

Evidensen for behandling med medicinsk cannabis til patienter med bipolar affektiv sindslidelse er begrænset

Marco Payer Blach Bentzen & Maj Vinberg

STATUSARTIKEL

Psykiatrisk Center
København,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V01180046

Bipolar affektiv sindslidelse (BAS) er en alvorlig, episodisk sygdom med en ofte nedsat psykosocial funktion, nedsat arbejdsevne og øget komorbiditet. Specielt ses der misbrug af alkohol (42%) og euforiserende stoffer, hyppigst cannabis (20%) [1]. Den anbefalede medicinske behandling af BAS er stemningsstabiliserende lægemidler, hvor lithium, quetiapin og lamotrigin er de hyppigst anvendte [2]. Det skønnes, at ca. en tredjedel af patienterne kun har delvis eller manglende virkning af den medicinske behandling [3]. F.eks. har lithium, trods en god effekt, et snævert terapeutisk indeks og en række bivirkninger, så op til 50% af de patienter, der er i lithiumbehandling, afslutter behandlingen inden for et halvt år [4]. Således er der brug for flere behandlingsmuligheder, og blandt disse spørger patienter og deres pårørende, om medicinsk cannabis er en mulighed.

Op mod 5% af verdens befolkning anvender cannabis som rusmiddel, hvor hash, marihuana, skunk, olier og udtræk sælges på det illegale marked uden kvalitetskontrol og registrering. Det anslås, at op til 10% af dem, der prøver cannabis, bliver brugere [5], og en del af disse udvikler et misbrug [1]. Skadelig brug af cannabis er karakteriseret ved fysisk, psykisk eller social skade forårsaget af cannabis. Afhængighed er karakteriseret ved tre af følgende tilstande samtidig i mindst en måned eller gentagne gange inden for et år: 1)

trang, 2) svækket evne til at styre indtagelsen samt standse eller nedsætte forbruget, 3) abstinenssymptomer eller indtagelse for at ophæve eller undgå disse, 4) toleransudvikling, 5) indtagelsen spiller en dominerende rolle med hensyn til prioritering og tidsforbrug, og 6) vedblivende brug trods erkendt skadevirkning [6].

Patienter med BAS har oftere anvendt cannabis og har hyppigere et cannabisafhængighedssyndrom end baggrundsbefolkningen [7, 8]. I et ældre amerikansk studie, der var baseret på en række *case reports*, dvs. et lavt evidensniveau, fremhævede man, at cannabis anvendtes som »selvmedicinering« i perioder med mani og depression. Samtidig ratede patienterne cannabis som enten mere effektivt end de konventionelle lægemidler eller som en måde at lindre bivirkninger af disse lægemidler på [9]. Så potentielt kan cannabis have en dæmpende og/eller stemningsstabiliserende effekt på maniske og depressive symptomer. Et nyligt publiceret, retrospektivt kohortestudie med 200 deltagere viste, overraskende, at patienter med BAS og et cannabismisbrug havde en bedre neurokognitiv funktion (opmærksomhed, sprog og arbejdshukommelse) end patienter med BAS uden et cannabismisbrug [10]. Dette er i tråd med resultaterne af et andet studie, hvor man fandt bedre kognitiv funktion og øget aktivitet i frontallappen ved hjerneskanninger hos en blandet kohorte af 11 patienter, der havde psykiatriske lidelser og var i behandling med medicinsk cannabis [11].

Upåagtet er komorbidity cannabisbrug og BAS forbundet med dårligere behandlingsresultater samt øget sværhedsgrad af symptomerne, herunder risikoen for en psykotisk tilstand [2, 12]. En metaanalyse viste, at patienter med BAS og et samtidigt cannabisbrug havde tidligere debutalder end patienter uden et cannabisbrug og et øget antal maniske, hypomaniske og depressive episoder [1]. En anden metaanalyse har vist, at cannabisbrug var associeret trefoldigt med risikoen for maniske episoder [13].

