

# Meditsiiniline kanep – kas imeravim valu- ja palliatiivravis

Mare Kolk

PERH Palliatiivravi keskuse anestezioloog-vanemarst

14.04.2023 Eesti Arstide Päevad Viimsis

## Juttu tuleb

- mõistetest
- peamistest toimekomponentidest
- kanepipõhistest ravimitest ja meditsiinilise kanepi toodetest
- teadusuuringute tulemustest
- ravisuunistest
- kasutamise poolt- ja vastuargumentidest
- kättesaadavusest

Meditiinilise kanepi all mõeldakse india kanepit või sellest toodetud kannabinoide, mida arstid kirjutavad patsientidele välja meditsiinilisel eesmärgil

- ▶ *Medical hemp, medical cannabis, medical marijuana*
- ▶ Hariliku kanepi alamliik (*C.sativa* subsp. *indica* (Lam.) või omaette liik (*C.indica* Lam)?)
- ▶ Droogina kasutatakse india kanepi kuivatatud ürte ehk kanepiürti (*Cannabis herba*), mida saadakse õitsvatelt või viljunud taimedelt

A.Raal, K. Vilbaste

Eesti ravimtaimed 3.osa 2020

Kanep sisaldab >120 fütokannabinoidi, lisaks terpeene, flavonoide, eeterlikku õli jm.

- **Δ9 tetrahüdrokannabinool (THC)**
  - >0,2% sisaldus mõnuainena ja meditsiinis kasutamiseks
  - ≤0,2% tööstuses ja põllumajanduses
- Kannabidiool (CBD)
- Kannabinool (CBN)
- Kannabikromeen (CBC)
- Kannabigerool (CBG)
- Tetrahüdrokannabivariin (CBDV) jt.



Entourage efekt?

## Enim on uuritud THC ja CBD toimeid

	<b>THC</b>	<b>CBD</b>
Toime endokannabinoid-süsteemi retseptoritesse	CB1/CB2 osaline agonist	Mitme retseptori sihtmärk kuid mitte CB1
	Psühhoaktiivne eufooriat ja joovet tekitav → sõltuvuspotentsiaal	Mittepsühhoaktiivne
	Antiemetiline ja söögiisu tõstev Valu leevendav Spastikat leevendav jt.	Antikonvulsiivne Spastikat leevendav Antiemetiline Ärevust leevendav Põletikuvastane jt.

Legare et al *Pharmacology* 2022  
Russo et al *Med Hypothesis* 2006

## Meditsiinilise kanepi (MK) preparaate eristatakse täpsemalt

- ▶ **Meditsiinilise kanepi tooted** (*medical cannabis products*)
  - ▶ Töötlemata kanepi ürt, selle osad või kanepi ekstraktid meditsiiniliseks kasutamiseks, mis sisaldavad kogu kanepi taimes sisalduvate biokeemiliste ainete spektrit
    - ▶ Mitteregulatiivselt heaks kiidetud
- ▶ **Kanepipõhised ravimid** (*cannabis based medicines*)
  - ▶ Kanepist eraldatud kannabinoidide kindla kontsentratsiooniga preparaadid ja sünteetilised kannabinoidid meditsiiniliseks kasutamiseks
    - ▶ Regulatiivselt heaks kiidetud

## Meditiinilise kanepi tooted ja kanepipõhised ravimid on raskesti võrreldavad

Standardiseeritud THC/CBD sisaldusega kanepidroog (auruti abil inhalatsioon või taimetõmmis joogina)	Bedrocan® 5 toodet THC<1-22% CBD<1-8%	Hulgiskleroosi spastika ja valu Neuropaatiline ja muu Krooniline valu Vähi-ja AIDS-i ravist tingitud liveldus/oksendamine
Standardiseeritud THC/CBD sisaldusega kanepidroogi täisspektri suukaudsed ekstraktid	THC≈CBD THC>CBD THC<CBD	Tourette sündroom Vähi ja AIDS-i vaevused Glaukoom
Kanpist eraldatud kannabinoidide oromukosaalsed ekstraktid	THC≈CBD Sativex® ( <i>nabiximols</i> )	Hulgiskleroosi spastika
	CBD Epidiolex®	Raviresistentne epilepsia
Poolsünteetiline THC kapslites	Dronabinool	AIDS-i anoreksia/kahheksia Keemiaravi iiveldus/oksend
Sünteetiline THC analoog tablettides	Nabiloon	Keemiaravi iiveldus/oksendamine

