

Evaluering af forsøgsordningen med medicinsk cannabis 2020

– at sætte ræven til at vogte gæs

Stefan Gustavsen¹ & Peter Leutscher^{2,3}

1. Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet

2. Center for Klinisk Forskning, Regionshospitalet Nordjylland

3. Klinisk Institut, Aalborg Universitetshospital

I forbindelse med den netop publicerede evalueringsrapport fra Sundheds- og Ældreministeriet i forbindelse med Forsøgsordningen med Medicinsk Cannabis skal der knyttes en række faglige kommentarer specifikt i forhold til Kapitel 4. Forskning. Dette kapitel er skrevet med bidrag fra Lægemiddelstyrelsen.

Udvælgelse, formidling og tolkning af referencer

I kapitel 4 indgår der i alt ni referencer¹⁻⁹. Formålet med disse referencer er at gennemgå nyeste dansk (4.1) henholdsvis international forskning (4.2) indenfor området af cannabismedicin. I forhold til disse to delformål kan der dog rejses nogle kritiske spørgsmål i forhold til præmisser for de specifikt udvalgte referencer, samt formidling og tolkning af disse.

4.1. Gennemgang af ny dansk forskning

I dette afsnit indgår der blot én reference². Den pågældende artikel omhandler et grundvidenskabeligt forskningsprojekt, der relaterer sig til testikel kræft og det endocannabinoid system. Fra artiklen uddrages en hypotese om at cannabis kan påvirke sædkvaliteten hos personer, der anvender cannabis (hash) som rekreativt nydelsesmiddel. Studiet har som sådan intet at gøre med den aktuelle forsøgsordning med medicinsk cannabis, hvor der anvendes cannabis i betydelige lavere doser og ikke som rygning (skadeligt i sig selv) som det er tilfældet ved rekreativt brug eller cannabismisbrug. I artiklen er der i øvrigt ingen oplysninger om hvorvidt at deltagere, hvorfra det undersøgte vævs materiale oprinder, overhovedet benytter/har benyttet cannabis, ligesom, at der heller ikke indgår sædkvalitetsundersøgelse i studiet. Forfatterne anfører ligeledes med al tydelighed at der er tale om en hypotese afledt af studiets egentlige fund. På trods af denne kendsgerning, så køres artiklen frem i første række i kapitel 4, og som eneste reference i det pågældende afsnit med gennemgang af ny dansk forskning. Afsnittet skulle jo i virkeligheden omhandle forskning, der relaterer sig konkret til forsøgsordningen, og det gør den udvalgte artikel faktisk ikke.

I det samme afsnit med blot den ene reference, har man desværre ikke inddraget 2 danske forskningsprojekter^{10,11}, begge publiceret i 2020 og begge med relation til forsøgsordningen (og flere er på vej). Ligeledes bliver anden ny spændende forskning i Danmark indenfor cannabismedicin ej heller omtalt i afsnittet. Udover de fem forskningsprojekter finansieret af forsøgsordningens puljer i forbindelse med videnskabelig erfaringsopsamling, hvoraf 2 af disse er randomiserede kliniske forsøg (RCT), så er der initieret

yderligere 20 forskningsprojekter i Danmark på forskellige initiativer og finansieringsgrundlag, heraf er 5 af disse ligeledes RCT studier. Disse fem studier har Lægemiddelstyrelsen naturligvis kendskab til, da studierne skal godkendes i deres regi. Så samlet set ville det være berettiget at have tilføjet baggrund og formål med disse projekter til det pågældende afsnit, så dette ikke kun kom til at handle om en hypotese om muligt effekt af cannabis på mænds sædkvalitet.

