

## **Medicinska uporaba kanabinoida / kanabisa u multiploj sklerozi**

**Prof.dr.sc. Vladimir Trkulja, dr.med.**

Zavod za farmakologiju

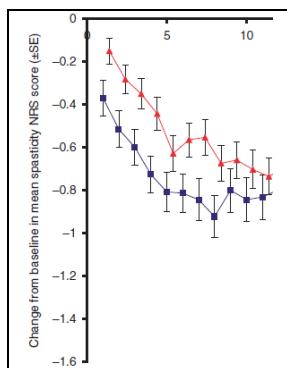
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 11

[vtrkulja@mef.hr](mailto:vtrkulja@mef.hr)

Tijekom posljednjih 15-tak godina publiciran je niz istraživanja učinka pojedinih sastojaka kanabisa, a prvenstveno <sup>Δ</sup>9-tetrahidrokanabinola (THC) i kanabidiola (CBD) ili njihove kombinacije, u različitim životinjskim i *in vitro* modelima multiple skleroze (MS). Ta su istraživanja informativna, ali samo na razini tzv. nekliničkih „proof-of-the concept“ (PoC) studija, tj. informacija koje naznačuju da bi (možda) „nešto moglo biti“ potencijalno iskoristivo u humanoj medicini. Stoga se ovaj izvještaj ne bavi takvim istraživanjima.

Također, publiciran je niz studija u kojima su različiti pripravci – industrijski ili magistralni – različitog kvalitativnog sastava (prvenstveno: samo THC, samo CBD ili njihova kombinacija u različitim omjerima) i kvantitativnog sastava (pojedinačne doze, ukupne doze) davani oboljelima od MS. Većina tih publikacija su ili opisi slučajeva ili serije slučajeva (ili nekontrolirane kohorte). S obzirom da je MS bolest izrazito varijabilnog tijeka, takve se studije mogu shvatiti isključivo kao humane PoC studije koje eventualno naznačuju da možda postoji neki „nezavisni“ efekt intervencije. Osnovni preduvjet za evaluaciju potencijalnog učinka bilo koje intervencije u MS jest da je testirana u eksperimentalnim uvjetima, tj. da je testirana u usporedbi s nekim kontrolnim tretmanom. To je jedini način na koji se može govoriti o tome da intervencija možda ima neki terapijski iskoristiv učinak. Takve studije mogu izrazito varirati u kvaliteti, tj. u vjerojatnosti da točno identificiraju efekt intervencije, primjerice, randomizirani vs. nerandomizirani eksperimenti, dvostruko slijepi vs. otvoreni eksperimenti, itd. *Patient blind* je posebno važan element, budući da je niz smetnji združenih s MS izrazito podložan subjektivnom doživljaju/interpretaciji (*performance bias*). Slika 1 ocrta promjene (sniženje) subjektivnog doživljaja težine spasticiteta u bolesnika s MS iz dva (kumulativno) randomizirana dvostruko slijepa klinička pokusa u kojima je lijek Sativex (nabiksimols) uspoređen s placeboom. Valja uočiti da su promjene markantno izražene i uz „placebo liječenje“. Taj se fenomen katkad naziva „placebo efekt“, međutim takva je kvalifikacija netočna. Naime, MS je bolest varijabilnog tijeka i promjene simptoma koja se vide tijekom vremena nemoguće je pripisati bilo kojoj „intervenciji“ (npr. placebo) ako pri tome ne postoji i adekvatna kontrola, odnosno, nemoguće ih je razlučiti od prirodnog tijeka bolesti. Na razini pojedinca koji se liječi i čiji tijek bolesti se prati to znači da je u pravilu nemoguće razlučiti je li opažena promjena posljedica same „ideje intervencije“ ili upravo „intervencije“ (tj. „ideje“ i „terapijskog principa“). Zato je važno pokušati **kvantificirati** onaj dio eventualnih promjena koje se mogu **izravno pripisati intervenciji**. Stoga, ovaj se izvještaj temelji isključivo na kontroliranim studijama, pri čemu se važnost pridaje onima koje po svojim svojstvima imaju veću vjerojatnost da točno procjenjuju efekt intervencije.



**Slika 1.** Promjene u doživljaju spasticiteta u MS bolesnika liječenih placebom (crveni trokuti) i Sativexom (nabiskimols) (plavi kvadrati) iz dvije studije. Bolesnici su prije početka liječenja ocijenili intenzitet smetnji na numeričkoj skali od 0-10, te je zatim isto ponavljano svaki tjedan. Točke označavaju broj stupnjeva skale za koji je subjektivni osjećaj smanjen. Valja uočiti da „nagib“ krivulja sniženja za placebo i Sativex praktično isti – i jasno pokazuje da „placebo“ tj., sama „ideja intervencije“, prosječno, znatno ublažava tegobe [1].

2013.g. u časopisu *Lancet Neurology* [2], objavljeni su rezultati velike randomizirane, dvostrukog slijepog, placebo kontrolirane studije u kojoj je sintetski analog THC-a dronabinol (Marinol) evaluiran u smislu učinaka na **progresiju** MS. U toj primarnoj publikaciji i naknadnom detaljnog *Health Technology Assessmentu* [3] jasno je pokazano da THC **nema** učinaka na progresiju bolesti – niti po nizu kliničkih niti po morfološkim (*brain imaging*) ishodima. Istodobno, u nekoliko studija isti je preparat (prikazano u ovom izvještaju) pokazao povoljne **simptomatske učinke**. Osim navedene, nema drugih studija koje evaluiraju kanabinoide / kanabis u smislu progresije bolesti, već se radi isključivo o studijama u kojima se mjeri učinak na **simptome bolesti**.

Sredinom 2014.g., *American Academy of Neurology (Guideline Development Subcommittee)* objavio je smjernice o uporabi metoda komplementarne i alternativne medicine (CAM) u liječenju neuroloških bolesti, te posebno i smjernice o uporabi „medicinske marijuane“ u neurološkim bolestima [4]. Temelje se na sustavnom pregledu kliničkih dokaza djelotvornosti i sigurnosti (razni oblici koji sadrže kanabinoide kao djelatni princip) u različitim neurološkim bolestima. Ovaj dokument prikazuje suštinu nalaza vezano za **multiplu sklerozu**, a nadopunjeno je podacima iz studija koje nisu obuhvaćene AAN pregledom. Načelno, sav identificirani materijal kvalitativno je ocijenjen prema kriterijima *Cochrane Collaboration* za vrednovanje kliničkih studija terapijskih intervencija [5] i GRADE sustavu vrednovanja dokaza o djelotvornosti/sigurnosti terapijskih intervencija [6]. AAN je sve primarne studije klasificirao prema kvaliteti:

**Klasa 1** – RCT u kojima je rizik sustavne greške (*bias; sampling, selection, treatment allocation, ascertainment, attrition, selective reporting*) minimalan, s adekvatnom statističkom analizom.

**Klasa 2** – RCT u kojima je rizik za *sampling/selection* i *ascertainment bias* minimalan, a mogući su neki drugi *biasi*, ili prospektivne „matched-cohort“ studije (nerandomizirane), u kojima su rizici za različite *biase* minimalni.

**Klasa 3** – nerandomizirane kontrolirane studije (dobro izabrana „no-treatment“ kontrola), s minimalnim rizikom *sampling/selection i ascertainment biasa*.

**Klasa 4** – sav ostali klinički materijal, uključujući i ekspertno mišljenje.

GRADE sustav vrednuje kvalitetu cjelokupne mase dokaza, na čemu se temelji i preporuka o uporabi /neuporabi (odnos koristi / štete) pojedine terapijske intervencije (tablica 1).

**Tablica 1.** GRADE sustav vrednovanja dokaza o vrijednosti terapijske intervencije.

Kvaliteta dokaza	Opis/definicija
<b>Visoka (⊕⊕⊕⊕)</b>	Visoka sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu. Nije vjerojatno da će nove studije izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
<b>Umjerena (⊕⊕⊕○)</b>	Umjerena sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt vjerojatno je blizu procjene, ali mogao bi biti i različit. Nove studije moguće bi promijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
<b>Niska (⊕⊕○○)</b>	Niska sigurnost da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni efekt mogao bi biti bitno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) vjerojatno će izmijeniti procjenu ili stupanj pouzdanosti procjene.
<b>Vrlo niska (⊕○○○)</b>	Posve je nesigurno da procjena efekta odgovara stvarnom efektu: stvarni je efekt vrlo vjerojatno različit od procjene. Nove studije (bolje kvalitete) sasvim sigurno će izmijeniti procjenu/pouzdanost procjene.

1. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols) on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Sler 2010; 16:707-714.
2. Zajicek J, Ball S, Wright D et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomized, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2013; 12:857-65.
3. Ball S, Vickery J, Hobart J et al. The cannabinoid use in progressive inflammatory brain disease (CUPID) trial: a randomized double-blind placebo-controlled parallel-group multicenter trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis.
4. Koppel BS, Brust JM, Fife T et al. Systematic review: Efficacy and safety of medicinal marijuana in selected neurologic disorders. Neurology 2014; 82:1556-63. HTA 2015; 19(12).
5. Higgins JPT, Altman D, Sterne JAC. Assessing the risk of bias. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0, Higgins JPT, Green S (eds) [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
6. GRADE Working Group. J Clin Epidemiol 2011; 64:383-94; 401-406; 407-415.

## Sadržaj

1. Svrha	1
2. Spasticitet	3
3. Središnja bol i bolni spazmi	16
4. Funkcija mokraćnog mjehura	22
5. Tremor	28
6. Zaključak i sveukupna preporuka	29

## 1. Svrha

Kako je naznačeno u tablici 2, nekoliko je lijekova-gotovih proizvoda (proizvodi farmaceutske industrije) temeljeno na terapijskom načelu „kanabinoida“. Samo jedan od njih – Sativex (nabiksimols) – ima regulatorno odobrenje za primjenu u MS.

**Tablica 2.** Lijekovi-gotovi proizvodi („industrijski“) koji sadrže kanabinoide i imaju regulatorna odobrenja (npr. FDA, EMA, nacionalne agencije „core“ EU zemalja, Kanada, Australija).

Generički naziv	Naziv / proizvodač	Djelatne tvari (po dozi)	Način primjene	Indikacije i doze
<b>Dronabinol</b>	Marinol / Solvay	(-) -trans izomer THC 2.5 mg	Oralno (tablete)	<u>Stimulacija apetita u AIDS</u> (2x2.5 mg do najviše 2x10 mg/dan, ovisno o podnošljivosti). <u>Antiemeza u bolesnika na citostaticima</u> (3-4x5 mg/dan, do najviše 40 mg/dan).
<b>Nabilon</b>	Cesamet / Meda/Valeant	nabilon (dimetilheptil analog THC) 1 mg	Oralno (tablete)	<u>Antiemeza u bolesnika na citostaticima</u> (3x1mg do 3x2 mg/dan)
<b>Nabiksimols</b>	Sativex / GW	THC 2.7 mg CBD 2.5 mg	Sublingvalni sprej	<u>Simptomatsko ublažavanje spastičnosti u MS</u> (postupna titracija od 0 / 1 do 5 / 7 uštrca ujutro / uvečer) (32.4 mg THC+30.0 mg CBD/dan)

Osim navedenih, AAN pregled je evaluirao i nekoliko pripravaka ekstrakata kanabisa, od kojih je jedan pripravljan kao industrijski proizvod (Cannodor, IKF Berlin), a drugi kao magistralni pripravci u istraživačke svrhe (tablica 3).

