



ÚS TERAPÈUTIC DELS CANNABINOIDES: ESTUDIS SEGUIVEX I SEGUIVEX-EMESI

Manel Rabanal Tornero
Neus Rams Pla

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya

Resum

L'any 2006, el Departament de Salut va posar en funcionament un programa pilot d'utilització terapèutica de cànnabis. En aquest marc, l'opció terapèutica disponible és un extret estandarditzat, comercialitzat al Canadà amb el nom de Sativex®, per ser utilitzat com a coadjuvant del tractament de dolor neuropàtic en pacients amb esclerosi múltiple. Tanmateix, les informacions disponibles sobre l'ús dels cannabinoides feien pensar en la seva possible utilitat terapèutica en el dolor neuropàtic d'una altra etiologia, en l'espasticitat en l'esclerosi múltiple, en la síndrome de caquèxia-anorèxia en pacients amb càncer o sida i, especialment, en el tractament de les nàusees i els vòmits en pacients sotmesos a quimioteràpia. En aquest número, s'exposen els resultats derivats dels dos estudis principals del programa: els estudis Seguvex i Seguvex-Emesi.

Paraules clau: Cànnabis, cannabinoides, dolor, espasticitat, caquèxia-anorèxia, nàusees, vòmits, Sativex®

Introducció

L'ús terapèutic del cànnabis és una realitat que sorgeix de la necessitat de tractar símptomes derivats de patologies molt greus en les quals hi ha hagut un fracàs previ dels tractaments convencionals. Aquesta realitat ens situava davant un grup de pacients estigmatitzats per l'ús d'un producte prohibit al nostre país, obtingut a través de canals poc recomanables i sense control mèdic ni farmacèutic que permetés una correcta dosificació.^{1,2}

A partir de la iniciativa de conscienciació social duta a terme des del Grup Àgata, Associació catalana de dones afectades de càncer de mama, el Parlament de Catalunya va aprovar l'any 2001 una proposició no de llei en la qual s'instava el Consell Executiu a fer les gestions necessàries davant les diferents administracions perquè s'autoritzés l'ús terapèutic del cànnabis.³ Posteriorment, l'any 2003, el Par-

lament aprovà una resolució on s'instava el Govern de la Generalitat a impulsar projectes d'investigació sobre l'ús terapèutic de derivats del cànnabis.³⁻⁴ Després d'avaluar la factibilitat d'utilització de les opcions terapèutiques disponibles, el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya va posar en funcionament el programa pilot d'utilització terapèutica de cànnabis, amb l'objectiu de respondre a la demanda de pacients que l'utilitzaven per pal·liar els símptomes derivats de patologies greus en les quals els cannabinoides havien mostrat alguna eficàcia en cas de fracàs previ amb els tractaments convencionals.⁵ Així, es van endegar dos estudis observacionals de seguiment de pacients que rebien un extret estandarditzat de cànnabis (estudis Seguvex i Seguvex-Emesi). El present article mostra els principals resultats obtinguts en els estudis.

El medicament

L'únic extret de cànnabis estandarditzat desenvolupat com a medicament rep el nom comercial de Sativex®. La comercialització d'aquest medicament es va autoritzar l'any 2005 al Canadà per al tractament del dolor neuropàtic en pacients amb esclerosi múltiple.⁴ S'administra per via sublingual o en la mucosa oral en forma de nebulitzador. Cada nebulització és de 100 µl i conté 2,7 mg de Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC), 2,5 mg de cannabidiol (CBD) i un 5% d'altres cannabinoides.⁶ S'ha avaluat com a analgèsic i en el tractament simptomàtic de l'esclerosi múltiple.⁷⁻¹⁰ No hi ha assaigs clínics publicats sobre la seva eficàcia en el tractament dels vòmits i les nàusees secundàries a la quimioteràpia ni en la síndrome de caquèxia-anorèxia.¹¹

La pauta de tractament s'ha d'individualitzar per a cada pacient. Cal fer una escalada de dosi en la qual s'incrementen el nombre de nebulitzacions de manera gradual, sense sobrepassar el 50% de la dosi total administrada el dia anterior, al llarg d'una o dues setmanes, fins arribar a la dosi de manteniment individualitzada per a cada pacient. A aquest punt s'hi arriba quan s'aconsegueixen controlar els símptomes amb efectes indesitjats tolerables.

