

Behandeling van multipel sclerose-gerelateerde spasticiteit en pijn met een cannabinoïden-bevattende oromucosale spray nabiximol: een gericht literatuuronderzoek

C. CARELS¹, E. KHAMADIEVA², B. VAN WIJMEERSCH^{3, 4, 6}, P. STINISSEN⁵

Samenvatting

Pijn en spasticiteit zijn twee veelvoorkomende symptomen van multipel sclerose (MS) en beperken aanzienlijk de levenskwaliteit en het dagelijkse functioneren van MS-patiënten. De prevalentie van spasticiteit bij MS-patiënten loopt op tot 80% en die van pijn tot 86%.

De klassieke antispastische en analgetische therapieën zijn niet bij alle MS-patiënten even doeltreffend. Daarom werd gezocht naar alternatieven, onder andere met cannabinoïden.

De oromucosale spray nabiximol (merknaam Sativex®) bevat cannabinoïden en is in België sinds 2012 beschikbaar op de markt. De doeltreffendheid van nabiximol tegen matige tot ernstige spasticiteit werd bewezen in verschillende klinische studies. Het geneesmiddel wordt voor deze indicatie in meerdere landen terugbetaald.

De gepubliceerde gegevens over de werkzaamheid van nabiximol in de behandeling van MS-gerelateerde pijn geven tot op heden geen duidelijke conclusie. Hoewel er wetenschappelijk bewijs is voor de werkzaamheid van nabiximol tegen chronische neuropathische pijn, zijn de resultaten van de meeste studies bij MS-patiënten niet eenduidig.

Inleiding

De cannabisplant *Sativa L.* wordt al lang gebruikt in de geneeskunde. Sinds de ontdekking van het endocannabinoïde systeem (ECS), zijn er veel studies gestart die de werking van cannabinoïden en hun mogelijke rol in de behandeling van verschillende aandoeningen onderzoeken. De meest bestudeerde cannabinoïden zijn delta-9-tetrahydrocannabinol

(THC) en cannabidiol (CBD), beide afkomstig van de cannabisplant. Ze hebben verschillende therapeutische effecten, waaronder antispastische, analgetische, anti-emetische, neuroprotectieve en anti-inflammatoire effecten (1-4).

Wereldwijd lijden meer dan 2,5 miljoen mensen aan multipel sclerose (MS); het is de meest voorkomende oorzaak van verworven invaliditeit bij jonge mensen (3, 5, 6).

MS is een auto-immune inflammatoire neurodegeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS) die wordt gekenmerkt door focale gedemyeliniseerde plaques. De ziekte leidt tot een disfunctie van de hersenen en van het ruggenmerg (7, 8). Het ontstaansmechanisme van de ziekte is onduidelijk. De etiologie is waarschijnlijk multifactorieel, waarbij het immuunsysteem de belangrijkste rol speelt (9). MS doet zich meestal voor tussen de leeftijd van 20 en 45 jaar. Het komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen (verhouding man:vrouw = 1:3) (11). De prevalentie is ongeveer 1:1.000 in de blanke populatie (5, 7, 10).

¹ Studente geneeskunde en farmacie, Vrije Universiteit Brussel.

² Studente geneeskunde en gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen.

³ Biomedisch onderzoeksinstituut, Universiteit Hasselt.

⁴ Revalidatie en MS centrum, Overpelt.

⁵ Faculteit geneeskunde en levenswetenschappen, Universiteit Hasselt.

⁶ Correspondentieadres: prof. dr. B. Van Wijmeersch, Universiteit Hasselt, Campus Diepenbeek, Agoralaan Gebouw C, 3590 Diepenbeek; e-mail: bart.vanwijmeersch@uhasselt.be

Dit artikel gaat eerst dieper in op de MS-gerelateerde spasticiteit en pijn en de actuele symptomatische behandelingsmogelijkheden ervan en bespreekt daarna, op basis van een gericht literatuuroverzicht, de rol van de THC- en CBD-bevattende oromucosale spray in de behandeling van pijn en spasticiteit bij MS-patiënten.

Pijn en spasticiteit bij MS

MS-patiënten ervaren in wisselende mate visuele en sensorielle stoornissen, spierzwakte en spierspasticiteit, wat gepaard gaat met bewegingsmoeilijkheden, pijn, blaas- en darmdisfuncties, cognitieve stoornissen, slaapstoornissen, vermoeidheid en depressie (11-13). Dit literatuuroverzicht spitst zich vooral toe op de pijn en de spasticiteit.

