

# Verkenning medicinale cannabis

ZonMw, november 2020

Mariëlle van Avendonk, MD, PhD  
Senior programmamanager Cluster Geneesmiddelen

Harald Moonen, PhD  
Clusterhoofd Geneesmiddelen

## Samenvatting

Een toenemend aantal mensen ervaart positieve effecten van medicinale cannabis bij verschillende medische aandoeningen en klachten. Het wetenschappelijke bewijs voor de werking van cannabis is echter beperkt. Het doel van deze verkenning is om een overzicht te geven van aandoeningen en klachten waar aanvullende onderzoek relatief eenvoudig een toename van bewijs kan geven. De werking bij pijn is hierbij niet meegenomen, omdat dit eerder is onderzocht. De verkenning is gebaseerd op recente wetenschappelijke literatuur, congresverslagen en trialregisters. De verkenning toont dat de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van cannabis is onderzocht bij veel verschillende aandoeningen. De verrichte onderzoeken hebben meestal meerdere tekortkomingen (zoals kleine groepsgrootte, korte follow-up) en zijn niet consistent in de uitkomsten en conclusies. Hierdoor is de kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van cannabis over het algemeen laag. Op dit moment is de beste onderbouwing beschikbaar voor de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van cannabis voor therapieresistente epilepsie bij kinderen, therapieresistente spasticiteit bij MS en therapieresistente misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie. Deze aandoeningen zouden geschikte onderwerpen zijn voor verder onderzoek.

## Opdracht

In augustus 2020 heeft ZonMw een opdracht ontvangen van het ministerie van VWS om een verkenning uit te voeren in de recente medische literatuur om hiermee kennis te maken met betrekking tot de therapeutische mogelijkheden van medicinale cannabis te exploreren. Steeds meer patiënten ervaren de positieve effecten van cannabis bij verschillende aandoeningen, waardoor de vraag naar medicinale cannabis stijgt. Het wetenschappelijke bewijs voor de werking van medicinale cannabis is echter beperkt. Dit zorgt ervoor dat artsen terughoudend zijn in het voorschrijven ervan en dat zorgverzekeraars (in Nederland) het niet vergoeden. Steeds meer onderzoeken wereldwijd suggereren dat cannabis grote therapeutische waarde kan hebben in een scala van aandoeningen. Meer wetenschappelijk onderzoek is dus nodig.

In 2019 heeft ZonMw in opdracht van VWS al een subsidieoproep gedaan met als doel de farmacologische eigenschappen van medicinale cannabis en de meerwaarde in de behandeling van (neuropathische) pijn te onderzoeken.

Het doel van de huidige verkenning is het verkrijgen van een overzicht van indicatiegebieden, anders dan (neuropathische) pijn, van medicinale cannabis waar aanvullende onderzoeksresultaten relatief eenvoudig een toename van het bewijs van effectiviteit kunnen geven.

De verkenning dient richting te geven aan de indicatiegebieden die kunnen worden ingezet bij het formuleren van een nieuw ZonMw-programma rondom medicinale cannabis.

## Inleiding

### *Medicinale cannabisproducten*

Cannabis verwijst naar de bloemtoppen en bovenste blaadjes van een hennepplant (*cannabis sativa*). De hennepplant bevat verschillende werkzame onderdelen die op de cannabinoïde receptoren in het lichaam werken (cannabinoïden). De werkzaamheid van cannabis wordt vooral gerelateerd aan de cannabinoïden tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). De verhouding tussen deze twee bestanddelen bepaalt de werking en de bijwerking van een product. Ook synthetische cannabinoïden worden geproduceerd, deze worden in Nederland echter in verhouding weinig gebruikt.