Des d'un punt de vista administratiu, en tractar-se d'un medicament autoritzat en un altre país, es pot obtenir per dues vies:

- Com a medicament estranger: per ser utilitzat amb la mateixa indicació aprovada en el país d'origen (dolor neuropàtic en pacients amb esclerosi múltiple).
- Com a ús compassiu: espasticitat en pacients amb esclerosi múltiple, síndrome de caquèxia- anorèxia en pacients oncològics o amb sida i dolor neuropàtic de diversa etiologia.

Estudi Seguivex

Objectius

L'objectiu principal de l'estudi era descriure les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients que reben l'extret estandarditzat de cànnabis en les indicacions de dolor neuropàtic en esclerosi múltiple, d'espasticitat en esclerosi múltiple, dolor neuropàtic crònic de diversa etiologia i en la síndrome de caquèxia- anorèxia en pacients oncològics o amb sida.

Com a objectius secundaris, es pretenia:

- descriure l'efecte percebut pels pacients respecte a determinats paràmetres generals, com la qualitat de vida, o més específics de la indicació terapèutica, com la discapacitat, la millora del dolor neuropàtic o l'eficàcia orexígena.
- descriure la dosi de manteniment utilitzada més freqüentment.
- avaluar la toxicitat del medicament.

Pacients i mètodes

S'ha dissenyat un estudi observacional, prospectiu, obert i de seguiment. S'han seleccionat tots els pacients susceptibles de ser tractats amb l'extret estandarditzat de cànnabis a sis hospitals de l'àrea de Barcelona (Hospital Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic, Hospital de Bellvitge i Hospital Germans Trias i Pujol). Els criteris de selecció s'exposen a les taules 1 i 2.

La pauta de tractament s'ha individualitzat per a cada pacient. S'ha iniciat el tractament amb una nebulització (100 µl) cada 4 hores sense sobrepassar la dosi màxima total de quatre nebulitzacions el primer dia (10,8 mg de THC + 10 mg de CBD). S'ha fet una escalada de dosi en la qual s'ha augmentat el nombre de nebulitzacions diàriament, de manera que la dosi total no sobrepassés el 50% de la dosi total administrada el dia anterior, fins a arribar a la dosi de manteniment individualitzada.

La selecció i el seguiment dels pacients han estat realitzats per un equip sanitari multidisciplinari. El metge especialista seleccionava els pacients segons els criteris d'inclusió i exclusió i feia el seguiment clínic amb la mateixa periodicitat que ja es feien les visites habituals de control. El servei de farmàcia hospitalària dispensava la medicació i derivava el pacient a l'oficina de farmàcia que aquest escollia d'entre la llista de les incloses en l'estudi o a infermeria per fer el seguiment farmacoterapèutic. En pacients concrets també es va fer el seguiment farmacològic des de la farmàcia de l'hospital. L'oficina de farmàcia feia el seguiment farmacoterapèutic instruint el pacient sobre el tractament, seguint l'escalada de dosi i l'adequació de l'administració del tractament i assessorant-lo en la recollida de símptomes i

