

Mediwiet

de nieuwe kruidengeneeskunde

Als medicinale cannabis een nieuw geneesmiddel van de farmaceutische industrie was, zou het vast niet worden toegelaten tot de markt. Het wetenschappelijk bewijs dat het werkt, voorzover aanwezig, is verbijsterend pover — en dat zegt ook iets over de wetenschap.

DOOR HANS VAN MAANEN

MEDICINALE cannabis mag zich in een groeiende belangstelling verheugen — van patiënten met verschillende aandoeningen, maar vooral ook van de media. Mediwiet heeft de wind mee, en past prettig in de pleidooien voor het vrijgeven van marihuana en het staken van de oorlog tegen verdovende middelen. Maar de *evidence* dat medicinale cannabis werkelijk iets doet, is nogal mager. Zelfs bij klachten waarvoor mediwiet het meest wordt voorgeschreven, pijn en misselijkheid en spiertrekkingen, verdient het bewijs niet meer dan het etiket 'matig'. Voor andere klachten, zoals glaucoom, het syndroom van Gilles de la Tourette en depressie is het zwak tot nul.

Medicinale cannabis is cannabis die op doktersrecept bij de apotheek verkrijgbaar is. Ruim tien jaar geleden, in 2003, besloot de Nederlandse regering een eind te maken aan de praktijk dat coffeeshops marihuana voor medisch gebruik voor de helft van de prijs aan

hun klanten aanboden. Dat leidde tot onoverzichtelijke en kennelijk onwenselijke situaties, en dus werd het Bureau voor Medicinale Cannabis in het leven geroepen. Het bureau, dat valt onder het ministerie van VWS, is verantwoordelijk voor de productie en verspreiding onder apothekers en onderzoekers.

In België is cannabis niet verkrijgbaar als medicijn, al zou daar dit jaar nog verandering in kunnen komen.

Vijf variëteiten

Anders dan cannabis voor recreatief gebruik, is medicinale cannabis van farmaceutische kwaliteit, dat wil zeggen van constante samenstelling en van vreemde smetten vrij. Er zijn inmiddels vijf variëteiten, met wisselende gehalten aan dronabinol (het psychoactieve ingrediënt, bekender als THC) en cannabidiol (CBD). Patiënten kunnen de cannabis inhaleren (met een vernevelaar) of als thee drinken (een of twee kopjes per dag). In de Verenigde Staten wordt ook wel nabilone gebruikt, een synthetische vorm van THC.

Op het ogenblik zijn er, volgens

het Bureau voor Medicinale Cannabis, ongeveer 1200 mensen in Nederland die cannabis op recept gebruiken. Hun aantal is groeiende, een paar jaar geleden waren het er nog ongeveer 1000.

Bij de apotheek kost 5 gram medicinale cannabis 38 euro — de gemiddelde dosis is 700 milligram per dag. De vergoeding door de verzekering is volstrekt onoverzichtelijk: sommige zorgverzekeraars vergoeden het geheel, andere in het geheel niet, en weer andere laten het afhangen van de indicatie.

Medicinale cannabis is, hoe dan ook, een laatste redmiddel: slechts als de gebruikelijke medicatie tegen pijn, spierspasmen of andere klachten niet of te weinig werkt, kan de arts besluiten medicinale cannabis voor te schrijven. Maar sommige mensen zweren erbij, zoveel is zeker.

Panacee

Het Bureau voor Medicinale Cannabis geeft in een *Informatiebrochure voor patiënten* een opsomming van de indicaties.



‘Er zijn voldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar die aantonen dat cannabis werkt bij:

- pijn, spierkrampen en spiertrekkingen bij MS of ruggenmergschade;
- misselijkheid, verminderde eetlust, vermagering en verzwakking bij kanker en aids;
- misselijkheid en braken als gevolg van medicatie of bestraling bij kanker, hepatitis C- of hiv-infectie en aids;
- chronische pijn (voornamelijk als de oorzaak in het zenuwstelsel zit, bijvoorbeeld door beschadiging van een zenuwbaan, fantoompijn, aangezichtspijn of chronische pijn die blijft bestaan na het genezen van gordelroos);
- syndroom van Gilles de la Tourette
- therapieresistent glaucoom.