D-9-TETRAHYDROCANNABINOL ER PSYKOAKTIVT, OG CANNABIDIOL ER NONPSYKOAKTIVT

Hill et al foreslår cannabidiol (CBD) som en af de mest

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter med bipolar affektiv sindslidelse har oftere har et cannabismisbrug end baggrundsbefolkningen, og nogle patienter beskriver en gunstig virkning af cannabis, når de oplever symptomer på hypomani, mani og depression.
- ▶ Der ses øget interesse og forespørgsel efter nye behandlingsmuligheder, herunder medicinsk cannabis.
- ▶ Der er p.t. ikke evidens for at kunne tilbyde medicinsk cannabis til patienter med bipolar affektiv sindslidelse.
- ▶ Det anbefales, at det udføres fremtidige randomiserede pilotstudier til belysning af virkningen af cannabidiol hos patienter med bipolar lidelse.

lovede kandidater som terapeutisk værktøj ved en række lidelser, heriblandt sygdomme i centralnervesystemet (CNS) [14]. D-9-tetrahydrocannabinol (THC) og CBD er de mest koncentrerede og undersøgte stoffer, der er fundet i cannabisekstrakt. Idet CBD modsat THC traditionelt betragtes som værende ikkepsykoaktivt, har fokus været på at anvende CBD som lægemiddel ved psykisk lidelse [15]. Endvidere formodes virkningen af CBD at være medieret via det endocannabinoid system, der består af endogene cannabinoider (herunder anandamid og 2-archydonioilglycerol), cannabinoidreceptorer type 1 (CB1) og type 2 (CB2) samt enzymer til syntese og nedbrydning af cannabinoider. CB1-receptorer findes primært i centralnervesystemet, især i cortex, basalganglier, hippocampus og cerebellum. CB2-receptoren er primært udtrykt i immun- og mave-tarm-systemet og er til stede i vaskulære elementer af CNS [16]. Det endocannabinoid system indgår i modulering af hjernens belønningssystem, humørregulering, angst, søvn samt kognition, og systemet interagerer med andre neurotransmittere: monoaminer, acetylcholin, opoid, gammaaminosmørsyre og glutamat [5]. Det vil sige en række neurotransmittere, som farmakodynamisk og patofysiologisk indgår i BAS og bibringer en teoretisk evidens for, at CBD kan have en rolle ved BAS.

MEDICINSK CANNABIS

De seneste 20 år har forskningen i cannabis og det endocannabinoid system udviklet sig. Der findes p.t. et enkelt af Lægemiddelstyrelsen godkendt cannabisbaseret lægemiddel, Sativex, der er en mundhulespray til behandling af spasmer ved multipel sklerose. Bivirkningerne er træthed og svimmelhed (meget almindelige), depression, eufori, personlighedsforstyrrelser, konfusion og generel utilpashed (almindelige), hallucinationer, psykose, suicidaladfærd og synkope (ikke almindelige) [17]. Derudover findes der lægemidler (marinol og nabilon), der indeholder syntetisk fremstillede cannabinoider, hvor producenten ikke har søgt om godkendelse i Danmark. Læger kan ansøge Lægemiddelstyrelsen om tilladelse til at udskrive disse midler til konkrete patienter. Ydermere kan læger ordinere magstralt fremstillet THC i form af olie eller tabletter mod kvalme og smerter, hvor lægen tager det fulde ansvar for behandlingen [18].

Aktuelt har den danske stat igangsat en forsøgsperiode over fire år (2018-2022), hvor læger kan ansøge om at inkludere patienter mhp. at ordinere medicinsk cannabis, og Folketinget har vedtaget en lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis [19]. Fire patientgrupper kan inkluderes: patienter med multipel sklerose, patienter med rygmarvsskade, patienter i kronisk smertebehandling og patienter i kemoterapi. Den megen medieomtale har klinisk medført, at patienterne