Taula 1. Criteris d'inclusió de pacients a l'estudi Seguivex

Pacients majors de 18 anys,
dolor crònic neuropàtic central o perifèric, d'un mínim de sis mesos d'evolució, i mala resposta o mala tolerabilitat als tractaments analgèsics disponibles segons el criteri del metge prescriptor i/o,
diagnòstic d'esclerosi múltiple que, segons el criteri del facultatiu, presenti espasticitat clínicament rellevant (escala d'Ashworth ≥ 2 en dos o més grups musculars en les extremitats inferiors), sempre que hagi transcorregut almenys un mes des de l'últim brot, i que hagi presentat mala resposta als tractaments antiespàstics disponibles a les dosis màximes tolerades, i/o
diagnòstic d'esclerosi múltiple amb dolor de tipus neuropàtic, que no s'ha controlat en els últims tres mesos amb els tractaments habituals, i/o
diagnòstic clínic de síndrome de caquèxia-anorèxia associada al VIH o neoplàsia maligna amb una esperança de vida ≥ 3 mesos que, segons el criteri del prescriptor, presentin mala resposta o mala tolerabilitat als tractaments disponibles o hagin deixat el tractament orexigen per manca d'eficàcia o contraindicacions, i/o
diagnòstic d'anorèxia secundària al tractament antiretroviral en pacients amb sida.

Taula 2. Criteris d'exclusió de pacients a l'estudi Seguivex

Història d'hipersensibilitat als cannabinoides.
Infecció sistèmica activa o qualsevol altra malaltia sistèmica greu no controlada que, segons el criteri del metge prescriptor, suposi un risc injustificat per al pacient.
Pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu.
Antecedents d'epilèpsia.
Antecedents cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, arítmies, hipertensió arterial mal controlada o insuficiència cardíaca),
Antecedents d'abús de drogues o alcohol, excepte si l'investigador considera que el pacient col·laborarà en el desenvolupament de l'estudi i no utilitzarà indegudament el producte en estudi.
Pacients amb deteriorament cognitiu o impossibilitat d'entendre el protocol o d'emplenar el quadern de recollida de dades.
Antecedents de malaltia psiquiàtrica (esquizofrènia o qualsevol altre trastorn psicòtic, depressió major, etc.).
Dones gestants o en període de lactància.

d'efectes indesitjats. El personal d'infermeria feia el seguiment farmacològic a domicili dels pacients amb limitacions per desplaçar-se a l'hospital o a l'oficina de farmàcia.

En la visita inicial, el metge especialista recollia les dades clíniques i epidemiològiques dels pacients: edat, sexe, hàbits tòxics, antecedents d'ús de cànnabis, el motiu (lúdic o terapèutic) i la indicació d'ús, el diagnòstic de base, el símptoma principal que ha motivat la prescripció de Sativex® i els medicaments concomitants.

Del tractament farmacològic, s'anotava la dosi, la pauta d'administració, la durada del tractament, els efectes subjectius segons un qüestionari de 27 ítems d'escala analògiques visuals i els efectes indesitjats. Del curs clínic dels pacients, el metge recollia l'evolució dels símptomes (gana, dolor, espasticitat, qualitat del son i estat d'ànim) segons una escala categòrica de 5 ítems, qüestionaris específics de dolor neuropàtic (NPSY) i de discapacitat en l'esclerosi múltiple (EDSS), i variables de qualitat de vida segons el qüestionari EQ-5D.¹²⁻¹⁴

Resultats

Es van incloure en l'estudi 174 pacients amb les indicacions següents:

- 54 (31%) per al tractament de l'espasticitat en pacients amb esclerosi múltiple
- 47 (27%) per al tractament del dolor neuropàtic crònic de diversa etiologia
- 41 (23,6%) amb síndrome de caquèxia- anorèxia en pacients oncològics o amb sida
- 32 (18,4%) per al tractament del dolor en pacients amb esclerosi múltiple

Nou pacients no van iniciar el tractament per mort o per empitjorament de la malaltia.

A la taula 3 es mostren les característiques epidemiològiques, segons la indicació terapèutica dels 165 pacients que el van iniciar l'estudi.

Cal remarcar que els pacients inclosos en l'estudi eren pacients greus, amb patologies cròniques de llarga evolució i mala resposta als tractaments habituals. Les dosis utilitzades van ser molt variables (entre 1 i 32 nebulitzacions/dia), amb una mitjana de 7 nebulitzacions diàries (vegeu taula

4). El grup que va fer servir les dosis més altes va ser el grup de caquèxia-anorèxia.

