

**Reálne skúsenosti pacientov s amyotrofickou  
laterálnou sklerózou (ALS) pri liečbe spasticity  
pomocou tetrahydrokanabinolu:kanabidiolu  
(THC:CBD)  
(Vol'ný preklad)**

**Autori:**

Thomas Meyer, Andreas Funke, Christoph Münch, Dagmar Kettemann, André Maier, Bertram Walter, Annett Thomas, Susanne Spittel

**Publikované:**

Online 7.9.2019

**Originálny článok dostupný na:**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732193/>

# **Reálne skúsenosti pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS) pri liečbe spasticity pomocou tetrahydrokanabinolu:kanabidiolu (THC:CBD)**

## **Abstrakt**

### Pozadie

Liečba spasticity predstavuje veľkú výzvu pri liečbe pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS). Delta-9-tetrahydrokanabinol (THC):kanabidiol (CBD) orálny sprej (THC:CBD), schválený na liečbu spasticity pri roztrúsenej skleróze, slúži ako doplnková off-label možnosť liečby spasticity súvisiacej s ALS. K dispozícii je však málo štruktúrovaných údajov o THC:CBD pri liečbe spasticity pri ALS.

### Metóda

Retrospektívna monocentrická kohortová štúdia bola realizovaná u 32 pacientov, ktorí spĺňajú nasledujúce kritériá: 1) diagnóza ALS, 2) spasticita súvisiaca s ALS; 3) ošetrovanie pomocou THC:CBD. Spasticita bola hodnotená pomocou numerickej hodnotiacej škály (NRS). Skúsenosti pacienta s THC:CBD sa hodnotili pomocou skóre čistého promotora (NPS) a dotazníka spokojnosti s liečbou (TSMQ-9), ako bolo zachytené prostredníctvom telefonického prieskumu alebo online hodnotenia.

### Výsledky

Priemerná dávka THC:CBD bola 5,5 denných aktivácií (rozsah < 1 až 20). Boli identifikované tri podskupiny pacientov: 1) denné použitie vysokej dávky ( $\geq 7$  denných aktivácií, 34 %, n = 11), 2) denné použitie nízkej dávky (< 7 denných aktivácií, 50 %, n = 16), 3) zriedkavé použitie (< 1 denná aktivácia, 16 %, n = 5). Celková NPS bola + 4,9 (hodnoty nad 0 vyjadrujú pozitívne odporúčanie pre spolupacientov). Je pozoruhodné, že pacienti so stredne ťažkou až ťažkou spasticitou (NRS  $\geq 4$ ) hlásili vysokú mieru odporúčaní (NPS: + 29) na rozdiel od pacientov s miernou spasticitou (NRS < 4; NPS: - 44). Pre tri hlavné domény TSMQ-9 boli zistené vysoké priemerné úrovne spokojnosti (maximálna hodnota 100): účinnosť 70,5 ( $\pm 22,3$ ), pohodlie 76,6 ( $\pm 23,3$ ) a globálna spokojnosť 75,0 ( $\pm 24,7$ ).

### Záver

THC:CBD sa používa v širokom rozsahu dávok, čo naznačuje, že liek bol aplikovaný na základe individuálnych potrieb a preferencií pacientov. K tejto predstave prispela stredná až ťažká spasticita spojená so zvýšeným počtom denných aktivácií THC:CBD a silnejšou mierou odporúčaní (NPS) v porovnaní s pacientmi s miernou spasticitou. Celkovo bola spokojnosť s liečbou (TSMQ-9) vysoká. Výsledky naznačujú, že THC:CBD môže slúžiť ako cenný doplnok v spektre symptomatickej terapie pri ALS. Prospektívne štúdie a priame porovnania s inými liekmi na spasticitu sú však zaujímavé, aby sa ďalej preskúmala účinnosť THC:CBD pri liečbe spasticity a iných symptómov súvisiacich s ALS.

Elektronický doplnkový materiál

Online verzia tohto článku (10.1186/s12883-019-1443-y) obsahuje doplnkový materiál, ktorý je k dispozícii oprávneným používateľom.

**Kľúčové slová:** Amyotrofická laterálna skleróza, tetrahydrokanabinol, THC, kanabidiol, CBD, spasticita, skúsenosť pacienta, dotazník spokojnosti s liečbou pre lieky, čisté skóre promotora

## Pozadie

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) je ťažké, progresívne a nevyliciteľné neurodegeneratívne ochorenie horných a dolných motorických neurónov [ 1 , 2 ]. Pacienti s prevládajúcou degeneráciou horných motorických neurónov majú spasticitu, ktorá sa vyskytuje u 40 % všetkých pacientov s ALS [ 3]. Spasticita je definovaná ako zvýšenie svalového tonusu závislé od rýchlosti v reakcii na externe vynútené natiahnutie alebo počas dobrovoľného pohybu. Spasticita končatín, trupu a bulbárnej oblasti je spojená s centrálnou parézou horných a dolných končatín, poruchou funkcie trupu a pseudobulbárnym syndrómom vedúcim k dysartrii a dysfágii. Okrem funkčných účinkov na mobilitu je zvýšenie svalového tonusu spastických svalových skupín vnímané ako oslabujúce. Môže spôsobiť svalovú fibrózu, kontraktúry kĺbov, svalové kŕče a bolesť [ 4 ].

Liečba spasticity je hlavnou výzvou pri liečbe ALS. Baklofén, tizanidín a benzodiazepíny sa používajú na zníženie spasticity u pacientov s ALS. Tieto lieky však vykazujú značné obmedzenia v účinnosti a znášanlivosti. Jednou z konkrétnych ťažkostí pri ALS je kombinácia spasticity so symptómami dolných motorických neurónov, ktoré sa môžu režimmi spasticity zhoršiť. Vzhľadom na tieto výzvy a obmedzenia existuje veľký dopyt po iných možnostiach farmakologickej liečby spasticity spojenej s ALS [ 5 – 8]. V poslednom desaťročí niekoľko klinických štúdií preukázalo bezpečnosť a účinnosť tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD) pri kontrole spasticity u ľudí so sklerózou multiplex (MS). THC:CBD (obchodná značka Sativex) bol schválený na liečbu spastických symptómov u pacientov s SM v roku 2011. Tento liek je zmesou botanických extraktov z kvetov a listov rastliny konope *Cannabis sativa* L., *folium cum flore*, ktorý obsahuje štandardizované koncentrácie THC a CBD [ 9 – 11 ]. Vzhľadom na účinnosť a dostupnosť THC:CBD pri SM sa tento liek čoraz častejšie používa off-label na liečbu spasticity u osôb s ALS.