## CBD tooted on reguleerimata “mängumaa”

- ▶ CBD õli – *Cannabis sativa* L. ( $\leq 0,2\%$  THC) taimest ekstraheeritud CBD lahjendatuna “kandeõlis”/lahustis
  - ▶ Meditsiinilisel eesmärgil kasutamiseks retseptiravimina mõnedes riikides (mitteregulatiivselt või regulatiivselt heaks kiidetud)
  - ▶ Eneseravi
- ▶ CBD-d sisaldav tarbe-ja toidulaup - kosmeetika, maiustused, toidulisandid, veipimisvedelikud jt.

Keelatud uuendtoidud? - Veterinaar- ja Toiduameti juhend. Kanepi ekstraktid ja kannabidiool (CBD). *Uuendatud 09/2019*



## Kannabinoidide valu leevendavat toimet on võrreldud kodeiiniga

- ▶ 9 kannabinoididega läbi viidud uuringut 222 pt-ga
- ▶ Vähivalu, krooniline mittevähivalu, äge postoperatiivne valu
- ▶ Suukaudne THC 5-20 mg andis umbes võrreldava analgeesia 50-120 mg kodeiiniga
- ▶ Kõrvaltoimed olid sagedased

Campbell et al *BMJ* 2001

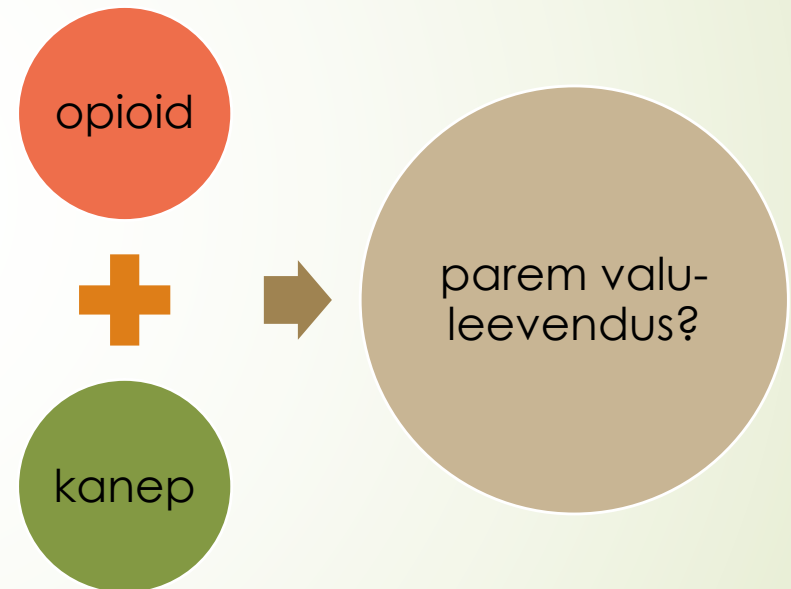


## Vähivalu baasravimid on opioidid

- Süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs >1400 pt-ga
- Kannabinoidid versus platseebo
  - ei olnud erinevust valu leevenemisel
  - rohkem kõrvaltoimeid (unisus, pearinglus)