In 2003 is het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC, onderdeel van CIBG, VWS; [www.cannabisbureau.nl](http://www.cannabisbureau.nl)) opgericht om cannabis als legaal, veilig, gestandaardiseerd product beschikbaar te stellen aan patiënten. De producten van BMC voldoen aan strenge kwaliteitseisen en wordt onder gestandaardiseerde omstandigheden geteeld. BMC heeft 5 producten met verschillende verhoudingen THC en CBD. Momenteel zijn de medicinale cannabisproducten niet geregistreerd als geneesmiddel. Medicinale cannabis valt onder de Opiumwet en is receptplichtig. Er zijn ook apotheken die cannabispreparaten in de vorm van een olie produceren. Bovendien is cannabisolie verkrijgbaar bij de drogist. Drogisterijproducten mogen vrijwel geen THC bevatten. Medicinale cannabis zit niet in het verzekerde pakket, maar sommige verzekeraars bieden een vergoeding aan via een aanvullende verzekering.

### *Geschiedenis*

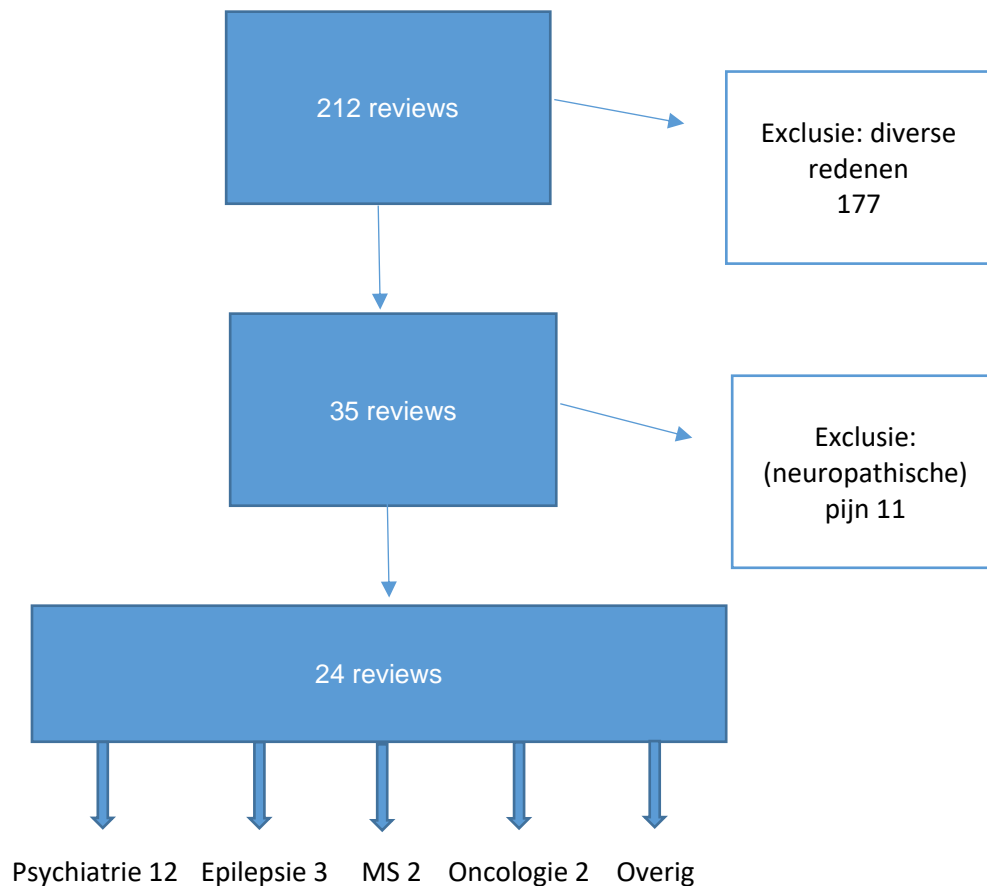
In 2017 heeft het Zorginstituut Nederland een verkenning gedaan naar de klinische effectiviteit van medicinale cannabis. In de verkenning is gekeken naar het gebruik van medicinale cannabis bij chronische pijn, spasticiteit, slaapproblemen, misselijkheid en duizeligheid bij chemotherapie en epilepsie (ZIN 2017). Het Zorginstituut concludeerde toen dat de beschikbare literatuur enerzijds onvoldoende toepasbaar was op de Nederlandse situatie en anderzijds de methodologie beperkt was.

