

Finns det evidens för användandet av cannabisbaserad medicin vid ledvärk och ledinflammation?



Författare:
Forogh Razazi ST läkare
Nya Kortedala Torg Vårdcentral

Rapport 2018-08

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:08

FoU i VGR: www.researchweb.org/is/vgr/project/247631

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt

FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent

FoU primärvård Fyrbodal

Pia Alsén, docent

Högskolan Väst

Sammanfattning

Ledvärk och inflammation i leder är ett vanligt förekommande tillstånd hos vuxna personer.

I denna litteraturstudie har jag fokuserat på effekten av cannabisbaserad medicin på ledvärk och inflammation i större leder framförallt knäled. Jag har anförut två studier, en gjord på möss där man ser markant effekt på både inflammation och smärta samt en studie på människor där man kliniskt bedömt effekten av preparatet.

Konklusionen är att inte tillräcklig med många kliniska studier ännu har utförts för att kunna konstatera effektiviteten av cannabis som potentiellt läkemedel, det verkar råda konsensus kring att fler studier på människor behövs för att kunna bedöma cannabis som ett läkemedel.

Nyckelord

Cannabinoider, Cannabisbaserad medicin, CB1, CB2, inflammation

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Inflammation i leder och artros	2
Syfte	2
Metod	3
Resultat	3
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats	6
Referenser	7

Introduktion

Cannabis är en psykoaktiv produkt av cannabis plantan där THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) är den mest kända biologiskt aktiva kemiska komponenten bland 483 andra kända komponenter, inkluderat minst 84 andra cannabinoider som; cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) och cannabigerol (CBG). (1).

Cannabinoiderna uppnår sin effekt genom att binda till huvudsakligen tre typer av receptorer; CBD1, CBD2 och GPR55 som upptäcktes 1999. (1).

CB1 receptorerna upptäcktes 1990 och förekommer främst på nervceller i hjärnans limbiska system, substantia nigra, lillhjärnan och supra spinala neuroner involverade i transmission av smärta. Majoriteten av CB1 receptorerna är lokaliserade på presynaptiska neuroner för retrograd signalering vilket gör att dessa kan reglera neurotransmissionsutsläpp i en negative-feedback mekanism. (2).

Den CB1 förmedlade inhibitionen av neurotransmission på presynaptiska nervterminaler ger cannabis dess karakteristiska effekter så som; analgesi, välbefinnande och katalepsi. (3).

CB2 receptorerna identifierades först 1993 och lokaliseras utanför CNS mestadels i perifera immunceller, hematopoietiska celler, sensoriska neuroner och nervfibrer i mänskligt ledkapsel membran. (4)

Första direkta evidensen på CB2 receptorernas effekter beskrevs 1999 genom användning av en direkt CB2 agonist, HU-308 som visade sig ha smärtlindrande och anti-inflammatorisk effekt på de möss som testades. (5). Detta genom inhibition av frigöring av pro-inflammatoriska faktorer som sensibiliserar närliggande smärtnervcells terminaler. Därigenom hämmas smärta som stimuleras av inflammatorisk hyperalgesi och neuropatisk smärta genom att agera lokalt på perifera immunceller och mikroglia i CNS. (6)

Till cannabinoid receptorerna binds också våra kroppsegna cannabinoider som kallas endocannabinoiderna. Dessa består av metaboliter av arakidonsyra där anamide och 2-arachidonylglycerol är de mest förekommande.(3). Dessa reglerar intra-cellulär kommunikation, skyddar, modulerar och samordnar homeostas i flera av kroppens system så som i centrala nervsystemet och immuna systemet. (7).