**Tablica 3.** Pripravci „ekstrakta kanabisa“ evaluirani u AAN smjernicama.

Generički naziv	Naziv / proizvodač	Djelatne tvari (po dozi)	Način primjene	Status
<b>Ekstrakt kanabisa</b>	Cannodor / IKF Berlin	THC 2.5 mg CBD 1.25	Oralno (kapsule)	Evaluiran za postoperativnu bol, post-herpetičnu bol, spazam u MS, ali nikada odobren (nepovoljan benefit-risk).
<b>Ekstrakt kanabisa</b>	Nepoznato	THC 2.5 mg CBD 0.9 mg	Oralno	Nepoznat.
<b>Ekstrakt kanabisa</b>	Nema / NIH, Bethesda	CBD 100 mg ili 200 mg	Oralno	Nepoznat
<b>Marihuana</b>	Nepoznato	Biljna droga s 3-9% THC	Pušenjem ili inhalacijom	---

Lijekovi-proizvodi farmaceutske industrije s regulatornim odobrenjem mogu se koristiti samo u indikacijama i na način koji je odobren. Stoga, jedino je Sativex sublingvalni sprej mogućnost za primjenu u MS.

Međutim, uslijed potencijalno problematične dostupnosti proizvoda Sativex i njegove cijene, ključno pitanje kojim se bavi ovaj izvještaj jest – mogu li se i pod kojim uvjetima za ublažavanje određenih tegoba u MS koristiti **magistralni pripravci**, tj. pripravci koji koriste određenu „biljnu drogu“ kao osnovu za dostavu „kanabinoida“?

Informacije koje mogu poslužiti za racionalan odgovor na to pitanje potječu iz:

- Kliničkih pokusa odgovarajuće kvalitete, u kojima su rabljeni „magistralni pripravci“ ili „ekstrakti kanabisa“;
- Kliničkih pokusa sa Sativexom, na temelju ekstrapolacija u čijoj podlozi je procjena sistemske ekspozicije „kanabinoidima“ nakon primjene Sativexa (THC+CBD) i sistemske ekspozicije „kanabinoidima“ nakon primjene takvih „ekstrakata kanabisa“ ili „magistralnih pripravaka“.

To nastojanje izrazito otežavaju dvije činjenice:

- (i) U studijama „ekstrakata kanabisa“ ili „magistralnih pripravaka korišteni su IZRAZITO različiti pripravci, i oblikom (kruti oralni pripravci, pripravci za inhalacije u vaporizatorima, pripravci za pušenje) i sastavom (različit sadržaj THC; samo CBD; mješavine THC/CBD u različitim omjerima i apsolutnim količinama).
- (ii) Za većinu krutih oralnih oblika NISU POZNATI detalji formulacije. Primjerice, ako je pripravak deklariran kao tableta, tada se izvjesno radi o „suhom ekstraktu“, no sastav pomoćnih tvari praktično nigdje nije naveden. Vrlo vjerojatno se radi o jednostavnim formulacijama s tek nešto punila, možda nešto glidanda i sl., međutim, apsolutno je NEMOGUĆE ustanoviti ili tvrditi da dva takva pripravka istog deklariranog sastava (kvalitativnog i kvantitativnog) „kanabinoida“ – doista omogućuju i „istu“ sistemsku ekspoziciju, pa stoga i djelotvornost i sigurnosti. Također, ako se radi o kapsulama, tada se moguće radi o suhom ekstraktu, ali možda i o „ulju“, primjerice (ekstrahiranom iz biljne droge). Nemoguće je tvrditi da jedna oralna formulacija npr. mekih kapsula s uljnom otopinom daje istu sistemsku ekspoziciju (čak i kad ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav) kao tableta suhog ekstrakta. Sasvim izvjesno, zadanošću farmaceutskog oblika, između tih formulacija postoji razlika, ako ništa drugo onda u brzini apsorpcije. Nadalje, za pojedine oblike za inhalacije u vaporizatoru, svojstva/performansa vaporizatora izvjesno se odražava na sistemsku ekspoziciju, pa

za neke učinka opažene pod jednim uvjetima, teško je ili nemoguće tvrditi da ih treba očekivati pod nekim drugim uvjetima dostavnog sustava.

Tablica 4 sažima podatke o relativnoj sistemskoj ekspoziciji THC-u nakon primjene različitih „magistralnih“ oblika u odnosu na Sativex (normalizirano po 1 mg THC). Treba uočiti da nema podatka o oralnim pripravcima „ekstrakta kanabisa“. Također, treba uočiti da inhalirani vaporizirani ekstrakt daje relativno oko 12 puta veću sistemsku ekspoziciju (ukupnu) THC-u od nabiksimolsa. Hipotetski, to bi značilo da usporediva ekspozicija i, pretpostavljeno, usporediv profil učinaka ekstrakta biljne droge u odnosu na nabiksimols treba očekivati s 10-tak puta manjom dozom (izraženom kao masa THC u određenoj količini ekstrakta) i to ekstrakta koji ima isti relativni odnos THC i CBD.

**Tablica 4.** Vršna ( $C_{max}$ ) i ukupna (AUC) sistema ekspozicija i vrijeme vršne ekspozicije ( $T_{max}$ ) THC nakon dostave količine od **1 mg THC u obliku različitih pripravaka** (iz AAN smjernica).

Generički naziv	$C_{max}$ (ng/mL) / relativno	$T_{max}$ (min)	AUC (ng*min/mL) / relativno
Nabiksimols (Sativex)	0.25	1	63.1
Inhalirani vaporizirani ekstrakt biljne droge	14.8	59	749
Pušena marihuana	4.8	19	nepoznato

## 2. Spasticitet

### 2.1. Sativex (nabiksimols)

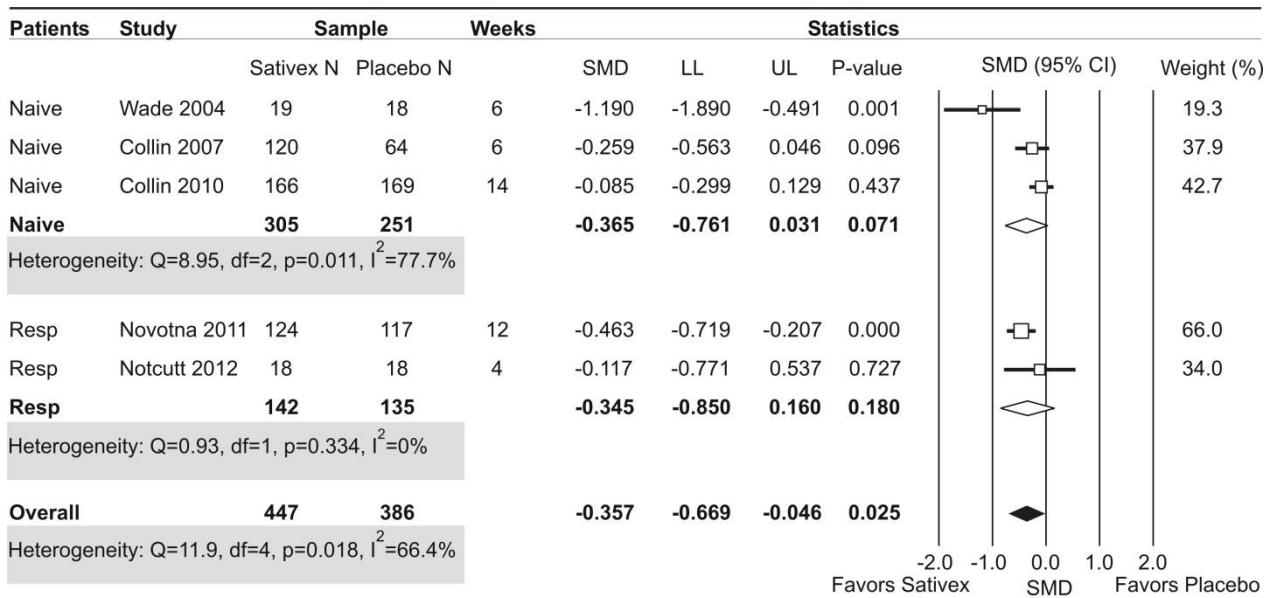
Sativex nije predmet ove evaluacije, no sažeto su prikazani rezultati 5 glavnih studija djelotvornosti/sigurnosti kao ilustracija učinka Sativexa. U tablici 5 sažeta su njihova glavna svojstva. Tri studije provedene su u bolesnika *bez prethodnog iskustva liječenja kanabinoidima (naive)*, a dvije u bolesnika koji su *prethodno pokazali subjektivno smanjenje tegoba spasticiteta (responders)* uz Sativex, te su zatim randomizirani na Sativex ili placebo. U svim studijama, Sativex i placebo su titrirani prema učinku i podnošljivosti. Bolesnici su, osim Sativexa, u terapiji (individualno), imali i različite druge „konvencionalne“ lijekove za spasticitet.

**Tablica 5.** Glavna svojstva 5 ključnih studija djelotvornosti Sativexa u ublažavanju spasticiteta u MS.

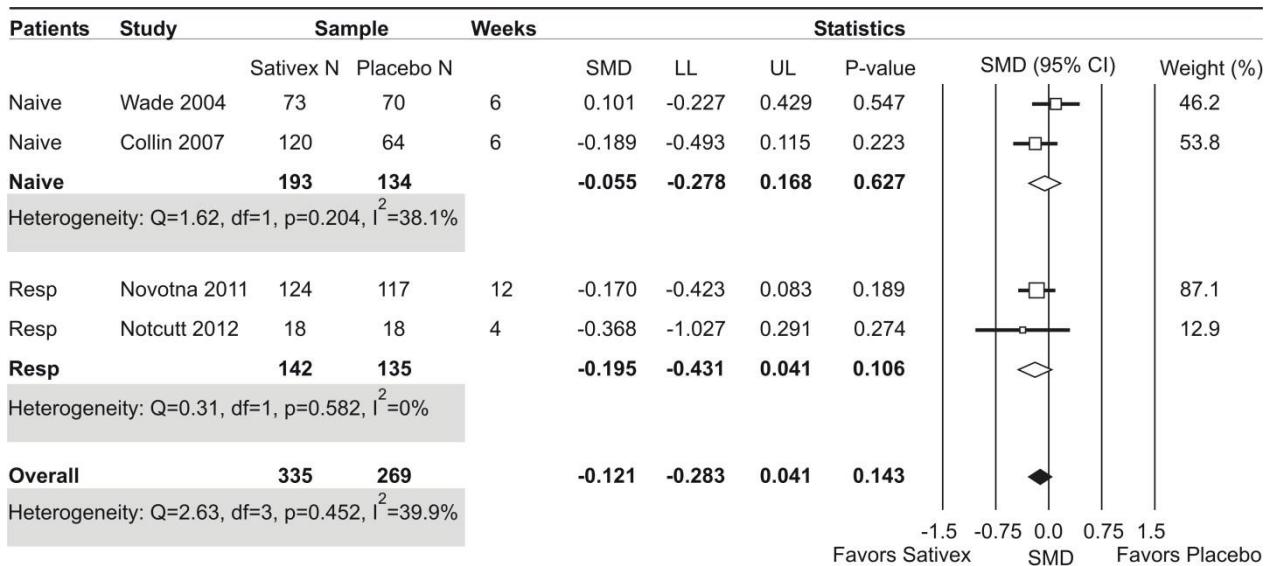
<b>Studija</b>	<b>Dizajn/trajanje</b>	<b>Ispitanici</b>	<b>Spasticitet</b>
<b>Wade 2004</b>	DB, RCT, 6 tjedana	<b>Naivni</b> Sativex n=80 Placebo n=80	Subjektivno: VAS, 100 mm Objektivno: Ashworth (modifikacija)
<b>Collin 2007</b>	DB, RCT, 6 tjedana	<b>Naivni</b> Sativex n=124 Placebo n=65	Subjektivno: NRS, 11 razina Objektivno: Ashworth (modifikacija)
<b>Collin 2010</b>	DB, RCT, 14 tjedana	<b>Naivni</b> Sativex n=166 Placebo n=169	Subjektivno: NRS, 11 razina Objektivno: Ashworth (modifikacija)
<b>Novotna 2011</b>	DB, RCT, 12 tjedana	<b>Responderi</b> (4 tjedna) Sativex n=124 Placebo=117	Subjektivno: NRS, 11 razina Objektivno: Ashworth (modifikacija)
<b>Notcutt 2012</b>	DB, RCT, 4 tjedna	<b>Responderi</b> (više godina) Sativex n=18 Placebo=18	Subjektivno: NRS, 11 razina Objektivno: Ashworth (modifikacija)