Un 33,9% (n=59) dels pacients inclosos es van retirar per efectes indesitjats. Els més freqüents han estat la somnolència, la sequedat de boca i el mareig. A continuació s'inclou una breu descripció dels principals efectes observats, segons la indicació.

Els pacients amb esclerosi múltiple van percebre una millora del seu dolor i/o de la seva espasticitat. La proporció de pacients amb dolor intens o intolerable va passar del 65,9% en la visita basal al 35% en l'última visita. Un 46% va millorar una o més categories en una escala ordinal de cinc ítems (intolerable, intens, moderat, lleu i absència de dolor).

Així mateix, la proporció de pacients que presentaven espasticitat molt freqüentment o contínuament va passar del 67,9% al 51,9% en l'última visita. Un 45% va millorar una o més categories en una escala ordinal de cinc categories, que inclou els ítems següents: contínuament, molt freqüentment, freqüentment, de vegades i absència d'espasticitat. Tots aquests pacients també van manifestar alguna millora subjectiva en la gana, la qualitat del son i la qualitat de vida.

Dolor neuropàtic

Els pacients amb dolor neuropàtic també van manifestar una certa millora en la seva simptomatologia. La proporció de pacients amb dolor intens o intolerable va passar del 84% al 72% en la darrera visita. Un 40% va presentar millores en una o més categories en una escala ordinal de cinc ítems (intolerable, intens, moderat, lleu i no dolor).

Així mateix, van manifestar alguna millora en l'estat d'ànim. Tanmateix, en aquest subgrup de pacients s'observa un empitjorament de la gana i de la qualitat de vida.

Síndrome de caquèxia-anorèxia

A la majoria de pacients amb síndrome de caquèxia-anorèxia els va millorar la gana. La proporció de pacients amb poca gana o gens va passar del 83% al 25% en la

Taula 3. Característiques epidemiològiques dels pacients

	Dolor EM (n=30)	Espasticitat EM (n=52)	Dolor neuropàtic (n=47)	Caquèxia- anorèxia (n=36)	Total n=165
Edat, mediana (mín.-màx.)	51 (30-67)	49 (33-64)	52 (25-75)	45 (39-79)	49 (25-79)
Homes/dones (n)	8/22	21/31	25/22	30/6	84/81
Ús previ de cànnabis (%)	48,0	30,2	41,3	80,6	48,7
Fumadors (%)	20,7	29,4	36,2	77,8	40,5
Alcohol^a (%)	14,3	27,5	20,9	26,5	23,1
Tractaments concomitants^b					
0	5	7	4	33	49
1-2	14	30	14	3	61
3-4	8	13	17	-	38
≥5	3	2	12	-	17

^a consum d'una unitat de beguda estàndard (segons definició de l'OMS) al dia o més.

^b tractaments per la mateixa indicació principal.

Taula 4. Dosi de Sativex® segons la indicació

	Mediana (nebulitzacions/dia)	Mín.-màx.
Esclerosi múltiple (EM)	6	1-28
Dolor en EM	7	1-28
Espasticitat en EM	6	1-25
Dolor neuropàtic	9	1-20
Caquèxia-anorèxia (C-A)	12	2-32
C-A en pacients oncològics	15	4-17
C-A en pacients amb sida	12	2-32
Total	7	1-32

darrera visita. El 71% van millorar una o més categories en una escala de cinc ítems (gens, poca, regular, moltíssima). Paral·lelament, van manifestar una millora de l'estat d'ànim.

Conclusions

Els resultats d'aquest estudi aporten les primeres dades al nostre país sobre la toxicitat i les característiques d'ús de l'únic extret de cànnabis comercialitzat en l'actualitat.

Així mateix, és el primer estudi que avalua l'ús del Sativex® en la síndrome de caquèxia-anorèxia. Els resultats han estat favorables i s'obre, així, una possible alternativa terapèutica per a aquesta indicació.

Cal dur a terme més assaigs clínics per poder definir amb precisió el paper dels cannabinoides en terapèutica, especialment en poblacions menys evolucionades.

