

Medisinsk bruk av cannabis

Berettiget eller overdreven optimisme?

AV JØRGEN G. BRAMNESS

Cannabis biokjemi og veien til medisinsk bruk

Cannabis er vårt vanligst brukte illegale rusmiddel og er framstilt av planten *cannabis sativa*. Hovedsaklig misbrukes stoffet i to ulike former, som marihuana hvor den tørkede blomsten røykes eller som hasjij hvor oljen fra planten inntas, enten som sådan eller ved at den røykes blandet med tobakk. Det er over 200 forskjellige kjemiske substanser i cannabis og mer enn 60 av dem er psykoaktive cannabinoider. Den mest potente og muligens viktigste er Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). I 1988 oppdaget man cannabisreseptoren i hjernen og man har etter hvert klonet disse og oppdaget og beskrevet kroppsegne endocannabinoider (anandamider).

Som for mange andre planter har vi anekdoter om medisinsk bruk av cannabis fra svært gammelt av (1). Den kjemiske og etter hvert biokjemiske kunnskapen om cannabinoider, THC, endocannabinoider og cannabisreseptoren har videre ført til en rekke cannabisprodukter og legemidler som interagerer med cannabisreseptoren og har et terapeutisk potensial.

Disse stoffene omfatter:

- Cannabis/THC (cannabisekstrakt: Sativex® og syntetisk THC: dronabinol)
- Endogene ligander (anandamid, noladineter og AG2)
- Syntetiske ligander (medisiner under utvikling)
- Antagonister (rimonabant; Acomplia®)

Medisinsk bruk av cannabis og cannabinoidreseptoragonister

Man tyr ofte til å bruke marginale grupper (for eksempel terminale pasienter) når man skal prøve ut terapeutika som kan vekke motstand og hvor det av etiske grunner kan være vanskelig å få godkjenning til å gjøre kliniske forsøk. Dette gjelder forskningen på de antidepressive effekter av ecstasy og det er sant for forskningen rundt cannabis som legemiddel. Cannabisprodukter har blitt forsøkt brukt på terminale



Jørgen G. Bramness

er forskningsdirektør, professor, dr. med. ved Senter for rus og avhengighetsforskning ved Universitetet i Oslo og innehar en deltidsstilling ved Avdeling for legemiddelepideologi ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Utdannet lege fra Universitetet i Oslo og psykiater fra Diakonhjemmets sykehus. Han har gjort forskning innen områdene psykiatrisk epidemiologi, klinisk farmakologi og rusmiddelmissbruk, og har publisert mer enn 50 vitenskapelige artikler.

pasienter, kronisk alvorlig syke der annen behandling enten svikter eller ikke er tilgjengelig eller tilstander der man helt mangler behandling.

Tilstander jeg vil komme til å omtale i denne artikkelen er:

- Kvalme hos cellegiftbehandlede pasienter
- Smertelindring
- Spastisitet og andre symptomer hos MS-pasienter
- AIDS-relatert svakhet

Kvalme hos cellegiftbehandlede pasienter

Moderne kjemoterapi ved kreft er ofte aggressiv. En vanlig og alvorlig bivirkning er uttalt kvalme og oppkast som kan være vanskelig å kontrollere. Selv om det er utviklet flere effektive legemidler mot cellegiftindusert kvalme, som serotoninantagonister (ondansetron, palonosetron og tropisetron) og substans P nevrokinin-1-antagonister (aprepitant) vil ikke alle hjelpes tilfredsstillende av dette. Man har spurt seg om det finnes en plass for cannabis i behandlingen. Det er gjort relativt mange og gode studier på cannabis sin plass i denne behandlingen. Det er også gjort «back-to-back» studier der cannabinoider er sammenlignet med andre antiemetika. Problemet er at de fleste studiene sammenligner med eldre antiemetika (proklorperazin og metoklopramid). I disse studiene som er oppsummert i en lengre artikkel i BMJ i 2001 er cannabinoider bedre (om enn bare noe bedre) enn tradisjonelle antiemetika på å stille kvalme, og foretrekkes nesten alltid av pasientene på grunn

Artikkelen er basert på et foredraget «Cannabis som medisin» holdt på Forbundet mot rusgifts årlige forskningskonferanse 14. november 2008.

av den stemningshevende effekten (2). Likevel konkluderer forfatterne forsiktig at

«potentially serious adverse effects, even when taken short term orally or intramuscularly, are likely to limit widespread use»

Dette er antagelig en politisk korrekt, men svært forsiktig konklusjon. På den tiden var det sikkert en nødvendig konklusjon, men andre har vært uenig i dette (3). I lys av de nyere legemidlene utviklet på området er det ikke grunn til å tro at cannabis eller cannabinoider vil få en bred plass i behandlingen av cellegiftrelatert kvalme.

