

Konposatu kannabinoideak terapia gehigarri gisa esklerosi anizkoitzaren tratamendurako

Cannabinoid-based add on therapies for multiple sclerosis treatment

Aitziber Uribe¹, Alba Ortega-Álvarez¹, Andrés Mateo Baraibar^{1,2,3}, Susana Mato^{1,2,3}, Ana Bernal-Chico^{*1,2,3}

¹Neurozientziak Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU, Leioa

²Achucarro Basque Center for Neuroscience Fundazioa, Leioa

³Biobizkaia, Bizkaiko Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo

LABURPENA: Esklerosi anizkoitza (EA) hanturazko gaixotasun kroniko bat da, neuronen eta axoien kalte progresiboa eta desmielinizazioa eragiten dituena. Heldu-gazteen artean desgaitasun neurologikoen arrazoï nagusia da, emakumeengan duen prebalentzia handiagoa delarik. Eritasunak gaixoen bizi-kalitatea nabarmen aldatzen du, desgaitasun sintoma ugari dituelako. Izan ere, egungo tratamenduek hantura murrizten dute baina ezin dituzte sintomak erabat konpondu, ezta aurrera egitea eragotzi ere. *Cannabis sativa* landaretik datozen konposatu kannabinoideek efektu terapeutikoak dituzte EA eredu preklinikoetan, eta hainbat hamarkadatan zehar tratamendu potentzial gisa aztertu izan dira ohiko terapien osagarri gisa. Berrikuspen bibliografiko honen helburu nagusia konposatu kannabinoideek ohiko terapien tratamendu osagarri gisa erabiltzeak onura terapeutikorik ekartzen dien EA duten pazienteei zehaztea da. Horretarako, bilaketa bibliografiko bat egin zen PubMed datu-basean, eta 2010-2022 bitartean itsu-bikoitzean egindako saiakuntza klinikoak baino ez ziren hautatu. Saiakuntza horiek EA paziente helduak barne hartu behar zituzten, gehienak emakumeak izanik, eta kannabinoideetan oinarritutako terapien erabilera tratamendu konbentzionalen erabilerekin osagarri gisa ohiko terapien erabilera bakarrarekin alderatu behar zuten. Azkenik, iragazteko irizpideak aplikatu ondoren, 12 artikulua aztertu ziren; Δ⁹-tetrahidrokannabinol (THC) eta kannabidiol (CBD) konposatuen konbinazio ezberdinak erabiltzen zituztenak. Emaitzek erakutsi zuten konposatu kannabinoideak aukera bat izan litezkeela EAren tratamenduan, bizi-kalitatean izan ditzaketen ondorio positiboetan oinarrituta, eta sintomen hobekuntza potentzialean oinarrituta, espastizitatearen gaineko onura argia nabarmenduz. Hala ere, saiakuntza kliniko gehiago behar dira, inklusio-irizpide zehatzagoak/zorrotzagoak dituztenak, eta kannabinoideen formulazio desberdinak eta gaur egun gutxien aztertutako sintomak aztertuko dituztenak.

HITZ GAKOAK: Esklerosi anizkoitza, konposatu kannabinoideak, saiakuntza klinikoak

ABSTRACT: *Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease that causes demyelination and progressive neuroaxonal damage. MS stands out as a main cause of neurological disability in young adults and is universally more prevalent in women than in men. Patients with MS present a wide variety of disabling symptoms and report lower health-related quality of life as compared to other chronic disease populations. Despite recent advances, current therapies attenuate inflammatory relapses but do not effectively prevent the disease progression. Cannabinoid compounds present in Cannabis sativa provide therapeutic effects in preclinical MS and have been clinically explored for decades as a*

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Ana Bernal-Chico, Neurozientziak saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, z/g (48940, Leioa, Bizkaia). <https://orcid.org/0000-0002-7913-2350>, ana.bernal@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite:(Adibidea:) Uribe, Aitziber; Ortega-Álvarez, Alba; Mateo Baraibar, Andrés; Mato, Susana; Bernal-Chico, Ana (2024). << Konposatu kannabinoideak terapia gehigarri gisa esklerosi anizkoitzaren tratamendurako >>, Ekaia, 46, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.25872>)

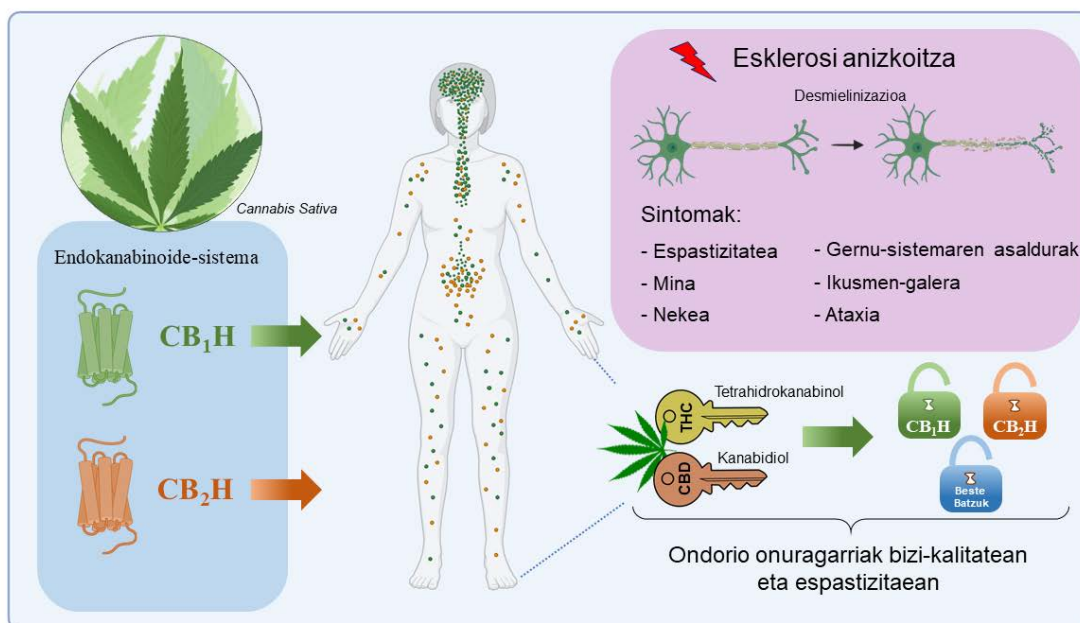
Jasoa: abenduak 29, 2023; Onartua: apirilak 15, 2024