**Kaugelearenenud vähiga täiskasvanutel ei vähendanud kannabinoidide lisamine opioidile vähivalu**

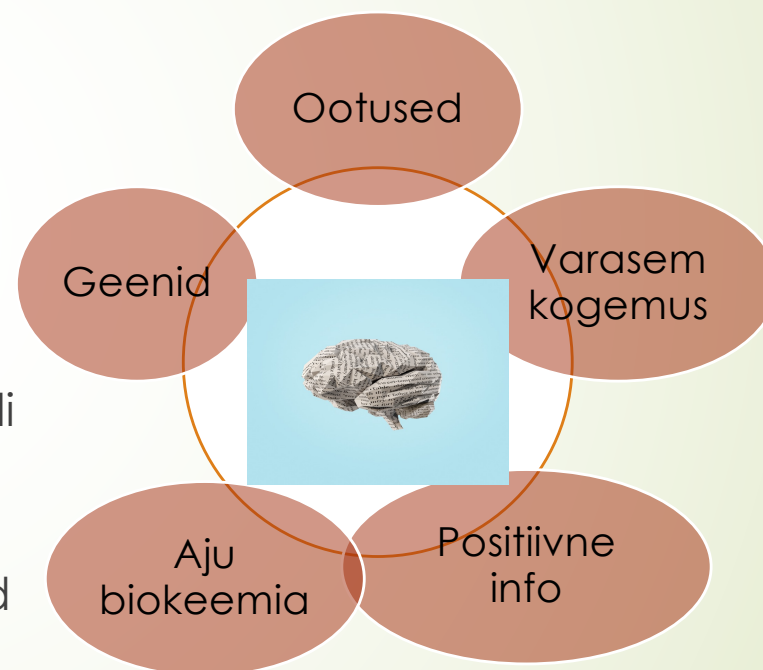


Boland et al *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020

## Kanepipõhiste ravimitega tehtud uuringud on näidanud tugevaid platseebovastuseid

- Analüüsiiti 20 topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut 1450 pt-ga
- Nii kannabinoide kui platseebot saanutel valu vähenes sõltumata ravi kestusest
- Edukalt pimendatud uuringutes oli platseebovastuseid rohkem
- Positiivseid meediakajastusi oli ka siis, kui uuringu tulemused ei olnud paljulubavad

Gedin et al JAMA Netw Open 2022



Tõenduse “kuldse standardi” – juhuvalitud kontrollgrupiga uuringute süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside tulemused ei ole seni paljulubavad

- 36 uuringut >7000 pt-ga
- Üksikud uuringud näitasid 30 ja 50% valu leevenemist
- Kanepil, nabiximolsil ja  $\Delta^9$ -THC-l oli rohkem kõrvaltoimeid kui kontrollrühmal
- Suur kallutatuse risk ja madal või väga madal kvaliteet GRADE meetodi järgi



**Tõendid ei toeta ega lükka ümber väiteid kannabinoidide, kanepi või kanepipõhiste ravimite tõhususest ega ohutusest kroonilise, ägeda või vähivalu leevendamisel**



## European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management

- Kanepipõhiseid ravimeid peaks välja kirjutama vaid kogunud arst multidistsiplinaarse ravi osana ja eelistatult täiendravimina, kui ravijuhistes soovitatud I ja II valiku ravim ei ole piisavalt tõhus või talutav
  - Kaaluda kroonilise, eelkõige neuropaatilise valu korral 3. valikuna
  - Ei soovitata kasutada > 12,5% THC sisaldusega kanepipreparaati
- Seada tuleb realistlik ravi eesmärk
- Patsiendi seisundit ja ravitulemust tuleb hoolikalt jälgida
- Üks arst korraldab ravi



## International Association for the Study of Pain (IASP) Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement

- Kvaliteetsete kliiniliste tõendite puudumisel ei toeta IASP praegu kanepi ja kannabinoidide üldist kasutamist valu leevendamiseks
- On tungiv vajadus prekliiniliste ja kliiniliste uuringute ning teemakohaste koolituste järele

IASP Presidential Task Force *Pain 2021*

- Dokument ei ole mõeldud nende valu kannatavate inimeste kogemuste kõrvale jätmiseks, kes on kanepipreparaatidest abi saanud
- Kroonilise valuga toimetulek eeldab kombineeritud sekkumisi
- Dokument ei ole teema jaoks ukse sulgemine, vaid üleskutse põhjalikumatele uuringutele

<https://www.iasp-pain.org/summarystatement>



## Kas MK on vajumas madala kvaliteediga uuringute, lugematute meta-analüüside ja vastuoluliste soovitude Bermuda kolmnurka?