Smertelindring

Smertetilstander er meget utbredt i befolkningen, men det er i liten grad utprøvd om cannabis har effekt mot dagliglivets smerter, noe som antagelig også er lite aktuelt på bakgrunn av de bivirkningene en utbredt bruk ville ha. Cannabisprodukter er imidlertid undersøkt i relasjon til mer alvorlige smerter som smerter som følge av malign sykdom, postoperativ smerte og smerter som følge av sykdommer i sentralnervesystemet.

Også her er det relativt mange studier med god design. I en metaanalyse presentert i BMJ konkluderes det imidlertid med at cannabis og cannabinoider ikke er mer effektive en tradisjonelle smertestillende medisiner, ei heller kodeinpreparater. Forfatterne konkluderer derfor med at det ville være uheldig om man fikk en utbredt bruk av cannabinoider og cannabis på denne indikasjonen på grunn av de uheldige bivirkningene som cannabis gir og faren for utbredelse av misbruk (4):

«cannabinoids are no more effective than [e.g.] codeine in controlling pain and have depressant effects on the central nervous system that limit their use. Their widespread introduction into clinical practice for pain management is therefore undesirable»

Spastisitet og andre symptomer hos ms-pasienter

Multipel sklerose er en progredierende nevrodegenerativ sykdom som rammer omtrent 1 promille av befolkningen. Sykdommen kan gi opphav til alle mulige slags nevrologiske symptomer, men ofte vil symptomer som ataksi, tremor, smerter og spastisitet kunne være meget plagsomme. Ataksi hjelpes ikke av cannabis eller cannabisprodukter (5). Cannabis virker sannsynligvis heller ikke i forhold til tremor.

Når det gjelder smerter gjennomgås dette i en oversikt fra 2007 (6) med seks publiserte (publikasjonsstatus var egentlig bare *akseptert* på det tidspunktet) artikler og én RCT-rapport (som ikke ble publisert) på til sammen 298 pasienter (222 i aktiv gruppe vs. 76 i placebogruppen). Cannabinoider var bedre enn placebo ($p = 0,029$) på smertelindring, men



ILLUSTRASJONSBILDE: LISA VANDITCH

man kan spørre seg om forskjellen var klinisk betydningsfull. Den viktigste bivirkningen var svimmelhet. Cannabinoidet som ble brukt var Sativex® og metaanalysen var sponset av GW Pharmaceuticals som produserer stoffet. Cannabisprodukters og THCers effekt på spastisitet, bl.a. ved MS er mye omtalt i en lang rekke kasuistikker og oppsummeringer av disse (se bl.a. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/neurol/cannspms.html>). GW Pharmaceuticals har også sponset flere studier som har tatt for seg cannabisprodukteneffekt på MS-relatert muskelspastisitet. Den omfattende CAM-studie (http://www.mssociety.org.uk/research/news_in_research/key_results.html) viser nedslående resultater, hvor selv ikke de optimistiske produsentene av stoffet fant noen effekt. Det kan i denne forbindelse nevnes at produsenten av Sativex sponser den engelske MS-siden: <http://www.mssocietv.org.uk/index.html>.

Aids-relatert svakhet

Anoreksi, avmagring, kvalme, smerter kan være en del av det som kalles AIDS-relatert svakhet, en tilstand som nok var vanligere forut for moderne HIV-terapi. Cannabis ble introdusert som legemiddel fordi man kjente til glukofa-

gien relatert til bruk av cannabis. Man undret om det ikke kunne være en plass for bruk av cannabis. Selv om dronabinol gir en signifikant appetittøkning (7) er nok denne indikasjonen mindre aktuell nå enn tidligere på grunn av moderne HIV-behandling og også fordi cannabis kan ha en immunmodulerende og evt. dempende virkning, noe som er uønsket for HIV-pasienter.

Cannabisantagonister

De mesolimbiske dopaminerge motivasjonsbanene står sentralt i utviklingen av avhengighet. Forskingen rundt disse banenes betydning for rus og avhengighet har vært betydelig de siste årene (8) og har gitt oss en dypere innsikt ikke bare i hvordan enkelte stoffer kan gi rus og avhengighet, men også hvilke faktorer som påvirker de forsterkende effektene. Endogene cannabinoider spiller antagelig en sentral rolle i opprettholdelsen av de signaler som gir opphav til rus og forsterkende effekter av rusmidler. Uten signalene til de endogene cannabinoidene er det grunn til å tro at utviklingen av avhengighet, ja, motivasjon i det hele ville være umulig. Dette har gitt opphavet til å tenke om antagonist kunne spille en rolle i det å dempe, rus, sug og avhengighetsatferd. Dyreforsøk viser at cannabinoidreseptorantagonister kan dempe avhengighetsutvikling (9). I en serie med forsøk har cannabisantagonisten rimonabant (Acomplia®) vist seg å dempe nikotinformbruk, alkoholsug og til og med bruk av sentralstimulerende stoffer. Medikamentet var slik sett et lovende medikament brukt mot avhengighet. Man kan spørre seg hvorfor produsentene valgte å lansere medisinen som en medisin mot overvekt. Antagelig var dette ut fra markedshensyn, men det var trolig også et lite heldig valg. Gitt til noen få kunne kanskje medisinen hjulpet med avhengighetsatferd og rusproblemer. Gitt til mange tusen mennesker mot overvekt ble problemene med bivirkningene mer synlig. Den økte forekomsten av depresjon og selvmordsforsøk gjorde at rimonabant ble trukket fra verdensmarkedet i oktober 2008. Det er sannsynlig at nye cannabisantagonister vil bli lansert i årene som kommer og det er å håpe at denne løfterike virkningsmekanismen kan utnyttes uten slike alvorlige bivirkninger som rimonabant ga.

Hvem kan vi stole på?

Kan vi stole på pressen?

I en interessant studie av Montané og medarbeidere (10) fra 2005 gjennomgikk man kvaliteten av avisartikler som omtalte vitenskapelige funn om cannabis over en treårsperiode i ti spanske aviser. Alle omtalene ble gradert på en skala fra 0 til 14, hvor 0 var en solid artikkel og 14 var en artikkel som tok feil i alle aspekter av presentasjonen. Noe under halvparten av avisopplagene hadde mange alvorlige mangler (45 prosent skårte mer enn fire). De fleste kom

med feilinformasjon om cannabinoider (79 prosent), to tredeler av oppslagene var urettmessig sensasjonspregede, en tredel var egnet til å feilinformere og vilde beslutningstager og like mange brukte medisinske begreper på en måte som viste at man ikke hadde kunnskap nok til å formidle det komplekse budskapet.

Forfatterne er usikre på om denne virkelighetsbeskrivelsen bare gjelder nyheter om cannabis, eller all medisinsk journalistikk. Forfatterne råder de medisinske tidsskriftene og forskerne til å være enda flinkere i sin omgang med pressen, ved å tilrettelegge bedre for god forståelse formulering. Det er liten tvil om at allmennhetens forståelse av betydningen av cannabis som medisin i større grad preges av oppslag i media enn av den medisinske evidensen. Slik sett er disse funnene interessante for oss når vi møter pasienter som har hørt at cannabis kan virke for dem.

Kan vi stole på en subjektiv effekt?

Kasuistikker fra mange MS-pasienter bærer vitnesbyrd om en subjektiv effekt av cannabis og cannabisprodukter som vi ikke kan se bort i fra. Det samme gjelder pasienthistorier om den kvalmestillende effekten av cannabisantagonister. I 2008 fikk ikke flere enn syv pasienter dronabinol (syntetisk THC) på resept i Norge på registreringsfritak. Vi vet ikke hvor mange som har fått Sativex® (www.reseptregister.no). Det vi vet er at det er en god del spørsmål om disse medikamentene også hos allmennleger. Går man til internett finner man en skog av informasjon til støtte for cannabis sin virkning. De som støtter medisinsk bruk av cannabis vet å bruke nettet. Ofte i samarbeid med dem som ønsker en legalisering av hasj i et bredere perspektiv.

I en intervjuundersøkelse av 175 MS-pasienter i Spania fant forskerne at nesten halvparten på et eller annet tidspunkt hadde brukt cannabis (11). Av de 175 ble 45 definert som «recreational users», mens 30 som «medical users» av cannabis. Alle cannabisbrukerne var sterkt motiverte og positive til at cannabis kunne ha en gunstig medisinsk virkning. Alle cannabisbrukerne hadde også mer MS-symptomer, rapporterte mer effekt av cannabis, brukte cannabis mer, men alkohol sjeldnere. Mest interessant var prediktorene for å havne i gruppen medisinsk bruk. Her var om pasienten røyket, var ung, og hadde tro på effektene viktigst. Også smerter og MS-symptomer betydde noe, men langt mindre. Denne undersøkelsen kan få oss til å undre om ikke MS-pasienter i noen grad overvurderer de positive effektene av cannabis. Dette er ikke et ukjent fenomen. Vi vet at hypnotikabrukere gjerne overdriver de søvnforbedrende effektene av sovemidler. På den annen side er den subjektive opplevelsen av bedring på fenomener som søvn og ikke minst smerter viktig.



Konklusjon

Mye av motstanden mot bruk av cannabisprodukter har nok, som mange av tilhengerne hevder, blitt drevet fram av moralisme og skepsis overfor å bruke et narkotisk stoff som medisin. Kanskje er det spesielt vanskelig for mange at en av de største fordelene for pasientene er den stemning-hevende effekten ved bruk. Dette forhindrer ikke at vi må konkludere med at den terapeutiske effekten av cannabisprodukter har vært skuffende og at det i de fleste tilfeller er slik at det finnes gode alternative farmaka til å behandle de tilstandene hvor cannabisprodukter har vært prøvd. De kunnskapsoppsummeringer som er gjort støtter et slikt syn. Til en viss grad er det også slik at personer med økonomiske interessekonflikter og liberaliseringstilhengere som har ytret en overdreven optimisme på cannabisproduktene vegne. Funnene fra de positive undersøkelsene er sikkert ikke underkommunisert på internett eller i pressen. På den annen side må vi huske at kunnskapsoppsummeringer undersøker effekter på gruppenivå. Vi kan ikke utelukke at enkeltindivider som ikke blir hjulpet av registrerte legemidler kan ha en effekt av cannabisrelaterte produkter for de indikasjonene som er testet. Det biokjemiske grunnlag på plass og i framtiden vil vi nok se noe bruk av cannabinoider i forhold til MS-relaterte smerter. For dem som er opp-tatt av evidensbasert medisin er dette virkelig et område hvor vi har bruk for kunnskapsoppsummeringer og en dyp forståelse av disse oppsummeringene begrensninger.

Litteratur

1. Khiabani HZ, Mørland J. Cannabis og cannabinoider som legemidler. Tidsskr Nor Laegeforen 2007; 127: 579–82.
2. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. Bmj 2001; 323: 16–21.
3. Guy G, Whittle B, Robson P. The medicinal uses of cannabis and cannabinoids. London: Pharmaceutical Press; 2004.
4. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. Bmj 2001; 323: 13–6.
5. Mills R, Yap L, Young C. Treatment for ataxia in multiple sclerosis (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008.
6. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opin 2007; 23: 17–24.
7. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, et al. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. J Pain Symptom Manage 1997; 14: 7–14.
8. Bramness JG. Nevrobiologisk forståelse av rusmiddelproblemer. Utposten 2009; 38: 22–8.
9. Solinas M, Yasar S, Goldberg SR. Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. Pharmacol Res 2007; 56: 393–405.
10. Montane E, Duran M, Capella D, Figueras A. Scientific drug information in newspapers: sensationalism and low quality. The example of therapeutic use of cannabinoids. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 475–7.
11. Martinez-Rodriguez JE, Munteis E, Carreno M, Blanco Y, Roquer J, Abanades S, et al. Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: fulfilment of patients' expectations? J Neurol Sci 2008; 273: 103–7.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
jorgen.bramness@fhi.no