Za potrebe ovog izvještaja, primarne studije su identificirane i provedena je meta-analiza pokazatelja djelotvornosti. Budući da su rabljene različite skale za subjektivni doživljaj spasticiteta, te različite modifikacije Ashworth skale za objektivnu procjenu, podaci su sažeti kao standardizirana razlika srednjih vrijednosti (SMD) promjene težine stanja u odnosu na početak liječenja. Slika 1 pokazuje da sumarno u 3 studije u naivnih bolesnika Sativex, uz znatnu heterogenost ( $I^2=78\%$ ) pokazuje tendenciju nešto veće ublažavanja tegoba od placebo. SMD od -0.365 je „mali efekt“ (SMD  $>0.6$  se smatra „velikim efektom“), ne dostiže statističku značajnost ( $p=0.071$ ), i dvije najveće studije nisu pokazale razliku u korist Sativexa. Dvije studije u „respondera“ (ispitanici koji javljaju poboljšanje simptoma na Sativex) također, sumarno, pokazuju malu razliku u korist Sativexa, međutim veća, 12-tjedna studija (Novotna 2011) pokazuje umjerenou razliku (SMD oko -0.46) u korist Sativexa. Valja uočiti: većina bolesnika u navedenim studijama imala je već neku terapiju za spasticitet, pa se uglavnom radi o „**dodanom**“ **učinku Sativexa**.

Slika 2 pokazuje da niti u „naivnih“ niti u „respondera“, Sativex u odnosu na placebo ne donosi unaprjeđenje objektivne mjere spasticiteta. Rezultati su homogeni ( $I^2<40\%$ ).



**Slika 1.** Meta-analiza (*standardna random-effects*) učinaka Sativexa u smislu ublažavanja subjektivnog doživljaja spasticiteta u bolesnika s MS. U studiji Wade 2004 NISU svi ispitanici evaluirani za subjektivni doživljaj spasticiteta, već samo oni koji su to istakli kao najveći problem.



**Slika 2.** Meta-analiza (*standardna random-effects*) učinaka Sativexa u smislu objektivnog ublažavanja spasticiteta u bolesnika s MS. Collin 2010 nije izvijestio Ashworth rezultate.

Tablica 6 sažima glavne podatke o podnošljivosti Sativexa – navedene su kategorije neželjenih učinaka koje su zabilježene u više od 5% ispitanika. Više je ispitanik odustalo od Sativexa zbog nuspojava nego od placebo, i među „naivnima“ i među onima koji imaju iskustvo dobre podnošljivosti Sativexa. U „naivnih“ bolesnika najveća je razlika spram placebo u učestalosti psihijatrijskih poremećaja i poremećaja živčanog sustava (neurološki). U bolesnika s iskustvom dobrog podnošenja Sativexa te nuspojave nisu češće nego na placebo.

**Tablica 6.** Sažetak glavnih nuspojava u 5 RCT Sativexa za ublažavanje spasticiteta u MS.

<b>STUDIJE S „naivnim“ ISPITANICIMA (k=3)</b>		
<b>Tip neželjenih učinaka</b>	<b>Sativex (N=366)</b>	<b>Placebo (N=313)</b>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> (najčešće suha usta, sporadično dispepsija, opstipacija, mučnina i sl.).	29.6%	19.4%
<b>Poremećaji na mjestu primjene</b>	29.2%	19.1%
<b>Poremećaji mišića i vezivnog tkiva</b> (bol u mišićima, mišični spazmi)	5.5%	2.0%
<b>Poremećaji živčanog sustava</b> (vrtoglavica, omaglica, umor i sl.)	54.5%	26.4%
<b>Psihijatrijski poremećaji</b> (suicidalne ideje, halucinacije, deluzije, depresivno ili euforično raspoloženje i sl.)	18.5%	5.6%
<b>Ukupno odustali od liječenja zbog nuspojava</b>	11%	3.6%
<b>STUDIJE S „responderima“ (bolesnici koji dobro reagiraju i podnose Sativex) (k=2)</b>		
<b>Tip neželjenih učinaka</b>	<b>Sativex (N=142)</b>	<b>Placebo (N=135)</b>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	12.7%	8.8%
<b>Poremećaji na mjestu primjene</b>	15.5%	9.6%
<b>Poremećaji mišića i vezivnog tkiva</b>	14.8%	14.8%
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	14.8%	14.1%
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	7.8%	6.7%
<b>Ukupno odustali od liječenja zbog nuspojava</b>	5.6%	0

Sukladno ovim podacima, smatra se (Ashton 2011) da: a) Sativex treba uvesti kada ostali, standardni tretmani nisu (dostatno) uspješni); b) Preporučuje se prvo 4-6 tjedana „probnog liječenja“ (s postupnom titracijom doze prema učinku i podnošljivosti). Ako se pokaže >20% sniženja skora na VAS ili NRS (0 – nema smetnji, 10 – najveće moguće smetnje) i podnošljivost je dobra, tada se smatra da je bolesnik „responder“ i da treba nastaviti liječenje.

Ovakva preporuka podrazumijeva da je nekoliko „tvrdnji“ točno:

1. U neselekcioniranih bolesnika sa spasticitetom i bez prethodno potvrđene reaktivnosti na Sativex, s ili bez „konvencionalne“ terapije spasticiteta, Sativex ne ostvaruje klinički relevantan učinak na subjektivni doživljaj spasticiteta, pri čemu može prouzročiti psihiatrijske i neurološke komplikacije.

Tri studije koje su evaluirale Sativex u ovom scenariju bile su dvostruko-slijepe i randomizirane, razmjerno visoke razine interne validnosti. Međutim, sveukupno, radi se o malo broju bolesnika i studijama kratkog trajanja. Stoga se može smatrati da je, prema GRADE sustavu, kvaliteta dokaza za navedenu tvrdnju umjerena ( $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) – ne može se isključiti mogućnost da eventualne nove studije, duljeg trajanja, „detektiraju“ djelotvornost u korist Sativexa, pri kojoj bi razlika u podnošljivosti bila prihvatljiva, međutim najvjerojatnije je prikazana procjena točna.

2. U bolesnika u kojih spasticitet nedostatno „reagira“ na „konvencionalne“ lijekove a koji tijekom „probnog“ razdoblja od nekoliko tjedana pokažu dobru podnošljivost Sativexa i sniženje intenziteta subjektivnog doživljaja spasticiteta  $>20\%$ , Sativex omogućuje, barem tijekom 3 mjeseca, umjereno poboljšanje tegoba uz podnošljivost koja se ne razlikuje od podnošljivosti placeba.

Iako je u ovom scenariju Sativex evaluiran zapravo samo u jednoj duljoj, multicentričnoj studiji visoke interne validnosti, može se smatrati da ovu tvrdnju podupiru dokazi umjerene kvalitete ( $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) – prikazana procjena je vrlo vjerojatno točna, no ne može se isključiti mogućnost da bi daljnje studije, posebno one duljeg trajanja, mogle promijeniti „sliku“, ili u smislu većeg benefita u korist Sativexa, ili u smislu manjeg benefita.

3. Sativex nema utjecaja na objektivne pokazatelje spasticiteta.

4 DB RCTa razmjerno visoke interne validnosti suglasno podupiru ovaj zaključak, te se može smatrati da za razdoblje od 3-4 mjeseca liječenja tu tvrdnju potkrepljuju dokazi visoke kvalitete ( $\oplus\oplus\oplus$ ). Ostaje nejasno ima li Sativex jasne terapijske efekte u “respondera” tijekom duljih razdoblja liječenja.

#### Reference:

Ashton JC. Emerging treatment options for spasticity in multiple sclerosis – clinical utility of cannabinoids. *Deg Neurol Neuromusc Dis* 2011; 1:15-23.

Collin C, Davies P, Mutiboko IK et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14:290-296.

Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res* 2010; 32:451-459.

Notcutt W, Langford R, Davies P et al. 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* 2012; 18:219-228.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S 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.

Wade DT, Makela P, Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study of 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10:434-441.

## **2.2. Oralni pripravci ekstrakata kanabisa i Marinol (dronabinol)**

Marinol (dronabinol) (THC) nema regulatorno odobrenje za primjenu u MS. Međutim, jedna velika studija (dvije publikacije) evaluirala je „oralni pripravak ekstrakta kanabisa“ i Marinol u odnosu na placebo.

Sustavni pregled i meta-analiza studija u kojima su „ekstrakti kanabisa“ (tj. ekstrakti biljne droge) testirani za učinke na spasticitet u MS (Lakan&Rowland 2009) identificirala je 6 studija – 2 male, kratkotrajne „križne“ studije u kojima je evaluiran oralni pripravak ekstrakta s THC-om i CBD-om, 1 malu križnu studiju Sativexa, 2 velika DB RCT-a Sativexa (obrađeno u prethodnom odjeljku), te jednu veliku, dvostruko slijepu studiju oralnog ekstrakta s THC-om i CBD-om, te Marinola (Zajicek et al. 2003). Dvije spomenute male križne studije odnosele su se na ISTI pripravak – **Cannador** (IKF Berlin). AAN sustavni pregled studija kanabinoida u MS identificirao je iste studije. Stoga se ovo poglavlje odnosi isključivo na preparat Cannador, a na njega se odnose 3 publikacije (2 dodatno identificirane pregledom elektronskih baza) – Zajicek et al. 2003, Zajicek et al. 2005 i Zajicek et al. 2012.

### **Svojstva pripravka (Zajicek et al. 2003, Zajicek et al. 2005, Zajicek et al. 2012)**

**Naziv, oblik, proizvođač:** Cannador, meke želatinske kapsule, IKF Berlin

**Sastav aktivnih tvari:** ekstrakt *Cannabis sativa L.* (ekstrakcijski medij 96% etanol) koji sadrži (po kapsuli) 2.5 mg THC a standardiziran je da sadrži 0.8-1.8 mg CBD (najčešće je deklarirano „1.25 mg CBD“) i <5% ostalih kanabinoida.

**Sastav pomoćnih tvari:** puni sastav nije deklariran, no prema svemu sudeći ekstrakt je samo otopljen u Imwitor 742. Imwitor 742 je mješavina mono-/di-/tri-glicerida kaprličine i kaprične kiseline. Odobreno je (npr. BNF) pomoćno sredstvo za otapanje tvari koje su ili slabije topljive u

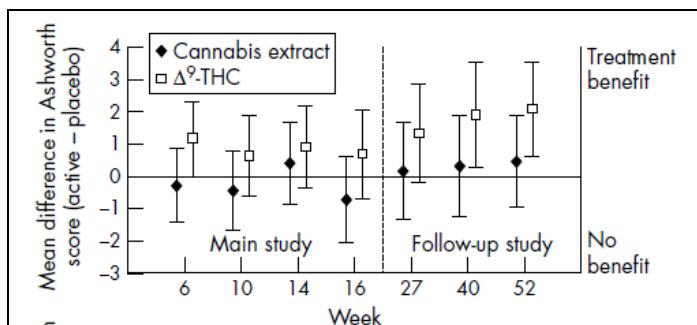
vodi, ili slabije topljive u ulju, dakle kao pomoćno sredstvo za pripremu kapsula koje sadrže tekućinu. Imwitor 742 može tijekom stajanja na niskim temperaturama kristalizirati, ali na sobnoj je temperaturi u tekućem stanju. Dakle, radi se o mekim kapsulama punjenim suhim ekstraktom u obliku otopine. Za Imwitor 742 je pokazano da POBOLJŠAVA apsorpciju iz probavnog trakta (Kawakami 2007).