Daarnaast komen er steeds meer gegevens en positieve berichten van patiënten en artsen beschikbaar over de werkzaamheid van cannabis bij andere aandoeningen. Alleen zijn daarvan de wetenschappelijke bewijzen nog onvoldoende. Voorbeelden hiervan zijn de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, jeuk, migraine, reuma, reumatoïde artritis, ADHD en hersentrauma.

Op Wikipedia is sprake van een Californisch onderzoek waaruit zou blijken dat artsen cannabis bij ‘meer dan 250 klachten’ voorschrijven, maar een referentie ontbreekt helaas.

Zoveel is zeker: het lijkt wel een wondermiddel — ginseng en sint-janskruid zijn er niets bij. Vandaar dat een literatuurstudie deze zomer een misschien wat teleurstellende boodschap had: de bewijzen dat medicinale cannabis werkelijk werkzaam is, zijn schaars, en het wetenschappelijk onderzoek is soms van bedroevende

kwaliteit. ‘Maar dat is altijd bij dit soort middelen,’ vergoelijkt hoofdonderzoeker Jos Kleijnen. ‘We vonden het aantal onderzoeken dat er was uitgevoerd, 79, nog behoorlijk meevallen.’

Zijn studie, ‘Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis’ verscheen op 23 juni van dit jaar in de *Journal of the American Medical Association*, een van de grotere medische tijdschriften. Kleijnen is hoogleraar systematische reviews in de gezondheidszorg in Maastricht, en heeft een bedrijf opgezet, Kleijnen Systematic Reviews Ltd, dat in opdracht dit soort onderzoek verricht — deze studie werd betaald door de Zwitserse overheid. Het eigenlijke werk werd gedaan door Penny Whiting, die bij Kleijnen werkt maar ook als onderzoeker is verbonden aan de universiteit van Bristol.

Meta-analyse

In een ‘systematische review en meta-analyse’ wordt zoveel mogelijk wetenschappelijk onderzoek over een bepaalde kwestie verzameld, kritisch doorgenomen en gewogen. Er zijn allerlei voorschriften uitgewerkt om dat netjes te doen en om ook kwantitatieve conclusies te kunnen trekken.

Voor deze meta-analyse kwamen de artikelen uit waarlijk de allerdiepste krochten van de literatuur. Aanvankelijk leken 23 754 onderzoeken in aanmerking te komen voor analyse, maar daarvan bleken er uiteindelijk dus slechts 79 aan alle eisen te voldoen: de rest was ofwel geen echte vergelijkende studie, of de resultaten waren niet te vinden, of het ging toch net ergens anders over, enzovoort. De verschillende soorten cannabis, echt en synthetisch, werden voor het gemak bijeengeveegd onder een enkele noemer.