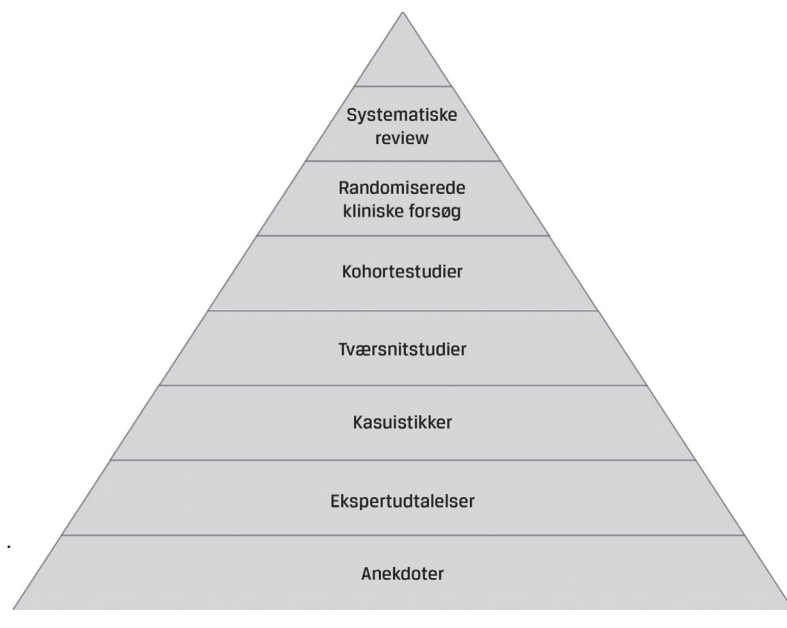
med BAS også efterlyser muligheden for at kunne få ordineret medicinsk cannabis. Formålet med denne artikel er at belyse, om medicinsk cannabis kan have en plads i behandlingen af BAS (Figur 1).

RESULTATER

Der blev fundet et studie om medicinsk behandling med CBD af BAS [20]. Studiet er et »inpatient study with rater-blind evaluations« med to patienter, der blev behandlet med CBD ud fra en forud beskrevet forsøgsprotokol [20]. Behandlingen blev løbende blindet evalueret vha. Brief Psychiatric Rating Scale [21] og Young Mania Rating Scale [22], og medicinbivirkninger samt tolerans blev evalueret ved brug af UKU Side Effect Rating Scale [23]. I studiet blev to kvinder, der var indlagt med BAS, behandlet med CBD, de opfyldte DSM-IV-kriterierne for maniske episoder [20]. Begge patienter fik placebo i de første fem dage og herefter CBD fra dag seks til dag 30 (initial daglig oralt indtaget dosis på 600 mg stigende til 1.200 mg). Tidligere medicin blev seponeret med en udvaskningsperiode på fem dage, hvorefter man behandlede patienterne med CBD i 24 dage. Desuden blev begge patienter i placeboperioderne behandlet med benzodiazepin (midazolam) ved agitation eller insomnia, og den ene patient blev desuden behandlet med olanzapin i de to første uger. Der blev ikke

 FIGUR 1

I evidenshierarkiet er evidensen for anvendelse af medicinsk cannabis ved bipolar affektiv sindslidelse begrænset, og der foreligger anekdoter, ekspertudtalelser og caserapportstudier. Disse studier blev fundet ved anvendelse af følgende søgestreng: `((((((cannabi*[Text Word] OR cbd[Text Word] OR thc[Text Word]))) OR (((»Cannabis«[Mesh]) OR »Cannabidiol«[Mesh]) OR »Cannabinoids«[Mesh]))) AND ((»Bipolar Disorder«[Mesh]) OR (Bipolar disorder*[Text Word] OR mood disorder*[Text Word]))) AND (((treatment[Text Word] OR »therapeutic use«[Text Word] OR therapy[Text Word])))`



Cannabis er et hyppigt anvendt rusmiddel til rekreativ brug, men evidensen for anvendelse af medicinsk cannabis som lægemiddel ved bipolar lidelse er meget sparsom.



fundet bedring i de to patienters maniske symptomer ved behandling med CBD. Begge patienter tålte CBD-behandlingen.