Spasticiteit wordt gedefinieerd als „*een ontregelde sensomotorische controle van de spieren als gevolg van een laesie van de bovenste motorneuronen, die zich aandient als een intermitterende of aanhoudende onvrijwillige activatie van de spieren*” (14). Spasticiteit komt voor bij tot 80% van de MS patiënten en zorgt voor een beperking van de mobiliteit, wat een grote impact heeft op de levenskwaliteit (13, 15).

Spasticiteit kan worden gekwantificeerd door middel van de Ashworth-schaal (tabel 1). Dit is een schaal waarbij de behandelende arts de passieve

tonus van de spier subjectief beoordeelt, van graad 0 (geen toename in spiertonus) tot graad 4 (lidmaat is stijf in flexie of extensie) (3, 16).

Pijn is eveneens een zeer frequent symptoom van MS en belast tot 86% van de patiënten (17-19). In de context van MS kan de pijn worden ingedeeld in twee klassen: de nociceptieve en de neuropathische pijn. De nociceptieve pijn is een fysiologische respons waarbij de nociceptoren in het bot, de spieren of in de andere weefsels geactiveerd worden en het lichaam waarschuwen tegen dreigende schade (19). De neuropathische pijn is een direct gevolg van een laesie aan het somatosensorische systeem en geeft geen fysiologisch voordeel. Deze neuropathische pijn is secundair aan de demyelinisatie, de neuro-inflammatie of de axonale schade in het CZS (20). Centrale neuropathische pijn is bij MS de meest voorkomende vorm van pijn. Deze pijn wordt omschreven als een continue, spontane, brandende sensatie die vaker in de onderste ledematen wordt gevoeld (21-23). De nociceptieve pijn komt bij MS-patiënten minder voor dan de neuropathische pijn (19).

De differentiaaldiagnose wordt vaak bemoeilijkt door het gezamenlijke optreden van de verschillende pijntypen en door het fenomeen van de spasticiteit-gerelateerde pijn. In de meeste artikels wordt dan ook afwisselend gesproken van pijn in het algemeen of van neuropathische pijn, waarbij er geen duidelijk onderscheid wordt gemaakt tussen de twee begrippen.

Pijn kan worden gemeten met behulp van de visuele analoge schaal (VAS). De VAS is een afgebeelde liniaal van 10 cm lang waarop men een zelfrapportering van de pijn kan doen. Het ene uiteinde staat voor de afwezigheid van pijn en het andere voor de ergst denkbare pijn. De scores van een patiënt op de VAS zijn het meest aangewezen wanneer men ze wil vergelijken over een bepaalde tijdspanne. Zo kan de VAS worden gebruikt voor en na de behandeling met een bepaalde therapie of medicatie (24). De numerieke schaal (NRS) is gelijkwaardig aan de VAS en wordt in dezelfde context gebruikt.

Huidige behandeling van pijn en spasticiteit

Er bestaat tot nu toe geen curatieve behandeling voor MS (6). MS-patiënten hebben in afwisselende mate klachten van spasticiteit, pijn, disfunctionele blaas, darmdisfunctie, cognitieve stoornissen, vermoeidheid en depressie (11-13). De symptomatische behandelingen richten zich vooral op deze klachten in de hoop de levenskwaliteit te verbeteren.

TABEL 1

Gemodificeerde Ashworth-schaal voor de gradering van spasticiteit (tabel aangepast op basis van (31)).

Graad	Beschrijving
0	Geen toename van de spiertonus
1	Lichte toename van de spiertonus, waarbij een plotse-linge weerstand wordt gevoeld en vervolgens een ontspanning, of een minimale weerstand aan het einde van het bewegingstraject wanneer het getroffen deel/de getroffen delen in flexie of extensie wordt/worden verplaatst
1+	Lichte toename van de spiertonus, waarbij een plotse-linge weerstand wordt gevoeld, gevolgd door een minimale weerstand gedurende de rest (minder dan de helft) van het bewegingstraject
2	Meer uitgesproken toename van de spiertonus in het grootste deel van het bewegingstraject, maar het aangetaste deel is makkelijk te verplaatsen
3	Aanzienlijke toename van de spiertonus, passieve beweging is moeilijk
4	Getroffen deel/delen is/zijn stijf in flexie of extensie

De behandelingsmogelijkheden van een disfunctionele blaas (problemen met de blaasvulling, de blaaslediging of een combinatie van beide) zijn breed en niet anders dan bij niet MS-patiënten. Ze omvatten zowel farmacologische als niet-farmacologische opties zoals onder andere anticholinerge medicatie, botulinetoxine-injecties in de overactieve detrusorspier en sacrale neurostimulatie in geval van klachten van urge-incontinentie en pollakisurie. Bij onvermogen om de blaas te ledigen, kunnen farmaci met een alfa-antagonistische werking (zoals tamsulosine) en intermitterende sondering de klachten verlichten (25).