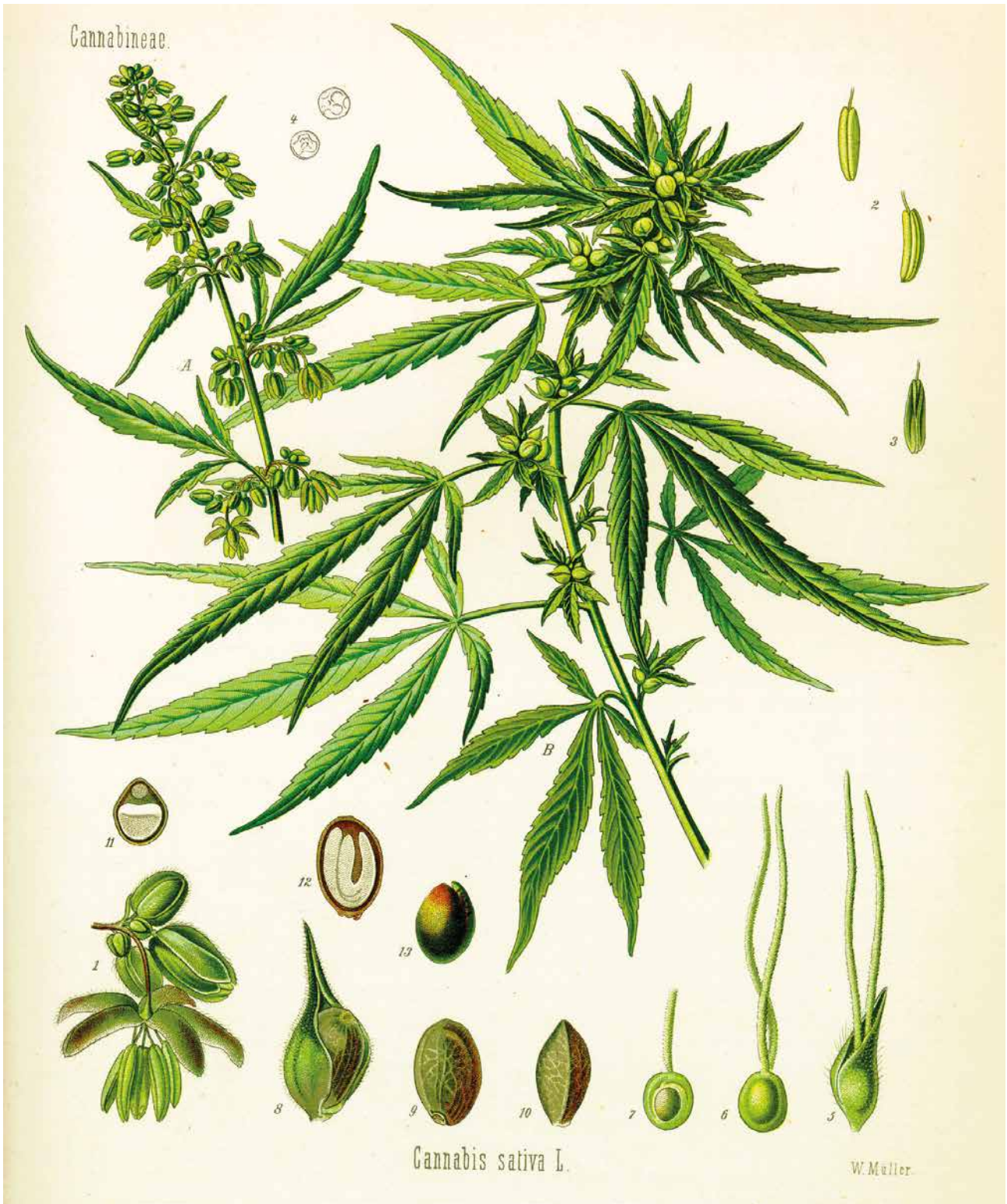
De eerste klap delen Kleijnen en de zijnen meteen maar uit: van de

79 studies waren er 4 van echt goede kwaliteit, met zoals dat heet ‘weinig kans op vertekening’. De andere 95 procent had ofwel een hoog bias-risico (55 studies) ofwel, misschien nog erger, een niet te bepalen bias-risico (20 studies). Meer dan de helft van de studies meldde bijvoorbeeld wel dat mensen voortijdig uit het onderzoek stopten, maar deed daar verder niets mee in de analyse (als alleen mensen meetellen die een kuur afmaken, mis je bij wijze van spreken de mensen die door de kuur zijn overleden). Een derde van de studies verzweeg uitkomsten die van tevoren wel waren aangekondigd in het onderzoeksvoorstel. Ook de ‘blinding’ (patiënten noch onderzoekers mogen weten wie cannabis krijgt en wie het controlemiddel) liet nogal eens te wensen over.