D'altra banda, l'estudi ha permès valorar molt positivament la col·laboració multidisciplinària entre diferents nivells sanitaris assistencials (metges, farmacèutics d'hospital, farmacèutics d'oficina de farmàcia i personal d'infermeria).

Estudi Seguivex-emesi

Objectiu

L'objectiu principal va ser descriure les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients que rebien l'extret estandarditzat de cànnabis per al tractament de les nàusees i els vòmits tardans induïts per la quimioteràpia antineoplàstica.

Com a objectius secundaris, es pretenia descriure l'efecte percebut pels pacients, la tolerabilitat del fàrmac i la dosi de manteniment utilitzada amb més freqüència.

Pacients i mètodes

Es va dissenyar un estudi observacional, prospectiu, obert i de seguiment. S'hi van incloure 33 pacients provinents de cinc hospitals de l'àrea de Barcelona (Hospital Vall d'Hebron, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic i Hospital Germans Trias i Pujol).

Els criteris de selecció d'aquests pacients s'exposen a les taules 5 i 6.

Taula 5. Criteris d'inclusió en pacients amb nàusees i vòmits

Pacients majors de 18 anys

Pacients oncològics amb nàusees i/o vòmits tardans induïts per la quimioteràpia que, segons criteri de l'investigador, no responen als tractaments antiemètics disponibles.

Pacients que hagin donat el seu consentiment informat per escrit abans que s'administri el tractament o es faci qualsevol procediment o valoració específica de l'estudi.

Taula 6. Criteris d'exclusió en pacients amb nàusees i vòmits

Història d'hipersensibilitat als cannabinoides.

Infecció sistèmica activa o qualsevol altra malaltia sistèmica greu no controlada que, segons el criteri del metge prescriptor, suposi un risc injustificat per al pacient.

Pacients amb insuficiència renal o hepàtica greu.

Antecedents d'epilèpsia.

Antecedents cardiovasculars (cardiopatia isquèmica, arítmies, hipertensió arterial mal controlada o insuficiència cardíaca).

Antecedents d'abús de drogues o alcohol, excepte si l'investigador considera que el pacient col·laborarà en el desenvolupament de l'estudi i no utilitzarà indegudament el producte en estudi.

Pacients amb deteriorament cognitiu o impossibilitat d'entendre el protocol o d'emplenar el quadern de recollida de dades.

Antecedents de malaltia psiquiàtrica (esquizofrènia o qualsevol altre trastorn psicòtic, depressió major, etc.).

Dones gestants o en període de lactància.

La pauta de tractament es va dur a terme de la manera següent: es feia una primera nebulització durant l'administració del cicle de quimioteràpia (temps 0). Posteriorment, si s'observava una bona tolerabilitat al tractament, s'administrava una segona nebulització als 30 minuts (temps 1) i una tercera als 120 minuts (temps 2). El pacient estava en observació durant dues hores després de la tercera nebulització. Posteriorment, i cada 4 hores, el pacient continuava el tractament sense sobrepassar la dosi màxima de 4 nebulitzacions posteriors a les de l'hospital (10,8 mg de THC + 10 mg de CBD). Durant els 4 dies següents, el pacient continuava el tractament segons la resposta clínica i els efectes indesitjats cada 4 hores, sense sobrepassar durant el dia el 50% de la dosi total administrada el dia anterior, i fins arribar a la dosi de manteniment individualitzada per a cada pacient.

El metge especialista recollia les variables clíniques i epidemiològiques. Les variables farmacològiques les recollia el personal d'infermera encarregada de fer el seguiment del malalt, a més d'informar el pacient de la correcta administració del fàrmac.

Es recollia l'edat dels pacients, el sexe, els hàbits tòxics, els antecedents d'ús de cànnabis per motius lúdics o terapèutics i la indicació d'ús, el diagnòstic de base, el símptoma principal (nàusees i vòmits) que ha motivat la prescripció de Sativex® i els medicaments antiemètics i citostàtics concomitants.