Tablica 7 sažima glavna svojstva studija pripravkom Cannador (i Marinolom).

**Tablica 7.** Glavna svojstva glavnih kliničkih studija s pripravkom Cannador (i Marinolom).

Studija	Dizajn/trajanje	Ispitanici	Doziranje	Spasticitet
Zajicek 2003 CAMS studija	DB, RCT, 14 tjedana	Naivni, svi oblici MS Cannador bid; n=211 Marinol n=206 Placebo n=213	Titracija 5 tjedana – podnošljivost 2x1/dan do, prema TT, 25 mg THC/dan Do iste doze THC (marinol tbl. 2.5 mg) Do iste doze po broju tableta/dan	Ashworth
Zajicek 2005 CAMS studija	Produljeno do 52 tjedna	Cannador bid; n=172 Marinol n=154 Placebo n=176	Titracija svih doza prema podnošljivosti i odgovoru	Ashworth
Zajicek 2012 MUSEC studija	DB, RCT, 12 tjedana	Naivni, spasticitet Cannador bid n=143 Placebo n=134	Titracija 12 dana – podnošljivost 2x1/dan do, prema TT, 0.25 mg THC/dan Do iste doze po broju tableta	CRS (subjektivno)

Slika 3 sažima rezultate iz **CAMS studije** za svih 52 tjedna – razlike aktivnih tretmana vs. placebo za spasticitet (Ashworth skor). Niti jedan tretman nije pokazao razliku prema placebo, osim što je u 40. 52. tjednu Marinol bio bolji od placebo, međutim radi se samo o dijelu ispitanika koji su započeli studiju. Tablica 8 sažima podatke o nuspojavama iz glavnog dijela studije (12 tjedana). U oba aktivna tretmana, učestalost G-I tegoba, suhoće usta i osjećaja omaglice bila je veća nego u skupini na placebo, i tijekom glavnog dijela studije (tablica 8) i tijekom nastavka (nije prikazano). **Ukupno, CAMS studija pruža dokaz umjerene kvalitete (⊕⊕⊕○) da oralno dostavljeni THC (bilo kao Marinol [dronabinol], bilo kao ekstrakt biljne droge u obliku otopine) u dozama koje su prihvatljivo podnošljive (doze su titrirane prema podnošljivosti i odgovoru), ali ne prelaze 25 mg THC/dan (ciljano ~0.25 mg/kg) nema učinka na objektivnu mjeru spasticiteta tijekom godine dana.**



**Slika 3.** Učinak ekstrakta kanabisa (Cannador) i THC-a (Marinol) na spasticitet (Ashworth) tijekom 52 tjedna CAMS studije (Zajicek 2003, Zajicek 2005) (iz Zajicek 2005).

**Tablica 8.** Neželjeni događaji tijekom glavnog dijela CAMS studije (Zajicek 2003).

Treatment group	Cannabis extract		Δ <sup>9</sup> -THC		Placebo	
	Number of patients reporting symptom (% of total ITT patients)	Number of events reported	Number of patients reporting symptom (% of total ITT patients)	Number of events reported	Number of patients reporting symptom (% of total ITT patients)	Number of events reported
	<b>Adverse event</b>					
Bladder	55 (26%)	80	49 (24%)	67	49 (23%)	73
Gastrointestinal tract	79 (37%)	132	62 (30%)	96	42 (20%)	65
Pain	51 (24%)	89	53 (26%)	76	69 (32%)	93
Depression or anxiety	20 (9%)	29	20 (10%)	22	18 (8%)	20
Vision	16 (8%)	18	12 (6%)	13	5 (2%)	8
Infection	34 (16%)	40	30 (15%)	37	36 (17%)	40
Dizzy or lightheadedness	105 (50%)	183	121 (59%)	209	38 (18%)	53
Dry mouth	42 (20%)	47	54 (26%)	60	14 (7%)	15
Weakness or reduced mobility	48 (23%)	66	52 (25%)	67	43 (20%)	53
Sleep	85 (40%)	121	73 (35%)	101	70 (33%)	93
Spasms or stiffness	69 (33%)	98	70 (34%)	102	70 (33%)	105
Tremor or lack of coordination	21 (10%)	24	25 (12%)	30	17 (8%)	22
Numbness or paraesthesia	14 (7%)	19	19 (9%)	23	14 (7%)	15
Miscellaneous	64 (30%)	95	58 (28%)	84	47 (22%)	73
Improvement in symptoms	3 (1%)	3	2 (1%)	3	1 (0.5%)	1
Total	706	1044	700	990	533	729

ITT=intention to treat. 558 patients reported adverse events: 196 cannabis extract, 193 Δ<sup>9</sup>-THC, 169 placebo.

Studija Zajicek 2012, evaluirala je učinak pripravka Cannador na **subjektivne pokazatelje tegoba** vezanih uz spasticitet. CRS (*categorical rating scale*), kao i NRS, ima 11 razina, gdje najniža označava stanje bez tegoba, a veći opseg sniženja skora tijekom vremena znači i bolji terapijski učinak.

#### Na kraju 12 tjedana liječenja:

Proporcija bolesnika koji su javili subjektivno „**poboljšanje mišićne ukočenosti**“ bila je veća uz Cannador nego uz placebo: 42/143 (29.4% ) vs. 21/134 (15.7%), p<0.005;

Proporcija bolesnika koji su javili subjektivno „**poboljšanje mišićnih spazama**“ bila je veća uz Cannador nego uz placebo: 44/143 (30.8%) vs. 18/134 (13.4%), p<0.005;

Prosječno sniženje CRS skora za „**mišićnu ukočenost**“ bilo je veće uz Cannador:  $-1.8 \pm 2.6$  vs.  $-0.7 \pm 2.4$ , p<0.05

Prosječno sniženje CRS skora za „**mišićne spazme**“ bilo je veće uz Cannador:  $-1.5 \pm 2.7$  vs.  $-0.7 \pm 2.4$ , p<0.05.

Tablica 9 sažima podatke o nuspojavama u MUSEC studiji. Omaglica, suhoća usta i umor, najčešće su nuspojave i češće uz „kanabis ekstrakt“ nego uz placebo. U tom smislu, nuspojave (i odnos spram placebo) vrlo su slični kao i za CAMS studiju (vidi tablicu 8), odnosno kao i za studije sa Sativexom.

Category	Cannabis extract (N=143) n (%)	Placebo (N=134) n (%)
<b>Frequency†</b>		
Dizziness	89 (46.2)	10 (6.7)
Urinary tract infection	34 (15.4)	19 (11.9)
Dry mouth	34 (23.1)	10 (7.5)
Headache	22 (11.2)	20 (11.9)
Asthenia	25 (13.3)	11 (8.2)
Fatigue	25 (14.0)	9 (6.0)
<b>Intensity‡</b>		
Mild	347 (55.3)	177 (61.2)
Moderate	252 (40.1)	102 (35.3)
Severe	28 (4.5)	10 (3.5)
Missing	1 (0.2)	0 (0.0)
<b>Outcome‡</b>		
Recovered	450 (71.7)	181 (62.6)
Recovered with sequelae	4 (0.6)	5 (1.7)
Ongoing	165 (26.3)	97 (33.6)
Unknown	9 (1.4)	6 (2.1)
Total number of events	628 (100.0)	289 (100.0)

**Tablica 9.** Nuspojave Cannador pripravka u MUSEC studiji. Prikazane su samo nuspojave koje su zabilježene u najmanje 10% ispitanika (iz Zajicek 2012).

**Ukupno, MUSEC studija pruža dokaz umjerene kvalitete (⊕⊕⊕○) da oralno dostavljeni THC (kao ekstrakt biljne droge, THC vs. CBD 2:1) u dozama koje su prihvatljivo podnošljive (doze su titrirane prema podnošljivosti i odgovoru), ali ne prelaze 25 mg THC/dan (ciljano ~0.25 mg/kg) poboljšava (tijekom 3 mjeseca) subjektivne tegobe spasticiteta.**

#### Oralni pripravak ekstrakta kanabisa (meke kapsule, otopina). 2.5 THC/1.25 CBD u odnosu na Sativex

Nema usporednih studija između „ekstrakta“ i Sativexa, nema niti podataka o absolutnoj bioraspoloživosti THC nakon jednog i drugog pripravka, a nema niti podataka o relativnoj bioraspoloživosti. Stoga je teško staviti u odnos rezultate studija sa Sativexom i onih s opisanim oralnim pripravkom ekstrakta kanabisa. Međutim, neke „paralele“ su izvjesne:

- Po pojedinačnoj dozi (aktuacija spreja, kapsula), opisani pripravak ekstrakta i Sativex dostavljaju sličnu količinu THC-a (2.5 ili 2.7 mg). Opisani ekstrakt dostavlja dvostruko manje CBD-a (1.25 mg vs. 2.5 mg po dozi).
- Oba se preparata postupno uvode u liječenje – tijekom 2-3 tjedna postepene titracije doze naviše.

- Oba se preparata primjenjuju bid.
- Maksimalne predviđene doze (u slučaju da podnošljivost tijekom titracije to dozvoljava) slične su – 32 mg THC/30 mg CBD/dan za Sativex i 25 mg THC/12.5 mg CBD za opisani pripravak ekstrakta.
- Niti jedan niti drugi pripravak nemaju učinka na objektivne mjere spasticiteta.
- Učinak na **subjektivne pokazatelje spasticiteta u „neselekcioniranih“ bolesnika s MS izrazito je sličan:**
  - ✓ Tijekom 6-12 tjedana liječenja Sativexom, oko 35% doživi „poboljšanje simptoma“ (najmanje 30% bolji skor, mjereno na NRS ili VAS) vs. oko 25% uz placebo. To daje absolutnu razliku rizika od 10%, ili NNT od oko 10 – potrebno je liječiti 10 ljudi Sativexom umjesto placebom za „dobiti jednog dodatnog“ koji javlja taj opseg poboljšanja.
  - ✓ Tijekom 12 tjedana liječenja opisanim pripravkom ekstrakta, oko 30% javi „poboljšanje simptoma“ vs. oko 15% uz placebo. To daje ARR od oko 10-15% i NNT od oko 7-10.
  - ✓ Razlika u opsegu sniženja subjektivnog skora spasticiteta (NRS, VAS ili CRS) (tijekom 6-12 tjedana) za svaki od ova dva pripravka vs. placebo je vrlo slična – za Sativex SMD (slika 1) iznosi oko 0.36 (mali do umjereni efekt), a razlike prikazane za MUSEC studiju, kad se pretvore u SMD, daju vrlo slične efekte – SMD za promjenu u „muscle stiffness“ iznosi 0.44, a SMD za promjenu u „spasm intensity“ oko 0.31.
  - ✓ Po tipu – vide se iste nuspojave, s vrlo sličnom učestalošću, pri čemu su „omaglica“, „umor“, „suha usta“ i „probavne smetnje“ najčešće za oba pripravka, za oba – češće nego s placeboom i to u vrlo sličnim absolutnim iznosima.