I forhold til de fem pulje-finansierede projekter, så foreligger der indtil videre kun foreløbige resultater fra det ene af disse projekter, nemlig projektet omhandlende "Anvendelse og effekt af medicinsk cannabis i klinisk praksis"³. I evalueringsrapporten anføres en "konklusion" om at en stor del af patienterne ikke oplevede den ønskede effekt ved brug af (medicinsk) cannabis. Det er dog en ganske mangelfuld og nærmest grundløs konklusion, som der drages i kapitel 4, for reelt er projektet ikke udført, som det var tiltænkt. Der skulle have været inkluderet 355 patienter, men der blev blot inkluderet 52 (15%) patienter. En lang række problematiske omstændigheder, der relaterer sig til en stærk kritisabel planlægning og administration af forsøgsordningen har samtidig ligget til grund for at studiet ikke har kunne gennemføres som tiltænkt, hvilket dog også har givet anledning til hård kritik fra forskerholdet bag projektet. Mange spildte intentioner, kræfter og puljemidler. Denne alvorlige brist af forsøgsordningen nævnes ikke med ord i evalueringsrapporten, der passende og udelukkende slår ned på andre faktorer, herunder bivirkninger og pris, der står uden for myndighedernes ansvarsområde.

4.2. Gennemgang af ny international forskning

Dette afsnit ville man umiddelbart se frem til at læse i evalueringsrapporten med en gennemgang af international forskning inden for området af cannabismedicin i løbet af de sidste tre år. Men der bliver man desværre slemt skuffet. For ifølge afsnittet er der stort set ikke sket noget nyt og afgørende inden for området, og det konkluderes at der ikke er noget nyt, der på nogen måde støtter op omkring forsøgsordningen.

Det er ganske trist læsning. Og man kunne fristes til at tro at det også har været intentionen med det pågældende afsnit, som resten af kapitlet, at det netop efter hensigten skal være trist og resignerende læsning. Blot fire artikler bliver der refereret til i dette afsnit, hvoraf tre af disse er i kategorien systematisk reviews/meta-analyser. Således blot et enkelt klinisk studie i løbet af tre år, som man har fundet relevant at referere til⁴. Dette studie havde til formål at undersøge effekten og sikkerheden af cannabismedicin ved behandling af smerter hos ældre patienter (> 65 år), og konkluderede at cannabismedicin sikkert og effektivt kunne anvendes til denne patientgruppe. Men dog kun i den sammenhæng at man mest af alt har fokus på at der skal sås godt og grundig tvivl om studiets udførsel og berettigelse, som anført i evalueringsrapporten "*Der var dog betydelige problemer med det pågældende studie, der sammenfattende er uden relevans for den danske forsøgsordning med medicinsk cannabis og muligvis tillige misvisende.*" En sådan konklusion, bliver man som læser ikke meget klogere af. Men det er måske heller ikke hensigten. Når man blot, uimodsagt og uden argumentation, at forfatterne til kapitel 4 kan nedgøre et studie, som faktisk har nogle interessante observationer til inspiration og således udgørende nye videns-brikker i det store samlede puslespil i afsøgning af muligheder, der eventuelt måtte eksistere for anvendelse af cannabis til medicinsk brug.

Det er ganske besynderligt, nærmest påfaldende besynderligt, at der man kun har fundet plads til blot ét klinisk studie i evalueringsrapporten, iblandt de mere end 4 000 kliniske studier (PubMed Timeline), der er publiceret inden for cannabismedicin området i de sidste tre år. Man kunne måske tænke at der dog var en håndfuld eller to i blandt af nye veludførte kliniske studier af relevans for forsøgsordningen, som kunne have fortjent at blive refereret til i et afsnit omhandlende "Gennemgang af ny international forskning". Men tilsyneladende ikke. Og dog, det er der naturligvis. Men sådanne publikationer har desværre ikke fundet vej ind i evalueringsrapporten og i den mission, hvor kapitel 4 formentlig er tænkt ind, nemlig at fortsætte en konstant proces af devaluering og nedgørelse af baggrund og rationale for forsøgsordningen.