Del tractament farmacològic, se n'annotava la dosificació, la pauta d'administració, la durada del tractament, els efectes subjectius abans i després de les tres primeres nebulitzacions, segons un qüestionari de 27 ítems d'escala analògica visual, i els efectes indesitjats. Del curs clínic dels pacients, se'n va recollir l'evolució dels símptomes (gana, dolor, qualitat del son i estat d'ànim), segons una escala categòrica de cinc ítems, qüestionaris específics de nàusees i vòmits (qüestionari MANE) i variables de qualitat de vida segons el qüestionari EQ-5D en les visites de seguiment del pacient.¹⁵

Resultats

A la taula 7 es mostren les característiques epidemiològiques dels 33 pacients que van iniciar el tractament amb l'extret estandarditzat de cànnabis. Cal destacar que el 60,6% havien rebut quimioteràpia moderadament emetògena i el 39,4% quimioteràpia altament emetògena.

La indicació principal en tots aquests pacients fou la de nàusees i vòmits secundaris a la quimioteràpia. El 93,9% referien haver tingut nàusees en el cicle de quimioteràpia previ i el 69,7% haver tingut vòmits. El 63,6% presentaven els dos símptomes. Els diagnòstics dels pacients inclosos van ser neoplàsia maligna de mama (8), de pulmó (7), d'ovari (7), sarcoma (5), neoplàsia de cèrvix (1), de còlon (1), de recte (1), d'uretra (1), orofaringia (1) i medul·loblastoma (1).

Pel que fa a la valoració de les nàusees, segons el qüestionari MANE, la durada mitjana era de 20 hores (1-24) i una intensitat mitjana de 63 punts (5-100) en la visita basal. Paral·lelament, la durada mitjana dels vòmits era de 6 hores (1-24) i la puntuació de la intensitat era de 60 (10-100). En les dues situacions, el pitjor moment era durant les 24 hores posteriors al tractament quimioteràpic.

Tots els pacients prenen tractaments antiemètics concomitants i els més freqüents eren els antagonistes serotoninèrgics 5-HT₃, els corticoides i la metoclopramida. La dosi mitjana utilitzada ha estat de quatre nebulitzacions al dia, que variaven entre 2 i 6.

Després del tractament amb Sativex®, el 32,3% dels pacients amb nàusees en el cicle quimioteràpic previ no en van tenir en els cicles successius. No es van observar diferències en la proporció de pacients en funció del tipus de quimioteràpia administrada. La durada mitjana de les nàusees va passar de 20 hores a 12 hores en la visita final, i la puntuació de la intensitat va passar de 63 a 54 en la visita final.

El 21,7% dels pacients amb vòmits en el cicle previ no en van tenir en els cicles successius de tractament amb Sativex®. La proporció de pacients sense vòmits va ser superior entre els que van rebre quimioteràpia altament emetògena (23,1%) respecte als moderadament emetògens (10,5%). La durada mitjana va passar de 6 hores a 1 hora en la visita final. La puntuació de la intensitat va disminuir de 60 a 53 en la visita final.

El 57,6% del personal mèdic i d'infermeria i el 60,6% dels pacients manifesten que estan satisfets amb el tractament.

Conclusions

Aquest és el primer estudi, conjuntament amb un assaig clínic en curs als EUA, que intenta documentar, mitjançant qüestionaris validats, els efectes sobre les

Taula 7. Característiques epidemiològiques dels pacients, segons el tipus de quimioteràpia administrada

	Moderadament emetògena n=20	Altament emetògena n=13	Total n=33
Edat, mediana (mín.-màx.)	49,5 (31-74)	48,0 (30-80)	48,0 (30-80)
Homes/dones (n)	3/17	6/7	9/24
Ús previ de cànnabis (%)	45,0	38,5	42,4
Fumadors (%)	15,0	15,4	15,2
Alcohola (%)	25,0	15,4	21,2

^a Consum d'una unitat de beguda estàndard (segons definició de l'OMS) al dia o més.

nàusees i els vòmits d'un extret estandarditzat de cànnabis administrat per via sublingual o via mucosa oral en pacients oncològics.