**Na temelju navedenog, izvjesno je da se neka znanja o uporabi i učincima Sativexa mogu primijeniti i na opisani pripravak biljnog ekstrakta.**

#### Reference:

- Kawakami K. Isothermal crystallization of Imwitor 742 from supercooled liquid state. Pharm Res 2007; 24:738-747.
- Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. BMC Neurology 2009; 9:59 doi:10.1186/1471-2377-9-59.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517-1526.

Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1664-1669.

Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; doi:10.1136/jnnp-2012-302468.

### **2.3. Pripravci kanabinoida koji se dostavljaju oralnom inhalacijom**

AAN sustavni pregled identificirao je jednu studiju u kojoj je evaluiran akutni učinak kanabinoida dostavljenih pušenjem na spasticitet kvantificiran Ashworth skalom (Corey-Bloom 2012).

37 bolesnika s MS i problemima sa spasticitetom uključeni su u placebo kontrolirani, dvostruko slijepi križni pokus (dva perioda, dve sekvence, dva tretmana). U svakom od perioda, razmaknutih 7 dana, ispitanici su 3 dana za redom popušili jednu cigaretu marihuane te je Ashworth skor spasticiteta izmjerен neposredno prije, te nakon konzumacije. Pripravak je proizvela NIDA; jedna cigareta bila je mase 800 mg i sadržavala je 4% (w/w) THC, ili 32 mg THC. Opseg sniženja Ashwort skora bio je izraženiji nakon pušenja (oko 2.7 stupnjeva skale) marihuane nego nakon pušenja placebo cigarete (oko 0.21 stupnjeva skale) (isti sastav, bez THC). Istodobno, skor na testu kognitivne funkcije (PASAT – *paced auditory serial addition test*) bio je višestruko lošiji uz marihanu (8.32 boda skale) nego uz placebo (bez promjene „prije-poslije“). 29/30 ispitanika ispravno je „prepoznalo“ da je konzumirana marihuana. Osjećaj „opijenosti“ bio je prisutan u svih. Studija je imala nekoliko nedostataka: a) od 37 ispitanika, 30 je završilo studiju i samo su oni analizirani; b) statistička analiza (parni t-test) nije bila primjerena (primjereno: linearni *mixed* model s efektima – tretman, period, sekevenca i ispitanik „ugnježđen“ u sekvenci, uz podešenje za skor prije ekspozicije).

Valja uočiti da je sadržaj THC u jednoj primijenjenoj cigareti (32 mg) jednak ukupnoj najvišoj preporučenoj dnevnoj dozi Sativexa (THC komponenta). Kako je naznačeno u tablici 4, vršna ekspozicija THC-u nakon „pušenja“ marihuane oko 20 puta je veća nego nakon primjene Sativexa, po jedinici mase. Približno, vršna ekspozicija THC-u nakon primjene cigarete u ovoj studiji odgovarala bi, stoga, kao da je primijenjena doza od oko 600 mg THC u obliku Sativexa.

Utjecaj konzumacije („rekreativne“) marihuane na kognitivne funkcije opsežno je istraživan.

Nekoliko „matched case-control“ ili „nested matched case-control“ studija specifično je pokazalo da praksa „pušenja marihuane“ u bolesnika s MS značajno umanjuje kognitivne funkcije (npr. Ghaffar 2008, Honormand 2011, Pavliscian 2014).

AAN ne preporučuje dostavu kanabinoida pušenjem, dijelom zbog nepostojanja relevantnih kliničkih podataka a dijelom i zbog toga što taj način dostave nije nužno prihvatljiv bolesnicima (npr. nadražaj dišnih putova), te zbog činjenice da je i pušenje marihuane, slično kao i pušenje cigareta, identificirano kao faktor rizika za razne bolesti dišnog sustava.

AAN sustavni pregled nije identificirao niti jednu relevantnu studiju u kojoj je „kanabis“ (kao biljna droga) dostavljen inhalacijom uporabom vaporizatora. Tablica 4 naznačuje oko 60 puta veću vršnu i oko 12 puta veću ukupnu ekspoziciju THC-u (po jedinici mase) nakon dostave inhalacijom pomoću vaporizatora nego u obliku Sativexa. Praktično je nemoguće išta zaključiti o djelotvornosti i sigurnosti dostave „kanabinoida“ na taj način, budući da faktori poput trajanja inhalacije i drugih uvjeta nisu poznati i sasvim izvjesno izrazito variraju.

#### Reference:

- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. CMAJ 2012; doi:10.1503/cmaj.110837
- Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P et al. Effect of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. Neurology 2011; 76:1154-1160.
- Ghaffar O, Feinstein A. Multiple sclerosis and cannabis. A cognitive and psychiatric study. Neurology 2008; 71:164-169.
- Pavision, B, MacIntosh BJ, Szilagyi G et al. Effect of cannabis on cognition in patients with MS. A psychometric and MRI study. Neurology 2014; 82:1879-1887.

## **Preporuke o mogućoj primjeni potencijalnog „magistralnog pripravka“ ekstrakta kanabisa za ublažavanje spasticiteta u oboljelih od MS u Republici Hrvatskoj**

Na temelju prikazanih podataka, preporuka o uporabi mogućih magistralnih pripravaka „ekstrakta kanabisa“ za ublažavanje spasticiteta u oboljelih od MS (kao alternativa lijeku Sativex) u RH jest:

**1**

Pripravak treba biti za oralnu primjenu, po mogućnosti kapsulirana ulja otopina ekstrakta.

**2**

Biljna droga treba biti standardizirana na način da jedna jedinična doza (kapsula) sadrži 2.5 mg THC (u rasponu +/- 10%), i CBD oko 1.25 mg (prihvatljiv je širi raspon). Ostalih kanabinoida treba biti <5% (w/w).

**3**

Kapsule treba primjenjivati u režimu 2x dnevno (bid). Dozu treba postupno titrirati naviše, tako da se, uz uvjet da nema problema s podnošljivosti, svaka 3-4 dana doza povećava za po 1 kapsulu ujutro i jednu uvečer. Nastanu li neželjeni učinci koji ne prolaze spontano u kratkom roku i predstavljaju smetnju za bolesnika, dozu treba sniziti za jednu „stepenicu“. Ukupna doza dnevna doza **ne bi smjela prijeći** 25-30 mg THC (npr. 2x5 ili 2x6 kapsula dnevno).

**4**

Kandidati za liječenje su bolesnici s tegobama vezanim za spasticitet u kojih „konvencionalna“ terapija (barem jedan drugi „konvencionalni“ tretman) ne daje zadovoljavajući rezultat.

**5**

Pripravak kanabinoida treba primijeniti kao „add-on“ terapiju.

**6**

U neselekcioniran bolesnika, očekivani učinak je MALEN, tj. radi se o MALIM POBOLJŠANJIMA (prosječno), u MANJINE bolesnika (oko 1/3). Istodobno, učestalost smetnji poput „omaglice“, „suhih usta“, „smetnji probavnog trakta“, višestruko je veća nego uz placebo, što rezultira nepovoljnim „trade-offom“ između koristi i „štete“.

**7**

Stoga, potrebno je SELEKCIJONIRATI bolesnike tijekom prva 3-4 tjedna liječenja, po ovom algoritmu:

- Za svakog bolesnika treba voditi evidenciju o intenzitetu subjektivnih tegoba uporabom jednostavne VAS ili NRS (0 – nema do 10 – najjače tegobe);
- Prije početka primjene preparata, treba odrediti VAS/NRS skor;

- Tijekom prva 3-4 tjedna treba titrirati dozu, kako je opisano;
- Nakon 4, a ne više od 6 tjedana, treba ponoviti VAS/NRS skor (ako je bolesnik dostatno dobro podnosiо liječenje pa ga nije bilo potrebno prekinuti);
- Ako sniženje iznosi >30% početnog VAS/NRS skora, može se smatrati da liječenje ima učinak, te ga treba nastaviti;
- Doze kontinuirano treba adaptirati (za po 2 kapsule dnevno, 1 ujutro, 1 uvečer) prema podnošljivosti – dobra podnošljivost omogućuje povećanje (ali ne preko 25-30 mg THC/dan), loša – traži sniženje doze ili prekid liječenja;
- Subjektivne tegobe (VAS/NRS) treba ponoviti najmanje svakih mjesec dana – ako je po iznosu skor za <30% manji od onog na početku liječenja, treba ili povisiti dozu (ako je moguće), ili prekinuti liječenje, jer je učinak nestao.

### **3. Središnja bol i bolni spazmi**

#### **3.1. Sativex (nabiksimols)**

Sativex nema regulatorno odobrenje u smislu ublažavanja središnje боли и болних spazama u MS i nije predmet ove evaluacije, ali informacije o učincima Sativexa mogu se djelomično ekstrapolirati na potencijalne magistralne pripravke biljne droge („ekstrakti kanabisa“) koji sadrže THC i CBD.

AAN sustavni pregled, te dva druga sustavna pregleda o „kanabinoidima“ u bolnim stanjima (Martin-Sanchez 2009; Lynch&Campbell 2011) identificirala su jednu studiju Sativexa usmjerenu specifično na središnju bol (Rog 2005), dok su dvije studije Sativexa za ublažavanje spasticiteta izvijestile i o učincima na središnju bol i bolne spazme (Wade 2004 – samo oni koji su bol istakli kao glavni smetnju; Collin 2010 - svi). Tablice 10 sažima glavna svojstva tih studija. Samo u jednoj maloj 4-tjednoj studiji (Rog 2005), Sativex, u dozama koje do 4 puta premašuju najvišu odobrenu dozu za ublažavanje spasticiteta, imao je nešto veći učinak od placebo u smislu ublažavanje боли središnjeg porijekla. Istodobno, znatno više se ispitanika žalilo na omaglicu, suha usta i pospanost. U druge dvije studije (Wade 2004; Collin 2010) učinak na bol i bolne spazme bio je sekundarni ishod i niti u jednoj, u dozama znatno višim od odobrenih, Sativex se nije razlikovao od placebo.

Ukupno, nema dokaza koji omogućuju razuman zaključak o koristi (ima/nema) Sativexa za ublažavanje središnje боли/bolnih spazama u MS.

**Tablica 10.** Sažetak glavnih svojstava studija koje su evaluirale učinak Sativexa na bol središnjeg porijekla i bolne spazme u oboljelih od MS.

Studija	Dizajn	Ispitanici	Doziranje	Bol	Bolni spazmi
Rog 2005	DB, RCT 4 tjedna	Središnja bol Sativex n=34 Placebo n=32	Titracija – do najviše 130 mg THC/dan prema podnošljivosti	NRS (11 razina, sniženje) Sativex-Plac: -1.3 (-2.1, -0.4; p=0.005)	----
Wade 2004	DB, RCT 6 tjedana	Sativex n=18, 20 Placebo n=18, 18	Titracija – do najviše 120 mg THC/dan prema (bol, spazmi) podnošljivosti	VAS (100 razina, sniženje) Sativex-Plac: 8.7 (-10.4, 27.8; p=0.360)	VAS (100 razina, sniženje) Sativex-Plac: -5.3 (-19.8, 9.2; p=0.464)
Collin 2010	DB, RCT 12 tjedana	Sativex n=166 Placebo=169	Titracija – do najviše 120 mg THC/dan prema podnošljivosti	NRS (11 razina, sniženje) Sativex-Plac: -0.08 (p=0.763)	Frekvencija (sniženje) Sativex-Plac: -0.01 (p=0.995)

## Reference

- Collin C, Ehler E, Waberzinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of Sativex in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res 2010; 32:451-459.
- Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2011; 72:735-744.
- Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. Pain Med 2009; 10:1353-1368.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. Neurology 2005; 65:812-819.
- Wade DT, Makela P Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study of 160 patients. Mult Scler 2004; 10:434-441.

