïden voor chronische pijn: stand van zaken

Referentie

Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1034>

Duiding

Mathilde Lechat, MéliSSa Nsengiyumva, assistantes en médecine générale; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain.
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat zijn de risico's en voordelen van een medische behandeling met cannabis of cannabinoïden vergeleken met een andere behandeling voor een patiënt met chronische pijn(en) na ≥ 1 maand follow-up?

Achtergrond

Minerva besprak 1 studie over het medisch gebruik van cannabis (1). Het betrof een methodologisch goed uitgevoerde systematische review met meta-analyse en met brede vraagstelling (2). Men includeerde echter een groot aantal studies van lage tot zeer lage kwaliteit en liet niet toe de mogelijke indicaties voor medicinale cannabis en cannabinoïden bij volwassenen te bepalen. Bovendien ging het niet specifiek over de behandeling van chronische pijn, maar ook over de behandeling van spasticiteit. Onze conclusie was dat voor elke therapeutische indicatie nieuwe studies van goede methodologische kwaliteit nodig waren. Eerdere studies over de werkzaamheid van medicinale cannabis bij chronische pijn leverden tegenstrijdige resultaten op (3). Nochtans neemt hun gebruik voor deze indicatie gestaag toe. De hier geduide studie wil het huidige niveau van bewijs met betrekking tot de werkzaamheid en de risico's van het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden bij chronische pijn beoordelen (4).

Samenvatting

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, Amed, PsychInfo, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CINAHL, PubMed, Web of science, Cannabis-Med en Epistemonikos, Clinical Trials.com, WHO International Clinical Trials, Registry Platform, EU Clinical Trials Register en Health Canada Clinical Trials Database.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies met ten minste 20 patiënten met chronische pijn sinds ≥ 3 maanden die elke vorm van medicinale cannabis of cannabinoïden vergelijken met placebo of een behandeling zonder actieve cannabis, met een duur van ten minste één maand; studies bij patiënten met multiple sclerose werden geïnccludeerd wanneer er chronische pijnklachten aanwezig waren

- exclusiecriteria: congresabstracts, dubbele of overlappende publicaties, lopende studies, open-labelstudies, studies met patiënten zonder chronische pijn of met een totale steekproefgrootte van minder dan 20 patiënten, niet-gerandomiseerde studies en dierstudies
- interventie: elke vorm van behandeling met medicinale cannabis of cannabinoïden (topisch (N=2), oraal of sublinguaal (N=30)), als aanvulling op of als alternatief voor een bestaande pijnstillende behandeling
- comparator: meestal een placebo.

Bestudeerde populatie

- patiënten met chronische al dan niet kankergerelateerde pijn (neuropathische pijn, nociplastische pijn, nociceptieve pijn, pijn gerelateerd aan de spasticiteit, pijn als gevolg van misbruik van analgetica, gemengde pijn)
- in totaal werden 32 studies geselecteerd met in totaal 5 174 patiënten met chronische pijn; 28 van deze studies includeerden patiënten met niet-kankerpijn; de gemiddelde leeftijd bedroeg 53 jaar; 55% van de patiënten was vrouw; er werden geen studies met geïnhaleerde cannabis opgenomen wegens de te korte follow-upduur; gemeten op een visuele analoge schaal (VAS) was de gemiddelde baseline pijnscore 6,1/10.

Uitkomstmaten

- primair eindpunt: pijnverlichting (minimaal belangrijk verschil (MID)=1 cm op een VAS van 10)
- secundaire eindpunten: functionaliteit (fysiek, emotioneel, sociaal rolpatroon, volgens de SF36-schaal met MID=10 punten/100)) en slaapkwaliteit (MID=1 cm op de slaapkwaliteitsschaal van 10 cm)
- eindpunten van veiligheid: bij de beoordeling van de ongewenste effecten gerapporteerd in de geïnhaleerde studies, selecteerde het panel er zeven als de belangrijkste voor patiënten, in deze volgorde: 1) cognitieve stoornissen, 2) braken, 3) slaperigheid, 4) duizeligheid, 5) aandachtstoornissen, 6) diarree en 7) nausea.