En tractar-se d'un estudi observacional de seguiment de pacients, no permet arribar a conclusions definitives pel que fa a l'eficàcia d'aquest medicament. De tota manera, els resultats suggereixen millores en alguns dels símptomes subjectius com les nàusees i els vòmits.

Reflexions finals

Cal remarcar que aquests han estat estudis independents promoguts per l'Administració que posen de manifest la necessitat i la factibilitat d'estudis d'aquestes característiques.

Aquesta iniciativa sorgeix d'una demanda social per a l'ús terapèutic del cànnabis. Així, s'ha complert l'objectiu principal del Programa, ja que s'ha posat a l'abast dels pacients una alternativa terapèutica basada en un extret de cànnabis que permetés una dosificació controlada.

Els pacients inclosos en l'estudi Seguivex són pacients greus amb patologies cròniques de llarga evolució i amb mala resposta als tractaments habituals.

Les limitacions metodològiques d'aquests estudis no permeten arribar a conclusions sobre l'eficàcia de l'extret de cànnabis i, per tant, caldria dur a terme assaigs clínics per poder definir amb precisió el paper dels cannabinoides en terapèutica, especialment en poblacions menys evolucionades. Malgrat això, aquests resultats haurien de permetre continuar amb l'ús compassiu com a alternativa terapèutica per als pacients que no responen als tractaments de referència.

Finalment, l'experiència del treball col·laboratiu entre diferents professionals de medicina, infermeria i farmàcia, i entre diferents nivells assistencials, ha estat molt enriquidor

i seria bo estendre'l a d'altres possibles estudis. En aquest sentit, des d'aquestes pàgines volem agrair la participació desinteressada de tots els investigadors, el nom dels quals no és possible reflectir aquí per l'extensió de la llista. Tanmateix, en el web del Departament de Salut, s'hi pot trobar la relació completa de tots ells, inclosa en els protocols dels estudis, juntament amb tota la informació disponible sobre el Programa.¹⁶

Bibliografia

- 1 Rabanal M, Rams N, Serra J, Manzanera R. Uso terapéutico del cannabis. Situación actual. *Atención Farmacéutica* 2006; 8: 195-7.
- 2 Durán M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin* 2004; 122: 390-8.
- 3 Ús terapèutic del cànnabis (marihuana) i els seus derivats. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2001; 13: 9-12.
- 4 Durán M, Capellà D. Novetats sobre l'ús terapèutic dels cannabinoides. *Butlletí d'Informació Terapèutica* 2003; 15: 39-42.
- 5 Durán M, Pérez E, Ballarín E, Vidal X, Laporte JR, Capellà D. Therapeutic use of cannabis: review and synthesis of the evidence, information, and institutional collaborative research in Catalonia. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; 99: S1: 24.
- 6 GW Pharma begins further phase III cannabis trials. *Scrip* 2002; 2739: 23.
- 7 Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004; 59: 440-52.
- 8 Rog D, Numikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812-9.
- 9 Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21-9.
- 10 Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 105: 1-25.
- 11 Engels FK, Jong FA, Mathijssen RHJ, Erkens JA, Hering RM, Verweij J. Medicinal cannabis in oncology. *European Journal of Cancer* 2007; 43: 2638-44.
- 12 Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Bourau F. Development and validation of Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248-57.
- 13 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- 14 Badia X, Fernández E, Segura A. Influence of sociodemographic and health status variables on valuation of health states in a Spanish population. *Eur J Public Health* 1995; 5: 87-93.
- 15 Carnrike CLM, Brantley PJ, Bruce B, Faruqi S, Greshum FM, Buss RR, Cocke TB. Test-retest reliability and concurrent validity of the Morrow assessment of nausea and emesis (MANE) for the assessment of cancer chemotherapy-related nausea and vomiting. *J Psychopathol. Behavior. Assess* 1988; 10: 105-16.
- 16 <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/doc12327.html>

Data de redacció: **Juliol 2008**

En el proper número: **La síndrome de les cames inquietes**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Directora: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madríguez, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Moner de Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>