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2024 UPV/EHU



potential treatment option alongside existing therapies. This literature review aims at deciphering whether the use of cannabinoid compounds as an adjunctive treatment provides therapeutic benefits in MS patients. We selected from the PubMed database double-blinded clinical trials conducted between 2010-2022 that included adult MS patients, being most of them women, and compared the use of cannabinoid-based therapies as co-treatment with the use of clinically used pharmacotherapies alone. A total number of 12 clinical trials using different combinations of the cannabinoids Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) were selected. Results suggest co-therapy with cannabinoids elicits positive effects on the patients' quality of life and slight improvements in different symptoms, highlighting a clear benefit on spasticity. Even so, additional clinical trials with stricter inclusion criteria aimed at analysing different cannabinoid formulations on high and low prevalent symptoms are needed in order to better define the potential benefits of cannabinoid therapies in this complex disease.

KEYWORDS: Multiple sclerosis, cannabinoid compounds, clinical trial



Endokanabinoide-sistemaren aktibazioak esklerosi anizkoitzaren sintomatologia murrizten lagundu dezake. *Cannabis sativa* landarearen konposatu batzuk CB_1 eta CB_2 hartzailen lotugaiak dira. Zehazki, THCak bi hartzaille kannabinoide hauek aktibatu ditzake. Bestalde, CBD beste hartzaille batzuen lotugai bezala proposatzen da. CB_1 hartzaille batez ere erdiko nerbio sisteman aurkitu daiteke, eta maila altuetan adierazten da neuronetan. Bere aktibazioak efektu neurobabesleak dakarzki. Bestalde, CB_2 hartzailleak immunitate-sistemaren zeluletan adierazten da eta hauen funtzioa eraldatu dezake, efektu immunomodulatzailea izanik. Esklerosi anizkoitza neuroendekapenezko hanturazko gaixotasuna da, egun sendabiderik ez daukana. Sortzen dituen sintoma anitzen artean, espastizitatea, mina eta nekea nagusiak dira, eta pazienteen bizi-kalitatean eragin garrantzitsua dute. Berrikuspen honetan, esklerosi anizkoitza duten pazienteengan konposatu kannabinoideek efektu onuragarriak sortzen dituzten aztertzen dugu.

1. SARRERA

1.1. Esklerosi anizkoitza

Esklerosi anizkoitza (EA) erdiko nerbio sistemaren (ENS) neuroendekapenezko eritasuna da. Gaixotasun honek hanturazko prozesuak eta lesio desmielinizatzaileak sorrarazten ditu. Izanez, hanturazko lesioetan neuronen axoien inguruan dagoen mielina zorroa kaltetzen da nerbio-bulkaden eraginkortasunean eraginez, eta ondorioz, sintomak sortuz [1]. Egun, etiologia ezezaguna bada ere, genetikoki zehaztutako joera bat egoteaz gain, faktore epigenetikoek eta ingurumen-faktoreek (infekziosoak, nutrizionalak, toxikoak) gaixotasunaren garapenean parte hartzen dutela uste da [1-2]. Epidemiologiari dagokionez, ohikoena 20-50 urte tartean diagnostikatzea da, emakumeen kopurua hirukoitza delarik [3]. Are gehiago, azken urteetan ikusi izan da gaixotasunaren mundu mailako banaketa ekuatoretik urruntzean handitzen dela eta Epstein-Barr birusaren infekzioa jasan dutenek EA pairatzeko aukera gehiago dituztela ere [3-4]. Gainera, EA-ren prebalentzia handitzen doa mundu mailan. Euskal Autonomia Erkidegoan prebalentzia ertain-altua da. Horrek sistema ekonomiko, soziosanitario eta osasun publikoan eragin handia dauka eritasunaren izaera kroniko eta ezgaitzailea dela eta. Europan, paziente bakoitzeko urte osoan zehar 40.300€inguru gastatzen dira, batez beste [3,5].

Sintomak anitzak dira eta axoien desmielinizazio graduaren eta lesioen kokapenaren arabera alda daitezke [1]. Gainera, horietako batzuk gaixotasunak aurrera egitearen ondoriozko sintomak kontsidera daitezke eta beste zenbaitek, aldiz, bigarren mailako edo sintomen ondoriozko sintomak dira. Gehienbat ematen diren sintoma kronikoen artean espastizitatea, mina eta nekea nabarmenak dira. Espastizitatea EA duten gaixoen %34an ematen da eta nekea, berriz, %80an [6-7]. Halere, bestelako sintomak ere badaude: loaren eta gernu-sistemaren asaldurak, ikusmen-galera, ataxia, inurridura edota hesteetako nahasturak [1-2]. Tratamendu sendatzailerik ez dagoenez, egungo tratamenduak lesioen garapena moteltzen edo murrizten saiatzen dira, baita sintomak arintzen ere, nahiz eta orain arte tratamendu sintomatikoek eragin txikia aurkeztu duten [8]:

- Agerraldien tratamendua: glukokortikoideak garunaren hantura gutxitzeko [1].
- Gaixotasun-eraldatzaileak diren terapiak: tratamendu immunomodulatzailerik garunaren endekapena eta hantura mugatzeko [1].
- Tratamendu sintomatikoa: botika anitzak sintomak arintzeko [8].

Gaixoeak pairatzen duten eboluzioa neurtzeko zenbait eskala daude, horietako askok sintomen garapena nolabait kuantifikatzea ahalbidetzen dutelarik. Berrikuspen honen aztergai diren entseguetan ere hainbat eskala erabili dituzte espastizitatea, mina, nekea zein bizikalitatea aztertzeko (**1. taula**) [9-17]. Eskala guzti horiek endekapenezko eritasun ezberdinen garapena ebaluatzeko balio dute EAz gain. Alabaina, badaude bi EArako espezifikoak direnak, MSSS-88 (*Multiple Sclerosis Spasticity Scale*) eta MSIS-29 (*Multiple Sclerosis Impact Scale*) zehazki [9-10].

1. taula: Gaixoeak pairatzen dituzten sintomen eboluzioa aztertzeko erabiltzen diren eskala guztiak batzen dituen taula.

VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>) [11]	Pazienteei 10 zentimetrotako lerro bat erakusten zaie. Lerroaren mutur bakoitzean minari erreferentzia egiten dion deskribapen bat dago. Oro har, mutur batean “minik ez” eta bestean “min jasangaitza” agertzen da.
NRS (<i>Numerical Rating Scale</i>) [11]	VAS eskalaren zenbakizko bertsioa da. Gaixoeak mina edo bestelako sintomaren bat deskribatzen duen zenbaki bat aukeratzen dute; orokorrean 0tik 10era doan eskala erabiltzen delarik.
CRS (<i>Category rating scale</i>) [12]	Ikerketaren hasieratik ematen den aldaketa neurtzen da pazienteei azken astean zenbateko sintomatologia izan duten galdetuz. <ul style="list-style-type: none"> • Sintomarik ez • Muturreko sintomak
MSSS-88 (88-item <i>Multiple Sclerosis Spasticity Scale</i>)[9]	Era indibidualean, 88 aldagai ebaluatzen dira 1etik 4ra espastizitatearen garapena balioztatzeko. <ul style="list-style-type: none"> • 1 = Ez da batere gogaikarria • 2 = Partzialki gogaikarria • 3 = Gogaikarria • 4 = Oso gogaikarria
FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>) [13]	Nekearen larritasunaren inguruko 9 ataletan 0tik 7ra puntuatuz neurtzen da <ul style="list-style-type: none"> • 0 = Adostasun eza • 7 = Erabateko adostasuna
EDSS (<i>Extended Disability Status Scale</i>) [14]	ENSren sistema funtzionalak balioztatzen dira 1etik 10era.

	<ul style="list-style-type: none"> • $\leq 4,5 \rightarrow$ Laguntzarik gabe ibil daitezkeen pazienteak (independenteak) • $\geq 5 \rightarrow$ Ibiltzeko zailtasunak dituzten pazienteak • $\geq 6 \rightarrow$ Ibiltzeko laguntza behar duten pazienteak • $= 9,5 \rightarrow$ Erabateko mendekotasuna
SGIC/PGIC <i>(Subject/ Patient Global Impression of Change)</i> [15]	Pazienteek haien ikuspuntu orokorra ematen dute haien egoeraren inguruan. <ul style="list-style-type: none"> • 1 = Askoz hobeto • 7 = Askoz okerrago
SF-36 (36 Item Short Form Survey) [16]	Bizi-kalitatearen inguruan 36 galdera egiten zaizkie pazienteei osasunaren alde onak eta txarrak balioztatzeko (funtzio fisikoa, mina, osasun orokorra, funtzio soziala eta osasun mentala, besteak beste). <ul style="list-style-type: none"> • 0 = Puntuazio okerrena • 100 = Puntuazio onena
EQ-5D <i>(European Quality of life-5 Dimensions)</i> [17]	Paziente bakoitzak gaixotasunaren larritasuna balioztatzen du 5 dimentsio aztertuz: <ul style="list-style-type: none"> • Mugikortasuna • Autozainketa • Eguneroko jarduerak • Mina/ezinegona • Antsietatea/depresioa
MSIS-29 <i>(Multiple Sclerosis Impact Scale)</i> [10]	Era indibidualean, 29 aldagai balioztatzen dira 1etik 5era. Horietariko 20 fisikoak direlarik eta gainerako 9ak aldagai psikologikoak. <ul style="list-style-type: none"> • 1 = Erabateko desadostasuna • 2 = Ez oso ados • 3 = Partzialki ados • 4 = Nahiko ados • 5 = Erabateko adostasuna

1.2. Endokannabinoide-sistema

Endokannabinoide-sistema hartzaile, lotugai eta entzima ezberdinez osatutako seinaleztapen-sistema doitzaille bat da. ENSaren hainbat funtzio biologikoetan parte hartzeaz gain, badu ere funtzio immunomodulatzailea. Are gehiago, endokannabinoide-sistema, funtzio

anitzeko sistema denez, bere aktibazioak homeostasiaren berreskurapenarekin erlazionatzen da zenbait azaldura neurologikoetan eraginez [18].

Sistema honen seinaleztapen proteina nagusiak CB₁ eta CB₂ hartzaille kannabinoideak dira, G proteinei loturiko hartzaille familiaren barruan daudenak [18]. CB₁ hartzaillea garunean maila altuetan aurkitzen da, bereziki oroimena eta ikaskuntza, minaren hautematea, jarduera motorra eta emozioekin lotura duten eskualdetan [2]. CB₂ hartzailleari dagokionez, barean, amigdaletan eta immunitate-sistemaren zeluletan aurkitu daiteke, funtzio nagusia zelula hauek sortzen dituzten erantzunak eraldatzea delarik [18-19].

Hartzailleetara lotzen diren konposatuak naturalak zein sintetikoak izan daitezke. Naturalen artean fitokannabinoideak eta endokannabinoideak daude, azken hauek hartzailleetara batzen diren lotugai endogenoak direlarik [20]. Fitokannabinoideak *Cannabis sativa* landareak sintetizatzen ditu eta hauen artean garrantzi gehien daukaten konposatuak hurrengoak dira: Δ^9 -Tetrahidrokannabinola (THC) eta kannabidiola (CBD) [19]. THCak afinitate handia dauka CB₁ eta CB₂ hartzailleekiko eta lehenengoaren aktibazioak ENSan efektu psikoaktiboa eragiten du. CBDak, berriz, hartzaille ezberdinei lotzen zaie baina ez du modu eraginkorrean aktibatzen CB₁ hartzaillea, hortaz, ez ditu efektu psikoaktiborik eragiten. Konposatu kannabinoideen efektu terapeutikoak organismoaren proteina eta molekula ezberdinen aktibitatea modulatzuz lortzen da [18].

Azkenik, garrantzitsua da kontuan izatea konposatu kannabinoideek askotariko ondorio terapeutikoak dituztela gaixotasun-eredu preklinikoetan; hala nola, antiepileptiko, immunodepresore, antiemetiko, antiinflamatorio edo neurobabesle gisa [2]. Zehazki, EAko animalia ereduetan sintomatologia hobetzen dute, hantura murrizten dute eta mielinaren galera ekiditen dute [2]. Izanez, EAren etiopatogenesisian autotolerantzia eta hanturazko erantzunaren arteko homeostasiaren galerak ENSren aurkako erantzun immunobideratua eragiten du. Zentzu honetan, endokannabinoide-sistemaren aktibazioak aurkeztzen duen funtzio immunomodulatzaila eta homeostasiaren berreskurapena ikusita, agerikoa dirudi konposatu kannabinoideen erabileraren eraginkortasuna aztertu beharra gaixotasun honetan.