Resultaten

- pijnverlichting: vergeleken met placebo resulteert niet-geïnhaleerde medicinale cannabis waarschijnlijk in een kleine toename van het aandeel patiënten met ten minste een MID van 1 cm (op een visuele analoge schaal (VAS) van 10 cm) wat betreft pijnverlichting (gemodelleerd RD (risicoverschil) van 10% (met 95% BI van 5% tot 15%), gebaseerd op een gewogen gemiddeld verschil (WMD) van -0,50 cm (met 95% BI van -0,75 tot -0,25 cm; $I^2=75%$; matige zekerheid))
- secundaire uitkomstmaten :
 - oraal gebruik van medicinale cannabis leidt tot een zeer kleine verbetering van het lichamelijk functioneren (gemodelleerde RD van 4% (met 95% BI van 0,1% tot 8%) voor het bereiken van het ten minste 10-punts MID op de 100-punts SF-36 schaal voor lichamelijk functioneren, gebaseerd op een WMD van 1,67 punten (met 95% BI van 0,03 tot 3,31 punten; hoge zekerheid))
 - lichte verbetering van de slaapkwaliteit (gemodelleerd RD van 6% (met 95% BI van 2% tot 9%) voor het bereiken van het ten minste 1 cm MID op een VAS van 10 cm, gebaseerd op een WMD van -0,35 cm (met 95% BI van -0,55 tot -0,14 cm; hoge zekerheid))
 - oraal gebruik van medicinale cannabis geeft geen verbetering van het functioneren op fysiek, emotioneel en sociaal niveau noch op vlak van rolpatroon (hoge zekerheid).
- bewijs van matige zekerheid toont dat oraal gebruik van medicinale cannabis waarschijnlijk leidt tot een lichte verhoging van het risico van:
 - voorbijgaande cognitieve stoornis: RD van 2% (met 95% BI van 0,1% tot 6%),
 - braken: RD van 3% (met 95% BI van 0,4% tot 6%),
 - slaperigheid: RD van 5% (met 95% BI van 2% tot 8%),

- aandachtstoornissen: RD van 3% (met 95% BI van 1% tot 8%)
- nausea: RD van 5% (met 95% BI van 2% tot 8%)
- duizeligheid: RD van 9% (met 95% BI 5% tot 14%) voor studies met <3 maanden follow-up versus RD van 28% (met 95%-BI 18% tot 43%) voor studies met ≥3 maanden follow-up; interactietest p=0,003; matige waarschijnlijkheid van subgroepeffect; hoge zekerheid)
- maar niet van diarree.

Besluit van de auteurs

Uit het bewijs van matig tot hoog niveau blijkt dat het gebruik van niet-geïnhaleerde medicinale cannabis of cannabinoïden leidt tot kleine tot zeer kleine verbeteringen in pijnverlichting, fysiek functioneren en slaapkwaliteit bij patiënten, en gepaard gaat met verschillende voorbijgaande ongewenste effecten in vergelijking met placebo.

Belangenconflicten van de auteurs en financiering van de studie

Twee auteurs ontvingen studiefinanciering van Northern Green Canada; de eerste was vergoed adviseur van Northern Green Science, Northern Green Canada, Monk-E psychedelica en Evergreen Pacific Insurance Corporation; ze kregen eveneens honoraria van Spectrum Therapeutics en Tilray Inc. voor presentaties tijdens opleidingen; een derde is ‘Chief Medical Officer’ bij Canopy Growth Corporation.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor het uitvoeren van deze systematische review werd de PRISMA-methode gebruikt. De onderzoekers evalueerden de titels en abstracts van de geïdentificeerde referenties, alsook de volledige teksten van studies die potentieel in aanmerking kwamen. Ze bereikten overeenstemming na overleg, of met de hulp van een scheidsrechter wanneer er geen consensus bereikt werd. De onderzoekers beoordeelden de artikels onafhankelijk van elkaar met behulp van de aangepaste Cochrane risk of bias assessment tool. Elk artikel werd beoordeeld op mogelijke bias: ‘random sequence generation’, ‘allocation concealment’, blinding van deelnemers, zorgverleners, uitkomstbeoordelaars en gegevensanalisten, en onvolledige gegevens (>20% ontbrekende gegevens wordt beschouwd als een hoog risico van bias). Alle metingen werden omgezet in een gemeenschappelijke schaal. Het risicoverschil (RD) werd gemodelleerd voor het bereiken van het minimaal belangrijke verschil (MID). Voor elke schaal werd het MID weergegeven: 1 cm of 10 punten. De auteurs planden een sensitiviteitsanalyse die het gerapporteerde aandeel vergelijkt met het gemodelleerde aandeel patiënten dat met medicinale cannabis een pijnverlichting ≥30% bereikte. Ze voerden ook een post-hoc subgroepanalyse uit om het effect van de financiering door de industrie op de effecten van de behandeling te onderzoeken.

Voor de statistische heterogeniteit werden de Cochrane Chi²-test en de I²-statistiek gebruikt. Er werd ook een **subgroep-hypothesetest** uitgevoerd. Wanneer er ten minste 10 studies waren, gebeurde er een meta-regressieanalyse om het verband te onderzoeken tussen de behandelingseffecten en de duur van de follow-up, en het percentage studieuitval. We merken op dat voor de belangrijkste uitkomstmaat (VAS-score) de I² 75% bedraagt, wat hoog is. De subgroepanalyses en meta-regressieanalyse lijken deze heterogeniteit niet te kunnen verklaren. Dat verzwakt de validiteit van de resultaten. De ICEMAN-criteria werden gebruikt om de waarschijnlijkheid van de subgroepeffecten te beoordelen. Wat de studiebeperkingen betreft: we kunnen de langetermijneffecten van medicinale cannabis op chronische pijn niet beoordelen omdat geen enkele geïnccludeerde studie de patiënten langer dan 5,5 maanden opvolgde. Ten tweede zijn de resultaten mogelijk niet extrapoleerbaar naar patiënten met psychische aandoeningen, aangezien twee derde van de geïnccludeerde studies deze patiënten uitsloot en de overige studies dat kenmerk niet specificerden. Het effect van medicinale cannabis wordt weergegeven voor verschillende soorten chronische pijn. Het kleine aantal studies per subgroep heeft mogelijk geen significante effecten aan het licht kunnen brengen. Ten slotte onderzocht geen enkele geïnccludeerde studie geïnhaleerde