Multipele sclerose

Als Whiting alleen naar goede studies had gekeken, zou ze snel klaar zijn geweest: slechts 1 studie, van John Zajick uit 2003 naar spasticiteit en pijn bij multipele sclerose, voldeed aan alle tevoren gestelde eisen — en die vond, strikt genomen, geen verschil tussen medicinale cannabis en placebo: –2 punten op een schaal van 1 tot 10, net te weinig voor statistische significantie, met bovendien een erg grote spreiding in de respons. Maar van de patiënten die cannabis kregen vond 60 procent dat ze erop vooruitgingen, in de placebogroep was dat 46 procent, een significant verschil.

Als ook vier mindere gerandomiseerde trials worden meegenomen, blijkt het effect eigenlijk alleen maar kleiner te worden, uiteindelijk niet meer dan –0,3 punten. Er is ook wel onderzoek gedaan naar cannabis tegen spierspasmen bij dwarslesie, maar daarvan waren de data steeds te gebrekkig om cijfermatige conclusies te trekken, aldus Whiting. Alles tezamen



Voor alle overige indicaties komt cannabis werkelijk niet uit boven een kruidenmiddel

is er geen wetenschappelijk bewijs dat medicinale cannabis helpt tegen spasticiteit, maar patiënten lijken zich er wel iets beter door te voelen (maar dat komt misschien ook omdat ze vaak wel konden raden of ze cannabis kregen of placebo).

Middelmatig

Onder de 28 studies naar cannabis tegen pijn was geen enkele hoogstaande gerandomiseerde trial, wel twee met een iets andere opzet die aan de eisen voldeden. De eerste, van Barth Wilsey uit 2013, vond dat een enkel puffje cannabis bij 60 procent van de patiënten de pijnklachten fors verminderde en een placebopuffje bij 30 procent. De andere, van Mark Ware uit 2010, vond geen verschil in werkzaamheid tussen cannabis en amitriptyline, een antidepressivum.

Dan waren er nog 17 studies met hoog bias-risico, en 9 met onduidelijk risico. De resultaten schoten alle kanten op, en waren over het geheel niet significant — al waren er net iets meer mensen die een redelijke pijnvermindering meldden met medicinale cannabis dan met placebo: 37 procent tegen 32 procent.

Over deze twee klachten zijn Whiting en Kleijnen uiteindelijk nog enigszins positief: 'Er was bewijs van matige kwaliteit voor de behandeling van chronische pijn en spasticiteit.'

Misselijkheid en depressie

Voor de rest was het huilen met de pet op. Onder de eveneens 28 studies naar misselijkheid en overgeven door chemotherapie, was er geen enkele van hoge kwaliteit; 23 van de 28 hadden een hoog bias-risico. Er waren 3 gerandomiseerde trials ondernomen, met als resultaat dat bij 47 procent van de mensen die cannabis kregen de misselijkheid over was, tegen 20 procent met placebo. Een behoorlijk verschil,

maar de lage studiekwaliteit noopt tot voorzichtigheid, waarschuwen Whiting en Kleijnen.

In 4 studies werd gekeken of medicinale cannabis de eetlust kon bevorderen bij patiënten met een hiv-infectie. Alle 4 waren ze van lage kwaliteit, de enige echte vergelijkende studie, uit 1995, vond bovendien geen significant verschil in gewichtsverlies na veertig dagen cannabis of placebo.

Geen enkele studie naar de werking van medicinale cannabis op depressie kwam in aanmerking voor nadere analyse, en de paar studies die depressie als secundair resultaat meenamen, kwamen tot wisselende bevindingen.

Bij angststoornissen van hetzelfde laken een pak. De enige studie die enig resultaat meldde, onderzocht bij 24 mensen of ze minder angstig waren voor spreken in het openbaar met of zonder cannabidiol, het scheelde $-1,7$ punt op een schaal van 1 tot 10.

Cannabis zou kunnen helpen bij slaapproblemen en psychose en misschien tegen de ernst van tics bij het syndroom van Gilles de la Tourette, maar de paar studies waren telkens weer van lage kwaliteit.

Naar glaucoom is een enkel onderzoekje gedaan met 6 deelnemers: daar kwam niets uit. Het roept de vraag op wat de onderzoekers voor effectgrootte verwachtten toen ze meenden met zo weinig patiënten te kunnen volstaan.