2. HELBURUAK

Berrikuspen honen helburu nagusia, konposatu kannabinoideen eraginkortasuna EAren ohiko tratamenduen terapia osagarri gisa aztertzea da. Bestalde, badaude bigarren mailako helburuak:

- Konposatu kannabinoideen erabilera osagarria sintoma kronikoen (espastizitatea, mina eta nekea) tratamendurako onuragarria den ikertzea.
- Konposatu kannabinoideen erabilerak, ohiko tratamenduekin batera, efektu onuragarriak dituen aztertzea gaixoen bizi-kalitatean.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Helburuak betetzeko literaturaren berrikuspenera egin zen, *PubMed* datu-basea iturri bibliografiko gisa hartuz [21]. Intereseko bibliografia bilatzeko, hots, EA eta farmako kannabinoideen ahalmen terapeutikoa erlazionatzen zituzten artikulua topatzeko PIKO metodoa erabili zen [22]:

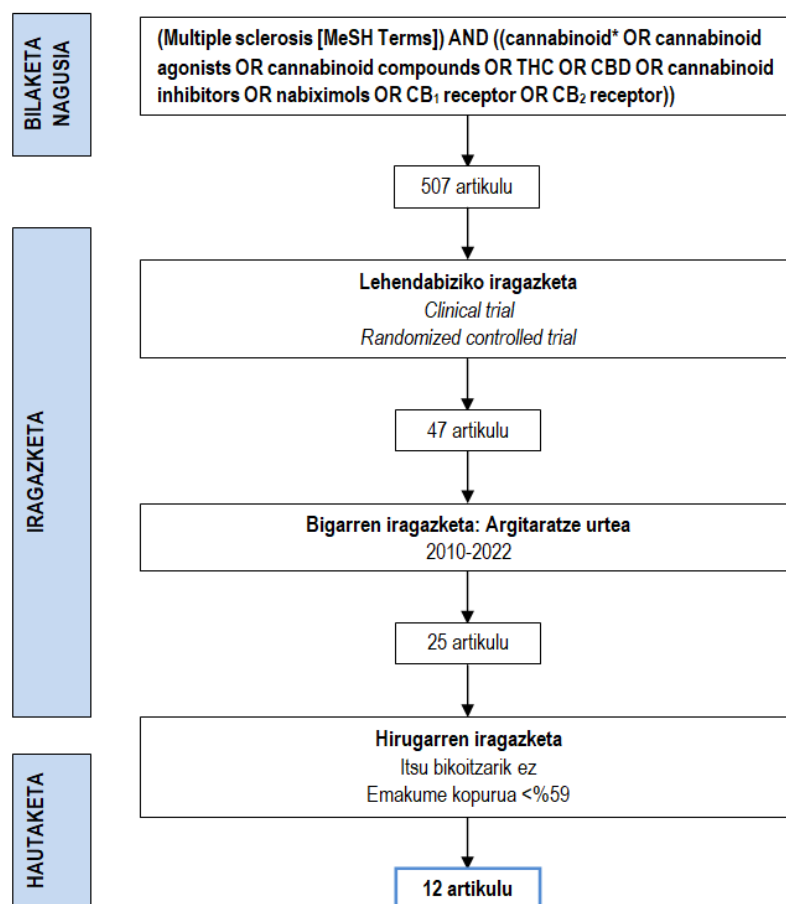
- P – Pazienteak / Intereseko populazioa: EA duten helduak, sexu bietakoak, baina emakumeen kopurua handiagoa izan behar da epidemiologiaren adierazgarri izateko.
- I – Interbentzioa / Aztertu nahi den interbentzio mota: Konposatu kannabinoideetan oinarritutako terapien erabilera.
- K – Konparaketa / Zein beste aukerarekin konparatu daitekeen interbentzioa: Kannabinoideak ohiko tratamenduen osagarri gisa erabiltzen dituzten terapiak ohiko terapiekin aldaratzen dira.
- O – Emaitzak (*Outcomes*) / Lortu nahi diren emaitzak: Onurarik lortzen den aztertzen da.

Aipatutako baldintza hauetaz gain, beste bi irizpide ezarri ziren. Batetik, aztertutako saiakuntza klinikoak itsu bikoitzekoak izan behar ziren eta bestetik, argitalpen data 2010 eta 2022 urteen artean egon behar zen.

Bilaketarekin hasteko, *multiple sclerosis* adierazpena kannabinoideekin lotura duen kontzeptu batekin batera bilatu zen: (Multiple sclerosis[MeSHTerms]) AND ((cannabinoid*

OR cannabinoid agonists OR cannabinoid compounds OR THC OR CBD OR cannabinoid inhibitors OR nabiximols OR CB₁ receptor OR CB₂ receptor)). Era honetan, 507 artikulua eskuratu ziren. Hurrengo urratsa, emaitzak iragaztea izan zen. Horretarako, *PubMed*ek dauzkan kategorien artean *clinical trial* (saiakuntza klinikoa) eta *randomized controlled trial* (ausazko saiakuntza kontrolatua) sakatu ziren, 47 argitalpen lortuz. Azkenik, 2010-2022 tartetik kanpo zeuden artikulua baztertuz, irizpideak betetzen zituzten 25 artikulua lortu ziren (**1. irudia**).

Argitaratze hauen laburpenak eta material eta metodoak atalak irakurri ostean, beste 10 artikulua baztertu ziren itsu bikoitzekoak ez izategatik. Era berean, EA prebalentzia handiagoa duenez emakumeengan [3], emakumeen kopurua %59tik behera zituzten ikerketak ere baztertu ziren, azkenean, 12 artikulua eskuratu zirelarik (**2. taula**).



1. irudia. Bilaketa bibliografikoaren kronologia erakusten duen diagrama.

1. irudiko urratsak jarraituz **2. taulan** agertzen diren artikulua hautatu ziren berrikusketarako.