Deze conclusie was vooral gebaseerd op de Cochrane review van Whiting (2015, update 2016). In deze review werd een matige kwaliteit van bewijs gevonden voor de effectiviteit van cannabinoïden voor de behandeling van chronische pijn en spasticiteit. Een lage kwaliteit van bewijs was aanwezig voor de verbetering van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie, gewichtsvermeerdering bij HIV infecties, slaapproblemen en het Tourette syndroom bij gebruik van cannabinoïden. Het gebruik van cannabinoïden was geassocieerd met een toename van korte termijn bijwerkingen.

## Methode

In huidige verkenning hebben we wetenschappelijke literatuuronderzoek gedaan naar de effecten van het gebruik van medicinale cannabis. Daarnaast hebben we gezocht naar recente congresverslagen. In het Nederlands Trial Register en het internationale Clinicaltrials.gov is gezocht naar lopende onderzoeken.

Voor het wetenschappelijke literatuuronderzoek hebben we in Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) een search gedaan met de zoekterm '[Medicinal cannabis] AND [systematic review]' en deze beperkt tot publicaties vanaf 2017. De search leverde 212 artikelen op, waarvan er 35 mogelijk geschikt waren. Reviews over de effecten van medicinale cannabis op (neuropathische) pijn namen we niet mee, waardoor er nog 11 artikelen werden geëxcludeerd. In een aantal reviews werden verschillende aandoeningen besproken. De helft van de uiteindelijk 24 geïnccludeerde systematische reviews is gericht op de effecten van medicinale cannabis op psychische aandoeningen. Bij 4 van deze 12 reviews werd een brede groep van psychische aandoeningen onderzocht. De rest richtte zich op een specifieke psychische aandoening (anorexia nervosa, PTSS, psychose en dementie). Andere reviews richtten zich op epilepsie (3 reviews), multipale sclerose (MS) (2) en op klachten (geen pijn) bij oncologische aandoeningen (2). De overige reviews betroffen een diversiteit aan onderwerpen en aandoeningen: palliatieve zorg, morbus Crohn, colitis ulcerosa, slaapstoornis, artritis, doseringen, geloof in en kennis van cannabis bij zorgverleners, kwaliteit van leven en een scoping review.



In tweede instantie is nog een search gedaan omdat pijn bij spasticiteit bij MS in bovenstaande methode werd geëxcludeerd. Daarvoor hebben we in Pubmed een search gedaan met de zoektermen [medicinal cannabis] AND [multiple sclerosis] AND [systematic review]. De search leverde 17 artikelen op, waarvan er 5 geschikt waren.

#### KWALITEIT VAN BEWIJS

In systematische reviews wordt vaak de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) - systematiek voor de beoordeling en gradering van de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs toegepast. Met deze systematiek wordt de verzameling van alle gevonden onderzoeken per uitkomstmaat beoordeeld. De onderverdeling van de kwaliteit van het bewijs kent vier niveaus: hoog, matig, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect zeer dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe.

Indeling kwaliteit van bewijs	Omschrijving
<i>Hoog</i>	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
<i>Matig</i>	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
<i>Laag</i>	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
<i>Zeer laag</i>	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Een Randomised Controlled Trial (RCT) start in de categorie 'hoog'. Een observationele studie start in de categorie 'laag'. Alle overige studietypen starten in de categorie 'zeer laag'. Er zijn daarbij 5 factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen verminderen en er zijn 3 factoren die de kwaliteit van bewijs kunnen ophogen.

