

Aan de Directeur Geneesmiddelen en Medische
technologie, Ministerie van VWS
Mr L.J.S. Wever
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van
2 juni 2003

Uw kenmerk

Datum
2 september 2003

Ons kenmerk
FARM/23067586

Behandeld door
J.C.F. van Luijn

Doorkiesnummer
(020) 79 78 654

Onderwerp
CFH-rapport 03/19: medicinale cannabis

Geachte heer Wever,

In de brief van 2 juni 2003 heeft u de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ gevraagd een antwoord te geven op de vraag of het gebruik van cannabis beschouwd kan worden als een rationele farmacotherapie. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft onlangs de beoordeling afgerond.

De conclusie van de CFH is dat de resultaten van onderzoek tot op heden onvoldoende zijn om van een bewezen en therapeutisch bruikbare werkzaamheid van cannabis te kunnen spreken. Het gebruik van Cannabis flos Bedrocan of Cannabis flos SIMM 18 als farmaceutische grondstof voor een apotheekbereiding kan daarom niet worden gezien als een rationele farmacotherapie. Gebruik is vooralsnog alleen denkbaar in geprotocolleerd onderzoeksverband. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 03/19, dat als bijlage is toegevoegd.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Algemeen Directeur

Prof.Dr. F.W.J. Gribnau
voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Bijlage: 1

Rapport

CFH-rapport 03/19 Beoordelingsrapport medicinale cannabis

Op 2 september 2003 uitgebracht aan minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 79 78 500
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

23067613

Afdeling

Directie Zorg/sector Farmacie

Auteur

J.C.F. van Luijn

Doorkiesnummer

Tel. (020) 79 78 754

CFH-rapporten staan vermeld op onze website www.cvz.nl

Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Algemene informatie
1	2.a. Medicinale cannabis
2	2.b. Nadere toelichting
3	3. Uitgangspunten beoordeling
3	3.a. Criteria rationale farmacotherapie en therapeutische waarde
4	3.b. Toepassingsgebied medicinale cannabis
4	3.c. Klinisch onderzoek cannabis flos
5	3.d. Gebruikte literatuur
6	4. Overwegingen
6	4.a. Werkzaamheid/effectiviteit
6	4.a.1. Lichte spasticiteit in combinatie met pijn (multiple sclerose)
8	4.a.2. Misselijkheid en braken na chemotherapie
9	4.a.3. Chronische (neurogene) pijn
10	4.a.4. Syndroom van Gilles de la Tourette
10	4.a.5. Palliatieve behandeling van patiënten met kanker of aids
12	4.b. Bijwerkingen
12	4.b.1. Lichte spasticiteit in combinatie met pijn
12	4.b.2. Misselijkheid en braken na chemotherapie
12	4.b.3. Chronische pijn
13	4.b.4. Syndroom van Gilles de la Tourette
13	4.b.5. Palliatieve behandeling
14	4.b.6. Andere gegevens over bijwerkingen en veiligheid
15	4.c. Toepasbaarheid
15	4.d. Kosten
16	5. Conclusie
17	6. CFH-advies
18	7. Literatuur

Bijlage(n)

1. Inleiding

Vanaf 1 september 2003 is legale verstrekking van cannabis aan patiënten mogelijk via de apotheek, indien het voor medicinale doeleinden wordt voorgeschreven. Het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) levert daarvoor de grondstof Cannabis flos aan apotheken.

Om voor vergoeding in aanmerking te komen is opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem niet van toepassing omdat hierin alleen geregistreerde geneesmiddelen worden opgenomen. Cannabis flos is geen geregistreerd geneesmiddel maar een farmaceutische grondstof voor apotheekbereidingen. Apotheekbereidingen behoeven niet te worden geregistreerd als geneesmiddel. Om toch voor vergoeding in aanmerking te komen moet beoordeeld worden of het gebruik van Cannabis flos als een *rationele farmacotherapie* kan worden beschouwd. Op 2 juni 2003 heeft het ministerie van VWS aan de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ hierover een uitspraak gevraagd. In dit rapport wordt deze vraag beantwoord. Daarnaast wordt een oordeel gegeven over de *therapeutische waarde* van Cannabis flos opdat een advies over de plaats van dit middel binnen de behandeling opgenomen moet worden in de nieuwe uitgave van het Farmacotherapeutisch Kompas.

2. Algemene informatie

2.a. Medicinale cannabis

Grondstof	Cannabis flos SIMM 18; Cannabis flos Bedrocan, De grondstof bevat meerdere stoffen die gerekend worden tot de cannabinoïden, zoals dronabinol en cannabidiol.
Samenstelling	Cannabis flos SIMM 18: ca. 15% dronabinol en ca. 0,7% cannabidiol; verpakking 5 gram Cannabis flos Bedrocan: ca. 18% dronabinol en ca. 0,8% cannabidiol; verpakking 5 gram
Indicaties	Gebruik kan overwogen indien bij patiënten met bestaande behandelprotocollen onvoldoende resultaat wordt bereikt of wanneer hierbij teveel bijwerkingen optreden, in geval van: <ul style="list-style-type: none">• Aandoeningen van lichte spasticiteit in combinatie met pijn (multiple sclerose, ruggenmergschade)• Misselijkheid en braken (bij chemotherapie, radiotherapie en HIV-combinatietherapie)• Chronische pijn (m.n. van neurogene aard)• Syndroom van Gilles de la Tourette• Palliatieve behandeling van kanker en AIDS

**Dosering en
toedieningswijze**

Oraal: 1 kop (0,2 liter) thee 's avonds warm of koud drinken
Inhalatie bij voorkeur via verdamper: 1-2 keer per dag enkel trekjes inhaleren tot het gewenste effect; na eerste inhalatie en tussen inhalatie 5-15 minuten wachten.