Wetenschap

Al met al een toch wel bedroevende oogst. Niet alleen in de zin dat er weinig positiefs te melden valt over de werking van medicinale cannabis, maar ook over de kwaliteit van wetenschappelijk onderzoek: het is toch wel opmerkelijk dat van de 77 studies die Whiting en Kleijnen onder de loep namen, er maar vier werkelijk van hoge kwaliteit waren. Het gaat misschien wat ver om te zeggen dat voor



het overige alleen maar tijd, moeite en geld zijn verspild, maar – het is vaker gezegd – iets meer orde op zaken zou dienstig zijn.

Niet alleen voor de wetenschap, maar ook voor mensen met chronische pijn, misselijkheid, glaucoom en al die andere meer dan 247 klachten waarvoor medicinale cannabis zou worden voorgeschreven. Het gaat in ieder geval veel te ver om, zoals het Bureau voor Medicinale Cannabis doet, te spreken van ‘voldoende wetenschappelijke gegevens’ – er is in feite amper behoorlijk wetenschappelijk bewijs dat cannabis beter werkt dan placebo buiten misschien chronische pijn en spasticiteit. Voor alle overige indicaties komt cannabis werkelijk niet uit boven een kruidenmiddel – sommige mensen zweren erbij, maar aangetoond is er niets.

Bijwerkingen

En dan zouden we nog bijna de bijwerkingen vergeten. Ook die hebben Whiting en Kleijnen in hun meta-analyse meegenomen. In 62 van de 79 studies werden bijwerkingen (alleen op de korte termijn) gemeld. ‘Cannabinoiden hingen samen met veel groter risico op bijwerkingen in het algemeen, op ernstige bijwerkingen, op uitval van deelnemers door bijwerkingen, en een aantal specifieke bijwerkingen,’

schrijven zij. Daarbij moeten we, in volgorde van voorkomen, denken aan desoriëntatie, duizeligheid, euforie en verwardheid, maar ook ernstiger zoals stoornissen van het zenuwstelsel, psychiatrische stoornissen en leverproblemen. Het wisselt een beetje van studie tot studie, maar alles tezamen ondervindt 81 procent van de mensen die cannabis krijgen bijwerkingen, tegen 62 procent in de diverse controlegroepen, een zeer significant verschil.

Chinese keizers

Is het misplaatste romantiek te denken dat medicinale cannabis een prima middel tegen alle kwalen is? Geen enkele verhandeling op internet en aan de borreltafel ontkomt aan het memoreren van de eeuwenoude geschiedenis van marihuana en cannabis, de Chinese keizers en de hindoeëgod Shiva. Dat doet bij de rechtgeaarde scepticus direct al alarmbellen afgaan. Het feit dat de mogelijke medicinale werking daarnaast wordt ingezet als argument voor verdere legalisatie, maakt de zaak niet minder verdacht. Er zijn twee strijdperken, en die moeten niet door elkaar gaan lopen. Men kan het verbod op recreatief gebruik van marihuana onzinnig of onzindelijk vinden, en toch niet overtuigd zijn van het wetenschappelijk bewijs voor het medicinale gebruik, en andersom. Maar als me-

dicinale cannabis als medicijn wordt gebruikt, moet het net als medicijnen worden onderworpen aan de beste wetenschappelijke tests, en niet worden toegepast bij aandoeningen waarbij het nut zelfs niet een beetje is bewezen. Dan komt het nooit boven het niveau van de kruidengeneeskunde.

Literatuur

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-2473.

Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-1526.

Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9:506-521.

Ware MA, Fitzcharles M-A, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110:604-610.

Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89-97.

Bureau voor Medicinale Cannabis. *Medicinale cannabis. Informatiebrochure voor patiënten*. Den Haag, z.j. (cannabis-bureau.nl).

Nederlandse Associatie voor Legale Cannabis en haar Stoffen als Medicatie (ncsm.nl).