2. taula: Bilaketa bibliografikoan ezarritako irizpide guztiak betetzen dituzten artikulua izendatzen dituen taula.

Egileak	Izenburua
Collin et al. 2010 [23]	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis
Kabiaet al. 2010 [24]	Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis
Novotna et al. 2011 [25]	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis
Zajiceket al. 2012 [12]	Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial
Langford et al. 2013 [26]	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
Zajiceket al. 2013 [27]	Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): A randomised, placebo-controlled trial
Ball et al. 2015 [28]	The cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) trial: A randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicenter trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis
Turcotteet al. 2015 [29]	Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial.
Hauptset al. 2016 [30]	Influence of previous failed anti-spasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC:CBD oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity
Van Amerongen et al. 2018 [31]	Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis

Markovà et al. 2019 [32]	Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line anti-spastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial
Meuthet et al. 2020 [33]	Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial

4. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Egun, argi dago konposatu kannabinoideek, CB₁ eta CB₂ hartzaileak aktibatzearekin batera, efektu terapeutiko onuragarriak eragiten dituztela patologia ezberdinetan. Esan bezala, CB₁ hartzailearen aktibazioak efektu neuroabesleak eragiten ditu eta CB₂ hartzailearen aktibazioak, berriz, hanturaren kontrako efektuak. Efektu hauek direla eta, herrialde batzuetan zenbait konposatu kannabinoide komertzializatu izan dira, Nabiximol (THC eta CBD nahasketa), Dronabinol (THC) eta Nabilona (kannabinoide sintetikoa), besteak beste. Are gehiago, EA medikamentu hauen eraginkortasun terapeutikoari dagokionez, hobekien aztertu den neuroendekapenezko eritasuna da. Berrikuspen honetan aipatzen den moduan, azken urteetan egin diren saiakuntza klinikoak oso heterogeneoak dira. Esate baterako, kannabinoideak ahoz zein esprai moduan ematen zaizkie pazienteei, parametroak eta dosiak ere ezberdinak dira, eta sintomen azterketarako eskala anitzak erabiltzen dituzte (**1. taula**).

3. taula: Hautatutako entseguen laburpena. Laginaren zutabearen agertzen diren G eta E hizkiek gizon eta emakume hitzei egiten diote erreferentzia. Era berean, bb. laburdurak batezbesteko adierazi nahi du. Markovà et al. [32] entseguaren kasuan 2 n azaltzen dira, lehendabizikoak entsegua hasi zuten populazioa deskribatzen du eta bigarrenkoak (n(B)) aleatorizatu ziren partaideak dira; azken kasu honetan ez da zehazten zein den emakume eta gizonen proportzioa. Emaitzen zutabeari dagokionez, entsegu bakoitzaren emaitza esanguratsuenak aipatzen dira.

ARTIKULUA	LAGINA	TRATAMENDUA	IRAUPENA	EMAITZAK
Collin et al. [23]	n = 337 G = 130 (%39) E = 207 (%61) Bb adina: 48 urte	THC:CBD esprai	15 aste	Entsegua protokoloan aldakuntza handirik egin gabe bukatu zutenen artean (partaideen %79) hobekuntza nabarmena behatu zen espastizitatean, NRS eskala erabiliz: %36 vs %24 (THC:CBD vs. Plazeboa) (p = 0,04)

Kavia et al. [24]	n = 135 G = 37 (%27) E = 98 (%72) Bb adina: 48 urte	THC:CBD espraia	10 aste	Gaixoen bizi kalitatean hobekuntza nabarmena behatu zen PGIC eskalaren bitartez: %84 vs. %58 (THC:CBD vs. Plazeboa) (p = 0,005)
Zajicek et al. [12]	n = 277 G = 102 (%37) E = 175 (%63) Bb adina: 53 urte	THC:CBD aterakin oral	12 aste	12 asteren igarotakoan, muskuluen zurruntasuna arintzeko erritmoa plazeboarekin baino ia bi aldiz handiagoa izan zen kannabinoideekin: %29,4 vs %15,7 (p = 0,004)
Langford et al. [26]	n = 339 G = 109 (%33) E = 230 (%67) Bb adina: 49 urte	THC:CBD espraia	32 aste	Ez zen emaitza adierazgarririk lortu
Zajicek et al. [27]	n = 493 G = 201 (%41) E = 292 (%59) Bb adina: 52 urte	Dronabinol oral	36 hilabete	Ez zen emaitza adierazgarririk lortu
Ball et al. [28]	Zajicek et al. [27] CUPID entseguaren azterketa osagarria			Ez zen emaitza adierazgarririk behatu, MSIS-29 eskalan kannabinoideak eta plazeboa erabili zutenen arteko ezberdintasuna -0,9 da (p = 0,11)
Turcotte et al. [29]	n = 15 G = 2 (%13) E = 13 (%87) Bb adina: 45 urte	Nabilona oral	9 aste	Minaren hobekuntza adierazgarria behatu zen VAS eskalaren bitartez: (Nabilona vs. Plazeboa) (p < 0,01)
Novotna et al. [25]	n = 241 G = 96 (%40) E = 145 (%60) Bb adina: 50 urte	THC:CBD espraia	19 aste	Espastizitatean hobekuntza adierazgarria behatu zen NRS eskalaren bitartez: -0,19 vs. 0,64 (THC:CBD vs. Plazeboa) (p = 0,0002)
Haupts et al. [30]	Novotna et al. [25] entseguaren <i>post-hoc</i> azterketa			Novotna et al. [25] entseguaren emaitzak berretsi ziren

Van Amerongen et al. [31]	n = 24 G = 8 (%33) E = 16 (%67) Bb adina: 55 urte	THC oral	18 aste	Tratamenduaren bigarren astean espastizitate eta min orokorraren hobekuntza esanguratsuak behatu ziren NRS eskalaren bidez. Espastizitatea: -1,00 (-1,98 vs. 0,03) p = 0,0445 Min orokorra: -1,09 (-1,98 vs. -0,20) p = 0,0183
Markovà et al. [32]	n = 191 G = 57 (%30) E = 134 (%70) n (B) = 106 Bb adina: 51 urte	THC:CBD espraia	18-22 aste	12 aste igaro ostean, espastizitate eta min orokorraren hobekuntza esanguratsuak behatu ziren NRS eskalaren bidez. Espastizitatea: -1,90 (-3,50 vs. -1,60) p < 0,0001 Min orokorra: -1,40 (-3,20 vs. -1,80) p < 0,0013
Meuth et al. [33]	Markovà et al. [32] entseguaren <i>post-hoc</i> azterketa			Markovà et al. [32] entseguaren emaitzak berretsi ziren

3. taulan ikus daitekeenez, erabilitako tratamenduaren arabera, aztertutako saiakuntza klinikoak bitan sailka daitezke. Batetik, THCa erabiltzen dutenak daude eta bestetik, THCa CBDarekin batera (THC:CBD) erabili dutenak aurkitu daitezke (**4. taula**). Halere, kasu bietan ohiko tratamenduak plazeboarekin batera edo konposatu kannabinoideekin batera ematen direnean lortzen diren efektuak aztertzen dira.