2.b. Nadere toelichting

Cannabis simplex

Onder 'cannabis' verstaat men een plantaardig extract van de cannabisplant *Cannabis sativa*, ook wel hennep genoemd. Bij het drogen van de vrouwelijke bloemtoppen (cannabis flos) van de cannabisplant wordt marihuana verkregen. Met name dit gedroogde kruid (simplex) is geschikt om als geneesmiddel te gebruiken.

Cannabinoiden

Cannabis bevat meerdere stoffen, de cannabinoiden; in totaal zijn er zo'n 66 verschillende cannabinoiden bekend. Dronabinol (delta-9-tetrahydrocannabinol, THC) is het belangrijkste farmacologische bestanddeel in cannabis, daarna volgt cannabidiol (CBD). Deze stoffen kunnen ook synthetisch worden vervaardigd. Dronabinol is in o.a. in de Verenigde Staten onder de merknaam Marinol® als geneesmiddel geregistreerd.

Eigenschappen

Cannabinoiden stimuleren de cannabinoïde-receptoren. De CB₁-receptor komt vooral voor in het centrale zenuwstelsel en speelt bij stimulatie een rol bij pijnmodulatie, het geheugen en de motoriek. De CB₂-receptor komt met name voor in het immuunsysteem en het gastro-intestinale systeem. Bij multiple sclerose zou stimulering van de CB₁-receptor een spierrelaxerende werking hebben in combinatie met pijnbestrijding. CB₁-receptoren zouden verder vooral aanwezig zijn in hersendelen waarin bewegingscoördinatie plaatsvindt van vooral onwillekeurige bewegingen. Stimulatie van de CB₁-receptor zou voorts een pijnmodulerend effect hebben. Stimulatie van de CB₁-receptor zou ook een centraal anti-emetisch effect hebben.

In cannabis zijn de cannabinoiden voornamelijk aanwezig als farmacologisch inactieve zuren. Door verhitting vindt decarboxylatie plaats tot de vrije moleculen. Voor toediening dient daarom altijd een verhittingsstap plaats te vinden. De toediening van cannabis vindt plaats oraal of door inhalatie. In het eerste geval in de vorm van thee en in geval van inhalatie door verneveling. De toediening door roken wordt expliciet afgeraden vanwege het hieraan verbonden risico op carcinogeniteit.

Vanwege de beperkte oplosbaarheid van cannabinoiden is de thee in de praktijk vrijwel constant van gehalte, indien een verzadigde oplossing kan ontstaan. Dit is onafhankelijk van de sterkte van de gebruikte cannabis. De resorptie van de

cannabinoiden uit de thee is gering en wisselend. De verdamer is de meest betrouwbare en nauwkeurige doseerbare toediening, waarbij de variëteit van de cannabis bepalend is. Bij inhalatie van cannabis worden de cannabinoiden binnen enkele minuten geabsorbeerd vanuit de longen in het bloed en naar de hersenen getransporteerd. De maximale cannabinoïdeconcentratie in de hersenen wordt na 15-30 minuten bereikt, wat samenvalt met de piek van de psychologische en fysiologische effecten. THC blijft langer in de hersenen aanwezig dan in het bloed. De meeste effecten verzwakken na 3-4 uur. Bij het inhaleren van cannabis dient rekening te worden gehouden met de sterkte van de cannabis. Bij het overgaan op een andere variëteit moet men voorzichtig doseren, vooral indien men eerder cannabis met een lager gehalte dronabinol heeft gebruikt. De orale toediening resulteert in een langzame absorptie in het bloed. De psychoactieve werking wordt hierdoor 30-90 minuten vertraagd en een maximum wordt na 2-3 uur bereikt. De effecten houden 4-8 uur aan.

***Geen voorkeur
grondstof***

Er is geen onderbouwde voorkeur aan te geven voor een bepaalde variant (Bedrocan of SIMM 18) bij een specifieke aandoening of op een specifieke toedieningswijze. In het algemeen geldt dat de benodigde hoeveelheid cannabis per dag individueel wordt bepaald. De startdosering dient laag te zijn en kan op geleide van de klachten langzaam worden verhoogd.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Criteria rationale farmacotherapie en therapeutische waarde

Rationele farmacotherapie is de behandeling van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur. Daarbij geldt tevens dat het geneesmiddel het meest economisch is voor de verzekering en voor de patiënt.

Belangrijkste basis criterium voor de beoordeling van de rationaliteit is de werkzaamheid. De beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een geneesmiddel bij een bepaalde aandoening vindt plaats tijdens de registratieprocedure. Voor het vaststellen van de werkzaamheid is placebo-gecontroleerd onderzoek noodzakelijk. Dit geldt ook voor een niet-geregistreerd geneesmiddel, zoals een apotheekbereiding met cannabis.

Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van een geneesmiddel bij de behandeling wordt het vergeleken met het standaardmiddel bij deze behandeling, de vergelijkende

behandeling. De criteria waarop de vergelijking plaatsvindt zijn werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid, gebruikersgemak en eventueel de kwaliteit van leven indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan. Voor het vaststellen van de therapeutische waarde is onderzoek nodig waarin de beide middelen rechtstreeks met elkaar worden vergeleken. Indien niet beschikbaar dan vindt een indirecte vergelijking plaats.

3.b. Toepassingsgebied medicinale cannabis

Er zijn in de literatuur vele aandoeningen beschreven waarbij het toedienen van cannabis een effect zou hebben. Het gaat daarbij zowel om gerandomiseerd klinisch onderzoek als om casusbeschrijvingen. Het Bureau voor Medicinale Cannabis is van mening dat het gebruik van cannabis slechts is geïndiceerd wanneer met bestaande behandelprotocollen onvoldoende resultaat wordt bereikt of er teveel bijwerkingen optreden. Indicaties waarbij volgens het Bureau een redelijke kans bestaat op een positief resultaat, zijn de symptomatische behandeling van:

- aandoeningen van lichte spasticiteit in combinatie met pijn (o.a. multiple sclerose)
- misselijkheid en braken bij chemotherapie, radiotherapie en HIV-combinatietherapie
- chronische pijn (m.n. van neurogene aard)
- syndroom van Gilles de la Tourette.
- palliatieve behandeling van kanker en aids, waaronder de behandeling van cachexie.