Kwaliteit van bewijs	
<b>Afwaarderen (met 1 of 2 niveaus)</b>	Beperkingen in de uitvoering en opzet van de onderzoeken
	Inconsistentie in de onderzoeksresultaten
	Indirect bewijs
	Onnauwkeurigheid van het geschatte effect van de interventie
	Publicatiebias
<b>Opwaarderen (met 1 of 2 niveaus)</b>	groot effect
	Aanwezigheid van dosis-responsrelatie
	Vermindering van het effect door plausibele versturende factoren (confounders)

## Resultaten

In een Canadees 'scoping' review (Pratt et al. 2019) werden 72 systematische reviews, die de effecten van cannabis bij medische aandoeningen onderzochten, geïnccludeerd. De reviews beoordeelden veel verschillende aandoeningen. De meeste reviews betroffen echter pijnbehandeling met cannabis: 44 reviews keken naar specifieke typen pijn of naar pijn als een symptoom van een aandoening, zoals MS. Na pijn waren spasticiteit bij MS, bewegingsstoornissen, misselijkheid/braken en symptomen van psychische aandoeningen de meest onderzochte symptomen. Slechts één review had een hoge methodologische kwaliteit; de rest scoorde methodologisch matig (n = 36) of laag/zeer laag (n = 35). 27 reviews includeerden alleen interventies met plantaardige cannabinoïden, tien reviews alleen synthetische cannabinoïden en acht reviews alleen plantaardige cannabis producten. De andere reviews includeerden combinaties van interventies.

In de reviews die niet over pijnbehandeling gingen, varieerden de uitkomstmaten per aandoening. De meest voorkomende uitkomstmaten bij de vergelijking cannabis versus placebo waren spier- en bewegingsgerelateerde uitkomsten, kwaliteit van leven en slaap. De 'scoping' review toonden dat er geen consistent patroon is in de niet aan pijn gerelateerde uitkomstmaten bij en tussen aandoeningen.

De meeste reviews (43/72 60%) gaven aan dat het niet mogelijk was om conclusies te trekken, door factoren als onzekerheid, inconsistente bevindingen, gebrek aan (hoge kwaliteit van) bewijs en wezen op behoefte aan meer onderzoek. Bij 15% van de reviews (10/72) waren de aanbevelingen of conclusies omgeven met onzekerheid. Elf reviews (14%) hadden duidelijke conclusies. Vier daarvan gaven aan dat cannabis niet (kosten-)effectief was in vergelijking met placebo bij MS, acute pijn, kanker en letsel. Drie reviews, van lage methodologische kwaliteit, met betrekking tot diverse aandoeningen hadden verschillende conclusies: cannabis was niet effectief, cannabis was redelijk veilig en effectief en cannabis was veilig en effectief als korte termijn behandeling. Drie reviews concludeerden een matig effect van cannabis ten opzichte van placebo of andere pijnstilling bij chronische pijn. De resterende reviews rapporteerden geen conclusies.

Veel van de geïnccludeerde reviews benadrukten het lage aantal studies, de kleine onderzoekspopulaties, de korte duur van de behandeling en allerlei issues gerelateerd aan de uitkomsten (bijv. definitie, timing, type). Tevens werd de methodologische beperkingen van de studies en heterogeniteit tussen de studies genoemd. De auteurs van deze 'scoping' review concludeerden dat de resultaten van de geïnccludeerde reviews wisselend zijn, met veel reviews zonder conclusies vanwege inconsistente bevindingen en gebrek aan sterk bewijs. Bewijs gebaseerd op lange termijn, adequaat gepowerde en methodologisch solide RCT's die verschillende typen van medicinale cannabis onderzoeken is vereist om sluitende aanbevelingen over de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van cannabis bij medische aandoeningen te kunnen doen.