Historiskt har cannabis använts som örtmedicin i Centralasien där den har sitt ursprung. Det var i Kina för 6 000 år sedan som plantan först började odlas, då för flera användnings områden bland annat djurfoder, matolja, fiberutvinning och medicin. I Atharva Veda 2000 – 1400 f.kr. i Indien nämns cannabis för första gången i skrift som den narkotiska drycken bjang. (8). William Brooke O'Shaughnessy var en irländsk läkare som på 1840- talet arbetade som professor i kemi vid Medical Collage of Calcutta. Där blev han intresserad av den folkliga

användningen av cannabis och började experimentera på större djur men gick sedan vidare till människor. Han rapporterade att cannabis preparaten var till hjälp vid reumatism, lindring av smärta och andra symptom vid kolera, stelkramp och epilepsi. Därför tog han med plantan till England 1842. (8)

Inflammation i leder och artros

Inflammation i leder och ledsmärta kan uppstå av olika orsaker som vid en skada eller som respons till långvarig förslitning av ledbrosk, osteoartrit (artros) samt vid systemisk ledsjukdom som reumatisk artrit.

Artros är den vanligaste orsaken till smärta i leder hos patienter över 45år, 21 % av vuxna diagnostiseras med någon form av inflammatorisk ledsjukdom världen över. (9).

Vid reumatisk artrit som är en autoimmun systemisk ledsjukdom sker en progressiv förstörelse av leden genom inflammation av den skyddande ledhinnan vilket leder till ökad ledvätska och benmärgsödem. (10).

Inflammationen genererar pro-inflammatoriska cytokiner, kemokiner, kväveoxidsyntas, cyclooxygenas-2 (COX-2) och andra metaboliska produkter av arakidonsyra vilket leder till produktion och utsläpp av endocannabinoiderna. (4).

Man har kunnat mäta en högre koncentration av CB1, CB2 receptorer och endocannabinoider i ledhinnor hos patienter med reumatisk artrit eller artros, vilket indikerar möjligheten för cannabinoider att dämpa smärtstimuli i respons till inflammation. (11)

De aktuella behandlingsalternativ som finns att tillgå idag är riktade på smärtlindring och anti-inflammation. För artros där tillståndet begränsas lokalt används främst NSAID- preparat för anti-inflammatorisk och smärtlindrande effekt. Hos patienter med reumatisk artrit används både NSAID-preparat för symptomlindring samt antireumatiska läkemedel som brukar benämnas

"långsamverkande antireumatiska läkemedel" (LARM), "slow acting antirheumatic drugs" (SAARD), "disease-modifying antirheumatic drugs" (DMARD) eller "remission inducing drugs" (RID)". I dessa grupper ingår både biologiska läkemedel så som TNF-alpha blockerare, interlukin 1 och 6 hämmare samt metotrexate som är ett cytostatikum.

Syfte

Att sammanställa resultat från de kliniska studier som gjorts gällande cannabis effekt på smärta och inflammation i leder.

Metod

Min initiala tanke var att studera vilken evidens som finns för att potentiellt använda cannabis som läkemedel. Detta efter att substansen legaliserats och legitimerats som läkemedel i flertalet länder.

För att begränsa mig fick jag välja ut ett tillstånd att fokusera min studie på. Inflammation är mycket intressant och komplicerat och medverkar i dem flesta sjukdoms tillstånd. Att fokusera på ledinflammation och ledvärk blev därför ett naturligt val.

Jag började min sökning i februari 2018 i PubMed med sökorden (Cannabis) AND (inflammation) vilket gav 214 träffar varav 6 artiklar användes som fakta underlag till bakgrunden. I mina resultat använde jag mig av de enda två artiklar jag fick fram med sökorden (Cannabis) and (arthritis).

Resultat

I en studie från University of Kentucky collage of Pharmacy testades transdermal cannabidiol (CBD) gel på möss. Man använde 54 möss, där 23 stycken blev injicerade med ett medel i knäleden som inducerade artrit.

Man mätte inflammation i knäleden med mätningar av led omkrets och temperaturen på huden över patella. 3 dagar efter injektion med artrit inducerad preparat såg man signifikant svullnad av den injicerade knäleden, (73,6mm andra knät 55.8mm n=21 p<0,001.) Daglig administrering med 6,2mg CBD gel i 4 efterföljande dagar reducerade knäledsomkretsen från 72mm till 65,6mm (p<0,05). Lägre koncentrationer av CBD oljan hade ingen effekt på knäledssvullnaden.