3.c. Klinisch onderzoek cannabis flos

Bij de beoordeling van de werkzaamheid en de therapeutische waarde van cannabis flos doet zich het probleem voor dat er *geen klinisch onderzoek* is met Cannabis flos Bedrocan of SIMM 18 in de aanbevolen toedieningswijze (thee, verdamper). Het ontbreken van een bewijs voor een geneeskrachtige werking wil echter niet zeggen dat een geneeskrachtig effect daarmee is uitgesloten. Om tot een genuanceerd oordeel te komen zijn daarom ook andere onderzoeken met cannabis en de afzonderlijke cannabinoïden in gesynthetiseerde vorm bij de beoordeling betrokken. Hetzelfde geldt voor alle andere toedieningswijzen: oraal (capsules en extracten), intramusculair, inhalatie en roken.

Het meeste onderzoek is verricht met synthetische cannabinoïden, zoals dronabinol, nabilon (sterk verwant met maar niet geheel gelijk aan THC) en cannabidiol, veelal in de vorm van capsules toegediend. De resultaten van dit onderzoek bij synthetische cannabinoïden kunnen echter niet zondermeer worden geëxtrapoleerd naar de cannabis als simplex. Het gedroogde kruid kan niet eenvoudig worden vervangen door één enkele stof of een combinatie van geïsoleerde componenten

Voor alle toedieningsvormen geldt dat de biologische beschikbaarheid van de individuele cannabisbestanddelen, behalve voor THC, onvoldoende is onderzocht. Bovendien is een probleem dat er bij de afzonderlijke indicaties geen "dose-finding"- studies zijn verricht om de optimale dosering te bepalen. Dit betekent dat er veel onduidelijkheid bestaat over de juiste dosering van met name het simplex.

Voor een oordeel over de therapeutische waarde is het belangrijk dat vergelijking plaatsvindt met de standaard- of gebruikelijke therapie bij de vijf besproken indicaties. In hoofdstuk 4.a. zullen deze indien mogelijk worden vermeld. Bedacht dient echter te worden dat het gebruik van medicinale cannabis eigenlijk moet worden beoordeeld bij patiënten die met bestaande behandelprotocollen onvoldoende resultaat of teveel bijwerkingen ondervinden. In dat geval is er geen sprake van een standaardtherapie of gebruikelijke behandeling waarmee medicinale cannabis kan worden vergeleken.

3.d. Gebruikte literatuur

Uitgangspunt voor de beoordeling is het dossier dat het Bureau Medicinale Cannabis heeft samengesteld, aangevuld met een zoekactie in Medline en de Cochrane-bibliotheek. Hierin is voornamelijk onderzoek opgenomen dat betrekking heeft op synthetische cannabinoïden.

Belangrijk in het dossier van BMC is het rapport "Verkenning medicinale cannabis", omdat daarin al ondermeer uitgebreid wordt ingegaan op de resultaten van het klinisch onderzoek met cannabis en de cannabinoïden. De conclusies uit dit rapport bij de verschillende indicaties zijn daarom ook bij de overwegingen van de commissie betrokken.

In dit rapport zullen alleen de onderzoeken worden besproken die gerandomiseerd en bij voorkeur geblindeerd en gecontroleerd zijn (bij voorkeur met placebo of anders met een standaardtherapie). Niet-gecontroleerd onderzoek, case-reports, observationeel onderzoek en dwarsdoorsnede onderzoek met behulp van vragenlijsten worden niet besproken.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

4.a.1. Lichte spasticiteit in combinatie met pijn (multiple sclerose)

De standaardtherapie voor spasticiteit in combinatie met pijn bij MS is niet bevredigend en er is geen goede therapie voor de pijn.

Klinisch onderzoek In een gerandomiseerd dubbelblind en placebo gecontroleerd onderzoek werd de werkzaamheid van het roken van cannabis op de houding en de balans van 10 volwassen patiënten met spastische multiple sclerose (MS) onderzocht en vergeleken met die van 10 vrijwilligers.⁶ Er werden op 3 dagen metingen verricht, waarbij tweemaal een cannabissigaret werd gerookt en eenmaal een placebosigaret. De metingen werden verricht op een platform waarbij de patiënten en vrijwilligers uit balans werden gebracht en de grootte van de balansverstoringen werd vastgesteld. De resultaten toonden dat het roken van een sigaret met 1,5% THC de houding bij de patiënten en de vrijwilligers zowel met open als gesloten ogen verstoortte. Dit effect was significant groter voor de patiënten met MS (vergelijking voor en na het roken). De balansafwijking ging gepaard met een afname van responsnelheid bij patiënten als zij hun ogen gesloten hielden. Het roken van cannabis verslechterde in dit onderzoek dus de houding en de balans van patiënten met spastische MS.

Een ander gerandomiseerd dubbelblind, (dubbel) gekruist en placebo gecontroleerd onderzoek betrof 16 patiënten met progressieve MS (waarvan 10 secundair progressief en 6 primair progressief) en ernstige spasticiteit.⁷ Hierin werd de werkzaamheid van 2 maal daags 2,5 mg THC, een extract van de plant *Cannabis sativa* (gestandaardiseerd op eenzelfde hoeveelheid THC) en placebo, elk gedurende 4 achtereenvolgende weken onderzocht.

De resultaten toonden dat behandeling met één van beide cannabismiddelen na 4 weken geen significant effect had op de mate van spasticiteit, de spiertonus en beperkingen. Op een van de functionele hersenstam systeemcores werd een significante verslechtering waargenomen bij gebruik van THC. Er was geen significant effect van THC op moeheid. Er waren wel significante effecten van THC op de subschaal 'geestelijke gezondheid' van de SF-36 (MOS) en op een subschaal van een variant van een vragenlijst over kwaliteit van leven. De uitkomst voor het cannabis-extract wordt niet gegeven. Daarentegen veroorzaakte zowel THC als het extract een significante verslechtering op de uitkomstmaat 'algemene indruk van de patiënt'.