vormen van cannabis, zodat de resultaten niet kunnen worden veralgemeend naar deze vormen van gebruik.

Beoordeling van de studieresultaten

De keuze van primaire, secundaire en veiligheidseindpunten (optreden van ongewenste effecten, in volgorde van belangrijkheid: cognitieve stoornissen, braken, slaperigheid, duizeligheid, aandachtstoornissen, diarree, nausea) zijn klinisch relevant voor de patiënt en de arts, zodat men bij de keuze van de behandeling rekening kan houden met de baten-risicoverhouding. Tien procent van de patiënten meldt een verbetering van de pijn na behandeling met medicinale cannabis of cannabinoïden versus patiënten die een placebo kregen. Het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) tussen 5 en 15% is breed maar wel significant voor een verbetering. Niettemin is het gemiddelde verschil in pijn -0,5 cm (met een 95% BI van -0,75 tot -0,25) tussen de twee groepen, waardoor het MID (vastgesteld op 1 cm) niet bereikt wordt. De lichte verbetering in verhouding tot de gerapporteerde ongewenste effecten moet de clinicus met de patiënt bespreken wanneer een proefbehandeling overwogen wordt. Deze resultaten komen overeen met andere systematische reviews over dit onderwerp (4). Bovendien verbiedt het Koninklijk Besluit van 11 juni 2015 in België de verstrekking van magistrale bereidingen die THC bevatten. Momenteel is slechts één geneesmiddel toegelaten en in de handel, namelijk Sativex®. Dat middel kan alleen door een neuroloog worden voorgeschreven voor de indicatie spasticiteit bij multiple sclerose. In principe kan de apotheker het geneesmiddel Epidiolex® invoeren (toegelaten in het buitenland), mits een verklaring van de arts, maar deze procedure is tijdrovend en de invoer is duur.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

NICE benadrukt dat cannabis en cannabinoïden in de medische behandeling van pijn weliswaar een therapeutisch potentieel hebben, maar dat de veiligheid en doeltreffendheid ervan nog niet zijn aangetoond en dat er, zoals voor elk vergund geneesmiddel, sterk bewijs nodig is (5). Volgens het BCFI (2019) (6) moeten cannabis of cannabinoïden niet routinematig worden aanbevolen, aangezien er onvoldoende argumenten zijn voor het gebruik ervan, ongeacht de indicatie. Volgens een studie vermeld in Uptodate (maart 2022) is het gebruik van cannabis en cannabinoïden bij de behandeling van chronische pijn controversieel, en complex wegens het uiteenlopende wettelijke statuut van deze stoffen (7). Zoals bij elke medicamenteuze behandeling moeten de studies methodologisch robuust zijn en moeten de resultaten eerlijk worden geanalyseerd, zodat een volledig oordeel over zowel nadelen/risico's als positieve effecten mogelijk is.

Besluit van Minerva

Uit deze systematische review met meta-analyses blijkt op basis van bewijs van matig tot hoog niveau dat het gebruik van niet-geïnhaleerde medicinale cannabis een kleine tot zeer kleine verbetering oplevert op het vlak van pijnverlichting, fysiek functioneren en slaapkwaliteit bij patiënten met chronische pijn in vergelijking met placebo. Dat gebruik gaat ook gepaard met ongewenste effecten. De review is uitgevoerd volgens een degelijke en adequate methodologie. De resultaten rechtvaardigen geen wijziging van de huidige aanbevelingen voor het gebruik van medicinale cannabis en cannabinoïden bij kanker- en niet-kankerpijn bij volwassenen zonder psychische aandoening.

Referenties

1. Buret L. Is medicinaal cannabisgebruik een therapeutische optie? *Minerva* 2016;15(9):221-4.
2. 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
3. Hauser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J. Pain* 2018;22:1547-64. DOI: 10.1002/ejp.1297

4. Wang L, Hong PJ, May C, et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2021;374:n1034. DOI: 10.1136/bmj.n1034
5. Cannabis-based medicinal products. NICE guideline [NG144] Published: 2019. Last updated: 22/03/2021.
6. Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken. *Folia Pharmaceutica*. December 2019.
7. Tauben D, Stacey B. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. *UpToDate* 2022.