Pri ALS sa THC:CBD používa väčšinou ako eskalačná terapia, ak sa symptómy nedajú adekvátne kontrolovať alebo sa dosiahnuť zmiernenie baklofénom alebo tizanidínom. Len nedávno štúdia prvej fázy 2 poskytla predbežný dôkaz o účinnosti a bezpečnosti THC:CBD v porovnaní s placebom pri kontrole spasticity pri ALS [ 12]. Táto štúdia ukázala významné zlepšenie skóre na modifikovanej Ashworthovej škále a niektoré dôkazy o ďalšom priaznivom účinku na bolesť súvisiacu so spasticitou. Napriek off-label používaniu THC:CBD pri ALS od roku 2011 a objavujúcim sa dôkazom o účinnosti pri spasticite spojenej s ALS je zatiaľ k dispozícii len málo štruktúrovaných údajov o výsledkoch pacientov s ALS, ktorí dostávali liečbu spasticity pomocou THC:CBD. Cieľom tejto registračnej štúdie bolo preskúmať reálne skúsenosti s používaním štandardizovaného orálneho spreja obsahujúceho THC:CBD na symptomatickú liečbu spasticity súvisiacej s ALS.

## Metódy

### Študovať dizajn

Observačná štúdia bola vykonaná ako retrospektívna, monocentrická, prierezová kohortová štúdia. Vyšetrenie bolo hlásené podľa kritérií STROBE [ 13 ].

### Účastníci

Jedinci, ktorí sa zúčastnili kohortovej štúdie, splnili nasledujúce kritériá na zaradenie: 1) diagnóza ALS (ICD-10 G12.2) podľa revidovaných kritérií El Escorial [ 14 ]; 2) prítomnosť spasticity; 3) ošetrovanie THC:CBD orálnym sprejom (Sativex®); 4) súhlas s účasťou na štúdiu; 5) účasť na programe manažmentu prípadov liečby ALS; 6) súhlas s elektronickým zberom údajov pomocou digitálnej výskumnej platformy [ 15 ].

### Nastavenie

Údaje sa zbierali medzi pacientmi s ALS, ktorí boli liečení v terciárnom centre ALS v Berlíne (Nemecko). Vyšetrenie bolo obmedzené na pacientov liečených THC:CBD medzi májom 2016 a septembrom 2017. Neuroológovia vyškolení na ALS potvrdili diagnózu ALS podľa kritérií El Escorial a určili liečbu pomocou THC:CBD. Anatomickú oblasť a závažnosť spasticity klasifikoval neuroológ (výsledok hlásený pozorovateľom). Klasifikácia spasticity lekárom bola hodnotená tým istým skúšajúcim. Pacientovo vnímanie spasticity (výsledok hlásený pacientom) sa získalo v priebehu liečby. Pred hodnotením pacienta bol vyšetrovateľom vykonaný pokyn k metóde numerickej hodnotiacej škály (NRS). Údaje o liekoch na THC: CBD a iné antispazmické lieky boli zaznamenané na základe údajov o predpisovaní sledovaných na platforme APST. Zadávanie údajov o predpisovaní údajov vykonávali manažéri údajov vyškolení v digitálnom zachytávaní údajov o liekoch. THC:CBD sa dodávalo prostredníctvom vysoko štandardizovaného ústneho spreja s pumpičkou. Každých 100 µl aktivácie obsahovalo 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD v roztoku etanolu a propylénglykolu v pomere 50:50.

### Zachytávanie údajov

Všetky pozorované údaje vrátane demografických údajov, klinických charakteristík, údajov o liekoch, ako aj škály a skóre boli zachytené na digitálnom portáli s názvom „platforma APST ( [www.ambulanzpartner.de](http://www.ambulanzpartner.de) ) [ 15 ]. Keďže všetci pacienti boli registrovaní na digitálnej platforme, online podporovalo sa sebahodnotenie škál a skóre. Kvôli neurologickým a psychosociálnym obmedzeniam však nebolo online hodnotenie možné pre všetkých účastníkov. V týchto prípadoch boli údaje sebahodnotenia primárne zhromaždené v telefonickom rozhovore vyšetrovateľom a následne zachytené na platforme.

### Premenné

#### Demografické údaje a klinické charakteristiky

Pre všetkých účastníkov sa zhromaždili nasledujúce demografické údaje a klinické charakteristiky: vek, pohlavie, diagnóza, typ nástupu (bulbárny verus spinálny začiatok), čas od nástupu symptómov,

závažnosť ALS meraná revidovanou škálou funkčného hodnotenia ALS (ALS-FRSr ), kognitívne poruchy, oblasť a závažnosť spasticity a antispazmické lieky. Prehľad demografických údajov a klinických charakteristík je uvedený v tabuľke 1a Doplnkový súbor 1 .

číselná hodnotiaci stupnica (NRS)

Pacientovo vnímanie spasticity a bolesti a kŕčov spojených so spasticitou bolo zaznamenané na NRS, jednorozmernom hodnotiacom nástroji na zaznamenávanie intenzity symptómu [ 16 – 19 ]. 11-bodová stupnica má rozsah od 0 (žiadne sťažnosti) do 10 (najhoršie predstaviteľné sťažnosti). Sťažnosti sú rozdelené do štyroch skupín:

Žiadne: 0 bodov.

Mierne: 1 až 3 body.

Mierne: 4 až 6 bodov.

Závažné: 7 až 10 bodov.