Een darmdisfunctie kan zich uiten in moeilijkheden bij de opslag en de eliminatie van de stoelgang. Hiervoor bestaan verschillende behandelingsmogelijkheden, maar deze vielen buiten het bestek van dit literatuuronderzoek.

Wat de cognitieve disfunctie en cognitieve achteruitgang bij MS-patiënten betreft, zijn er beperkte evidence-based gegevens over al dan niet doeltreffende symptomatische behandelingen. Desondanks bestaat er wetenschappelijk bewijs dat bijna alle „disease modifying”-farmaca, zoals interferon- β -1a, interferon- β -1b, teriflunomide, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab en ocrelizumab, de progressie van cognitieve achteruitgang kunnen vertragen (26).

Het is gebleken dat neuropsychologische revalidatietechnieken geen statistisch significante verbetering brengen in de behandeling van aandachtstoornissen, stoornissen in het langetermijn- en kortetermijngeheugen, depressie, vermoeidheid en levenskwaliteit van de patiënten met MS in het algemeen.

Cognitieve training gaf daarentegen wel goede resultaten en verbeterde de cognitieve prestaties, vooral van het werkgeheugen (27).

De behandeling van depressie hangt af van het soort depressie. Men moet hierbij rekening houden met het bijwerkingsprofiel van de afzonderlijke klassen antidepressiva in relatie tot de aanwezige comorbiditeiten die specifiek zijn aan MS.

Vermoeidheid is een ander veelvoorkomend fenomeen bij MS. Het kan worden omschreven als een gevoel van uitputting die losstaat van de hoeveelheid verrichte fysieke of mentale activiteiten.

Uit de review van Asano M. et al. bleken onder andere gematigde fysieke oefeningen zoals waterymnastiek, weerstandstrainingen alsook actieve koeling door middel van koelvesten en airconditioning doeltreffend om de vermoeidheid te verminderen. Bij het falen van de voorgaande opties, kunnen enkele farmacologische agentia worden gebruikt om de klachten te

verlichten, zoals medicatie die de ontwaking bevordert, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), amfetaminederivaten en amantadine (28).

De huidige farmacologische behandelingen van spasticiteit bestaan uit verschillende combinaties van volgende geneesmiddelen: baclofen, tizanidine, gabapentine, benzodiazepine en botulinetoxine (3, 14). Het effect van deze geneesmiddelen is sterk individueel afhankelijk. Botulinetoxine-injecties in de spastische spieren en de intrathecale baclofenpomp zijn voorbehouden voor de ernstige therapieresistente spasticiteitsklachten. De baclofenpomp is invasief, duur en geeft risico's op complicaties zoals liquorlekkage, intrathecale bloeding en infecties. De botulinetoxine-injecties zijn vooral nuttig bij focale spasticiteit en moeten na een paar maanden worden herhaald. Er is dus nood aan meer efficiënte en minder invasieve therapieën (13, 14, 29).

De niet-farmacologische behandelingen voor spasticiteit omvatten fysiotherapie, gestructureerde oefenprogramma's voor de verbetering van de conditie en de mobiliteit, transcraniale magnetische stimulatie, elektromagnetische therapie, transcutane elektrische zenuwstimulatie en vibratietherapie (30, 31).

De nociceptieve pijn wordt medicamenteus behandeld met analgetica zoals niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of opioïden. De neuropathische pijn kan worden behandeld met anti-epileptica en tricyclische antidepressiva (32). Enkele niet-farmacologische behandelingen van MS-gerelateerde pijn zijn kinesitherapie, massages en ontspanningsoefeningen (30).

Nabiximol (merknaam: Sativex[®]) is een cannabinoïdenpreparaat dat de natuurlijke cannabisextracten THC en CBD bevat in een verhouding van ongeveer 1:1. Het middel wordt toegediend als een oromucosale spray, is goedgekeurd voor de behandeling van spasticiteit bij MS en zou mogelijk werkzaam zijn in de behandeling van MS-gerelateerde pijn (3).

Farmacologie van nabiximol in de behandeling van pijn en spasticiteit

Sinds enkele jaren bestaat er bovenop de conventionele therapie een aanvullende behandeling met cannabinoïden afkomstig van de cannabisplant *Sativa L.* Cannabinoïden zijn de actieve agentia die inwerken op de receptoren van het ECS. De twee meest werkzame cannabinoïden zijn THC en CBD (3, 33).