## 3.2. Oralni pripravci ekstrakata kanabisa i Marinol (dronabinol)

Marinol (dronabinol) (THC) nema regulatorno odobrenje za primjenu u MS. Međutim, jedna velika studija (dvije publikacije) evaluirala je „oralni pripravak ekstrakta kanabisa“ i Marinol u odnosu na placebo.

„Ekstrakt kanabisa“ (biljne droge) koji je evaluiran u smislu ublažavanja boli središnjeg porijekla i bolnih spazama u MS jest već opisani Cannador (1 želatinska kapsula sadrži ekstrakt kanabisa koji „nosi“ 2.5 mg THC i 0.8-1.8 mg CBD, najčešće deklarirano kao 1.25 mg CBD, kao uljna otopina u Imwitor 742). Jedina studija koja je **ciljano** ispitala učinak pripravka Cannador (bid) na mišićne spazme bila je mala, 2x2 križna, placebo kontrolirana dvostruko-slijepa studija koja je uključila 57 bolesnika s MS (razni oblici) u kojih su mišićni spazmi bili istaknuti simptom (Vaney 2004). Ukupno 49 ispitanika je evaluirano kao ITT za ishod „frekvencija mišićnih spazama“. Prije evaluacijskog razdoblja od 7 dana, doza je tijekom 7 dana titrirana do najviše 27.5 mg THC/dan. Dva perioda bila su razmaknuta 7 dana. Promjene (sniženje) u „frekvenciji spazama“ na kraju u odnosu na početak evaluacijskog razdoblja iznosile su  $-0.1 \pm 0.7$  za placebo (s 0.9/dan na 0.8/dan) i  $-0.3 \pm 0.6$  za Cannador (s 1.0/dan na 0.7/dan) ( $p=0.056$ ). Razlika „promjena uz Cannador“ vs. „promjena uz placebo“ je **ukazala na „trend“ sniženja frekvencije**.

Velike studije koje su evaluirale Cannador u pogledu „boli“ i „mišićnih spazama“ su studije koje su imale spasticitet kao primarni ishod i opisane su u poglavlju o spasticitetu. „Bol“ i „mišićni spazmi“ u njima su evaluirani kao sekundarni ishodi i to na temelju **subjektivnih iskaza o „poboljšanju“**. Svojstva studija i rezultati sažeti su u tablici 11. Subjektivni osjećaj „poboljšanja“ boli nakon 12-14 tjedana liječenja javlja oko 30%-50% bolesnika na Cannadoru i oko 20%-30% bolesnika na placebou. Za bolne spazme, „poboljšanje“ javlja 30%-50% bolesnika na Cannadoru i oko 15-40% bolesnika na placebou (tablica 11).

**Tablica 11.** Glavna svojstva glavnih kliničkih studija s pripravkom Cannador (i Marinolom) koje su evaluirale učinak na bol središnjeg porijekla i bolne spazme.

Studija	Dizajn	Ispitanici*	Doziranje	Poboljšanje boli	Poboljšanje spazama
Zajicek 2003	DB, RCT	Cannador bid; n=148, 191	Opisano u poglavlju o spasticitetu	Cannador 46%	Cannador 53%
CAMS studija	14 tjedana	Marinol n=128, 165 Placebo n=140, 172 Bol, spazmi		Marinol 50% Placebo 30% $p<0.05$	Marinol 49% Placebo 39% $p<0.05$
Zajicek 2005	Do 52 tjedna	Cannador bid; n=107, 134	Opisano u poglavlju o spasticitetu	Cannador 28%	Cannador 29%
CAMS studija		Marinol n=123, 153 Placebo n=121, 154		Marinol 31% Placebo 14% $p<0.05$	Marinol 36% Placebo 23% $p<0.05$ za Marinol
Zajicek 2012	DB, RCT	Cannador bid n=143	Opisano u poglavlju o spasticitetu	Cannador 28%	Cannador 30.8%
MUSEC studija	12 tjedana	Placebo n=134		Placebo 18.7% $p<0.05$	Placebo 13.4%

\*U CAMS studiji (glavna, ekstenzija), evaluirani su samo ispitanici koji su „bol“ ili „bolne spazme“ javili kao relevantnu smetnju na početku studije.

Na temelju glavnog dijela CAMS studije (Zajicek 2003) i MUSEC studije (Zajicek 2012), pripravak Cannador tijekom liječenja od 12-14 tjedana povećava vjerojatnost osjećaja „poboljšanja“ boli u odnosu na placebo za oko 12.3% (95% CI 4.9-19.6) (ARR), a u slučaju „bolnih mišićnih spazama“, radi se o povećanju vjerojatnosti „poboljšanja“ za 15.8% (8.9-22.8%). Navedeno kazuje da je potrebno liječiti 9 (5-20) bolesnika Cannadorm umjesto placebom da bi se dobio „jedan više“ koji javlja „poboljšanje“ boli nakon 12-14 tjedana liječenja; odnosno 6-7 bolesnika (4-11) kako bi se dobio „jedan više“ koji javlja „poboljšanje“ mišićnih spazama nakon 12-14 liječenja.

**Tablica 12.** Random-effects meta-analiza učinaka Cannadora na „bol“ i „bolne spazme“ nakon 12-14 tjedana liječenja.

Studija	RD (95%CI) za BOL	RD (95%CI) za SPAZME
Zajicek 2003	0.159 (0.049, 0.270)	0.141 (0.038, 0.244)
Zajicek 2012	0.093 (-0.006, 0.192)	0.173 (0.078, 0.269)
Pooled	0.123 (0.049, 0.196); p=0.001, I <sup>2</sup> =0	0.158 (0.089, 0.228); p<0.001, I <sup>2</sup> =0

Ukupno, prikazane studije pružaju **nisku (⊕⊕○○) do umjerenu (⊕⊕⊕○) razinu dokaza da 12-14 tjedana liječenje oralnim pripravkom “ekstrakta kanabisa” (uljna otopina, 2.5 mg THC/1.25 mg CBD, do ukupno najviše 25 mg THC/dan) ublažava „bol središnjeg porijekla“ i „bolne spazme“ Proporcija onih u kojih treba očekivati promjenu koju će prepoznati kao „poboljšanje“ iznosi 30-50% u „neselekcioniranih“ bolesnika, što je oko 12%-15% više nego uz placebo.**

#### Reference:

- Vaney C, Heinzel-Glutenbrunner M, Jobin P et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler 2004; 10:417-424.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517-1526.
- Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1664-1669.
- Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; doi:10.1136/jnnp-2012-302468.

### **3.3. Pripravci kanabinoida koji se dostavljaju oralnom inhalacijom**

AAN sustavni pregled identificirao je jednu studiju u kojoj je evaluiran akutni učinak kanabinoida dostavljenih pušenjem na „bol“, kvantificirano vizualnom analognom skalom (Corey-Bloom 2012). Studija je detaljno opisano pod 2.2 (u njoj je evaluiran i učinak na spasticitet). 37 bolesnika s MS i problemima sa spasticitetom uključeni su u placebo kontrolirani, dvostruko slijepi križni pokus (dva perioda, dve sekvence, dva tretmana). U svakom od perioda, razmaknutih 7 dana, ispitanici su 3 dana za redom popušili jednu cigaretu marihuane te je VAS skor za bol izmјeren neposredno prije, te nakon konzumacije. Pripravak je proizvela NIDA; jedna cigareta bila je mase 800 mg i sadržavala je 4% (w/w) THC, ili 32 mg THC. Opseg sniženja VAS skora bio je izraženiji nakon pušenja (oko 8.3, tj. s 16.6 na 8.3 stupnjeva skale) marihuane nego nakon pušenja placebo cigarete (oko 3.0, tj. s 14.5 and 11.5 stupnjeva skale) (isti sastav, bez THC).

Nije identificirana niti jedna studija u kojoj je evaluiran učinak „eskrakta kanabisa“ koji je primijenjen inhalacijom pomoću vaporizatora.

#### Reference:

Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. CMAJ 2012; doi:10.1503/cmaj.110837

## **Preporuke o mogućoj primjeni potencijalnog „magistralnog pripravka“ ekstrakta kanabisa za ublažavanje „središnje boli“ i „bolnih spazama“ u oboljelih od MS u Republici Hrvatskoj**

Niti jedan od postojećih „industrijskih lijekova“ koji se temelje na kanabinoidima nema regulatorno odobrenje za indikaciju „ublažavanje boli središnjeg porijekla“ ili „ublažavanje bolnih spazama“ u oboljelih od MS. Na temelju prikazanih podataka, preporuka o uporabi mogućih magistralnih pripravaka „ekstrakta kanabisa“ za ublažavanje „boli središnjeg porijekla“ ili „bolnih spazama“ u oboljelih od MS u RH jest:

**1**

Pripravak treba biti za oralnu primjenu, po mogućnost kapsulirana ulja otopina ekstrakta.

**2**

Biljna droga treba biti standardizirana na način da jedna jedinična doza (kapsula) sadrži 2.5 mg THC (u rasponu +/- 10%), i CBD oko 1.25 mg (prihvatljiv je širi raspon). Ostalih kanabinoida treba biti <5% (w/w).

**3**

Kapsule treba primjenjivati u režimu 2x dnevno (bid). Dozu treba postupno titrirati naviše, tako da se, uz uvjet da nema problema s podnošljivosti, svaka 3-4 dana doza povećava za po 1 kapsulu ujutro i jednu uvečer. Nastanu li neželjeni učinci koji ne prolaze spontano u kratkom roku i predstavljaju smetnju za bolesnika, dozu treba sniziti za jednu „stepenicu“. Ukupna doza dnevna doza **ne bi smjela prijeći** 25-30 mg THC (npr. 2x5 ili 2x6 kapsula dnevno).

**4**

Bolesnici u kojih je bol (koja nije neuropatska ili viscerálna) problem, kao i oni u kojih su problem bolni spazmi, uvelike se „preklapaju“ s onima kojima problem predstavlja spasticitet. Stoga je vjerojatno da će ublažavanje tog „cluster-a“ simptoma biti terapijski cilj. Kad je u pitanju spasticitet, u neselekcione bolesnika, očekivani učinak je MALEN, tj. radi se o MALIM POBOLJŠANJIMA (prosječno), u MANJINE bolesnika (oko 1/3). Istodobno, učestalost smetnji poput „omaglice“, „suhih usta“, „smetnji probavnog trakta“, višestruko je veća nego uz placebo. Stoga je potrebna selekcija bolesnika (na temelju „probognog“ razdoblja od 4-6 tjedana). Što se tiče „boli“ i „bolnih spazama“, NEMA podataka o tome da li „probno razdoblje“ povećava vjerojatnost uspjeha. U neselekcione bolesnika, učinak tretmana je malen (12-15% ARR za subjektivni osjećaj „poboljšanja“ nakon 12-14 tjedana liječenja).

## 5

Preporuka je:

- Ako postoji „cluster“ simptoma gdje su vodeći problemi „spasticitet“, „bolni spazmi“ i „bol“ (nevisceralna, ne-neuropatska) – da liječenje započne probnim razdobljem kako je opisano za spasticitet, te da se odluka o nastavku liječenje doneše po evaluaciji nakon 4-6 tjedana – primarno na temelju spasticiteta (kako je opisano), a tek zatim na temelju „boli“ ili „bolnih spazama“;
- Ako su bol i bolni spazmi vodeći problem – također se preporučuje „probno razdoblje“ s titracijom doze, evaluacija nakon 4-6 tjedana za „promjenu u odnosu na stanje prije liječenja“, te da se odluka o nastavku temelji na odnosu javljene „promjene“ i podnošljivosti.