In een gerandomiseerd dubbelblind en gekruist onderzoek bij 13 patiënten met MS en spasticiteit, is de werkzaamheid van opklimmende doseringen THC (2,5-10 mg) op het verminderen van spasticiteit vergeleken met placebo.⁸ Er werd gedurende 5 dagen THC of placebo gebruikt. Bij doseringen groter dan 7,5 mg gaf THC (subjectief, door de patiënt bepaald) een significant grotere vermindering van spasticiteit dan placebo. De uitkomsten van het semi-kwantitatieve neurologische onderzoek toonden geen verschil.

In een gerandomiseerd dubbelblind gekruist onderzoek is de werkzaamheid van plantenextracten met THC en CBD vergeleken met placebo.⁹ Het plantenextract werd in sprayvorm sublinguaal toegediend. Na 2 weken werd de behandeling gekruist. Er namen 18 patiënten met MS aan het onderzoek deel, 4 patiënten met ruggenmergletsel, 1 met een plexus brachialisletsel en 1 met een beenamputatie na neurofibromatose. De resultaten toonden dat de pijn significant was verminderd met THC/CBD in vergelijking met placebo. Voorts waren bij enkele patiënten de blaascontrole, spierkrampen en spasticiteit verbeterd.

Conclusie

Er is geen gerandomiseerd dubbelblind en (placebo)gecontroleerd onderzoek verricht bij patiënten met MS en lichte spasticiteit en pijn waaruit de werkzaamheid van cannabis (als thee of in een verdamer) blijkt. Integendeel, de resultaten van het enige op die wijze uitgevoerde onderzoek duiden op een negatieve invloed van het roken van cannabis op houding en balans. De resultaten van twee andere gerandomiseerde dubbelblinde en gekruiste onderzoeken laten tegenstrijdige resultaten zien voor de invloed van THC op het verminderen van spasticiteit. In één onderzoek is werkzaamheid op het verminderen van pijn aangetoond. In een ander onderzoek worden geen positieve effecten van THC gerapporteerd

Er bestaan onvoldoende bewijzen dat het roken van cannabis een positief effect heeft op het verminderen van spasticiteit en pijn bij patiënten met MS. Voor de werkzaamheid van synthetische cannabinoïden, zoals THC en CBD, in het verminderen van spasticiteit en pijn bij patiënten met MS bestaan beperkte aanwijzingen.

ZonMw-rapport

In het ZonMw-rapport wordt geconcludeerd dat er vanuit het preklinisch onderzoek voldoende aanwijzingen zijn voor werkzaamheid van cannabis bij spasticiteit door neurologische aandoeningen. Het effect van cannabis is echter onvoldoende klinisch onderzocht geacht voor bevestiging van deze indicatie. Het klinisch onderzoek is vooral met orale cannabinoïden verricht.

4.a.2. Misselijkheid en braken na chemotherapie

In de VS zijn dronabinol en nabilon geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken door chemo- en radiotherapie bij kanker of door combinatietherapie bij hiv-patiënten.

De standaardtherapie voor misselijkheid en braken na chemotherapie bestaat uit de toediening van anti-emetica, zoals metoclopramide en 5HT₃-antagonisten.

Klinisch onderzoek

In 2001 verscheen een systematisch literatuuroverzicht waarin de anti-emetische werkzaamheid van cannabis is onderzocht bij ziekteverschijnselen geïnduceerd door chemotherapie.⁴ Er werden 30 gerandomiseerde onderzoeken met in totaal 1.366 patiënten gevonden waarin cannabinoïden (oraal nabilon, oraal dronabinol en levonantradol intramusculair) werden vergeleken met placebo of anti-emetica. Er waren geen onderzoeken opgenomen waarin cannabis werd gebruikt. De onderzochte anti-emetica waren prochlorperazine, metoclopramide, chloorpromazine, thiethylperazine, haloperidol, domperidon en alizapride, maar geen 5HT₃-antagonisten. De patiënten werden 24 uur gevolgd. De resultaten toonden dat cannabinoïden effectiever waren dan de onderzochte anti-emetica. Cannabinoïden waren even effectief bij patiënten die erg zwak of erg sterk emetogene chemotherapie ontvingen. In gekruist onderzoek gaven patiënten de voorkeur aan cannabinoïden voor toekomstige chemotherapiekuren.

Voorts is er een overzicht van Amerikaanse gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin het effect van THC-capsules werd vergeleken met het roken van cannabissigaretten op misselijkheid en braken bij patiënten met kanker die chemotherapie kregen.⁵ Al deze onderzoeken zijn in de vorm van rapporten of in boekvorm beschikbaar, maar zijn niet gepubliceerd in tijdschriften die een systeem van 'peer review' hanteren.

Van de 748 patiënten die cannabis rookten gaf 70-100% aan dat cannabis bijdroeg aan het verminderen van misselijkheid en braken, tegenover 76%-88% van de 345 patiënten die THC-capsules gebruikten.

Conclusie

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd (dat controleerbaar is) naar de werkzaamheid van cannabis (als thee of in een verdamer) bij de bestrijding van misselijkheid en braken na chemotherapie. Daarentegen is er wel onderzoek gepubliceerd met (orale) cannabinoïden en daaruit bleek dat deze significant werkzamer zijn dan een aantal conventionele anti-emetica bij het bestrijden van misselijkheid en braken na chemotherapie. Cannabinoïden zijn (nog) niet vergeleken met de 5HT₃-antagonisten

ZonMw-rapport

In het ZonMw-rapport wordt geconcludeerd dat

cannabisbestanddelen een anti-emetische werking hebben, waarbij voornamelijk patiënten baat hebben die slechts reageren op de klassieke anti-emetica. Met de komst van de 5HT₃-antagonisten is het de vraag of er bij deze indicatie nog een plaats is voor een cannabisproduct.