- 60 raskesti võrreldavat RCT ebaselgete tulemustega
- 57 SRMA “seinast seina” järeldustega
- Ometi kliinilises praktikas kasutatakse ja osa patsiente saavad abi
  - Mis aitaks välja?
- Jälgimisuuringute ja registrite analüüsid on arvestatav tõendus ravijuhiste koostamisel

Eisenberg et al *Eur J Pain* 2022



## Vastuolulised soovitused on labürint arsti ja patsiendi jaoks

- Kallid kanepipõhised ravimid võivad soodustada odavamate illegaalsete toodete kasutamist
- Puuduvad ohutusandmed pikaajalise, eelkõige kõrge THC-ga, ravimite kasutamise kohta
- Puudub sõltuvushäire kujunemise (*cannabis use disorder*) statistika
- Tavaravimite mittetõhususel peaks fookuse suunama kroonilise valu biopsühhosotsiaalse komponendiga tegelemisele





## Kanada uus ravijuhis

Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions

Bell et al [published online ahead of print, 2023 Mar 27]. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023

- Kliiniliste soovitude aluseks on 19 SR ja 51 originaaluuringut
- Uuringud näitavad mõõdukat toimet kroonilise valu ravis
- On tõendeid unehäirete, ärevuse, isutuse ja valuga seotud krooniliste haiguste nagu HIV, SM, fibromüalgia ja artriidi sümptomite leevenemisest
- Patsiendid, kes kaaluvad kanepipõhise ravimi kasutamist, peaksid olema riskidest ja kõrvaltoimetest teavitatud
- Patsiendid ja arstid peaksid tegema koostööd individuaalselt sobiva annuse, tiitrimise ja manustamisviiside leidmiseks

Kanepipõhiseid ravimeid ja meditsiinilise kanepi tooteid on lubatud Eestis välja kirjutada

- Põhjendatud näidustusel
- Kanepipõhistel ravimitel ei ole Eestis müügiluba
- Meditsiinilise kanepi tooted on käsitletavad müügiloata ravimina
- Arst teeb taotluse Ravimiametile müügiloata ravimi väljakirjutamiseks
- Apteek korraldab ravimi tellimise koostöös hulgimüüjatega

??

Ekspordi luba. Hind. Aeg. Sobivus patsiendile?

## Kokkuvõtteks

- ▶ Meditsiinilist kanepit võib kaaluda
  - ▶ kroonilise valu leevendamiseks kui tavapärased valuvaigistid ei sobi
  - ▶ iivelduse ja isutuse leevendamise täiendravimina palliatiivravis
- ▶ Meditsiiniline kanep on morfiinist nõrgem ning kitsa terapeutilise “aknaga” toime ja kõrvaltoimete vahel
- ▶ Retseptiravimina ei ole kasutamisevõimalused seotud kanepi legaliseerimise teemaga

## Allikad

- Raal A, Vilbaste K. Eesti ravimtaimed 3. osa. Varrak, Tallinn, 2020, lk. 57
- Häuser W, Finn DP, Kalso E, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018;22(9):1547-1564.
- Eisenberg E, Morlion B, Brill S, Häuser W. Medicinal cannabis for chronic pain: The bermuda triangle of low-quality studies, countless meta-analyses and conflicting recommendations. *Eur J Pain*. 2022;26(6):1183-1185.
- Van Boxem K, van der Gaag A, Steegers M, et al. Conflicting recommendations: A labyrinth for the clinician and patients: A comment to Eisenberg's et al. "medical cannabis for chronic pain". *Eur J Pain*. 2023;27(1):176-177.
- Gedin F, Blomé S, Pontén M, et al. Placebo Response and Media Attention in Randomized Clinical Trials Assessing Cannabis-Based Therapies for Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11)

## Allikad

- IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *PAIN* 162():p S1-S2, July 2021
- Campbell FA, Tramèr 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(7303):13-16.
- Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022
- Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses*. 2006;66(2):234-246.
- Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S45-S66.

## Allikad

- ▶ Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020;10:14-24.
- ▶ Bell AD, MacCallum C, Margolese S, et al. Clinical Practice Guidelines for Cannabis and Cannabinoid-Based Medicines in the Management of Chronic Pain and Co-Occurring Conditions [published online ahead of print, 2023 Mar 27]. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023