Nabiximol is een oromucosale spray die 2,7 mg THC en 2,5 mg CBD per verstuiwing bevat (34). THC

en CBD zijn agonisten van de cannabinoïde receptoren type 1 (CB1) en type 2 (CB2) in het ECS. THC is een partiële agonist die psychotrope en anxiogene effecten veroorzaakt, terwijl CBD deze effecten antagoniseert (23, 33, 35).

De CB1-receptor wordt vooral gevonden in het CZS. Vermoedelijk speelt deze receptor een rol in de behandeling van spasticiteit door de glutamaatwerking (excitatoire neurotransmitter) te verminderen en de werking van gamma-aminoboterzuur (GABA) (inhibitoire neurotransmitter) te versterken (33, 36). CB2-receptoren bevinden zich vooral in het immuunsysteem. Wanneer deze receptoren geactiveerd worden, beïnvloeden ze de vrijzetting van cytokinen door de immuuncellen. De activatie van CB2-receptoren geeft waarschijnlijk ook een modulatie van de chronische pijn (37). Het precieze werkingsmechanisme van de CB1- en CB2-receptoren alsook hun interactie is zeer complex en worden in dit artikel niet besproken.

Cannabinoïden hebben verschillende therapeutische effecten waaronder een antispastische, een analgetische, een anti-emetische, een neuroprotectieve en een anti-inflammatoire werking (38). Uit verschillende klinische studies is gebleken dat nabiximol doeltreffend is tegen spasticiteit (35, 39, 40).

De dosering van nabiximol is patiëntafhankelijk. Het duurt ongeveer twee weken om de juiste dosis te vinden. Gedurende de titratieperiode bouwt de patiënt de hoeveelheid op totdat de optimale dosis bereikt wordt. Er wordt verwacht dat de patiënt een dagboek bijhoudt waarin hij elke dag het aantal dosissen en de effecten en bijwerkingen neerschrijft. Zo kan de MS-gespecialiseerde neuroloog na vier weken behandeling zien bij welke dosissen er een optimale respons wordt bereikt en of de patiënt neveneffecten ervaart, zoals een slechte smaak, een droge mond, duizeligheid, misselijkheid en vermoeidheid (41). Ook zijn er enkele ernstige neveneffecten zoals hallucinaties en paranoia, maar deze zijn eerder uitzonderlijk (3, 34, 42, 43). Na de titratieperiode volgt de onderhoudsperiode waarin de optimale dosis behouden moet worden. De bijsluiter vermeldt een maximale dosis van twaalf verstuivingen per dag, maar dit is niet bindend (34, 44).

Gerichte zoektocht naar de effecten van nabiximol op MS-gerelateerde pijn

Een gerichte literatuurzoektocht werd uitgevoerd in *Pubmed* en *Cochrane Library*. Er werd gezocht met volgende zoekterm: (((((„Multiple Sclerosis”[Mesh]) OR

multiple sclerosis) OR MS)) AND (((„Cannabinoids”[Mesh]) OR cannabinoids)) OR (((„nabiximols” [Supplementary Concept]) OR nabiximol*) OR sativex))) AND (((„Neuralgia”[Mesh]) OR „neuropathic pain”)) OR ((„Nociceptive Pain”[Mesh]) OR „Nociceptive Pain”))

In *Pubmed* werden in totaal 100 artikels gevonden en in *Cochrane Library* 29, alle gepubliceerd tussen mei 2001 tot en met april 2019. Het abstract en de volledige tekst van de beschikbare artikels werden door twee auteurs (CC, EK) beoordeeld op relevantie met betrekking tot MS-gerelateerde pijn, op methodologische kwaliteit en studiedesign en op eventuele belangenconflicten. De auteurs selecteerden de klinische studies die de invloed van THC: CBD in een verhouding van 1:1 bestudeerden op de pijn (en eventueel ook op de spasticiteit) bij MS. Studies die alleen focusten op de spasticiteit of studies met THC: CBD in een andere verhouding dan die van de oromucosale spray nabiximol of die bestudeerd werden bij andere ziekten dan MS, werden geëxcludeerd. Meta-analysen en systematische reviews, alsook hun referentielijsten, werden grondig onderzocht op toe te voegen relevante studies die de werking van nabiximol beschrijven als behandeling van chronische neuropathische, nociceptieve, gemengde of spasticiteit-gerelateerde pijn bij MS. Studies gepubliceerd in andere talen dan het Engels, het Frans of het Nederlands werden uitgesloten. Uiteindelijk werden negen klinische studies in aanmerking genomen waarin nabiximol werd toegediend voor de behandeling van MS-gerelateerde pijn (tabel 2).