4.a.3. Chronische (neurogene) pijn

Hieronder wordt verstaan chronische pijn, met name van neurogene aard. De standaardtherapie bestaat uit analgetica en in laatste instantie opioïde analgetica.

Klinisch onderzoek

Er zijn slechts weinig gegevens beschikbaar. In een systematisch literatuuroverzicht¹ zijn 2 artikelen opgenomen over *chronische niet-maligne pijn*, bij slechts 2 patiënten. Het gaat om gekruiste zogenoemde 'N=1'-onderzoeken met THC. De effectmaten waarop werd beoordeeld waren de hoeveelheid benodigde analgetica (opioïden) en de therapeutische gelijkwaardigheid van THC en codeïne.

In deze onderzoeken worden positieve effecten van THC (50 mg verdeeld over 5 capsules van elk 10 mg) beschreven. In het ene 6 weken durende onderzoek bij een patiënt met mediterrane koorts² had deze minder morfine nodig. In het andere 5 maanden durende onderzoek bij een patiënt met neuropathische pijn (en spasticiteit) bleek 5 mg THC (oraal) therapeutische gelijkwaardig aan 50 mg codeïne.³

De algemene conclusie van de auteurs is dat cannabinoïden niet effectiever zijn dan codeïne en dat het gebruik beperkt wordt vanwege hun dempende invloed op het centrale zenuwstelsel.

Conclusie

Op basis van de spaarzame literatuurgegevens moet worden geconstateerd dat er geen gerandomiseerd onderzoek is gepubliceerd naar de werkzaamheid van cannabis (als thee of in een verdampertje) bij het bestrijden van chronische niet-maligne pijn. Wel is er onderzoek gepubliceerd naar de werkzaamheid van cannabinoïden bij het bestrijden van chronische niet-maligne pijn, maar er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid of therapeutische equivalentie met opioïden.

Het gepubliceerde 'N=1'-onderzoek heeft meer waarde dan een casuïstische mededeling, omdat er gerandomiseerd is, maar vormt geen alternatief voor een gerandomiseerd onderzoek. Hooguit kan dus gesteld worden dat er zeer geringe aanwijzingen zijn voor therapeutische equivalentie met opioïden.

ZonMw-rapport

In het ZonMw-rapport wordt geconcludeerd dat er weliswaar voldoende aanwijzingen zijn voor de analgetische werking van cannabis, maar dat het effect van medicatie op basis van cannabis onvoldoende in de kliniek is onderzocht voor bevestiging van de indicatie.

4.a.4. Syndroom van Gilles de la Tourette

Patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette worden meestal standaard behandeld met haloperidol.

Klinisch onderzoek In een gerandomiseerd dubbelblind bij 12 volwassen patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette is de werkzaamheid van een eenmalige dosis THC (5 mg - 7,5 mg - 10 mg) op het verminderen van de ernst van tics en gerelateerde gedragsstoornissen vergeleken met placebo.¹⁰ De resultaten toonden een significante afname van de ernst van de tics alsmede van obsessief-compulsief gedrag door THC in vergelijking met placebo, zoals door de patiënten werd gemeten. De beoordelingen van de onderzoekers toonden een significante verbetering van complexe motorische tics bij gebruik van THC in vergelijking met placebo, maar niet van motorische tics, eenvoudige motorische tics en vocale tics.

Voorts bestaat er slechts casuïstiek wat betreft de mogelijke werkzaamheid van het roken van cannabis bij deze aandoening.

Conclusie Er bestaat op dit moment onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van het gebruik van cannabis (als thee of in een verdamer) ter vermindering van het optreden van motorische dan wel vocale tics bij het syndroom van Gilles de la Tourette. Wel is er een beperkte aanwijzing dat het cannabinoïde THC werkzaam is bij het verminderen van complexe motorische tics en van obsessief-compulsief gedrag.

ZonMw-rapport In het ZonMw-rapport wordt geconcludeerd dat er, uitgaande van zeer beperkt onderzoek, eerste aanwijzingen zijn voor de werkzaamheid van cannabis bij bewegingsstoornissen, zoals bij het syndroom van Gilles de la Tourette. Het effect van medicatie op basis van cannabis is echter onvoldoende onderzocht in de kliniek ter bevestiging van deze indicatie.

4.a.5. Palliatieve behandeling van patiënten met kanker of aids

Er is geen standaardtherapie voor palliatieve behandeling.

Klinisch onderzoek In een systematisch literatuuroverzicht zijn vijf gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoeken bij in totaal 128 patiënten naar de werkzaamheid van cannabinoïden bij de behandeling van *pijn bij kanker* opgenomen.¹ In geen van de onderzoeken werd overigens cannabis gebruikt, maar alleen cannabinoïden. Uitkomstmaten waren pijnvermindering bepaald aan de hand van verschilscore voor en na behandeling (SPID).

In alle onderzoeken werd alleen een orale dosis gegeven en werden de patiënten 6-7 uur gevolgd. Slechts in 2 onderzoeken bevatten de onderzoeksgroepen meer dan 30

patiënten. De resultaten van 3 onderzoeken toonden dat cannabinoïden even effectief waren in het verminderen van pijn als codeïne. Vanwege de verschillen in opzet, uitvoering en uitkomstmaten konden de resultaten niet kwantitatief worden geanalyseerd, maar werden ze slechts kwalitatief beschreven.

In een gerandomiseerd onderzoek bij 496 patiënten met maligniteiten in gevorderde stadia werd de werkzaamheid van megestrol + placebo, dronabinol (2 dd 2,5 mg) + placebo en megestrol + dronabinol vergeleken op het verminderen van anorexie.¹¹ De ingesloten patiënten hadden in de afgelopen 2 maanden 5 kg of meer gewicht verloren en/of namen dagelijks minder dan 20 cal/kg.lich.gew. tot zich. De resultaten toonden dat significant meer patiënten een toename van de eetlust en van het gewicht ervaarden bij gebruik van megestrol dan met dronabinol (75% vs. 49% resp. 11% vs. 3%).

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek bij 139 *aids-patiënten* en anorexie en $\geq 2,3$ kg gewichtsverlies, werd de werkzaamheid van 2 dd 2,5 mg dronabinol onderzocht.¹² De werkzaamheid kon bij 88 patiënten worden geëvalueerd. In vergelijking met placebo hadden patiënten die dronabinol kregen een significant meer toegenomen eetlust (8% vs. 38%) en minder misselijkheid (7% vs. 20%). De stemming verschilde niet significant tussen patiënten die dronabinol of placebo gebruikten. Er waren significante verschillen in gewicht of in het percentage patiënten bij wie een gewichtstoename optrad.

In een ander gerandomiseerd dubbelblind gekruist en placebogecontroleerd onderzoek is de werkzaamheid van dronabinol (2 dd 5 mg) onderzocht op de eetlust en voedingstoestand van 12 patiënten met aids.¹³ Slechts 5 patiënten voltooiden het onderzoek. De resultaten toonden dat dronabinolgebruik gepaard ging met een significante toename van het percentage lichaamsvet.

conclusie

Er is geen bewijs dat cannabis (als thee of in een verdamer) werkzaam is in de palliatieve zorg van patiënten met kanker of aids. Voor cannabinoïden geldt dat aangetoond is dat zij even werkzaam zijn als codeïne bij de behandeling van pijn bij kanker. Van dronabinol zijn er sterke aanwijzingen dat het middel de eetlust bevordert en het gewicht doet toenemen bij aids-patiënten. Dronabinol werkt echter niet beter dan megestrol.

ZonMw-rapport

In het ZonMw-rapport wordt geconcludeerd dat cannabisbestanddelen werkzaam zijn als eetlustopwekker bij kanker- en aidspatiënten. Het onderzoek heeft zich voornamelijk gericht op de toepassing van dronabinol bij het aids-waisting-syndroom. Deze indicatie is met de huidige

combinatietherapieën echter eerder een uitzondering bij de behandeling van aids.

4.b. Bijwerkingen

Hieronder zullen eerst de gegevens uit de al besproken klinische onderzoeken worden weergegeven en vervolgens nog gegevens uit andere bronnen.

4.b.1. Lichte spasticiteit in combinatie met pijn

In het gerandomiseerde dubbelblinde gekruiste en placebogecontroleerd onderzoek bij 16 patiënten met progressieve MS waarin de werkzaamheid van THC, een extract van de plant *Cannabis sativa* en placebo met elkaar werd vergeleken, kwamen geen bijzondere bijwerkingen aan het licht.⁷ De meeste bijwerkingen werden beoordeeld als licht. Met het plantenextract werden meer bijwerkingen gerapporteerd (zoals duizeligheid, sufheid, hoofdpijn), maar onduidelijk is of de verschillen significant waren. In het hierboven beschreven gerandomiseerde dubbelblinde, gekruiste onderzoek naar de werkzaamheid van plantenextracten met THC en CBD in vergelijking met placebo, ondervonden 3 patiënten tijdelijk hypotensie en uitgesproken psychische effecten bij het eerste gebruik van het plantenextract.⁹

4.b.2. Misselijkheid en braken na chemotherapie

In het in 2000 verschenen systematische literatuuroverzicht waarin de anti-emetische werkzaamheid van cannabis bij ziekteverschijnselen geïnduceerd door chemotherapie is onderzocht, zijn 30 gerandomiseerde onderzoeken opgenomen.⁴

Bepaalde, als mogelijk gunstig opgevatte bijwerkingen kwamen significant vaker voor bij gebruik van cannabinoïden. Het betrof 'high' worden, sedatie of sufheid en euforie. Daarentegen kwamen schadelijke bijwerkingen ook significant vaker voor bij gebruik van cannabinoïden. Dit betrof duizeligheid, dysforie of depressie, hallucinaties, paranoia en hypotensie. Patiënten die cannabinoïden kregen staakten significant vaker het onderzoek vanwege bijwerkingen.

4.b.3. Chronische pijn

Bij gebruik van 10 mg THC waren er meer bijwerkingen dan met codeïne 60 mg of 120 mg.

In het 'N=1'-onderzoek bij een patiënt met neurogene pijn werd THC 5 mg goed verdragen en gaf het geen veranderingen van het bewustzijn.³

Veranderingen in hartfrequentie en bloeddruk bij gebruik van THC waren niet significant verschillend van placebo.

4.b.4. Syndroom van Gilles de la Tourette

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 12 patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette zijn de effecten van een eenmalige dosis THC 5-10 mg op neuropsychologische tests vergeleken met placebo.¹⁴ Er werden geen significante verschillen gevonden ten aanzien van het verbale en visuele geheugen, reactietijd, intelligentie, voortgezette aandacht, gedeelde aandacht, vigilantie of stemming. Wel waren er aanwijzingen voor een verslechtering van obsessief-compulsief gedrag op een bepaalde schaal, maar de auteurs wijzen op de beperkingen van deze schaal. De auteurs concluderen dat een eenmalige dosis THC de cognitie niet negatief beïnvloedt.

In het hierboven beschreven gerandomiseerde dubbelblinde, gekruiste onderzoek bij 12 volwassen patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette werden geen ernstige bijwerkingen gevonden.¹⁰ Bij 5 patiënten traden lichte voorbijgaande bijwerkingen op.

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 24 patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette zijn de effecten van THC tot 10 mg per dag op neuropsychologische tests gedurende 6 weken vergeleken met placebo.¹⁵ Er werden geen significante verschillen gevonden gedurende het onderzoek en tot 5-6 weken hierna ten aanzien van de leercurve, interferentie, herinnering en herkenning van woordenlijsten, en omvang of breedte van het directe visuele geheugen. De auteurs concluderen dat er geen aanwijzingen zijn dat THC cognitieve stoornissen veroorzaakt bij deze patiënten bij acuut en langduriger gebruik.

4.b.5. Palliatieve behandeling

Volgens het systematische literatuuroverzicht stakten 2 van de 128 patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen van THC.

THC toonde in een gekruist onderzoek bij 36 patiënten een dosis-respons relatie voor bijwerkingen die vooral het centrale zenuwstelsel betroffen, zoals verwardheid, ataxie, duizeligheid, dove gevoelens, desoriëntatie, onderbreken van het denken, vertraagde spraak, spierkrampen, geheugenstoornissen, droge mond en wazig zien.¹⁶ Bij gebruik van 20 mg was THC bij iedereen sterk sederend waardoor het gebruik diende te worden gestaakt.

Bij gebruik van 10 mg THC waren er meer bijwerkingen dan met codeïne 60 mg of 120 mg.

Veranderingen in hartfrequentie en bloeddruk bij gebruik van THC waren niet significant verschillend van placebo.

In het vergelijkende onderzoek van megestrol en dronabinol bij patiënten met anorexie ten gevolge van kanker waren er

geen significante verschillen in bijwerkingen, behoudens dat bij megestrolgebruik vaker impotentie werd gerapporteerd.¹¹

In het kortdurende onderzoek bij *aids-patiënten* met anorexie en gewichtsverlies, werden veelal lichte tot matig-ernstige bijwerkingen gerapporteerd, zoals euforie, duizeligheid en denkstoornissen.¹² Er waren geen significante verschillen in uitval door bijwerkingen tussen patiënten die werden behandeld met dronabinol of placebo (8,3% vs. 4,5%).

4.b.6. Andere gegevens over bijwerkingen en veiligheid

De onderstaande gegevens zijn ontleend aan rapporten en overzichtsartikelen die gegevens over het roken van cannabis bij gezonde personen bespreken en veelal berusten op recreatief gebruik.¹⁷⁻²¹

In het algemeen lijkt vast te staan geldt dat de geneeskrachtige werking optreedt bij bloedconcentraties met een zeer beperkte psychotrope werking.¹⁸

Acute toxische reacties van het roken van cannabis zijn misselijkheid, angst, paranoïdie en desoriëntatie.¹⁷ Deze reacties komen vooral voor bij personen die nog niet eerder cannabis hebben gerookt en komen vaker voor bij ouderen en vrouwen¹⁹. Voorts worden apathie, verwarring, ondermaats presteren en verlies van korte termijngeheugen na perioden van hevig roken als toxische reacties beschouwd.¹⁷

Bij inhalatie van een variëteit met een hoog gehalte dronabinol is er een grotere kans op psychische bijwerkingen.

Cannabis geeft een verhoging van de hartfrequentie en het kan orthostatische hypotensie geven.¹⁷ Cannabisgebruik kan leiden tot een verminderd reactie- en concentratievermogen.

Deelname aan het verkeer en het bedienen van machines wordt afgeraden. Het roken van cannabis kan voorts de luchtwegen irriteren, met als gevolg hoesten en het opgeven van slijm.^{17 18}

Het risico van verslaving dan wel afhankelijkheid bij therapeutisch gebruik is moeilijk in te schatten. Er zijn echter aanwijzingen dat het risico van verslaving beperkt is in vergelijking tot nicotine, heroïne, cocaïne, alcohol en coffeïne .

Het gebruik van cannabis wordt beschouwd als een (dosisafhankelijke) risicofactor voor het ontwikkelen van schizofrenie,¹⁷ hetgeen overigens meestal voor het 25^e levensjaar ontstaat terwijl het medicinaal gebruik van cannabis doorgaans op latere leeftijd plaatsvindt. Het is niet duidelijk of het risico van aangeboren afwijkingen of latere gedragsafwijkingen bij kinderen wier moeder tijdens de zwangerschap cannabis gebruikte, verhoogd is.¹⁷

Het roken van sigaretten houdt een risico van carcinogeniteit in en onduidelijk is wat de effecten zijn op het immuunsysteem.^{17 18}

Er zijn slechts sporadische meldingen van overlijden ten gevolge van het gebruik van een overdosis.²⁰

Conclusie

Het risico van bijwerkingen is onder meer afhankelijk van welke cannabisvariëteit en toedieningswijze gebruik wordt gemaakt. Via inhalatie treden in het algemeen meer bijwerkingen op dan na orale toediening en dit geldt vooral voor psychische effecten.

De bijwerkingen van cannabinoïden zijn in het algemeen licht van aard. De acute toxiciteit is zeer gering. De meest voorkomende bijwerkingen betreffen het centrale zenuwstelsel, zoals sedatie, euforie, verwardheid, ataxie, duizeligheid, dove gevoelens, dysforie of depressie, hallucinaties, desoriëntatie, onderbreken van het denken, vertraagde spraak, spierkrampen, geheugenstoornissen, droge mond, wazig zien en arteriële hypotensie. Het risico van verslaving en het ontstaan van een psychose is niet duidelijk. Vanwege het wijdverbreide recreatieve gebruik van cannabis, is de kans op het gebruik op recept buiten de vijf indicaties om niet ondenkbeeldig.

4.c. Toepasbaarheid

Additieve of synergistische effecten zijn bekend bij het gebruik van cannabis in combinatie met alcohol, benzodiazepinen en/of opiaten.

Er is vrijwel geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen beschikbaar. Op theoretische gronden zijn interacties te verwachten met geneesmiddelen die evenals dronabinol worden afgebroken via dezelfde cytochroom iso-enzymen (CYP2C9 en CYP3A): amiodaron, isoniazide, macroliden (m.n. claritromycine en erytromycine) azolderivaten (m.n. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol), calciumantagonisten (m.n. diltiazem en verapamil), hiv-proteaseremmers (indinavir, ritonavir en saquinavir) en ook met grapefruitsap. Interacties zijn ook denkbaar met geneesmiddelen die evenals dronabinol sterk aan plasma-eiwit zijn gebonden.

Conclusie

Alcohol, benzodiazepinen en opiaten versterken de effecten van cannabis. Op theoretische gronden zijn interacties te verwachten met geneesmiddelen die evenals dronabinol worden afgebroken via dezelfde cytochroom iso-enzymen.

4.d. Kosten

De apotheekinkoopprijs van Cannabis flos Bedrocan 5 gram is € 41,25 en voor Cannabis flos SIMM 18 5 gram € 35,60. Deze prijzen zijn exclusief 6% BTW. Bij aflevering komt daar ook nog eens de opslag bij van € 6.10.

5. Conclusie

Het gebruik van cannabis heeft invloed op het centraal zenuwstelsel, het immuunsysteem en het maagdarmkanaal. Door de psychoactieve werking wordt het gebruikt als genotmiddel.

Voor de beoordeling van de geneeskrachtige werking en de therapeutische waarde van cannabis is klinisch onderzoek noodzakelijk. Met Cannabis flos Bedrocan en Cannabis flos Simm 18 is dergelijk onderzoek niet uitgevoerd. Het ontbreken van een bewijs voor een geneeskrachtige werking wil echter niet zeggen dat een geneeskrachtig effect daarmee is uitgesloten. Om tot een genuanceerd oordeel te komen zijn daarom andere onderzoeken met cannabis en de afzonderlijke cannabinoïden bij de beoordeling betrokken. Het meeste onderzoek daarbij is verricht met synthetische cannabinoïden, zoals dronabinol (THC). Beoordeeld zijn de studies bij aandoeningen van lichte spasticiteit in combinatie met pijn (o.a. multiple sclerose), misselijkheid en braken (bij chemotherapie, radiotherapie en HIV-combinatietherapie), chronische (neurogene) pijn, het syndroom van Gilles de la Tourette en palliatieve behandeling van kanker en aids. De conclusie is dat er onvoldoende bewijzen zijn dat het gebruik van cannabis leidt tot palliatie bij patiënten met kanker of aids en het verminderen van spasticiteit en pijn bij patiënten met MS, van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie, van chronische neurogene pijn en van het optreden van tics bij het syndroom van Gilles de la Tourette. Van de synthetische cannabinoïden, zoals dronabinol, is aangetoond dat zij werkzaam zijn als anti-emeticum en een pijnstillend effect hebben dat mogelijk vergelijkbaar is met codeïne; aanwijzingen voor werkzaamheid bestaan er voor het verminderen van spasticiteit en pijn bij patiënten met MS, voor het verminderen van tics bij het syndroom van Gilles de la Tourette en het bevorderen van de eetlust. Deze gegevens over de cannabinoïden mogen echter niet zomaar worden geëxtrapoleerd naar het gebruik van de cannabis. Om cannabis te kunnen toepassen als geneesmiddel moeten nog vele vragen worden opgelost over de werkzaamheid, de productkwaliteit, de dosering en de toedieningswijze. Daarnaast leidt het gebruik tot bijwerkingen en kunnen mogelijk interacties optreden.

Belangrijk is wel dat met de levering van Cannabis flos Bedrocan en Cannabis flos SIMM 18 er sprake is van cannabis met een constante kwaliteit, hetgeen de grondslag is voor het verdere, noodzakelijke onderzoek.

De resultaten van onderzoek tot op heden zijn onvoldoende om van een bewezen en therapeutisch bruikbare werkzaamheid van cannabis te kunnen spreken. Het gebruik van cannabis kan daarom niet worden gezien als een rationele farmacotherapie.

Omdat werkzaamheid niet is vastgesteld heeft het

therapeutisch ook geen zin cannabis te gebruiken indien bij deze indicaties niet kan uitkomen met de bestaande behandelprotocollen. Ook hiervoor ontbreekt het bewijs uit onderzoek.

6. CFH-advies

Medicinale cannabis wordt onder meer aanbevolen voor toepassing bij uitbehandelde patiënten met chronische niet-maligne pijn, misselijkheid en braken na chemotherapie, lichte spasticiteit in combinatie met pijn, syndroom van Gilles de la Tourette, en bij de palliatieve behandeling van patiënten met kanker of aids. De resultaten van onderzoek tot op heden zijn onvoldoende om van een bewezen en therapeutisch bruikbare werkzaamheid van cannabis te kunnen spreken. De commissie ziet daarom vooralsnog geen plaats voor het algemeen gebruik van cannabis bij de behandeling van deze aandoeningen. Gebruik is vooralsnog alleen denkbaar in geprotocolleerd onderzoeksverband.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. F.W.J. Gribnau

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

J.C.F. van Luijn, farmaceutisch adviseur

7. Literatuur

1. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 1-6.
2. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997; 52: 483-488.
3. Maurer M, Henn V, Dittrich A, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurol* 1990; 240: 1-4.
4. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2000; 323: 1-4.
5. Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: a review of state clinical trials. *J Cann Therapeutics* 2001; 1: 29-42.
6. Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, et al. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 324-328.
7. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002; 58: 1404-1407.
8. Ungerleider JT, Andysiak T, Fairbanks L, et al. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987; 7: 39-50.
9. Wade DT, Robson P, House H, et al. A preliminary controlled study to determine whether whole plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21-29.
10. Muller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 57-61.
11. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567-573.
12. 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.
13. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 827-831.
14. Muller-Vahl KR, Koblenz A, Jobges M, et al. Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 19-24.
15. Muller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, et al. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuro psychopharmacology* 2003; 28: 384-388.
16. Noyes R, Brunk SF, Avery DH, et al. The analgesic properties of Δ^9 -THC and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 84-89.
17. Ware MA. Investigators Brochure Cannabis sativa, Minister of Health, Ottawa, 2003.
18. Rapport ZonMw. Verkenning Medicinale Cannabis, Complex Simplex, 2003.
19. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60: 1303-1314.

20. Verzijl JM, Movig KLL, Zylicz Z, et al. Veel geschreeuw, weinig touw. Drieluik cannabis 2: medische toepassingen. Pharm Weekbl 2000; 135: 1552-1557.
21. Gezondheidsraad. Marihuana als geneesmiddel. 1996.