Een Brits review (Millar et al. 2019), gesponsord door een farmaceutisch bedrijf, met als doel de juiste doseringen van CBD te bepalen, includeerde 35 studies (15 RCT's, 8 niet gerandomiseerde en gecontroleerde trials, 12 case reports) over 13 verschillende aandoeningen. De behandeling van epilepsie werd het meest beschreven (11 studies). Al deze 11 studies, waaronder 4 RCT's (n= 531 ), beschreven positieve effecten op het aantal of de ernst van epileptische aanvallen. In 7 studies werden schizofrenie en bipolaire stoornis onderzocht; van de drie RCT's beschreven er twee (n=130) positieve effecten van CBD en een RCT geen effect (n=36). In twee RCT's (n=36) werden positieve effecten gevonden bij het gebruik bij een sociale angststoornis en in een RCT (n=48) werd positieve effecten gezien op het voorkomen van een transplantatieziekte (graft-versus-host disease). Bij de andere geïnccludeerde RCT's werden geen effecten gezien bij de ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, diabetes, ziekte van Crohn, oculaire hypertensie, chronische pijn en leververvetting (fatty liver disease). De gebruikte doseringen varieerden van <1 tot 50 mg/kg/dag. De auteurs suggereerden dat CBD waarschijnlijk een brede therapeutische range heeft en de minimum doses afhankelijk zijn van de te behandelen aandoening. Het lijkt dat studies met een positieve uitkomst ook hogere doses CBD voorschreven. De auteurs stelden ook dat definitieve conclusies rondom de

effectiviteit van CBD en doseringen niet te trekken zijn, uitgezonderd voor epilepsie, vanwege gebrek aan grotere onderzoeken. Ook suggereerden zij dat er sprake is van publicatie bias.

De conclusies van het 'scoping' review en het laatste review komen grotendeels overeen. De reviews tonen dat de effecten van cannabinoïden tussen en in aandoeningen inconsistent zijn en dat de verrichte studies vele methodologische tekortkomingen hebben. Er zijn echter een aantal aandoeningen en symptomen waarbij de kans relatief groter lijkt dat met goed uitgevoerde, grote en lange termijn studies het bewijs van effectiviteit en veiligheid geleverd kan worden. We zullen op deze aandoeningen verder ingaan: psychiatrische aandoeningen (inclusief slaapstoornissen), epilepsie, spasticiteit bij MS, en misselijkheid en braken.

### ***Psychiatrische aandoeningen***

In een review (Hoch et al. 2019) werd in vier reviews van 11 RCT's en in 14 RCT's (n=1629) naar de effecten van op cannabis gebaseerde medicatie (zoals nabiximol, THC, nabilon, rimonobant, cannabidiol) bij psychiatrische aandoeningen gekeken. De uitkomsten van de verschillende studies waren te heterogeen voor de uitvoering van een meta-analyse. In veel studies werd de medicatie toegevoegd aan andere geneesmiddelen of psychotherapie. Het best beschikbare bewijs was er voor THC-gebaseerde medicatie (nabiximol, dronabinol) bij de behandeling van onttrekkingsverschijnselen bij cannabis- en opioïdverslavingsproblematiek. In drie RCT's werd een vermindering van onttrekkingsverschijnselen gevonden en in twee RCT's niet. Cannabidiol als behandeling voor psychiatrische stoornissen, met name psychoses en schizofrenie, werd in 6 RCT's onderzocht. Cannabidiol versus placebo toegevoegd aan antipsychotica was geassocieerd met minder positieve symptomen in een RCT. De auteurs stelden dat het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van de op cannabis gebaseerde medicatie als behandeling van psychiatrische aandoeningen klein is. De gevonden positieve effecten kwamen uit maar enkele RCT's met kleine groepsgroottes. Daarnaast hebben de studies slechts een korte follow-up (dagen tot weken).

In een review (Khoury et al. 2017) werd in zeven trials en zes case reports (n=201) naar de effecten van CBD-bereidingen (CBD olie, Cannabidiol CR, Sativex, CBD in alcohol spray) bij angststoornissen, psychoses, schizofrenie, depressie, bipolaire stoornis en verslavingsproblematiek gekeken. De meeste studies suggereerden een verbetering van symptomen, maar meestal was dit niet statistisch significant of hadden de studies verschillende methodologische beperkingen, zoals te kleine groepsgrootte en een verhoogde risk of bias. De auteurs concludeerden dat het bewijs voor effectiviteit en veiligheid van CBD in de psychiatrie klein is.