Effecten van nabiximol

Nabiximol biedt een nieuwe mogelijkheid in de behandeling van matige tot ernstige spasticiteit bij MS-patiënten die niet adequaat reageerden op andere antispastische geneesmiddelen. Nabiximol kan alleen worden voorgeschreven als alle andere actuele therapeutische mogelijkheden uitgeput zijn en/of de patiënt deze niet kan verdragen (34, 45). Enkel een neuroloog gespecialiseerd in MS mag het geneesmiddel voorschrijven. Na een proefperiode van drie maanden waarbij de patiënt maandelijks wordt gevolgd, moet de spasticiteit minstens met 30% zijn verbeterd om de behandeling te mogen verderzetten (34, 46).

In tegenstelling tot de spasticiteit, is de pijn bij MS tot op heden in België niet goedgekeurd als indicatie voor het gebruik van nabiximol. Het gebruik van cannabinoïden voor deze specifieke indicatie werd in verschillende studies onder de loep genomen (47).

TABEL 2
Overzicht van de effecten van de THC:CBD (verhouding 1:1) oromucosale spray op MS-gerelateerde pijn.

Artikel	Studiedesign	Aantal patiënten	Duur van de behandeling	Type pijn	Gebruikte meetinstrument en graad van verbetering	Resultaten
Turri et al., 2018 (53)	Observationele studie	19	4 weken	Neuropathische, nociceptieve en gemengde pijn bij MS	NRS Daling van gemiddelde 6,61 naar 3,55 na behandeling met nabiximol ($p < 0,0001$)	Nabiximol is werkzaam tegen pijn bij MS
Vermersch, Trojano, 2016 (39)	Multicentra, observationele, prospectieve, niet-interventieve studie	433	3 maanden	Neuropathische pijn bij MS	NRS Daling van gemiddelde 5,0 naar 3,9 na 3 maanden behandeling met nabiximol ($p < 0,0001$)	Nabiximol is doeltreffend in het verbeteren van MS-gerelateerde neuropathische pijn
Ferrè et al., 2015 (48)	Observationele studie	144	48 weken	Neuropathische of spasticiteit gerelateerde pijn bij MS	NRS daling van gemiddelde 4,2 naar 3,3 na 4 weken behandeling ($p < 0,001$); verdere daling tot 2,9 na 14 weken ($p = 0,004$) en eindigen met 3,1 na 48 weken behandeling ($p = 0,002$)	Significante vermindering van pijn na 4, 14 en 48 weken behandeling
Langford et al., 2013 (54)	RCT	Fase A: 339 Fase B: 58	Fase A: 14 weken Fase B: 18 weken	Centrale neuropathische pijn bij MS	NRS A: Daling van gemiddelde 6,55 naar 4,54 na nabiximol vergeleken met 6,61 naar 4,73 na placebo ($p = 0,47$) B: Behandelingsverschil in gemiddelde pijn (NRS-score) aan het einde van de behandeling is -0,79 ten voordele van nabiximol ($p = 0,028$)	Tegenstrijdige resultaten in de twee fasen van de studie
Conte et al., 2009 (55)	RCT, crossover-studie	18	8 weken	Chronische neuropathische pijn	VAS Gemiddelde na nabiximol 7,4 vergeleken met 7,8 na placebo ($p = 0,056$)	Geen significante vermindering Wel: bewijs dat cannabinoïden het nociceptieve systeem bij MS-patiënten kunnen moduleren en zo de pijnperceptie verzachten
Rog et al., 2007 (50)	Openlabelstudie, extensie van studie Rog et al. 2005	63	2 jaar	Centrale neuropathische pijn bij MS	NRS Gemiddelde score na einde volledige openlabelstudie: 2,9	Significante daling van de pijnscores
Rog et al., 2005 (49)	Parallel RCT	66	4 weken	Centrale neuropathische pijn bij MS	NRS Daling van gemiddelde score van 6,58 naar 3,85 ($p = 0,005$)	Nabiximol is werkzaam tegen pijn bij MS-patiënten

Artikel	Studiedesign	Aantal patiënten	Duur van de behandeling	Type pijn	Gebruikte meetinstrument en graad van verbetering	Resultaten
Notcutt et al., 2004 (56)	„N = 1-trial”, RCT	34, van wie 16 met MS	12 weken	Chronische pijn, meestal nociceptieve type	VAS Gemiddelde na behandeling met nabiximol is 4,4, $p < 0,001$ vergeleken met 5,9 voor placebo	Significante vermindering van pijn
Wade et al., 2004 (1)	Parallel RCT	160	6 weken	Chronische pijn, niet gespecificeerd	VAS Daling van de score van meest uitgesproken symptoom van 74,36 naar 48,89 ($p = 0,124$) ! meest uitgesproken symp- toom = spasticiteit OF spasme OF blaasproblemen OF tremor OF pijn ! VAS voor meest lastige symptoom allemaal samen genomen en niet apart per symptoom onderzocht	Geen significant effect ! VAS spasticiteit is significant lager voor nabiximol versus placebo ($p = 0,001$)

MS: multipel sclerose; N = 1-trial: gerandomiseerde experiment bij één enkele patiënt, NRS: numerieke schaal; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: visuele analoge schaal; !: opmerking.

De resultaten van de klinische studies met nabiximol bij MS-patiënten worden weergegeven in tabel 2. Globaal genomen kan men stellen dat nabiximol een doeltreffende, veilige en goed te verdragen therapeutische optie kan zijn voor MS-gerelateerde pijn en dat met het medicinale gebruik van de THC- en CBD-bevattende oromucosale spray positieve kortetermijnresultaten bekomen kunnen worden (39, 48-50). De grootste pijnvermindering treedt immers al snel op (vier weken) na het starten van de behandeling. Aangezien de meeste studies plaatsvonden over een korte periode, variërend van vier tot achttien weken, zijn de langetermijneffecten van nabiximol niet bekend. Men is bijgevolg bezorgd over de mogelijke bijwerkingen op lange termijn, die vooral psychiatrisch van aard zouden zijn en die bij zwangere vrouwen een effect kunnen hebben op de ontwikkeling van de foetus (41).

Verder kan worden opgemerkt dat het effect van nabiximol op de pijn op basis van de huidige studies niet volledig geïsoleerd kan worden van de covariabele „spasticiteit”. De reden hiervoor is dat de meeste MS-patiënten tegelijkertijd last hebben van pijn en spasticiteit. Het is dus niet duidelijk of nabiximol werkzaam is tegen de geïsoleerde neuropathische pijn of dat het effect op de pijn deels bekomen wordt door de simultane vermindering van de spasticiteit. Verdere studies zijn noodzakelijk om dit verder te onderzoeken.

Belgische wetgeving

Cannabis, cannabisextracten, tincturae en resinae zijn illegaal in ons land. Ze vallen immers onder de wet van 24 februari 1921 betreffende: „het verhandelen van giftstoffen, slaapmiddelen en verdovende middelen, psychotrope stoffen, ontsmettingsstoffen en antiseptica en van de stoffen die kunnen gebruikt worden voor de illegale vervaardiging van verdovende middelen en psychotrope stoffen” (http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=1921022401&table_name=wet).

Wat de medicinale cannabis betreft, werd op 19 juli 2001 een koninklijk besluit gepubliceerd met de voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen die één of meer cannabinoïden bevatten. Deze geneesmiddelen mogen alleen worden afgeleverd als ze werden voorgeschreven 1) om klinische proeven uit te voeren voor misselijkheid en malaise bij chemotherapie, glaucoom, spasticiteit (MS), het aids-wastingsyndroom of chronische pijnklachten, en dit na het falen van andere pijnbehandelingen en 2) door een arts verbonden aan of die officieel samenwerkt met een universi-

tair ziekenhuis of een erkende pijnkliniek of een ziekenhuis dat beschikt over één of meer diensten voor de behandeling van de hierboven gemelde indicaties (51).

Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) gaf op 21 augustus 2012 een vergunning voor het gebruik van Sativex® in België (52). Sativex® werd vergund voor een beperkte therapeutische indicatie: „Sativex® is aangewezen als behandeling voor de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multipel sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteit-gerelateerde symptomen” (52).

Sedert 1 januari 2016 is Sativex® terugbetaald. Sinds 1 maart 2016 is Sativex® beschikbaar in de ziekenhuisapotheken. De prijs voor drie flacons van 10 ml bedraagt € 466 (46).

Besluit

Multipel sclerose (MS) is een auto-immune inflammatoire neurodegeneratieve ziekte waarvoor de behandeling, zowel symptomatisch als ingrijpend op het ziekteproces, nog steeds beperkt is.