Alle fire artikler i det pågældende afsnit har det til fælles at de indgår i en fortælling, som formentlig ganske tilsigtet er skrevet ind i evalueringsrapporten, om hvor absolut virkningsløst og samtidig bivirkningstung at cannabismedicin er tænkt at skulle fremstå. Det er intet godt at sige om cannabismedicin når man læser kapitel 4. Selv når der er positive delkonklusioner at drage, så bliver disse udeladt. Som det er tilfældet for artiklen fra tidsskriftet PAIN⁵. Her refereres studiets resultat ved '*Forskerne konkluderer, at evidensen for en effekt af medicinsk cannabis på kroniske smerter er begrænset*'. Der udelades helt at angive studiets ene delkonklusion, nemlig, at der er moderat til høj evidens for at cannabismedicinen Nabiximols/Sativex - som indeholder THC og CBD (1:1 ratio) – kan have gavnlige effekt på kroniske smerter hos personer med multipel sclerose. Muligvis dette er udeladt da det ikke bliver angivet i studiets abstract, hvorfor man er nødsaget til at læse hele artiklen for at finde frem til denne information. Ydermere er studiet på forhånd ude på en noget vanskelig, og nærmest umulig opgave, nemlig at skulle udføre en meta-analyse på en lang række studier, der på mange måder er tilnærmelsesvis usammenlignelige. Studierne er udført med meget forskellige design og brug af metoder, og omhandler vidt forskellige patientgrupper/diagnoser, fysiologiske smertetyper, behandlingsregimer, produkter og effekt mål med videre. Det rejser spørgsmålet om en meta-analyse på reel og brugbar vis kan favne alle disse divergerende forsøgsvariable i en til formålet brugbar og endelig konkluderende analyse kontekst. I hvert fald har forfatterne til kapitel 4 og til formålet med dette kapitel valgt blot at fremhæve enkelte delelementer af et langt mere komplet studie, der i virkeligheden fortjener at blive gennemgået noget mere omhyggeligt og nuanceret for de mange forskellige aspekter, som studiet rummer, end tilfældet i det pågældende afsnit.

I sporet af den triste ørkenvandring gøres der endvidere i kapitel 4 opmærksom på at CBD's interaktioner med andre lægemidler. Er det relevant at anføre. Ja, til dels. Er det interessant. Nej, det er det egentlig ikke. Det er allerede kendt viden, og har været det i mange år. Ligesom, at det er kendt viden at der stort set ikke eksisterer et lægemiddel eller tilsvarende, hvor der ikke er interaktioner med andre lægemidler. Det er ligesom en naturlov inden for farmakologien. Men af i alt 9 prioriterede artikler har man alligevel i forfattergruppen fundet det vigtigt at referere to artikler/dokumenter. Dette set i lyset af der kun er fundet plads til omtale af ét klinisk studie, udover et ikke-relevant præklinisk studie.

Den triste læsning fortsætter til afslutning af det pågældende afsnit, hvor forfatterne til kapitel 4 refererer til endnu en meta-analyse artikel, hvori det konkluderes at unge med cannabisforbrug (misbrug) i teenageårene vil være i øget risiko for at udvikle depression senere i voksenlivet, og på den baggrund anbefales det at forebygge en sådan cannabis-relateret risikoadfærd. Er det et vigtigt budskab? Ja, det er det. Men det er ikke nyt. Det er allerede en forsigtighedsregel, der er skrevet klart og tydelig ind i præmisserne i forsøgsordningen med medicinsk cannabis, nemlig at man så absolut ikke bør behandle børn og unge med cannabismedicin.

Dog med undtagelse af behandlingsrefraktær epilepsi (Lennox-Gastaut og Dravet syndromerne). Men for så vidt har tekstindslaget ikke nogen relevans i evalueringsrapporten af forsøgsordningen, andet end det mulige formål at bidrage til opbygning af yderligere tvivl og usikkerhed om cannabismedicin.

Konklusion

Samlet må man konkludere at kapitel 4 i evalueringsrapporten er ganske trist og trivielt læsning, som ikke kaster meget nyt lys over området. Og det er ganske skuffende efter som at kapitlets hovedtitel er forskning.

Et sådant kapitel kunne være skrevet anderledes og med en helt anden fokus på de mange forskellige medicinske aspekter af såvel den prækliniske som den kliniske forskning i forhold til det endocannabinoid system og terapeutiske perspektiver indenfor cannabis/cannabinoid farmakologien, der gennemgår en så markant udvikling i disse år (Figur 1).