Samlet findes der således begrænset evidens for anvendelse af medicinsk cannabis ved BAS (Figur 1). Da der ikke blev fundet randomiserede, blindede forsøg, blev databasen Clinicaltrials.gov gennemgået for registrerede, planlagte, igangværende og afsluttede kliniske studier. Der blev fundet et studie, der var registreret i november 2006 fra University of British Columbia, formålet var: »to determine whether a standardized plant extract of cannabis containing a 1:1 ratio of THC & CBD can alleviate bipolar mood symptoms unresponsive to standard treatment«. Studiet blev ikke igangsat, og ingen patienter blev inkluderet.

DISKUSSION

I den publicerede litteratur om medicinsk cannabis til behandling af BAS var der et studie med to patientcases, hvor man behandlede med CBD, og hvor virkningen blev løbende blindet og systematisk evalueret [20]. CBD havde ikke antimanisk effekt. Selve studiet har en del begrænsninger, det var et pilotstudie, hvor kun to patienter blev inkluderet, og der var ingen kontrolgruppe. Begge patienter var i manisk fase, og den ene patient fik samtidig olanzapin. I studiet belyste man ikke, om CBD kunne have en antidepressiv effekt eller en stemningsstabiliserende virkning. Behandlingsvarigheden var 24 dage, og det kan ikke udelukkes, at en længere behandlingsperiode kunne have haft effekt på symptomerne.

Litteraturen viser, at cannabisbrug kan inducere hyppigere manier med flere svære symptomer, og der er en ikke uvæsentlig risiko for, at det udløser psykoser [12, 15], hvorimod der ikke for nuværende er evidens for, at et dagligt forbrug er associeret med debut af bi-

polar lidelse [15]. Det omtalte studie, som var baseret på en række sygehistorier, tydede på, at cannabis måske kan bedre symptomerne hos især patienter med depression [9]. Resultaterne er diskutabile, da de er estimeret ud fra patienter med et eget forbrug af cannabis uden standardiserede forhold mht. dosis, kvalitet og interval af cannabisforbruget. Endelig medfører selvrapporeringen stor risiko for selektionsbias. Imidlertid oplyste nogle patienter, at cannabis kunne lindre bivirkningerne af den stemningsstabiliserende medicin [9, 24]. Således kan medicinsk cannabis måske have en rolle i relation til dæmpning af bivirkninger og ikke som behandling af den primære sygdom. Endelig er der den omtalte potentielle prokognitive virkning, som skal tolkes med stort forbehold, idet det ene studie var retrospektivt [10], og man i det andet studie blot inkluderede få patienter [11]. Specielt skal en bivirkning af cannabis fremhæves: amotivationssyndromet, som ligner depression [25]. Syndromet består af tilbagetrukkethed fra sociale sammenhænge og manglende lyst; det opstår ofte hos personer med længerevarende cannabisforbrug og kan anskues som en kronisk cannabisintoksikation [25].

I USA og Canada er der præcedens for at ordinere medicinsk cannabis til mange forskellige patientgrupper, og tonen i debatten bliver til tider sort/hvid, f.eks. udtalte en dansk bioetikforsker ved Harvard University, at han finder det etisk forkasteligt, at cannabis er ulovligt til behandling af sygdom [26], og han fremhæver, at der også er tradition for at anvende *off-label*-medicin, hvor man ikke kender eventuelle virkninger/bivirkninger. Forskningsmæssigt er ovenstående argumentation ikke et fyldestgørende afsæt for at anvende cannabis, som vel at mærke ikke har været igennem den normale prækliniske og kliniske lægemiddeludvikling. Imidlertid forefindes der et teoretisk, ikke efterforsket potentiale for, at det endocannabinoid system kan have en rolle ved BAS [27], hvilket er i overensstemmelse med en oversigtsartikel fra 2017, hvor man ligeledes fandt manglende evidens for anvendelse af cannabis med hensyn til både virkning og sikkerhed [28]. Trods dette var anbefalingen, at der blev udført randomiserede kontrollerede forsøg for kontrolleret at evaluere CBD's virkninger hos patienter med psykiatriske lidelser [28].