Cannabinoïden bieden een nieuwe invalshoek in de behandeling van spasticiteit bij MS-patiënten. Op dit moment is nabiximol in België alleen toegelaten en terugbetaald voor de behandeling van de spasticiteit bij MS. Er zijn verschillende klinische studies die aantonen dat nabiximol werkzaam zou zijn tegen MS-gerelateerde pijn. Het is op basis van dit literatuuronderzoek niet mogelijk om een eenduidig oordeel te vellen voor of tegen het gebruik van nabiximol in deze context. Nochtans tonen zes van de negen geïnccludeerde studies aan dat nabiximol resulteert in een significante vermindering van de pijn. Men kan dus voorzichtig stellen dat nabiximol werkzaam is in de behandeling van pijn bij MS-patiënten. Hoogkwalitatieve, grootschalige RCT's met bijzondere aandacht voor de werkzaamheid en de langetermijneffecten van nabiximol in de behandeling van pijn bij MS-patiënten zijn noodzakelijk om dit te bevestigen.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract**Treatment of spasticity and pain with nabiximol in patients with multiple sclerosis: a scoping review**

Pain and spasticity are two very common symptoms of multiple sclerosis (MS). They significantly reduce the quality of life in these patients. The prevalence of spasticity reaches up to 80% in MS patients and that of pain to 86%.

The classic anti-spastic and analgesic therapies are not always effective in all MS patients. This urged the search for alternative therapies, including therapies with exogenous cannabinoids.

Several clinical studies have proven the efficacy of the cannabinoids containing oromucosal spray nabiximol (Sativex®) in the treatment of moderate to severe spasticity. The drug is now reimbursed in several countries for this indication.

Although there is evidence that nabiximol could be effective against chronic MS-related pain, the results of most studies on this subject are inconclusive.

Literatuur

- WADE DT, MAKELA P, ROBSON P, HOUSE H, BATEMAN C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; *10*: 434-441.
- ANDRE CM, HAUSMAN JF, GUERRIERO G. Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci* 2016; *7*: 19.
- RICE J, CAMERON M. Cannabinoids for treatment of MS symptoms: state of the evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; *18*: 50.
- TANASESCU R, ROG D, CONSTANTINESCU CS. A drug discovery case history of 'delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol'. *Expert Opin Drug Discov* 2011; *6*: 437-452.
- MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. Prevalentie/incidentie MS 2013 (<https://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>).
- MONTALBAN X, GOLD R, THOMPSON AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; *25*: 215-237.
- PELLETIER D, HAFLER D. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; *366*: 339-347.
- IANNITTI T, KERR BJ, TAYLOR BK. Mechanisms and pharmacology of neuropathic pain in multiple sclerosis. *Curr Top Beha Neurosci* 2014; *20*: 75-97.
- LOMA I, HEYMAN R. Multiple sclerosis: pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacol* 2011; *9*: 409-416.
- LERAY E, MOREAU T, FROMONT A, EDAN G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurol (Paris)* 2016; *172*: 3-13.
- LUBLIN FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 2014; *72 (Suppl 1)*: 1-5.
- FLACHENECKER PP. Evolution of multiple sclerosis spasticity-associated symptoms: latest data. *Neurodegener Dis Manag* 2016; *6*: 9-12.
- POZILLI C. Overview of MS spasticity. *Eur Neurol* 2014; *71 (Suppl 1)*: 1-3.
- GIACOPPO S, BRAMANTI P, MAZZON E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Mult Scler Relat Disord* 2017; *17*: 22-31.
- MECA-LALLANA JE, HERNÁNDEZ-CLARES R, CARREÓN-GUARNIZO E. Spasticity in multiple sclerosis and role of glatiramer acetate treatment. *Brain Behav* 2015; *5*: e00367.
- NIELSEN S, GERMANOS R, WEIER M, et al. The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: a systematic review of reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; *18*: 8.
- CADTH Rapid Response Reports. Cannabinoid buccal spray for chronic non-cancer or neuropathic pain: a review of clinical effectiveness, safety, and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2016.
- GRAU-LÓPEZ L, SIERRA S, MARTÍNEZ-CÁCERES E, RAMO-TELLO C. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurología (2011)*; *26*: 208-213.
- BROLA W, MITOSEK-SZEWCZYK K, OPARA J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2014; *48*: 272-279.
- SOLARO C, TRABUCCO E, MESSMER UCCELLI M. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; *13*: 320.
- SOLARO C, UCCELLI MM. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2010; *70*: 1245-1254.
- KHAN N, SMITH MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology* 2014; *22*: 1-22.
- RUSSO M, NARO A, LEO A, et al. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: a clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. *Pain Med* 2016; *17*: 1145-1154.
- VAS - Visueel analoge schaal 2017 (<http://www.ergonomiesite.be/arbeid/vas.htm>).
- GOESSAERT AS, EVERAERT KC. Onabotulinum toxin A for the treatment of neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord injury or multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; *12*: 763-775.
- PATTI F. Treatment of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; *21*: 1679-1699.
- ROSTI-OTAJARVI EM, HAMALAINEN PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009131.
- ASANO M, FINLAYSON ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int* 2014; *2014*: 798285.
- BEARD S, HUNN A, WIGHT J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2003; *7*: 1-124.
- MS-LIGA VLAANDEREN. Leven met MS – recent gediagnosticeerden – deel 4: klachten en klachtenbehandeling 2018 (<http://www.ms-vlaanderen.be/leven-met-ms/recent-gediagnosticeerden/deel-4-klachten-en-behandelingsmogelijkheden>).