In een review (Sarris et al. 2020) werd in 13 studies (observatieel onderzoek en case reports) naar de effecten van medicinale cannabis en plantaardige cannabinoïden (met name THC <4%) bij psychiatrische aandoeningen (sociale angststoornis, PTSS, schizofrenie, bipolaire stoornis, ADHD, slaapstoornis) gekeken. De auteurs stelden dat er geen overtuigend bewijs is voor het gebruik van cannabis bij een psychiatrische aandoening. Het meest belovende bewijs is er voor CBD als aanvullende behandeling bij schizofrenie.

Een review (Black et al. 2019) includeerde 83 studies (waarvan 40 RCT's, N=3067) die de effecten van medicinale cannabinoïden op volwassenen met depressie (42; 23 RCT's), angst (31; 17 RCT's), ADHD (3; 1 RCT), syndroom van Tourette (8; 2 RCT's), PTSS (12; 1 RCT) of psychose (11; 6 RCT's) onderzochten. THC (met of zonder CBD) verbeterde de angstsymptomen bij patiënten met andere aandoeningen (met name chronische pijn en MS), alhoewel de kwaliteit van bewijs hiervoor zeer laag was. THC (met of zonder CBD) had geen effect op andere psychische aandoeningen, maar verhoogde het aantal bijwerkingen wel significant ten opzichte van placebo. Het aantal geïncludeerde RCT's met

alleen CBD of medicinale cannabis was laag. De auteurs waren van mening dat er weinig bewijs is voor positieve effecten van cannabinoïden bij psychische aandoeningen.

### ***Epilepsie***

In een review (Stockings et al. 2017) werd in zes RCT's (n=555) en 30 observationele (n=2865) studies naar het effect van cannabis (voornamelijk CBD) bij therapieresistente epilepsie gekeken. De zes RCT's (alle met CBD) betroffen drie RCT's met therapieresistente volwassenen met epilepsie (n=39), een RCT met 120 kinderen met syndroom van Dravet en twee RCT's met kinderen en volwassenen met syndroom van Lennox-Gastaut. De observationele studies betroffen negen studies met personen met het Dravet syndroom, acht studies met Lennox-Gastaut, vier met het Doose Syndroom en de overige studies onderzochten een gemengde populatie. In veel gevallen verminderden cannabinoïden de aanvalsfrequentie en verbeterden ze andere aspecten van de kwaliteit van leven, met vaak milde tot matige bijwerkingen. De auteurs stelden dat zij meer vertrouwen hadden in de positieve effecten voor kinderen dan voor volwassenen, omdat de kwalitatief beste, de recentste en de grootste RCT's bij kinderen werden uitgevoerd.

### ***Palliatieve zorg, misselijkheid en braken en spasticiteit***

In een overzichtsreview (Allen et al. 2018) werden 31 systematische reviews gericht op pijn, spasticiteit en/of misselijkheid en braken geïncludeerd. Meerdere reviews richtten zich op twee aandoeningen waardoor het aantal systematische reviews op 46 kwam.

Er waren vijf reviews betreffende misselijkheid en braken die ook een meta-analyse van de vergelijking cannabinoïden versus placebo of een andere anti-emeticum uitvoerden. Het grootste deel van deze populatie waren patiënten met chemotherapie en een kleiner deel waren palliatieve patiënten. Bij palliatieve patiënten hadden cannabinoïden ten opzichte van placebo geen positief effect, terwijl dit wel het geval was bij misselijkheid en braken bij patiënten die chemotherapie ondergingen. Drie systematische reviews betreffende spasticiteit, vooral bij patiënten met MS, voerden ook een meta-analyse uit. Twee reviews vonden verbeteringen op de spasticiteitsschalen door cannabinoïden in vergelijking met placebo: 35% van de patiënten ervoeren 30% of meer verbetering met cannabinoïden versus 25% met placebo). Bijwerkingen werden vaak gevonden, zeker bij cannabinoïd-naïeve patiënten. Voor zowel misselijkheid en braken als spasticiteit hadden de patiënten een voorkeur voor cannabinoïden ten opzichte van placebo. De auteurs concludeerden dat er redelijk bewijs is dat cannabinoïden misselijkheid en braken na chemotherapie verbetert en mogelijk ook spasticiteit, vooral bij MS. Bijwerkingen komen veel voor, dus de positieve effecten moeten aanzienlijk zijn om therapie met cannabinoïden te rechtvaardigen.