Liečba THC:CBD a inými antispazmickými liekmi

Dávka THC:CBD

Pre THC:CBD bol zdokumentovaný počet aktivácií za deň, z ktorých každá obsahuje 2,7 mg THC a 2,5 mg CBD.

Prerušenie podávania THC:CBD

Zaznamenal sa dátum prerušenia liečby THC:CBD. Klinické charakteristiky jednotlivých pacientov, ktorí ukončili THC:CBD, sú uvedené v dodatočnom súbore 1 . Nežiaduce účinky THC:CBD a príčiny prerušenia medikamentóznej liečby neboli v rámci tejto štúdie zhromaždené.

Antispazmické lieky iné ako THC:CBD

Boli zaznamenané údaje o predpisovaní (generický názov, predpísaná dávka) iných antispazmických liekov ako THC:CBD. Liečba baklofénom, tizanidínom, dantamacrínom a botulotoxínom (v kombinácii s THC:CBD) je uvedená v doplnkovom súbore 1 .

Čisté skóre promotéra (NPS)

NPS sa použil na skúmanie postoja pacientov k ich liečbe THC:CBD. Táto metrika sa vypočítava na základe odpovedí na jedinú otázku: „Aká je pravdepodobnosť, že by ste odporučili THC:CBD priateľovi

alebo kolegovi, ktorý trpí ALS a spasticitou?“ Odpovede boli hodnotené na číselnej škále medzi 0 (absolútne nepravdepodobné odporúčanie) a 10 bodmi (najvyššia pravdepodobnosť odporúčania). Skóre bolo hodnotené na základe nasledujúcej klasifikácie [ 20 , 21 ]:

10 alebo 9 bodov: Pravdepodobné odporúčanie:

8 alebo 7 bodov: Ľahostajné odporúčanie:

6 až 0 bodov: Nepravdepodobné odporúčanie:

Pacienti, ktorí odpovedajú skóre 9 až 10, sa považujú za „promotérov“. Tí, ktorí hodnotia liek 7 alebo 8, sú klasifikovaní ako „ľahostajní“. Skupina pacientov, ktorí vyjadria nepravdepodobné odporúčanie (6 až 0 bodov), sú definovaní ako „odporcovia“. NPS sa vypočítava odpočítaním percenta pacientov, ktorí sú kritikmi, od percenta pacientov, ktorí podporujú. Ľahostajní pacienti sa započítavajú do celkového počtu respondentov, čím sa znižuje percento kritikov a propagátorov. NPS je rozdiel medzi osobami s pravdepodobným a nepravdepodobným odporúčaním, ktorý sa vypočíta takto:

$NPS = \text{„podporovatelia“ (v \% \text{ všetkých skúmaných pacientov})} - \text{„odporcovia“ (v \% \text{ všetkých skúmaných pacientov})}$ .

Rozsah hodnôt NPS je medzi kladnými (+) 100 a zápornými (-) 100. NPS s pozitívnym skóre (vyšším ako nula) sa považuje za podporné odporúčanie. NPS + 50 sa považuje za vynikajúce [ 19 , 20 ].

Dotazník spokojnosti s liečbou pre lieky (TSQM-9)

Spokojnosť s liečbou THC:CBD bola hodnotená pomocou TSQM-9. Toto skóre je overená hodnotiacia škála obsahujúca deväť otázok týkajúcich sa spokojnosti pacientov s medikáciou [ 22 , 23 ]. TSQM-9 bol overený aj pre nemecký jazyk [ 24 ]. Na otázky sa odpovedá na päťbodovej alebo sedembodovej škále (napríklad od veľmi nespokojný po veľmi spokojný). Každá z deviatich otázok sa hodnotí celkovým skóre, ktoré sa môže pohybovať od 0 do 100. Vyššie celkové skóre znamená väčšiu spokojnosť. Celkové skóre sa vypočíta takto:

$\text{Celkové skóre pre otázku X} = ((\text{skóre odpovede na otázku X} - 1) \div (\text{najvyššie možné skóre odpovede} - \text{najnižšie možné skóre odpovede})) \times 100$ .

Otázky TSQM-9 sa týkajú troch dimenzií: efektívnosť (otázky 1 až 3), pohodlie (otázky 4 až 6) a globálna spokojnosť (otázky 7 až 9). Okrem výpočtu celkového skóre pre deväť individuálnych otázok TSQM-9 je možné vypočítať aj skóre pre tri dimenzie efektívnosti, pohodlia a globálnej spokojnosti. Aj v tomto

výpočte môže byť celkové skóre troch dimenzií medzi 0 a 100. Vyššie celkové skóre sa rovná väčšej spokojnosti. Celkové skóre efektívnosti, pohodlia a globálnej spokojnosti sa vypočítava takto:

Celkové skóre účinnosti:  $([\text{súčet (skóre odpovedí za otázku 1 plus otázku 2 plus otázku 3)} \text{ mínus } 3] \text{ delené } 18) \text{ vynásobené } 100$ .

Celkové skóre pre pohodlie:  $([\text{súčet (skóre odpovedí na otázku 4 plus otázku 5 plus otázka 6)} \text{ mínus } 3] \text{ delené } 18) \text{ vynásobené } 100$ .

Celkové skóre pre globálnu spokojnosť:  $([\text{súčet (skóre odpovedí na otázku 7 plus otázka 8 plus otázka 9)} \text{ mínus } 3] \text{ delené } 14) \text{ vynásobené } 100$ .

### Schválenia protokolu a registrácie

Protokol štúdie schválila Lekárska etická komisia Charité – Universitätsmedizin Berlin, Nemecko pod číslom EA1/219/15. Od všetkých zúčastnených pacientov sa získali podpísané informácie o pacientovi a informovaný súhlas.

### Analýza dát

Na štatistickú analýzu bola použitá deskriptívna štatistika (frekvencia v percentách, priemer, medián, štandardná odchýlka v  $\pm$ ). Rozdiely vo frekvenciách medzi podskupinami boli hodnotené Fisherovým exaktným testom alebo Chi-kvadrát testom. Hodnoty P boli zaznamenané s 95 % intervalom spoľahlivosti. Údaje boli analyzované pomocou SPSS (verzia 24.0).