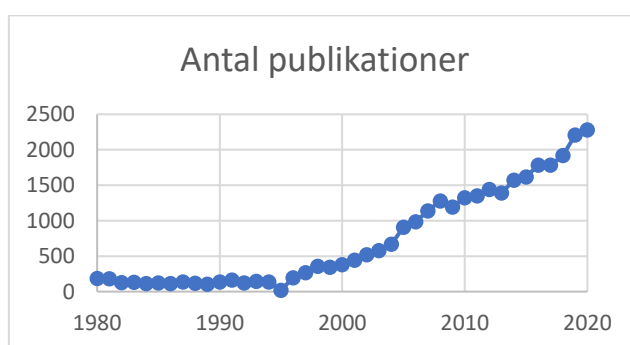
Kapitlet mangler i den grad en samlet og overordnet forståelse for de grundlæggende vigtige visionære og innovative elementer i forskningen, som et dynamisk aktiv i konstant udvikling og drevet af nysgerrighed blandt forskere for at finde nye veje og midler til at behandle patienterne.

Havde man i forfattergruppen, knyttet til kapitel 4, haft en forståelse og anerkendelse af denne drivkraft i det danske forskningsmiljø omkring cannabismedicin så havde man da også på en helt anden vis inddraget og refereret til den ganske omfangsrige forskningsprojektportefølje, der er igangsat og etableret i Danmark inden for ganske få år. Denne portefølje er trods alt et vigtigt bærende element i forsøgsordningen om medicinsk cannabis i Danmark. I stedet har man desværre valgt helt at negligere dette vigtigt supplerende aktiv i tilstræbelserne på at skabe en egen fortælling og fastholde denne samme fortælling om man allerede har truffet en definitiv beslutning om at medicinsk cannabis i sidste ende er et *no go*.

Således er forskningskapitlet skrevet i en fastlåst konservativ ånd og med inddragelse af kun få artikler, som har det til fælles at de er udvalgt til rapporten med det formål at formidle og fortolke disse artikler på en måde, der tjener det formål at forsøgsordningen forsatte eksistensgrundlag kan svækkes yderligere. Denne ensidige og unuanceret omgang med kilder kendes under begrebet '*cherry picking*'.

Som konsekvens heraf, må patienterne fortsat søge ud på det illegale marked, hvor der ikke er kontrol med kvaliteten og dosering af de udbudte cannabisprodukter, og med deraf følgende *neglect* af patientsikkerhed som et ellers grundlæggende og ufravigeligt element i det danske sundhedsvæsen.

Figur 1. Antal af årlige publikationer indenfor området af cannabis og cannabinoider til medicinsk brug i perioden 1980 til 2020.



Referencer

- 1.Sundhed og Ældreministeriet. Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen. Retsinformation. VEJ nr 9000 af 21/12/2017.
- 2.Nielsen J et al. Characterisation and location of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Scientific Reports* 2019; 9 :12866.
- 3.Handberg G. Smertecenter Syd. Odense Universitetshospital. Anvendelse og effekt af medicinsk cannabis i klinisk praksis. En undersøgelse af smertepatienters erfaringer med medicinsk cannabis. 2020.
- 4.Abuhasira R et al. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2018;49:44-50.
- 5.Stocking E et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *PAIN* 2018; 159: 1932-1954.
- 6.European Medicines Agencies (EMA). Epidyolex. Assessment report. EMA/458106/2019
7. Brown J, Winterstein AG. Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. *J Clin Med* 2019; 8:989.
8. Gobbi G et al. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood :A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatric* 2019; 76: 426-434.
- 9.Sundheds og Ældreministeriet. Høringsnotat vedr. udkast til lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis. 2017
- 10.Gustavsen S et al. Illegal cannabis use is common among Danes with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 33:5-12.
- 11.Buchwald D et al. Living with a hope of survival is challenged by a lack of clinical evidence: an interview study among cancer patients using cannabis-based medicine. *J Palliative Med* 2020; 23, 8.