KONKLUSION

Vi har belyst, om der er evidens for at tilbyde patienter med BAS medicinsk cannabis. Der forefindes blot et rater-blindet case-kontrol-studie og en række selvrappede cases. Der er således manglende empirisk evidens, den sparsomme forskning er af lav kvalitet, og der mangler grundlæggende forskning på området. Imidlertid anvendes CBD som selvmedicinering og efterspørges i den kliniske hverdag. Dette kombineret

med den tiltagende liberalisering af cannabis med risiko for øget selvmedicinering blandt patienterne giver grundlag for at udforske virkninger, sikkerhed og ikke mindst monitorere bivirkningerne under kontrollerede forhold. Så trods den begrænsede evidens er den pragmatiske anbefaling, at der udføres veldefinerede studier, hvor man undersøger virkningen af CBD hos udvalgte patienter med BAS, f.eks. patienter med behandlingsrefraktær bipolar depression, en anbefaling, der er i tråd med en nyligt publiceret canadisk oversigtsartikel [29].

SUMMARY

Marco Payer Blach Bentzen & Maj Vinberg:

Limited evidence for therapy with medical cannabis in patients with bipolar disorder
Ugeskr Læger 2018;180:Vo1180046

There is an increased interest among patients with bipolar disorder for using medical cannabis. The aim of this review was to elucidate, whether medical cannabis has a potential role in the treatment of bipolar disorder. Only one study with two case reports has been conducted. The two manic patients showed no improvement during the treatment but tolerated cannabis, and no side effects were reported. Overall, there is a lack of evidence for the use of cannabis in bipolar disorder. Future randomised clinical trials are warranted.

KORRESPONDANCE: Marco Payer Blach Bentzen.

E-mail: marcopayer@gmail.com

ANTAGET: 7. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hunt GE, Malhi GS, Cleary M et al. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;206:331-49.
- Bjørklund L, Horsdal HT, Mors O et al. Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. *Acta Neuropsychiatr* 2016;28:75-84.
- Gignac A, McGirr A, Lam RW et al. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1241-8.
- Kessing LV, Søndergard L, Kvist K et al. Adherence to lithium in naturalistic settings: results from a nationwide pharmacoepidemiological study. *Bipolar Disord* 2007;9:730-6.
- Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009;374:1383-91.
- International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). World Health Organization, 2005.
- Lev-Ran S, Le FB, McKenzie K et al. Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res* 2013;209:459-65.
- Tøftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:129-40.
- Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs* 1998;30:171-7.
- Braga RJ, Burdick KE, DeRosse P et al. Cognitive and clinical outcomes associated with cannabis use in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2012;200:242-5.
- Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK et al. Splendor in the grass? *Front Pharmacol* 2016;7:355.
- van Rossum I, Boomsma M, Tenback D et al. Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? *J Nerv Ment Dis* 2009;197:35-40.
- Gibbs M, Winsper C, Marwaha S et al. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2015;171:39-47.
- Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther* 2012;133:79-97.
- The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. The National Academies Press, 2017.
- Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016;79:516-25.
- <https://pro.medicin.dk/Medicin/Indholdsstoffer/3520> (20. dec 2017).
- <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/> (12. jan 2018).
- www.ft.dk/ripdf/samling/20171/lovforslag/l57/20171_l57_som_fremset.pdf (5. okt 2017).
- Zuardi A, Crippa J, Dursun S et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:135-7.
- Leon AC, Solomon DA, Mueller TI et al. A brief assessment of psychosocial functioning of subjects with bipolar I disorder: the LIFE-RIFT. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:805-12.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-35.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
- Ashton CH, Moore PB, Gallagher P et al. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential. *J Psychopharmacol* 2005;19:293-300.
- Rovai L, Maremmani AG, Pacini M et al. Negative dimension in psychiatry. *Riv Psychiatr* 2013;48:1-9.
- <https://videnskab.dk/krop-sundhed/dansk-forsker-etisk-forkasteligt-at-cannabis-er-ulovlig> (13. mar 2017).
- Ashton CH, Moore PB. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:250-61.
- Khoury JM, Neves MCLD, Roque MAV et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J Biol Psychiatry* 20. feb 2017 (e-pub ahead of print).
- Rong C, Lee Y, Carmona NE et al. Cannabidiol in medical marijuana: research vistas and potential opportunities. *Pharmacol Res* 2017;121:213-8.