31. OLEK MJ, NARAYAN RN, FROHMAN EM, et al. Symptom management of multiple sclerosis in adults. UpToDate (Wolters Kluwer), 2019 (<https://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults>).
32. BEISKE GAG, HOLMØY T, BEISKE AG, JOHANNESSEN SI, JOHANNESSEN LANDMARK C. Antiepileptic and antidepressive polypharmacy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2015; *2015*: 317859.
33. SYED YY, MCKEAGE K, SCOTT LJ. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs* 2014; *74*: 563-578.
34. Bijsluiter Sativex® spray voor oromucosaal gebruik.
35. PATTI F, MESSINA S, SOLARO C, et al. Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; *87*: 944-951.
36. DOLATI S, BABALOO Z, JADIDI-NIARAGH F, AYROMLOU H, SADREDDINI S, YOUSEFI M. Multiple sclerosis: therapeutic applications of advancing drug delivery systems. *Biomed Pharmacother* 2017; *86*: 343-353.
37. WHITESIDE GT. The role of the cannabinoid CB2 receptor in pain transmission and therapeutic potential of small molecule CB2 receptor agonists. *Curr Med Chem* 2007; *14*: 917-936.
38. Information for health care professionals: cannabis (marijuana, marijuana) and the cannabinoids. Ottawa: Health Canada, 2013.
39. VERMERSCH P, TROJANO M. Tetrahydrocannabinol: cannabidiol oromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice. *Eur Neurol* 2016; *76*: 216-226.
40. MARKOVA J, ESSNER U, AKMAZ B, et al. Sativex(R) as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci* 2019; *129*: 119-128.
41. SMITH PF. Symptomatic treatment of multiple sclerosis using cannabinoids: recent advances. *Expert Rev Neurother* 2007; *7*: 1157-1163.
42. SCULLY C. Cannabis; adverse effects from an oromucosal spray. *Br Dent J* 2007; *203*: E12; discussion 336-337.
43. WADE DT, MAKELA PM, HOUSE H, BATEMAN C, ROBSON P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; *12*: 639-645.
44. BAYER. Dosing and titration. 2016 (<http://sativex.co.uk/doctors/dosing-and-titration/>).
45. FAGG. Frequent gestelde vragen betreffende cannabis, afgeleide producten en het geneesmiddel Sativex®. 2016 (https://www.fagg.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/speciaal_gereguleerde_stoffen/verdovende_middelen/faq_cannabis).
46. RIZIV. De terugbetalingsvoorwaarden van het geneesmiddel Sativex. 2016 (<http://www.riziv.fgov.be/nl/nieuws/Paginas/terugbetaling-geneesmiddel-savitex.aspx#.WSLNNPkT4dV>).
47. ISKEDJIAN M, BEREZA B, GORDON A, PIWKO C, EINARSON TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007; *23*: 17-24.
48. FERRE L, NUARA A, PAVAN G, et al. Efficacy and safety of nabiximols (Sativex®) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study. *Neurol Sci* 2016; *37*: 235-242.
49. ROG DJ, NURMIKKO TJ, FRIEDE T, YOUNG CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; *65*: 812-819.
50. ROG DJ, NURMIKKO TJ, YOUNG CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007; *29*: 2068-2079.
51. Koninklijk besluit tot bepaling van de voorwaarden voor het afleveren van geneesmiddelen die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten. 4 juli 2001 (http://www.ejustice.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2001070436&table_name=wet).
52. KLAV. Sativex: beschikbaarheid voor de Belgische patiënt. 2015 (<https://www.klav.be/klavinfo/nl/sativex-beschikbaarheid-voor-de-belgische-pati-nt>).
53. TURRI M, TEATINI F, DONATO F, et al. Pain modulation after oromucosal cannabinoid spray (SATIVEX®) in patients with multiple sclerosis: a study with quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *Medicines (Basel)* 2018; *5*: pii: E59.
54. LANGFORD RM, MARES J, NOVOTNA A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; *260*: 984-997.
55. CONTE A, BETTOLO CM, ONESTI E, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009; *13*: 472-477.
56. NOTCUTT W, PRICE M, MILLER R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004; *59*: 440-452.