## 4. Funkcija mokraćnog mjehura

### 4.1. Sativex (nabiximols)

Sativex nema regulatorno odobrenje u smislu unaprjeđenja funkcije mokraćnog mjehura u MS i nije predmet ove evaluacije, ali informacije o učincima Sativexa mogu se djelomično ekstrapolirati na potencijalne magistralne pripravke biljne droge („ekstrakti kanabisa“) koji sadrže THC i CBD.

Sveukupno, 3 dvostruko-slijepе, placebo kontrolirane studije testirale su učinak Sativexa na probleme vezane s mokraćnim mjehurom, tj. „bladder overactivity“.

**1** (Wade 2003)

Mala studija s ukupno 20 bolesnika, od kojih 14 s MS (ostali s ozljedom kralježnične moždine ili neuropatijama), ispitala je učinak Sativexa tijekom 10 tjedana na razne fenomene, uključujući i probleme s mokraćnim mjehurom. Sativex je doziran više puta dnevno, ovisno o podnošljivosti, do najviše 120 mg THC/dan, a prosječno 45 mg THC/dan, što je više od doze odobrene za tretman spasticiteta. Ukupno 10 bolesnika je evaluirano za simptome od strane mokraćnog mjehura uporabom VAS (učestalost inkontinencije/dan; težina inkontinencije/dan; nagon na mokrenje/dan; noćno mokrenje frekvencija). **Nije uočena nikakva razlika niti trend razlike** za Sativex vs. placebo.

## 2 (Wade 2004)

Radi se o 6-tjednom kliničkom pokusu koji je detaljno opisan u odjeljku o učinku Sativexa na spasticitet. Dio od po 80 ispitanika randomiziranih na Sativex ili placebo evaluiran je i za smetnje vezane za mokraćni mjehur uporabom specifičnog upitnika („bladder questionnaire“; viši skor znači veće tegobe, tj. veći opseg sniženja skora znači izraženiju „pozitivnu promjenu“).

Za Sativex (n=58), sniženje skora nakon 6 tjedana iznosilo je -2.03 boda a za placebo (n=60) -1.92 boda. Razlika Sativex-Placebo (-0.12; -1.77 do 1.54) **nije ukazala na trend koristi** od Sativexa ( $p=0.889$ ).

## 3 (Kavia 2010)

Jedini klinički pokus koji je ciljano testirao Sativex za učinke na „bladder overactivity“. Doza Sativexa je titrirana prema podnošljivosti uz gornju granicu od „ne više od 8 aktuacija unutar 3 sata“ (20 mg THC/3 sata) i „ne više od 48 aktuacija unutar 24 sata“ (oko 120 mg THC/24 sata). Uključeno je 67 bolesnika na Sativex (7 odustalo zbog neželjenih učinaka) i 68 na placebo (3 odustalo zbog neželjenih učinaka), tijekom 10 tjedana. Kako je naznačeno u tablici 13, Sativex se **nije razlikovao od placebo za primarni ishod „broj dnevnih epizoda inkontinencije“**, ali zabilježeno je nekoliko ishoda „u korist“ Sativexa.

**Tablica 13.** Djelotvornost Sativexa za simptome „bladder overactivity“ iz kliničkog pokusa Kavia 2010. Tablica je preuzeta izravno iz publikacije.

Endpoint	Mean change from baseline				
	Sativex		Placebo		<i>p</i> -value
	<i>n</i>	Adjusted Mean	<i>n</i>	Adjusted Mean	
Daily incontinence episodes	60	-1.08	64	-0.98	0.569
Total number of voids (per 24 h)	60	-1.75	64	-0.9	0.007
Number Daytime voids (per day)	60	-1.23	64	-0.66	0.044
Nocturia episodes (per day)	60	-0.52	64	-0.24	0.01
Void urgency episodes (per day)	60	-1.88	64	-1.12	0.07
Bladder symptom severity (Overall Bladder Condition) NRS	61	-2.21	66	-1.05	0.001
Incontinence QOL	59	14.3	61	10.4	0.166
Patient Global Impression of Change (recorded at end of study)	61	84% improve	67	58% improve	0.005

NRS – numerička skala s 11 razina; QoL – kvaliteta života.

Za rezultate u Tablici 13, treba uočiti da se podaci odnose SAMO NA DIO randomiziranih ispitanika, tj. da NIJE primijenjeno načelo LOCF. U tablici 14 prikazani su rezultati iz tablice 13 pod uvjetima „worst-case scenario“, tj. 6-8 bolesnika u skupini na Sativexu koji nedostaju po pojedinim ishodima tretirani su kao da „nema promjene vs. prije liječenja“ (promjena = 0), a isto je primijenjeno za 4-7 bolesnika koji nedostaju u skupini na placebo. Na temelju broja i prosječnih vrijednosti, određena je „srednja vrijednost“ s „dodanim“ bolesnicima, na temelju p-vrijednosti unatragažno je određena zajednička standardna pogreška a iz nje standardna devijacija, te je usporedba ponovljena za n=67 i n=68. Broj epizoda noćnog mokrenja ostao je malo, ali statistički značajno bolji uz Sativex, kao i ocjena „overall bladder condition“. Na temelju Patient Global Impression of Change (PGIC), i proporcija onih koji javljaju „poboljšanje“ uz Sativex (76%) ostala je viša nego uz placebo (57%).

**Tablica 14.** Podaci iz tablice 13, preračunati za n=67 i n=68, tj. kao da je korišten LOCF princip u studiji Kavia 2010.

Ishod	Sativex (n=67)	Placebo (n=68)	Sativex-Placebo (95% CI), p-value
Daily incontinence episodes	-0.97	-0.92	-0.05 (-0.86, 0.76), 0.903
Number of voids/24 hrs	-1.57	-0.85	-0.72 (-1.82, 0.39), 0.200
Number of daytime voids/day	-1.10	-0.62	-0.48 (-1.04, 0.08), 0.090
Nocturia episodes/day	-0.47	-0.23	-0.24 (-0.44, -0.04), 0.018
Void urgency episodes/day	-1.68	-1.05	-0.63 (-1.47, 0.21), 0.139
Overall bladder condition	-2.00	-1.02	-0.98 (-1.59, -0.37), 0.002
Incontinence QoL	12.6	9.3	3.3 (-3.4, 10.0), 0.335
PGIC improved	76%	57%	19% (3, 33), 0.028

Ukupno, prikazane studije pružaju **nisku (⊕⊕○○) razinu dokaza da 10 tjedana liječenja Sativexom u dozama koje su više od onih odobrenih za tretman spasticiteta, poboljšava i simptome „bladder overactivity“**. To se odnosi na mali benefit u broju epizoda noćnog mokrenja, te oko 20% više onih koji javljaju „poboljšanje“ smetnji mjehura nego uz placebo.

#### Reference:

Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS et al. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. Mult Scler 2010; 16:1349-1359.

Wade DT, Robson P, House H et al. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehab 2003; 17:21-29.

Wade DT, Makela P Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study of 160 patients. Mult Scler 2004; 10:434-441.

#### **4.2. Oralni pripravci ekstrakata kanabisa i Marinol (dronabinol)**

Marinol (dronabinol) (THC) nema regulatorno odobrenje za primjenu u MS. Međutim, jedna velika studija evaluirala je „oralni pripravak ekstrakta kanabisa“ i Marinol u odnosu na placebo.

„Ekstrakt kanabisa“ (biljne droge) koji je evaluiran u smislu ublažavanja „bladder overactivity“ u MS jest već opisani Cannador (1 želatinska kapsula sadrži ekstrakt kanabisa koji „nosi“ 2.5 mg THC i 0.8-1.8 mg CBD, najčešće deklarirano kao 1.25 mg CBD, kao uljna otopina u Imwitor 742). Ukupno, evaluiran je u 2 studije.

##### **1 (Vaney 2004)**

Studija je detaljno prikazana u dijelu o učinku na mišićne spazme, jer je to bio primarni cilj. Cannador (bid) je testiran u maloj, 2x2 križnoj, placebo kontroliranoj dvostrukoj-slijepoj studiji koja je uključila 57 bolesnika s MS (razni oblici) u kojih su mišićni spazmi bili istaknuti simptom. Problemi s mokraćnim mjehurom bili su jedan od niza sekundarnih ishoda, na temelju upitnika s Likert skalom (0 – nema problema, 10 – najveći mogući problemi). Ukupno 34 bolesnika evaluirano je za taj ishod: prosječni skorovi „prije-poslije“ na Cannadoru (2.1 prije, 2.0 poslije) i placebo (2.1 prije i 2.1 poslije) bili su praktično identični, **bez naznaka ikakvog učinka**.

##### **2 CAMS studija (Zajicek 2003, Freeman 2006)**

Glavni dio 14-dnevne CAMS studije koja je evaluirala Cannador (već detaljno opisana) i Marinol vs. placebo za primarni ishod „Ashworth spasticity score“ nije u primarnoj publikaciji (Zajicek 2003) izvijestio o problemima s mokraćnim mjehurom. Naknadna publikacija (Freeman 2006), analizirala je podatke o inkontinenciji za podskupinu bolesnika u kojih su ti podaci na temelju bolesničkih dnevnika zabilježeni. Manje od polovice ispitanika iz svake skupine bilo je raspoloživo za ovu analizu. Tablica 15 pokazuje da je broj epizoda inkontinencije (tijekom 3 dana na kraju liječenja vs. 3

dana u „baseline“ razdoblju) snižen i uz Cannador i uz Marinol i uz placebo – i to „statistički značajno“. Za potrebe ovog izvještaja, procijenjene su i razlike „razlika spram početnog stanja“ za oba aktivna tretmana vs. placebo, bez korekcije za višestruke usporedbe – i Canandor i Marinol više su od placebo snizili broj epizoda inkontinencije.

**Tablica 15.** Učinak Cannadora i Marinola na broj epizoda inkontinencije u skupini bolesnika iz CAMS studije (Zajicek 2003) koji su imali podatke o „urge incontinence“ (Freeman 2006). Razlike Cannador vs. Placebo i Marinol vs. Placebo određene su metodom neizravne usporedbe.

Tretman	Rate Ratio vs. baseline (95%CI)*, p	Ratio of Rate Ratios (95%CI)
Cannador n=88	0.62 (0.52-0.71), p<0.01 (sniženje 38%)	vs. Placebo: 0.76 (0.62-0.92), 24% veće sniženje
Marinol n=86	0.67 (0.58-0.77), p<0.01 (sniženje 33%)	Vs. Placebo: 0.81 (0.67-1.00), 19% veće sniženje
Placebo n=81	0.82 (0.72-0.95), p<0.01 (sniženje 18%)	---

\*Omjer broja događaja/dan na temelju Poisson regresije s ponovljenim mjeranjima.

Ukupno, prikazane studije pružaju **vrlo nisku (⊕○○○) razinu dokaza da 14 tjedana liječenja oralnim pripravkom ekstrakta kanabisa (2.5 mg THC /1.25 mg CBD; u maksimalnoj dozi od 25 mg THC/dan, u dva dnevna obroka) poboljšava i simptome „bladder overactivity“**. To se odnosi na mali benefit u broju epizoda inkotinencije/dan (redukcija za oko 24%; u praksi, to bi značilo da se u bolesnika na placebu broj epizoda inkontinencije s 5 smanji na 4/dan, a uz liječenje ekstraktom kanabisa, s 5 na 3.76/dan).

#### Reference:

- Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR et al. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicenter, randomized placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). Int Urogynecol J 2006; doi 10.1007/s00192-006-0086-x
- Vaney C, Heinzel-Glutenbrunner M, Jobin P et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler 2004; 10:417-424.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicenter randomized placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517-1526.