In een review (Amato et al. 2017) werden 41 RCT's (n=4550) geïncludeerd die het effect en de veiligheid van cannabinoïden onderzochten bij de met MS gepaard gaande spasticiteit en pijn (15 RCT's), bij chronische neuropathische pijn (12 RCT's) en bij misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie (14 RCT's). De effectiviteit van cannabinoïden lijkt groter in vergelijking met placebo in het geval van pijn en spasticiteit bij patiënten met MS. Drie RCT's toonden resultaten in het voordeel van cannabis met een hoge kwaliteit van bewijs. Zeven RCT's toonden geen effecten van cannabinoïden met een matige en hoge kwaliteit van bewijs. Het effect op misselijkheid en braken bij chemotherapie is onzekerder. Zes RCT's, allen met een zeer lage kwaliteit van bewijs, toonden resultaten in het voordeel van cannabinoïden bij misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie. Vijf RCT's, eveneens van een zeer lage kwaliteit van bewijs, toonden bij deze klachten echter geen effecten.



In een systematische review (Häuser et al. 2017) van 11 systematische reviews van RCT's en prospectieve lange termijn observationele studies werd het gebruik van cannabinoïden in de behandeling van pijn en palliatieve zorg onderzocht. Eén systematische review analyseerde drie RCT's met 441 patiënten met kanker en vond geen verschil tussen cannabinoïden en placebo bij het verbeteren van eetlust, gewicht en calorie-inname.

### **Startende of lopende onderzoeken**

In Canada onderzoekt men de effecten van cannabinoïden bij aan kanker gerelateerde symptomen: pijn, misselijkheid, angst en slaapproblemen. De effecten van cannabinoïden op de lean body mass van patiënten die chemotherapie krijgen, worden in Denemarken in kaart gebracht.

In een Braziliaanse RCT en een Sloveens/Israëlische studie wordt de effectiviteit en veiligheid van cannabinoïden bij kinderen met therapieresistente epilepsie onderzocht. In een Koreaans onderzoek wordt gekeken naar de cognitieve effecten bij gebruik van cannabinoïden bij personen met het Dravet syndroom en het Lennox-Gastaut syndroom.

In zowel Amerika als in Europees verband vindt een onderzoek plaats naar de effectiviteit en veiligheid van cannabinoïden bij spasticiteit als gevolg van MS.

## Overwegingen

In de reviews worden meerdere factoren genoemd die van invloed zijn op de ervaren effectiviteit van cannabis. Sommige personen ervaren bij een bepaalde verhouding van cannabinoïden een gevoel van 'high' worden. Als dit als prettig wordt ervaren, kan dit de uitkomsten in positieve zin beïnvloeden. Er heerst ook veel onduidelijkheid over de juiste doseringen en verhoudingen van de cannabinoïden per indicatie en interacties met geneesmiddelen. Mogelijk worden spiegels van geneesmiddelen gewijzigd door het gebruik van cannabinoïden. Een gewijzigde spiegel van de comedatie kan weer van invloed zijn op de ervaren effecten van cannabinoïden. Milde en matige bijwerkingen traden vaak op. Het aantal patiënten dat het gebruik van cannabinoïden om deze reden staakt is aanzienlijk. Ook wordt gewezen op negatieve maatschappelijke effecten als gevolg van het gebruik van cannabinoïden bij medische indicaties. Recreatief gebruik kan hierdoor toenemen en dientengevolge de kans op het illegaal doorverkopen van medicinale cannabis.

Het merendeel van de reviews trekken geen conclusies over de effectiviteit vanwege inconsistente bevindingen en gebrek aan bewijs van hoge kwaliteit. Velen geven aanbevelingen voor verder onderzoek om sluitende conclusies over de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van cannabinoïden bij medische aandoeningen te kunnen trekken. Er is een behoefte aan onderzoeken:

- met een langdurige follow-up
- die een adequate steekproefgrootte hebben en methodologisch solide zijn
- die gericht zijn op bereidingen, doseringen en verhoudingen van THC/ CBD
- die kijken naar de balans werking/bijwerking

## Conclusie

Deze verkenning toont dat de meeste onderbouwing voor de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van cannabinoïden op dit moment aanwezig is voor

- therapieresistente epilepsie bij kinderen,
- therapieresistente spasticiteit bij MS en
- therapieresistente misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie.

De effectiviteit en veiligheid van het gebruik van verschillende cannabinoïden is veelvuldig onderzocht bij diverse aandoeningen. De onderzoeken hebben echter over het algemeen meerdere methodologische tekortkomingen (zoals kleine groepsgrootte, korte follow-up, heterogene uitkomstmaten) en zijn niet consistent in de uitkomsten en conclusies. Hierdoor is de kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit van cannabinoïden over de hele linie vaak laag. Dit geldt ook voor de effectiviteit bij epilepsie bij kinderen, spasticiteit bij MS en misselijkheid en braken bij chemotherapie, maar wel in iets mindere mate.

## Referenties

Pakketwaardigheid cannabisproducten, brief ZIN, 2017

<https://www.tweedekamer.nl/downloads/document?id=a572748d-7d47-4d7f-ba47-424a910774ea&title=Brief%20van%20Zorginstituut%20Nederland%20over%20verkenning%20pakketwaardigheid%20cannabisproducten.pdf>

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. doi: 10.1001/jama.2015.6358. Erratum in: *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):520. Erratum in: *JAMA*. 2015 Aug 25;314(8):837. Erratum in: *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2308. Erratum in: *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1522.

Allan GM, Finley CR, Ton J, Perry D, Ramji J, Crawford K, Lindblad AJ, Korownyk C, Kolber MR. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids: Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician*. 2018 Feb;64(2):e78-e94.

Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, Hasan A, Pogarell O. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Feb;269(1):87-105. doi: 10.1007/s00406-019-00984-4. Epub 2019 Jan 31. Erratum in: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr 5;

Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in Pain Management and Palliative Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Sep 22;114(38):627-634. doi: 10.3238/arztebl.2017.0627.

Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Sep;85(9):1888-1900. doi: 10.1111/bcp.14038. Epub 2019 Jul 19.

Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, Clemons M, Kanji S, Hutton B. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019 Dec 10;8(1):320. doi: 10.1186/s13643-019-1243-x.

Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):741-753. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168. Epub 2018 Mar 6.

Sarris J, Sinclair J, Karamacoska D, Davidson M, Firth J. Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 16;20(1):24. doi: 10.1186/s12888-019-2409-8.

Khoury JM, Neves MCLD, Roque MAV, Queiroz DAB, Corrêa de Freitas AA, de Fátima Â, Moreira FA, Garcia FD. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J Biol Psychiatry*. 2019 Feb;20(2):101-116. doi: 10.1080/15622975.2017.1285049. Epub 2017 Feb 20.

Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, Farrell M, Degenhardt L. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Dec;6(12):995-1010. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30401-8. Epub 2019 Oct 28. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):e3.

Amato L, Minozzi S, Mitrova Z, Parmelli E, Saulle R, Cruciani F, Vecchi S, Davoli M. Revisione sistematica sull'efficacia terapeutica e la sicurezza della cannabis per i pazienti affetti da sclerosi multipla, dolore neuropatico cronico e pazienti oncologici che assumono chemioterapie [Systematic review of safeness and therapeutic efficacy of cannabis in patients with multiple sclerosis, neuropathic pain, and in oncological patients treated with chemotherapy]. *Epidemiol Prev.* 2017 Sep-Dec;41(5-6):279-293. Italian. doi: 10.19191/EP17.5-6.AD01.069.

Everdingen JJE et al. Handboek Evidence based richtlijnontwikkeling: een leidraad voor de praktijk. Tweede druk. Houten, 2014