Man utförde också en immunhistokemisk analys av ryggmärgen och dorsala rotganglier som visade dosrelaterad sänkning av pro-inflammatoriska biomarkörer. Smärta mättes med bland annat en smärt-relaterad beteende skala där 0 – normal, 1- krökning av tår, 2- krafsa med tassarna 4- haltande och 5- undvikande av all kontakt med bakben. Mössen som injicerats med artrit inducerade injektioner hade höga poäng redan dag 3 efter injektion (genomsnitt 4p). Vid dag 7 alltså, 4 dagar efter lokal administrering av CBD gel 6,2mg och 62,3mg/dag förbättrades resultaten till genomsnitt 1,5 poäng jämfört med kontrollgruppen som fick genomsnitt 3,5 poäng (p<0,05).

Med Paw withdrawal latency test mättes värme hypersensitivitet genom att utsätta mössen för värme och mäta hur lång tid det tog för mössen att ta bort tasserna. Kontrolltiden för alla mössen låg mellan 10-12 sekunder. Mössen som fått artrit inducerande injektion var mer känsliga mot värmen, från 11 sekunder till 7,2 sekunder p<0,005. Bäst resultat kom efter 2 dagar med administrering av CBD

olja hos de monoartritinducerade mössen där behandling med 6,2mg eller 62,3 mg dagligen transdermal CBD gav signifikant förbättring av paw withdrawal latency, från 7,5 sekunder till 9,4 sekunder ($p < 0,005$).

På slutet av experimentet analyserades också tjockleken av ledhinnan i knäleden vilken var förtjockad hos de artrit inducerade mössen och halverades hos mössen som fått de två starkare koncentrationers behandlingar. Mekanismen förklaras som CBDs funktion som antagonist på cannabinoid receptorn GPR55 vilket resulterar i inaktivering av dess signalering av smärtstimuli.

I en brittisk dubbelblindad randomiserad placebo kontrollerad studie på människor år 2006 använde man Sativex för att kontrollera effekten av smärtlindring hos patienter med reumatisk artrit.

Sativex är ett munspray läkemedel som består av THC och CBD och andra substanser som också ingår i den naturliga cannabis plantan. 58 patienter med aktiv reumatisk artrit där konventionell behandling inte gav tillräcklig effekt inkluderades. Behandling med NSAID-preparat och DMARD-preparat stabiliserades 1 månad respektive 3 månader före studien och hölls stabilt under hela studien.

31 patienter fick Sativex och 27 patienter fick placebo. En patient från Sativex gruppen lämnade pga. operation och 3 patienter i placebo gruppen pga. biverkningar.

Man mätte smärta under aktivitet på en 0-10 skala varje morgon, vilosmärta, sömnkvalitet och morgonstelhet. Short-form MacGill PainQuestinore (SF-MPQ) och Disease Activity Scale 28 (DAS 28) användes också som mätinstrument för gradering av sjukdomstillståndet. Short-form MacGill questinore är en självskattnings skala där man uppskattar smärtans kvalité och intensitet. Poängen kan variera från 0 (ingen smärta) till 78 (allvarlig smärta). Genomsnitt poäng hos patienten med ledsmärta ligger på 23,8p. (12).

Das 28 är framställd av EULAR (European League Against Rheumatism) och mäter sjukdomsaktivitet hos patienter med reumatisk artrit. Man mäter antal svullna leder, antal ömma leder, sänka (SR) och subjektiv självuppskattning på sjukdoms aktivitet mellan 0-10. Dessa värden matas in i en komplicerad matematisk formel. $DAS28 > 5,1$ indikerar aktiv sjukdom, $< 3,2$ låg sjukdomsaktivitet och $< 2,6$ sjukdomsremission. (13)

Man kunde se signifikant effekt av den cannabisbaserade medicinen Sativex på smärtlindring och sjukdoms aktivitet. Största effekten ses på vilosmärta och smärta vid aktivitet. Där den behandlande gruppen gick från 7p till 4,8p efter 5 veckors behandling jämfört med kontroll gruppen som gick från 6,7p till 5,3.

Se tabellen.