## Výsledky

### Charakteristika vzorky

Do dotazníka bolo pozvaných celkovo 68 pacientov s ALS. Štúdie sa zúčastnilo 44 pacientov (65 %). Súbory údajov boli zhromaždené prostredníctvom online hodnotenia (n = 18) alebo prostredníctvom telefonického prieskumu (n = 26). Jeden pacient, ktorý bol úplne paralyzovaný (ALS-FRSr = 0 zo 48 bodov), použil na vyplnenie dotazníka okom ovládané komunikačné zariadenie. V kohorte 44 pacientov sa získal kompletný súbor údajov pre 32 subjektov (obr. 1).

### Demografické údaje a klinické charakteristiky

Zo skúmaných pacientov bolo 56,8 % (n = 25) žien a 43,2 % (n = 19) mužov. Priemerný vek respondentov bol v čase prieskumu 57,3 rokov ( $\pm 15,3$ ; medián: 57,5). Väčšina účastníkov (56,8 %; n = 25) bola vo veku od 41 do 70 rokov. Dvadsaťpäť percent (n = 11) bolo starších ako 70 rokov. V čase prieskumu mal najmladší pacient 27 rokov a najstarší pacient 87 rokov. Priemerné trvanie ochorenia od nástupu symptómov bolo 58,4 mesiacov ( $\pm 45$  mesiacov; medián: 42 mesiacov). 95,5 % pacientov vykazovalo nástup spinálnych symptómov. Skóre ALS-FRS bolo 23 bodov stupnice ( $\pm 9,2$  bodov stupnice) v porovnaní s maximálnym počtom 48 bodov stupnice. U 6,8 % pacientov (n = 3) boli opísané klinické príznaky degenerácie frontotemporálneho laloka. Súhrn demografických a klinických údajov je

zhrnutý v tabuľke 1. Klinické charakteristiky jednotlivých pacientov sú uvedené v doplnkovom súbore 1.

#### Lokalizácia a závažnosť spasticity

Väčšina pacientov v štúdiu (95,5 %; n = 42) vykazovala spasticitu dolných končatín, buď obmedzenú na nohy, alebo v kombinácii so spasticitou horných končatín. 29,5 % pacientov (n = 13) malo len spasticitu na dolných končatinách, pričom všetci mali spinálny začiatok. Spasticita ramien, buď obmedzená na ruky, alebo v kombinácii so spasticitou dolných končatín, bola zistená u 68,2 % (n = 30) pacientov. Iba jeden z pacientov v štúdiu vykazoval spasticitu obmedzenú na horné končatiny (2,3 %). Pri klasifikácii závažnosti spasticity na ťažkú, strednú a miernu boli regionálne rozdiely v úrovni závažnosti spasticity. Na dolných končatinách bola často popisovaná ťažká spasticita (33,3 % pacientov). V ramenách bola zistená kontrastná konštelácia: Ťažká spasticita bola preukázaná zriedkavo (7,1 %). V ramenách prevládala mierna spasticita (72,5 %), na rozdiel od dolných končatín bola mierna závažnosť zistená zriedkavo (17,5 %; obr. 2).

#### Vnímanie spasticity

Väčšina pacientov považovala spasticitu za ťažkú (24,2 %, n = 8) alebo strednú (48,5 %, n = 16). Malý počet pacientov (6,1 %; n = 2) nevnímal spasticitu. U týchto pacientov bola pri vyšetrení neurológa preukázaná spasticita, zatiaľ čo pacient nemal subjektívne vnímanie symptómu.

#### Vnímanie bolesti a kŕčov

Bolesť a kŕče spojené so spasticitou boli bežným príznakom v skúmanom súbore. Zo skúmaných pacientov s ALS 70 % (n = 23) hlásilo bolesť. U 51,5 % (n = 17) bola bolesť stredná až závažná. 84,4 % pacientov (n = 27) hlásilo kŕče. U 59,4 % (n = 19) boli kŕče stredne závažné až závažné.

#### Liečba THC:CBD a inými antispazmickými liekmi

##### Rozsah dávok THC:CBD

Priemerná dávka THC-CBD bola 5,5 denných aktivácií ( $\pm 5,1$ ; rozsah < 1 až 20). Denná dávka THC:CBD, hodnotená počtom aktivácií za deň, vykazovala široký rozsah medzi študovanými pacientmi (obr. 3). Boli identifikované tri odlišné podskupiny pacientov: 1) denné použitie vysokej dávky (7 alebo viac denných aktivácií, 34 % pacientov, n = 11), 2) denné použitie nízkej dávky (šesť alebo menej denných aktivácií, 50 % pacientov, n = 16), 3) nízka dávka nižšia ako denné použitie (menej ako jedna denná aktivácia, 16 % pacientov, n = 5). 6,2 % skúmaných pacientov (n = 2) použilo viac ako 12 a až 20 aktivácií denne.

##### Prerušenie podávania THC:CBD

40 % študovaných pacientov (n = 16) prerušilo liečbu THC:CBD počas obdobia pozorovania.

#### Dávka THC:CBD vo vzťahu k závažnosti spasticity



Pri liečbe spasticity dolných končatín bola zistená korelácia závažnosti symptómov a aplikovanej dávky THC:CBD (obr. 4). U pacientov s ťažkou spasticitou sa použil priemerný počet 7,3 aktivácií ( $\pm 6,0$ ), zatiaľ čo u pacientov s miernou spasticitou bolo hlásených 3,3 denných aktivácií ( $\pm 5,8$ ).

Antispazmické lieky iné ako THC:CBD

25 % pacientov ( n = 10) dostávalo inú antispazmickú medikáciu v kombinácii s THC:CBD. Baklofén sa použil u 25 % pacientov ( n = 10), zatiaľ čo tizanidín sa pozoroval u 5 % skúmaných jedincov ( n = 2). Žiadny z pacientov nedostal dantamacrín alebo botulotoxín v kombinácii s THC:CBD.

Čisté skóre promotéra (NPS)

Postoj pacienta k liečbe THC:CBD, ako ho hodnotí NPS, je znázornený na obr. 5. Celkové skóre NPS bolo + 4,9 bodu. Toto hodnotenie sa považuje za pozitívny postoj pacientov k THC:CBD, keďže NPS vyšší ako nula je všeobecne považovaný za dobrý [ 20 ]. Je pozoruhodné, že pacienti so stredne ťažkou až ťažkou spasticitou (NRS  $\geq 4$ ) mali veľmi vysokú pravdepodobnosť (NPS: + 28) odporučiť THC:CBD, na rozdiel od pacientov s miernou spasticitou (NRS < 4; NPS: - 44).

Podrobné výsledky pre jednotlivé otázky TSQM-9

Spokojnosť pacientov s liečbou s THC: CBD, ako bola hodnotená pomocou TSQM-9, je znázornená na obr. 6. Skóre bolo hodnotené samostatne v deviatich oslovených otázkach, ktoré sú nasledovné.

TSQM-9, otázka 1 (účinnosť) – schopnosť THC:CBD predchádzať alebo liečiť spasticitu: 94 % pacientov ( n = 30) bolo primerane až veľmi spokojných so schopnosťou THC:CBD liečiť spasticitu.

TSQM-9, otázka 2 (účinnosť) – spôsob, akým THC:CBD zmierňuje spasticitu: 91 % pacientov ( n = 29) bolo primerane spokojných až veľmi spokojných so spôsobom, akým THC:CBD zmierňuje symptómy spasticity.

TSQM-9, Otázka 3 (účinnosť) – čas, ktorý THC:CBD potrebuje, kým začne pracovať: 91 % pacientov ( n = 29) bolo primerane spokojných až veľmi spokojných s časom, ktorý THC:CBD potrebuje na zmiernenie spasticity.

TSQM-9, otázka 4 (pohodlie) – použiteľnosť THC:CBD: 69 % pacientov ( n = 22) považovalo použitie THC:CBD v jeho súčasnej forme za relatívne jednoduché až veľmi jednoduché. Treba však poznamenať, že značné percento v skupine (31 %; n = 10) považovalo používanie THC:CBD za zložité.

TSQM-9, otázka 5 (pohodlie) – plánovanie, kedy použiť THC:CBD: 94 % pacientov ( n = 30) považovalo plán, kedy použiť THC:CBD zakaždým, za relatívne jednoduchý až veľmi jednoduchý.

TSQM-9, otázka 6 (pohodlie) – podávanie THC:CBD podľa pokynov: 84 % pacientov ( n = 27) považovalo podávanie THC:CBD podľa pokynov za relatívne ľahké až veľmi jednoduché. V skupine však bolo značné percento (16 %; n = 5), ktoré považovalo podávanie THC:CBD za nepohodlné alebo veľmi nepohodlné.

TSQM-9, otázka 7 (celosvetová spokojnosť) – užívanie THC:CBD je dobrá vec: 84 % pacientov ( n = 27) bolo relatívne presvedčených až veľmi presvedčených, že užívanie THC:CBD je pre pacienta dobré. Je pozoruhodné, že 16 % pacientov ( n = 5) užívalo THC:CBD, aj keď neboli úplne presvedčení alebo nie všetci presvedčení o lieku.

TSQM-9, otázka 8 (globálna spokojnosť) – dobré veci na THC:CBD prevažujú nad zlými vecami: 78 % pacientov ( n = 25) si bolo relatívne istých až veľmi istých, že dobré veci na THC:CBD prevažujú nad zlými vecami . Treba však poznamenať, že značné percento v kohorte (22 %; n = 7) užívalo použitý THC:CBD, aj keď si neboli úplne istí alebo si vôbec nie istí, že pozitívne aspekty prevažujú nad negatívnou stránkou lieku. .

TSQM-9, otázka 9 (globálna spokojnosť) – celková spokojnosť THC:CBD: 91 % pacientov ( n = 29) bolo, ak sa vezme do úvahy všetko, primerane spokojných až veľmi spokojných s liekom THC:CBD.

#### Celkové skóre za jednotlivé otázky TSQM-9

Celkové skóre pre všetky položky TSQM-9 (otázky 1 až 9) je uvedené v tabuľke 2. Najvyššia spokojnosť bola zistená pri plánovaní, kedy použiť THC:CBD (otázka 5; celkové skóre 87,5;  $\pm$  20,3) a celková spokojnosť (otázka 9; celkové skóre: 79,2;  $\pm$  22,8). Znížená spokojnosť bola identifikovaná vo využiteľnosti THC:CBD (otázka 4; celkové skóre: 65,6;  $\pm$  38,6) a v latencii THC:CBD začať pracovať (otázka 3; celkové skóre: 66,2;  $\pm$  24,1).

#### Celkové skóre pre hlavné domény TSQM-9

Pre tri hlavné domény TSQM-9 boli zistené vysoké úrovne spokojnosti, ktoré sú nasledovné: účinnosť – priemerné skóre 70,5,  $\pm$  22,3; pohodlie – priemerné skóre 76,6,  $\pm$  23,3; globálna spokojnosť – priemerné skóre: 75,0,  $\pm$  24,7.

## Diskusia

### Výber vzorky

Táto správa skúma liečbu spasticity súvisiacej s ALS pomocou THC:CBD. Systematické hodnotenie „skutočných skúseností“ bolo uľahčené použitím platformy digitálneho manažmentu [ 25 ]. V súčasnosti je na tejto platforme registrovaných viac ako 1 600 pacientov s ALS, čo predstavuje podstatnú časť populácie ALS v Nemecku [ 14]. Digitalizácia manažmentu liekov umožnila sledovanie a systematickú analýzu skutočného používania THC:CBD pri ALS. Napriek výhodám registra založeného na platforme a značnému počtu analyzovaných pacientov s off-label užívaním THC:CBD je potrebné vyriešiť niekoľko obmedzení. Študijná kohorta bola monocentrická a pokrývala pomerne malú veľkosť vzorky. Vzhľadom na obmedzenú veľkosť vzorky sa preto štatistická analýza obmedzila na deskriptívne metódy. Okrem toho podskupina pacientov nereagovala na pozvanie do štúdie ( n = 24; 35 %). Dôvody neodpovedania neboli systematicky skúmané. Preto je potrebné zvážiť skreslenie pozorovania v kohorte zúčastnených pacientov – v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí odmietli účasť v štúdiu. Okrem toho platformový prístup a miesto štúdie, ktoré je terciárnym centrom ALS, mohli vytvoriť nejaké ďalšie skreslenie pozorovania. Preto je možné, že v tejto kohorte môže byť nadmerne zastúpená

intenzívnejšia liečba THC:CBD, zatiaľ čo medikamentózna liečba menej komplexných fenotypov ALS bola poskytovaná nezávisle od platformy, tj mimo analyzovaného súboru údajov. Navyše 7 % skúmaných pacientov (  $n = 3$  ) vykazovali mierne známky degenerácie frontotemporálneho laloka prostredníctvom dysexekutívneho syndrómu. Vzhľadom na pomerne nízky stupeň neuropsychologického syndrómu sme sa rozhodli zahrnúť údaje týchto pacientov. Preto v tejto konkrétnej skupine pacientov nemožno vylúčiť určité skreslenie údajov hlásených pacientmi.

### Závažnosť a vnímanie spasticity

Závažnosť spasticity klasifikovali neurológovia vyškolení v ALS do troch hlavných kategórií (ťažká, stredná, mierna). Hodnotenie spasticity lekárom sa zúžilo na tieto hlavné stupne, keďže na funkčné aspekty liečby sa táto štúdia nekladie. Pri ďalších výskumoch je však hlavným záujmom presnejšia klasifikácia a funkčné hodnotenie spasticity (pred a po začatí liečby THC:CBD). Ashworthova škála, ktorá bola použitá v niektorých predchádzajúcich štúdiách ALS, nebola použitá vzhľadom na jej obmedzenia [ 6 ]. Skóre neodráža možnú koexistenciu spasticity s nižším postihnutím motorických neurónov, ktoré je špecifické pre ALS. Okrem toho toto skóre nemusí predstavovať subjektívne vnímanie spasticity pacientmi. V snahe prekonať tieto obmedzenia bola vyvinutá škála špecifická pre chorobu, index spasticity ALS (SI-ALS). Avšak, SI-ALS bol uvoľnený len nedávno, dlho po dokončení našej štúdie [ 26 ]. V našej štúdii sme získali klasifikáciu spasticity neurológom a subjektívne vnímanie spasticity pacientom. To znamená, že sme zistili, že väčšina pacientov liečených THC: CBD vnímala závažnú alebo strednú spasticitu (60 až 77 %, obr. 3). V menšej skupine pacientov (14 až 23 %, obr. 3), bola hlásená spasticita nízkeho stupňa. Nie je isté, či títo pacienti boli liečení a-priori spasticitou nižšieho stupňa alebo THC:CBD mohlo u týchto pacientov dosiahnuť kontrolu symptómov. V zásade je možný terapeutický účinok THC:CBD, pretože v nedávnej štúdii fázy 2 (štúdia CANALS) sa uvádza, že THC:CBD znižuje spasticitu pri ALS [ 12 ]. Avšak vzhľadom na dizajn neintervenečnej štúdie naše údaje poskytli malú príležitosť interpretovať znížený svalový tonus ako odpoveď na THC: CBD. Okrem spasticity bolo zdokumentované aj vnímanie bolesti a svalových kŕčov. Oba symptómy spojené so spasticitou boli v študovanej kohorte vysoko prevládajúce (70 % bolestí; 84 % svalové kŕče). V iných kohortách ALS bola prevalencia bolesti hlásená až 51–80 % [ 27 ,28 ]. Kanabinoidy sú čoraz viac uznávané ako možnosť liečby neuropatickej a neneuropatickej bolesti [ 29 , 30 ]. Štúdia NPS a TSQM-9 v kontexte bolesti súvisiacej s ALS však nebola predmetom tejto štúdie registra.

### Dávka THC:CBD

Naša štúdia podľa našich vedomostí poskytla prvé údaje z reálneho sveta (mimo klinického skúšania) o dávkovaní THC:CBD pri ALS. V štúdii CANALS bola hlásená priemerná denná dávka 8,2 aktivácií (SD 2,9; rozsah 1 až 12) [ 12 ]. V našom súbore bola priemerná dávka o niečo nižšia (6 denných podaní). Ešte dôležitejšie je, že bol identifikovaný širší rozsah dennej dávky ( $\pm 4$ ; rozsah < 1 až 20). V podstate pri liečbe orálnym sprejom THC:CBD boli pacienti inštruovaní, aby sa počas prvých 14 dní liečby sami titrovali po vopred definovanom režime eskalácie na ich optimálnu dávku, až do 12 denných aktivácií, s cieľom vyvážiť kontrolu symptómov a nežiaduce účinky. Napriek týmto všeobecným pokynom bola hlásená rôznorodosť jednotlivých dávkovacích režimov. Kvôli prehľadnosti boli definované tri odlišné spôsoby použitia THC:CBD: 1) denné použitie vysokej dávky (7 alebo viac stlačení, 34 %), 2) denné použitie nízkej dávky (6 až 1 stlačenie denne, 50 %), 3) nízka dávka nižšia ako denné použitie (< 1 denná aktivácia, 16 %). Rozdiel medzi vysokým vs. použitie nízkej dávky sa uskutočnilo pri priemernom počte 6 spustení za deň. Pacienti zo skupiny s vysokými dávkami (34 %) boli liečení dávkami THC:CBD, pretože klinické štúdie s ALS a MS preukázali zmiernenie spasticity [9 - 11 ]. Táto skupina pacientov

pravdepodobne najviac profitovala z liečby THC:CBD. Zistila sa korelácia medzi závažnosťou symptómov a aplikovanou dávkou THC:CBD (obr. 4). U pacientov s ťažkou spasticitou dolnej končatiny sa použil priemerný počet 7,3 aktivácií ( $\pm 6,0$ ), zatiaľ čo u pacientov s miernou spasticitou bolo hlásených 3,5 ( $\pm 2,2$ ) denných aktivácií. U pacientov s nízkymi dávkami denného užívania nie je účinnosť liečby THC:CBD vylúčená, no napriek tomu neistá, pokiaľ nie sú dokončené štúdie rozsahu dávok. U pacientov s menej ako denným užívaním je možné si predstaviť epizodické použitie na požiadanie v zmysle eskalačnej terapie kolísajúcej spasticity. Spôsoby liečby v tejto skupine pacientov však ešte neboli študované. Na definovanie korelácie dávky a minimálnej účinnej dávky THC:CBD pri spasticite súvisiacej s ALS sú potrebné ďalšie štúdie. Je pozoruhodné, že 40 % pacientov prerušilo liečbu THC:CBD počas obdobia pozorovania. doteraz<sup>1</sup>). Dôvody na prerušenie liečby neboli v rozsahu tejto neintervenečnej kohortovej štúdie. V budúcich štúdiách je zaručená systematická analýza nežiaducich udalostí a vedľajších účinkov, aby sa určil profil prínosu a rizika THC:CBD pri liečbe spasticity súvisiacej s ALS.

### Odporúčanie THC:CBD pacientom

NPS slúži ako robustný nástroj na hodnotenie produktov a služieb, ktorý sa využíva najmä mimo medicíny [ 20 , 21 ]. Táto pravdepodobne odporúčaná otázka sa považuje za otázku, ktorá sa správa ako odpoveď na používateľskú skúsenosť. Aj keď je validácia tohto skóre v medicíne stále obmedzená, NPS nachádza čoraz väčšie využitie vo výskume výsledkov, najmä kvôli jednoduchosti metódy a zavedenej výpočtovej matici [ 31 , 32 ]. V celkovej skupine pacientov bolo skóre NPS + 4,9, čo sa premieta do mierne pozitívnej miery odporúčaní. Je pozoruhodné, že medzi skupinami pacientov so spasticitou nízkeho stupňa ( $NRS < 4$ ) a so stredne ťažkou až ťažkou spasticitou ( $NRS \geq 4$ ) boli badateľné rozdiely v NPS ( $p < 0,05$ ). Pacienti so spasticitou nízkeho stupňa neradi odporúčali THC:CBD spolupacientom (ukazujúc negatívny NPS - 44; Obr. 5). Na rozdiel od toho pacienti so stredne ťažkou až ťažkou spasticitou s vysokou pravdepodobnosťou odporúčali liečbu (preukázali veľmi pozitívny NPS + 28). Vzhľadom na nízky počet prípadov sa význam v rozdieloch NPS medzi týmito dvoma skupinami pacientov musí interpretovať s určitou opatrnosťou. Údaje NPS o THC:CBD alebo iných liekoch ešte neboli publikované v ALS. Najmä neexistujú žiadne porovnávacie údaje pre baklofén, tizanidín alebo iné antispazmické lieky. Získané skóre NPS pre THC:CBD je preto potrebné považovať za základ pre ďalšie štúdie.

### Spokojnosť s liečbou

Hodnotenie TSQM-9 ukázalo vysokú celkovú úroveň spokojnosti s liečbou THC:CBD u väčšiny študovaných pacientov s ALS (84 % pacientov uviedlo pozitívne výsledky v otázke 9 pre globálnu spokojnosť). Avšak, podobne ako v prípade NPS, obmedzenie tohto skóre spočívalo v nedostatku komparatívnych údajov TSQM-9 pre iné lieky na spasticitu, ako je baklofén a tizanidín. Toto obmedzenie rieši základný problém v klinickom výskume ALS, kde doteraz neboli publikované žiadne systematické štúdie o pacientoch hlásených výsledkoch symptomatických a paliatívnych liekov. Vzhľadom na nedostatok komparatívnych údajov je potrebné výsledky z TSQM-9 považovať za pilotné údaje. Veľký podiel pacientov, ktorí uvádzajú vysokú celkovú spokojnosť s THC:CBD (91 %,  $n = 29$ ) akosi kontrastuje s menším podielom pacientov, ktorí sú pripravení odporučiť liečbu spolupacientom (37 %,  $n = 11$ , pozitívne výsledky NPS). Zdá sa, že TSQM-9 (spokojnosť) a NPS (odporúčanie) hodnotia odlišné aspekty skúseností pacientov. Aj keď neexistuje žiadne porovnanie medzi TSQM-9 a NPS, je možné si predstaviť, že pravdepodobnosť, že pacient odporučí terapiu iným pacientom (NPS), sa rieši kritickejšie a prísnejšie ako spokojnosť pacienta (TSQM-9). Pri podrobnejšej analýze TSQM-9 skóre ukázalo ťažkosti

medzi pacientmi s ALS (31 %; n = 10) pri užívaní lieku v jeho súčasnej forme (TSQM-9, otázka 4). Toto zistenie môže odrážať prekážky pri manipulácii s orálnym sprejom v dôsledku parézy horných končatín alebo v dôsledku ťažkostí s úplným otvorením úst. Kritické užívanie lieku THC:CBD podčiarkuje nevyhnutnosť poučenia pacientov a ich príbuzných, aby sa uľahčilo podávanie predpísaného lieku.