4. taula. Saiakuntza klinikoetan eskuratutako emaitzen laburpena. Efektu mistoa: tratamendu bera erabili dutenen artean, efektu adierazgarriak eta ez adierazgarriak lortu dituztenean efektu misto gisa sailkatu da emaitza.

	THC:CBD		THC (Fitokannabinoide edo analogo sintetikoa)		
	THC:CBD espraia	THC:CBD aterakin oral	Nabilona oral	Dronabinol oral	Beste formulazio oralak
Saiakuntza kopuru totala	7	1	1	2	1
Espastizitatea	Mistoa (6/7)	Positiboa	Ikertu bakoa	Ikertu bakoa	Mistoa
Mina	6 saiakuntzek min orokorra aztertzen dute (min mota zehaztu gabe) 3 saiakuntzek min neuropatikoa aztertzen dute				
Min orokorra	Mistoa (5/7)	Mistoa	Ikertu bakoa	Ikertu bakoa	Ikertu bakoa
Min neuropatikoa	Mistoa (1/7)	Ikertu bakoa	Mistoa	Ikertu bakoa	Mistoa
Nekea	Efektu bakoa (2/7)	Ikertu bakoa	Ikertu bakoa	Ikertu bakoa	Mistoa
Bizi-kalitatea	Mistoa (6/7)	Positiboa	Positiboa	Efektu bakoa	Efektu bakoa

4.1. Espastizitatea

Jasotako emaitzen arabera, kannabinoideak terapia osagarri gisa erabiltzean hobekuntza nabarmenena espastizitatean izan da (**4. taula**). Sintoma honek muskulu-tonuaren ezohiko handitzea eragiten du. Ondorioz, muskuluak zurrun jartzen dira eta ez-borondatezko muskulu-espasmoak gerta daitezke. Gainera, gaixotasunaren garapenean zehar larritasuna eta prebalentzia handituz doaz [32-33]. Bereziki onak izan dira emaitzak THC:CBD erabili duten saiakuntzen kasuan (esprai moduan zein ahoz hartzerakoan) [12, 23, 25, 28, 30, 32-33]. Izan ere, aztertutako 8 ikerketetatik bakarrean ez da efekturik ikusi eta, ikerlarien esanetan, emaitza horiek pazienteen dosiaren autotitulazioaren eta aldaketaren pertzepzio subjektiboaren ondorio dira [26]. Are gehiago, behatutako efektu positiboak espastizitatearen iraupenarekiko eta aurretiko tratamenduekiko independenteak dira. Bestalde, nahiz eta THC isolatuaren erabilerarekin efektu onuragarriko joera egon, ez dira kannabinoideen konbinazioarekin bezain ondorio esanguratsurik jaso [31]. Entsegu gehienek NRS eskala (**1. taula**) erabili dutenez, esan daiteke emaitzak konparagarriak direla [23, 25-26, 30-33]. Falta diren beste bi entseguek CRS eta MSSS-88 eskalak erabili dituzte, hurrenez hurren [12, 28]. Guzti hau kontuan hartuta, ondoriozta daiteke terapia konbinatuen tratamendua, hots, ohiko terapiak kannabinoideekin osatzea estrategia ona izan daitekeela espastizitatearen tratamendurako.

Aztertutako gainerako sintomek, mina zein nekea, ez dute hobekuntza argirik erakutsi kannabinoideak erabiltzerakoan (**4. taula**).

4.2. Mina

Minari dagokionez, bi mota ezberdinetan sailka daiteke. Batetik min nozizeptiboa edo muskuloeskeletikoa dago, espastizitatearen ondorio dena, muskuluen zurruntasunak sorrarazten baitu [12]. Bestetik, jatorri neuropatikoa duen mina pairatzen dute gaixoen %50ak. Min honek ohiko tratamenduei gaizki erantzuten dio eta ez du sendabiderik [26, 29]. Aztertutako saiakuntzen artean, seik min orokorraren bilakaera ikertu dute [12, 23, 25-26, 29-33] eta beste hirurak, aldiz, min neuropatikoa eta orokorra bereizi dituzte (**4. taula**). Min orokorra aztertu zutenek eskala ezberdinak erabili zituzten: hiruk NRS eskala [23, 32-33], bik SF-36 [25, 30] eta besteak CRS eskala [12]. Min neuropatikoa aztertu dutenei dagokienez, NRS

[26, 31] eta VAS [29] eskalak erabili dituzte. Oro har, konposatu kannabinoideen erabilerari lotutako joera positiboa ikusi zen arren, saiakuntzetako emaitzak kontraesankorrek izan ziren. Zehazki, jasotako emaitzek ez zuten nabaritasun nahikoa lortu erabilerari buruzko ondorio argi bat edukitzeko. Hala ere, nabarmentzekoa da Nabilona erabiltzean lortutako emaitzek efektu onuragarriak iradokitzen dituztela min neuropatikoa tratatzeko (**4. taula**) [29]. Laburbilduz, konposatu kannabinoideen ahalmen analgesikoa ikertzeko saiakuntza gehiago egin beharko lirateke tratamendua hasterakoan mina duten pazienteekin. Era honetan, min orokor zein neuropatikoan duten eragina modu eraginkorrean aztertu ahal izango litzateke [31].

4.3. Nekea

Amaitzeko, ikertutako azken sintoma nekea izan da. Hau, muturreko akidura fisiko edo mentalaren sentazioa da, EA pairatzen dutenen artean sintomarik ohikoenetarikoa izanik. Aztertutako 12 saiakuntzetatik, hiruk baino ez dute nekea ikertu [23, 26, 31]. Saiakuntzetako bik, THC:CBD espraia erabili zuten bitartean, besteak aho bidezko THCa erabili zuen (**3. taula**). Aurreko sintomekin ez bezala, THC eta CBD nahasketa erabili zutenek ez zituzten aldaketa adierazgarririk behatu kannabinoide edo plazebo erabiltzen zituzten pazienteak alderatzean NRS eskala erabiliz [23, 26]. THC orala hartu zutenen kasuan, aldiz, bi asteren ostean nekearen murrizketa esanguratsua ikusi zuten FSS eskalaren bidez (**4. taula**) [31]. Beraz, minarekin gertatzen den moduan, ezin da ondorio argirik atera eta saiakuntza gehiago egin beharko lirateke sintoma zehatz honetan kannabinoideen eragina aztertzeko.

4.4 Bizi-kalitatea

Aipatutako sintoma guzti horiek gaixoen bizi-kalitatea baldintzatzen dute eta **4. taulan** ikus daitekeenez, saiakuntzetan ikertu den beste parametro bat izan da. Aztergai izan diren saiakuntzetatik, konposatu kannabinoideen erabilerak, orokorrean, EA gaixoen bizi-kalitatean efektu onuragarria izan duela ondoriozta daiteke (**4. taula**). Izan ere, sintomen balorazioan esanahi estatistikoa lortu ez duten ikerketetan ere [29] hobekuntza hori ikusten da, batez ere, THC:CBD erabili denean (**4. taula**). Aurreko kasuetan ez bezala, bizi-kalitatea aztertzeko hainbat eskala erabili izan dira. Nahiz eta ikerketa gehienek SGIC/PGIC eskala [24-26, 31-33], SF-36 inkesta [25-26, 28, 30, 32-33] eta EQ-5D galdetegia [23, 25-26, 28, 30] erabili dituzten,

MSIS-29 [12, 27-28] eta EDSS [27-29, 31-33] eskalak ere erabili izan dira. Era berean, zenbait ikerketek galdetegi bat baino gehiago erabili dituzte. Guzti hau kontuan hartuz, konposatu kannabinoideek sintomatologia hobetzen duten ala ez zehaztuta ez dagoen arren, EA duten gaixoei onura esanguratsuak dakartzkietela ondoriozta daiteke. Hortaz, pazienteei terapia osagarri gisa ematea kontsideratu beharko litzateke.

Azkenik, ezinbestean aipatu behar dira aukeratutako entseguen baita berrikuspenaren mugak ere. Alde batetik, EA gaixotasun oso heterogeneoa da klinika, genetika, patologia eta biologiaren aldetik pazienteen artean. Ezberdintasun horiek erronka bat suposatzen dute entsegu klinikoak diseinatzerako orduan [34]. Bestetik, hautatuko entseguak oso heterogeneoak dira, metodologia ezberdinak erabiltzen baitituzte: dosi, administrazio bide, eskala zein konposatu ezberdinak erabiltzen dira. Gainera, paziente kopurua, hartzen duten ohiko tratamendua eta entseguaren iraupena ere aldatzen da. Hortaz, oso zaila da emaitzak haien artean konparagarriak izatea. Bestetik, hiru ikerketek baino ez dute min neuropatiko min orokorretik banandu. Honek emaitzetan eragina eduki dezake garrantzitsua baita minaren jatorria ezagutzea tratamendua honen arabera moldatu beharko litzatekeelako.

5. ONDORIOAK

Aukeratutako 12 saiakuntza klinikoak aztertu eta gero, konposatu kannabinoideak EAren tratamendurako aukera terapeutiko bat izan daitezkeela ondoriozta dezakegu. Batez ere, bizikaltatean eta espastizitatean dituzten efektu onuragarrietan oinarrituz. Alabaina, ez litzateke zuzena izango kannabinoideak tratamendu sintomatiko moduan sailkatzea, ez baita frogatu guztiz eraginkorrek direnik.

Konposatu kannabinoideek EA duten pazienteengan eduki dezaketen eragin onuratsuak eta ondorio kaltegarri larrien ezak, saiakuntza gehiago egin beharko liratekeela iradokitzen dute, momentura arte egindakoak ez baitira eztabaidaezinak. Komenigarria litzateke saiakuntza klinikoetan inklusio irizpide zehatzagoak ezartzea baita formulazio ezberdinak sintoma gehiagorekin aztertzea ere.

6. ESKER ONAK

Autoreen ikerkuntza Instituto de Salud Carlos III-ek (ISCIII) PI21/00629 (SM-ri) proiektuaren bitartez finantzatu du, Europar Batzarraren laguntzaz. Eusko Jaurlaritzak (PIBA23-46, SM-ri; IT1473-22, SM-ri eta AB-C-ri; 2023111031, SM-ri) eta ARSEP Foundation-ek (ARSEP-1310, SM-ri) ere finantzatu dute. A.M. Baraibarrek Eusko Jaurlaritzako Ikertzaile Doktoreentzako Hobekuntzarako doktoretza-ondoko Programako laguntza eskertu nahi du.

7. BIBLIOGRAFIA

[1] Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., Calabresi, P.A. 2018. «Multiple sclerosis». *The New England Journal of Medicine*, **378**(2), 169-180.

[2] Bernal-Chico, A., Tepavcevic, V., Manterola, A., Utrilla, C., Matute, C., Mato, S. 2022. «Endocannabinoid signaling in brain diseases: Emerging relevance of glial cells». *Glia*, **71**, 103-124.

[3] Wallin, M.T., Culpepper, W.J., Nichols, E., Bhutta, Z.A., Gebrehiwot, T.T., Hay, S.I., Khalil, I.A., Krohn, K.J., Liang, X., Naghavi, M., Mokdad, A.H., Molly, R.N., Reiner, R.C., Sartorius, B., Smith, M., Topor-Madry, R., Werdecker, A., Vos, T., Feigin, V.L., Murray, C.J.L. 2019. «Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016». *Lancet Neurology*, **18**, 269-285.

[4] Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B.C., Kuhle, J., Mina, M.J., Leng, Y., Elledge, S.J., Niebuhr, D.W., Scher, A.I., Munger, K.L., Ascherio, A. 2022. «Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis». *Science*, **375**, 296-301.

[5] Paz-Zulueta, M., Parás-Bravo, P., Cantarero-Prieto, D., Blázquez-Fernández, C., Oterino-Durán, A. 2020. «A literature review of cost-of-illness studies on the economic burden of multiple sclerosis». *Multiple Sclerosis Related Disorders*, **43**, 102-162.

[6] Otero-Romero, S., Sastre-Garriga, J., Comi, G., Hartung, H. P., Soelberg Sørensen, P., Thompson, A. J., Vermersch, P., Gold, R., Montalban, X. 2016. «Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper». *Multiple sclerosis*, **22**, 1386-1396.

[7] Rottoli, M., La Gioia, S., Frigeni, B., Barcella, V. 2017. «Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update». *Expert Review of Neurotherapeutics*, **17**, 373-379.

[8] Henze, T., Rieckmann, P., Toyka, K. V., Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. 2006. «Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society». *European neurology*, **56**, 78–105.

[9] Hobart, J. C., Riazi, A., Thompson, A. J., Styles, I. M., Ingram, W., Vickery, P. J., Warner, M., Fox, P. J., Zajicek, J. P. 2006. «Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88)». *Brain: a journal of neurology*, **129**, 224–234.

[10] Hobart, J., Lamping, D., Fitzpatrick, R., Riazi, A., Thompson, A. 2001. «The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure». *Brain: a journal of neurology*, **124**, 962–973.

[11] Chiarotto, A., Maxwell, L. J., Ostelo, R. W., Boers, M., Tugwell, P., Terwee, C. B. 2019. «Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review». *The journal of pain*, **20**, 245–263.

[12] Zajicek, J.P., Hobart, J.C., Slade, A., Barnes, D., Mattison, P.G. 2012. «Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **83**, 1125-1132.

[13] Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., Steinberg, A. D. 1989. The fatigue severity scale. «Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus». *Archives of neurology*, **46**, 1121–1123.

[14] Meyer-Moock, S., Feng, Y. S., Maeurer, M., Dippel, F. W., Kohlmann, T. 2014. «Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis». *BMC neurology*, **14**, 58.

[15] Amirfeyz, R., Pentlow, A., Foote, J., Leslie, I. 2009. «Assessing the clinical significance of change scores following carpal tunnel surgery». *International orthopaedics*, **33**, 181–185.

[16] Wang, W. G., Dong, L. M., Li, S. W. 2019. «SF36 Is a Reliable Patient-Oriented Outcome Evaluation Tool in Surgically Treated Degenerative Cervical Myelopathy Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Medical Science Monitor*, **25**, 7126–7137.

[17] Brooks R. 1996. «EuroQol: the current state of play». *Health policy*, **37**, 53–72.

[18] Cristino, L., Bisogno, T., di Marzo, V. 2020. «Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders». *Nature Reviews Neurology*, **16**, 9-29.

[19] Amin, M. R., Ali, D. W. 2019. «Pharmacology of Medical Cannabis». *Advances in experimental medicine and biology*, **1162**, 151–165.

[20] Di Marzo, V., Piscitelli, F. 2015. «The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids». *Neurotherapeutics*, **12**, 692–698.

[21] PubMed. NIH. [Kontsulta: 2023/12/01]. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

[22] Frandsen, T. F., Bruun Nielsen, M. F., Lindhardt, C. L., Eriksen, M. B. 2020. «Using the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements». *Journal of clinical epidemiology*, **127**, 69-75.

[23] Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., Notcutt, W., O'Leary, C., Ratcliffe, S., Nováková, I., Zapletalova, O., Píková, J., Ambler, Z. 2010. «A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis». *Neurological Research*, **32**, 451-459.

[24] Kavia, R.B., de Ridder, D., Constantinescu, C.S., Stott, C.G., Fowler, C.J. 2010. «Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis». *Multiple Sclerosis*, **16**, 1349-1359.

[25] Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., Gasperini, C., Pozzilli, C., Cefaro, L., Comi, G., Rossi, P., Ambler, Z., Stelmasiak, Z., Erdmann, A., Montalban, X., Klimek, A., Davies, P., Sativex Spasticity Study Group. 2011. «A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis». *European Journal of Neurology*, **18**, 1122-1131.

[26] Langford, R.M., Mares, J., Novotna, A., Vachova, M., Novakova, I., Notcutt, W., Ratcliffe, S. 2013. «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». *Journal of Neurology*, **260**, 984-997.

[27] Zajicek, J., Ball, S., Wright, D., Vickery, J., Nunn, A., Miller, D., Cano, M.G., McManus, D., Mallik, S., Hobart, J. «Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial». *The Lancet Neurology*, **12**, 857-865.

[28] Ball, S., Vickery, J., Hobart, J., Wright, D., Green, C., Shearer, J., Nunn, A., Gomez, M., MacManus, D., Miller, D., Mallik, S., Zajicek, J. 2015. «The cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) trial: a randomized double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis». *Health Technology Assessment*, **19**, 1-187.

[29] Turcotte, D., Doupe, M., Torabi, M., Gomori, A., Ethans, K., Esfahani, F., Galloway, K., Namaka, M. 2015. «Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial». *Pain Medicine*, **16**, 149-159.

[30] Haupt, M., Vila, C., Jonas, A., Witte, K., Álvarez-Ossorio, L. 2016. «Influence of previous failed antispasticity therapy on the efficacy and tolerability of THC:CBD oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity». *European Neurology*, **75**, 236-243.

[31] Van Amerongen, G., Kanhai, K., Baakman, A.C., Heuberger, J., Klaassen, E., Beumer, T.L., Strijers, R.L.M., Killestein, J., van Gerven, J., Cohen, A., Groeneveld, G.J. 2018. «Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis». *Clinical Therapeutics*, **40**, 1467-1482.

[32] Markovà, J., Essner, U., Akmaz, B., Marinelli, M., Trompke, C., Lentschat, A., Vila, C. 2019. «Sativex ® as add-on-therapy vs. further optimized first-line antispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial». *The International Journal of Neuroscience*, **129**, 119-128.

[33] Meuth, S.G., Henze, T., Essner, U., Trompke, C., Vila, C. 2020. «Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial». *The International Journal of Neuroscience*, **130**, 1199-1205.

[34] Lavery, A.M., Verhey, L.H., Waldman, A.T. 2014. «Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials». *Multiple Sclerosis International*, **2014**, 262350.