#### **4.3. Pripravci kanabinoida koji se dostavljaju oralnom inhalacijom**

AAN sustavni pregled identificirao nije identificirao niti jednu studiju u kojoj su pripravci kanabinoida koji se dostavljaju oralnim inhalacijama evaluirani za učinak na „bladder overactivity“.

#### **Preporuke o mogućoj primjeni potencijalnog „magistralnog pripravka“ ekstrakta kanabisa za ublažavanje „bladder overactivity“ u oboljelih od MS u Republici Hrvatskoj**

Niti jedan od postojećih „industrijskih lijekova“ koji se temelje na kanabinoidima nema regulatorno odobrenje za indikaciju „ublažavanje tegoba uslijed hiperaktivnog mokraćnog mjehura“ u oboljelih od MS. Postojeći relevantni klinički podaci naznačuju mogućnost malog poboljšanja broja noćnih mokrenja i „općeg doživljaja tegoba s mokraćnim mjehurom“ uz Sativex, međutim u dozama koje **su višestruko više** od onih odobrenih za ublažavanje spasticiteta. Marinol (dronabinol) nema regulatorno odobrenje za primjenu u MS. U dozama u kojima je u relevantnim kliničkim studijama pokazao mjerljiv učinak u smislu ublažavanja spasticiteta, Marinol je naznačio i mogućnost malog sniženja broja epizoda inkontinencije.

Što se tiče potencijalnog magistralnog pripravka ekstrakta kanabisa, on bi morao, kako je već naznačeno, biti u obliku za oralnu primjenu (kapsulirana uljna otopina ekstrakta; 2.5 mg THC / 1.25 mg CBD po kapsuli), s bid doziranjem do najviše 25 mg THC na dan. Za taj je pripravak realno očekivati simptomatsko ublažavanje spasticiteta u seleкционiranih bolesnika (na temelju 4-6 tjednog probnog razdoblja; kako je već opisano), te moguće ublažavanje „ne-neuropatske, nevisceralne boli“ i „bolnih spazama“. Postoji mogućnost da u nekih bolesnika, u kojih postoji simptomi u smislu „hiperaktivnog mokraćnog mjehura“ i koji za taj simptom već primaju „konvencionalnu“ terapiju, pri tome bude blago smanjen i broj dnevnih epizoda inkontinencije. Međutim, opisani oralni pripravak ekstrakta kanabisa **ne može se preporučiti** kao terapija „hiperaktivnog mokraćnog mjehura“ u bolesnika s MS.

## 5. Tremor

U nekoliko od već detaljno prikazanih studija sa Sativexom, Marinolom ili oralnim pripravkom ekstrakta kanabisa (Cannador kapsule) (Vaney 2004, Wade 2004, Zajicek 2003, Collin 2010), kao jedan od sekundarnih ishoda, ispitan je i učinak na tremor (na temelju VAS ili NRS skorova). Niti u jednoj studiji **nije bilo niti naznake učinka** u usporedbi s placebom.

Jedina studija koja je ciljano testirala mogući učinak „kanabinoida“ na tremor u bolesnika s MS, odnosila se na oralni pripravak ekstrakta kanabisa, već opisani Cannador. Radilo se randomiziranoj, placebo kontroliranoj, 2x2 križnoj dvostruko slijepoj studiji koja je uključila 14 bolesnika s izraženim tremorom, 6 randomiziranih u sekvencu Cannador-placebo, 8 u sekvencu Placebo-Cannador. Ukupno, 13 ispitanika je završilo oba perioda studije od kojih je svaki trajao 2 tjedna, s 2 tjedna razmaka između perioda. U svakom je periodu određena razlika niza objektivnih elektrofizioloških pokazatelja tremora nakon liječenja vs. prije liječenja. Doza Cannadora postepeno je povećavana sukladno podnošljivosti do najviše 0.25 mg/kg/dan THC razdijeljeno u dvije dnevne doze (dostignute doze iznosile su 5-20 mg THC/dan). Niti u jednom od testova **nije uočen niti trend poboljšanja smetnji** uz Cannador vs. placebo.

Ukupno, prikazane studije pružaju **umjerenu (⊕⊕⊕○)** razinu dokaza da liječenje oralnim pripravkom ekstrakta kanabisa (uljna otopina; 2.5 mg THC /1.25 mg CBD; u maksimalnoj dozi od 25 mg THC/dan, u dva dnevna obroka) nema učinka na tremor u MS.

Reference:

Fox P, Bain PG, Glickman S et al. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. Neurology 2004; 62:1105-1109.

**Preporuke o mogućoj primjeni potencijalnog „magistralnog pripravka“ ekstrakta kanabisa za ublažavanje tremora u oboljelih od MS u Republici Hrvatskoj**

Ne preporučuje se koristiti industrijske lijekove koji sadrže kanabinoide ili pripravke ekstrakta kanabisa za ublažavanje tremora u bolesnika s MS.

## 6. Zaključak i sveukupna preporuka

Niti za jedan pripravak čiji se terapijski princip temelji na aktivaciji kanabinoidnih receptora, „industrijski“ ili „magistralni“, sintetski analog ili „ekstrakt kanabisa“, nije pokazano da utječe na progresiju MS, niti u kliničkom niti u morfološkom smislu (broj i dinamika lezija). Međutim, za neke je pripravke pokazano da ublažavaju neke od simptoma MS. Jedini pripravak s regulatornim odobrenjem za primjenu u MS jest lijek Sativex (2.7 mg THC/2.5 mg CBD po dozi), za indikaciju „simptomatsko ublažavanje spasticiteta u bolesnika u kojima spasticitet nije adekvatno kontroliran konvencionalom terapijom“. Na temelju sveukupnog kliničkog iskustva s pripravcima kanabinoida/kanabisa u MS, preporuke za potencijalni „magistralni pripravak ekstrakta kanabisa“ za moguću primjenu u MS kao alternativa lijeku Sativex su kako slijedi:

**1**

Pripravak treba biti za oralnu primjenu, po mogućnosti kapsulirana ulja otopina ekstrakta.

**2**

Biljna droga treba biti standardizirana na način da jedinična doza (kapsula) sadrži 2.5 mg THC (u rasponu +/- 10%), i CBD oko 1.25 mg (prihvatljiv je širi raspon). Ostalih kanabinoida treba biti <5% (w/w).

**3**

Kapsule treba primjenjivati u režimu 2x dnevno (bid). Dozu treba postupno titrirati naviše, tako da se, uz uvjet da nema problema s podnošljivosti, svaka 3-4 dana doza povećava za po 1 kapsulu ujutro i jednu uvečer. Nastanu li neželjeni učinci koji ne prolaze spontano u kratkom roku i predstavljaju smetnju za bolesnika, dozu treba sniziti za jednu „stepenicu“. Ukupna doza dnevna doza **ne bi smjela prijeći** 25-30 mg THC (npr. 2x5 ili 2x6 kapsula dnevno).

**4**

Kandidati za liječenje su bolesnici s tegobama vezanim za spasticitet u kojih „konvencionalna“ terapija (barem jedan drugi „konvencionalni“ tretman) ne daje zadovoljavajući rezultat.

**5**

Pripravak kanabinoida treba primijeniti kao „add-on“ terapiju.

**6**

Ne treba očekivati povoljan učinak što se tiče objektivnih mjera spasticiteta, već poboljšanje subjektivnih smetnji vezanih za spasticitet.

## 7

U neselekcioniran bolesnika, očekivani učinak je MALEN, tj. radi se o MALIM POBOLJŠANJIMA (prosječno), u MANJINE bolesnika (oko 1/3). Istodobno, učestalost smetnji poput „omaglice“, „suhih usta“, „smetnji probavnog trakta“, višestruko je veća nego uz placebo, što rezultira nepovoljnim „trade-offom“ između koristi i „štete“.

## 8

Stoga, potrebno je SELEKCIJONIRATI bolesnike tijekom prva 3-4 tjedna liječenja, po ovom algoritmu:

- Za svakog bolesnika treba voditi evidenciju o intenzitetu subjektivnih tegoba uporabom jednostavne VAS ili NRS (0 – nema do 10 – najjače tegobe);
- Prije početka primjene preparata, treba odrediti VAS/NRS skor;
- Tijekom prva 3-4 tjedna treba titrirati dozu, kako je opisano;
- Nakon 4, a ne više od 6 tjedana, treba ponoviti VAS/NRS skor (ako je bolesnik dostatno dobro podnosi liječenje pa ga nije bilo potrebno prekinuti);
- Ako sniženje iznosi >30% početnog VAS/NRS skora, može se smatrati da liječenje ima učinak, te ga treba nastaviti;
- Doze kontinuirano treba adaptirati (za po 2 kapsule dnevno, 1 ujutro, 1 uvečer) prema podnošljivosti – dobra podnošljivost omogućuje povećanje (ali ne preko 25-30 mg THC/dan), loša – traži sniženje doze ili prekid liječenja;
- Subjektivne tegobe (VAS/NRS) treba ponoviti najmanje svakih mjesec dana – ako je po iznosu skor za <30% manji od onog na početku liječenja, treba ili povisiti dozu (ako je moguće), ili prekinuti liječenje, jer je učinak nestao.

## 9

Što se tiče „boli“ (ne-neuropatske, nevisceralne) i „bolnih spazama“, u neselekcioniranih bolesnika s dozama potrebnim za poboljšanje problema spasticiteta, može se očekivati i umjerno poboljšanje tih simptoma nakon 12-14 tjedana liječenja, i to u oko 30-50% bolesnika, što je 10-15% više nego uz placebo. Nije poznato je li učinak izraženiji u bolesnika koji su „responderi“ u smislu poboljšanja spasticiteta. Nije poznato može li se taj učinak održati i tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Za očekivati je da se simptomi bol, bolni spazmi i spasticitet javljaju u istih bolesnika. Ako postoji takav „cluster“ simptoma, preporuka je da liječenje započne probnim razdobljem kako je opisano za spasticitet, te da se odluka o nastavku liječenje donese po evaluaciji nakon 4-6 tjedana – primarno na temelju spasticiteta (kako je opisano), a tek zatim na temelju „boli“ ili „bolnih spazama“.

**10**

Ako su bol i bolni spazmi vodeći problem – također se preporučuje „probno razdoblje“ s titracijom doze, evaluacija nakon 4-6 tjedana za „promjenu u odnosu na stanje prije liječenja“, te da se odluka o nastavku temelji na odnosu javljene „promjene“ i podnošljivosti.

**11**

U bolesnika u kojih postoje i smetnje u smislu hiperaktivnog mokraćnog mjehura, postoji mala mogućnost da pripravak nakon 12-14 tjedana liječenja blago olakša smetnje, u smislu smanjenja broja epizoda inkontinencije /dan, broja noćnih pražnjenja mjehura i subjektivnog ukupnog doživljaja tegoba s mokraćnim mjehurom. Međutim, gdje su tegobe hiperaktivnog mjehura vodeći problem, ovaj se pripravak ne može preporučiti kao terapijska opcija.

**12**

Ne treba očekivati poboljšanja tremora, no poneki bolesnici mogu javiti subjektivni doživljaj poboljšanja.

**13**

U neselekcioniranih bolesnika, u oko polovice (što je oko 8 puta više nego uz placebo), treba očekivati smetnje u smislu omaglice, u oko četvrtine (što je oko 3 puta više nego uz placebo) suha usta, u oko petine (što je oko 2 puta više nego uz placebo) umor, u oko petine (što je 4-5 puta više nego uz placebo) psihijatrijske smetnje poput depresivnog raspoloženja, euforije, halucinacija ili suicidalnih ideja.

**14**

U bolesnika koji su tijekom „probnog razdoblja“ selekcionirani na temelju podnošljivosti, iste se neželjene pojave bilježe s incidencijom sličnom kao i uz placebo.