### Nevyriešené problémy

Porovnávací analýza THC:CBD s inými antispazmickými liekmi, najmä baklofénom a tizanidínom, nebola predmetom tejto neintervencie štúdie. Na dosiahnutie priameho porovnania THC:CBD s inými antispazmickými liekmi sú však potrebné kontrolované štúdie, pokiaľ možno v multicentrickom dizajne. Okrem toho je zaujímavá korelácia dávky THC:CBD s kontrolou symptómov. Vzhľadom na cieľ paliatívnej liečby u väčšiny pacientov s ALS nemusí kontrola symptómov nevyhnutne súvisieť so zlepšením motorických funkcií. Okrem funkcie môžu byť rôzne dimenzie spasticity, ako je svalový tonus, bolesť, kŕče a obmedzenia mobility, modifikované pomocou THC:CBD [ 27 , 28 , 33]. Prispením k tejto predstave by sa budúce štúdie, ako naša pozorovacia štúdia, mali dotknúť cieľov liečby nad rámec funkčných koncových bodov. Tento názor podporujú výsledky systematickej analýzy fyzikálnej terapie pri ALS, ktoré preukazujú zvyšujúcu sa spokojnosť pacientov s liečbou napriek neustálemu poklesu motorických funkcií [ 34 ].

## Záver

THC:CBD sa čoraz viac uznáva ako cenná možnosť pri liečbe spasticity pri ALS. Analýza údajov z reálneho sveta, odvodených z registra pacientov na platforme, preukázala široký rozsah dávok THC:CBD na liečbu spasticity súvisiacej s ALS. Je zrejmé, že THC:CBD bolo použité na základe individuálnych potrieb a preferencií pacientov. Okrem toho ťažká spasticita bola spojená so zvýšeným počtom denných aktivácií THC:CBD a silnejšou mierou odporúčaní na skóre NPS v porovnaní s pacientmi s miernou spasticitou. Celkovo pacienti hlásené výsledky hodnotené pomocou TSQM-9 odhalili vysokú spokojnosť s liečbou s THC:CBD. Výsledky našej štúdie naznačujú, že THC:CBD môže slúžiť ako dôležitý doplnok k spektru možností liečby spasticity pri ALS. Avšak dôležité skreslenie výberu, n = 16) prerušili liečbu THC:CBD počas obdobia pozorovania. Ďalšie štúdie sú potrebné na potvrdenie našich výsledkov a na riešenie mnohých stále otvorených problémov v terapeutickom potenciáli THC:CBD pri tejto poruche.

## Referencie

1. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390:2084–2098. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:740–746. doi: 10.1136/jnnp.2010.235952. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Talman P, Duong T, Vucic S, Mathers S, Venkatesh S, Henderson R, et al. Identification and outcomes of clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: Australian National

Motor Neuron Disease observational cohort. *BMJ Open*. 2016;6:e012054. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

5. Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med*. 2013;25:11–22. doi: 10.1615/CritRevPhysRehabilMed.2013007945. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD004156. 10.1002/14651858.CD004156. [PubMed]

7. Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:524–531. doi: 10.1097/WCO.0000000000000135. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

8. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. 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. *Eur J Neurol*. 2011;18:1122–1131. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

10. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex (nabiximols) *Mult Scler J*. 2011;18:219–228. doi: 10.1177/1352458511419700. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Keating GM. Delta-9-tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal spray (Sativex®): a review in multiple sclerosis-related spasticity. *Drugs*. 2017;77:563–574. doi: 10.1007/s40265-017-0720-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

12. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone Y, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:155–164. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30406-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1:293–299. doi: 10.1080/146608200300079536. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

15. <https://www.ambulanzpartner.de/>. Accessed 5 Apr 2019.

16. Jensen MP, McFarland CA. Increasing the reliability and validity of pain intensity measurement in chronic pain patients. *Pain*. 1993;55:195–203. doi: 10.1016/0304-3959(93)90148-I. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Rodriguez CS. Pain measurement in the elderly: a review. *Pain Manag Nurs*. 2001;2:38–46. doi: 10.1053/jpmn.2001.23746. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Goulet JL, Buta E, Carroll C, Brandt CA. Statistical models for the analysis of zero-inflated pain intensity numeric rating scale data. *J Pain*. 2017;18:340–348. doi: 10.1016/j.jpain.2016.11.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Goulet JL, Kerns RD, Bair M, Becker W, Brennan P, Burgess DJ, et al. The musculoskeletal diagnosis cohort: Examining pain and pain care among veterans. *Pain*. 2016;157:1696–1703. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000567. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Reichheld M, Reichheld F, Markey R. *the ultimate question 2.0: how net promoter companies thrive in a customer-driven world*. Boston: Harvard Business Review Press; 2011. The measure of success; pp. 45–60. [Google Scholar]
21. <http://www.netpromotersystem.com/>. Accessed 5 Apr 2019.
22. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, Rowland CR. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Atkinson M, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health*. 2005;8(Suppl 1):S9–S24. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00066.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:36. doi: 10.1186/1477-7525-7-36. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Funke A, Spittel S, Grehl T, Grosskreutz J, Kettemann D, Petri S, et al. Provision of assistive technology devices among people with ALS in Germany: a platform-case management approach. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19:342–350. doi: 10.1080/21678421.2018.1431786. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Milinis K, Tennant A, Mills RJ, Al-Chalabi A, Burke G, Dick DJ, et al. Development and validation of spasticity index-amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138:47–54. doi: 10.1111/ane.12910. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane database Syst rev*. 2012. p. CD004157. [PubMed] [Google Scholar]
28. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD005226. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Alexander SP. Therapeutic potential of cannabis-related drugs. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;64:57–66. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2017;20:E755–E796. [PubMed] [Google Scholar]

31. DasMahapatra P, Raja P, Gilbert J, Wicks P. Clinical trials from the patient perspective: survey in an online patient community. *BMC Health Serv Res*. 2017. 10.1186/s12913-017-2090-x. [PMC free article] [PubMed]
32. Melissant H, Verdonck-de Leeuw I, Lissenberg-Witte B, Konings IR, Cuijpers P, Van Uden-Kraan CF. 'Oncokompas', a web-based self-management application to support patient activation and optimal supportive care: a feasibility study among breast cancer survivors. *Acta Oncol*. 2018;57:924–934. doi: 10.1080/0284186X.2018.1438654. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2009.200642. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Meyer R, Spittel S, Steinfurth L, Funke A, Kettemann D, Münch C, et al. Patient-reported outcome of physical therapy in amyotrophic lateral sclerosis: observational online study. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2018;5:e10099. doi: 10.2196/10099. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]