	CMB gruppen innan behandling;	Placebo gruppen innan behandling;	CBM efter 5 veckors behandling	Placebo gruppen efter behandling;	P;
Smärta vid rörelse	7,0	6,7	4,8	5,3	0,044
Vilo smärta	5,3	5,3	3,1	4,1	0,018
Morgon stelhet	3,5	3,8	3,0	3,2	0,454
DAS 28	5,9	6,0	5,0	5,9	0,002
SF_MPQ, total smärt intensitet	15,0	20,0	10,5	13,0	0,302
Sömn kvalité	5,7	5,8	3,4	4,6	0,027

Diskussion

I detta arbete presenteras den enda studie gjord på människor med reumatisk artrit där man undersökte effekten av cannabisbaserad medicin på sjukdomsaktivitet. En signifikant analgetisk effekt och sänkning av sjukdomsaktivitet kunde mätas men skillnaderna i mätvärden var små. Den mest signifikanta förbättringen kunde ses på smärta under aktivitet som sjönk från 7 poäng till 4,8 efter 5 veckors behandling. Detta resultat kan indikera en lokal smärtlindrande effekt och förbättringen av vilosmärtan kan tyda på en mer central smärtlindrande effekt.

Dessa mätvärden korrelerar med den andra studien som jag presenterat vilken gjordes på möss i ett laboratorium på Kentucky University of medicin, publicerad 2015, som visade mätbara effekter av CBD oljan som användes. Man kunde både se en sänkning av inflammatoriska markörer samt markant förbättring av smärtröskeln hos möss som fått behandling. Dessutom sågs en halvering av tjockleken på knäledshinnan vilket indikerar en lokal anti-inflammatorisk effekt. I denna studie användes dock endast CBD som tillskillnad från THC inte har någon psykotropisk effekt. Avsaknaden av psykotropisk effekt kan tillgodogöra för användning av CBD oljan hos patienter där den psykotropiska effekten inte är lämplig till exempel hos äldre patienter som står på blodförtunnande medicin och därför inte kan använda NSAID-preparat på grund av blödningsrisk.

Evidens för effekten av cannabis som medicin för patienter med ledvärk och ledinflammation finns men dessa studier är få och inte gjorda över en längre tid.

Konklusion/slutsats

Min konklusion av denna litteraturstudie är att cannabis både har smärtlindrande och antiinflammatoriska egenskaper men att för få kliniska studier har gjorts för att säkerställa den terapeutiska effekten över längre tid. Anledningen till att resultat från bara två studier redovisats var att begränsa urvalet till forskning med objektivt mätbara utfallsmått.

Referenser

1. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 Suppl 1:10-4.
2. Barrie N, Kuruppu V, Manolios E, Ali M et al. Endocannabinoids in arthritis: current views and perspective. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 789-797
3. Anand P, Whiteside G, Fowler CJ et al. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for treatment of pain. *Brain Res Rev* 2009; 60 :255-66.
4. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes.* 2006 Suppl 1:s13-8
5. L. Hanus, A Brewer, S. Tchilibon et al. HU-308: A specific agonist for CB2, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999, 96(25): 14228–14233
6. Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100 18:10529-33
7. Habayeb OM, Bell SC, Konje JC et al. Endogenous cannabinoids: Metabolism and their role in reproduction. *Life Sci.* 2002 Mar 15;70 17 :1963-77
8. Courtwright, David T. (2005). *Drogernas Historia*. Historiska Media. ISBN 91-85057-93-2 sid. 57-65
9. Hammell DC, Zhang LP, Ma F et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain.* 2016; 20: 936-948
10. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al. *Harrisons Internal Medicin 19e* upplagan. 2015 McGraw-Hill Education. P. 234-245
11. Richardson D1 et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2008; 10:R43
12. Rehabilitation Measure Short-form MacGill pain questinore. 2013. URL (<https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/mcgill-pain-questionnaire#arthritis>) (åtkomst 2018-04-20)
13. National Rheumatoid Arthritis society. 2007. URL: (<https://www.nras.org.uk/the-das28-score>) (åtkomst 2018-04-20)

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal