

המלצות למתן קנאביס רפואי בילדים

נכתב על-ידי:

ד"ר אפרת רחל
ד"ר ארן עדי
פרופ' בן זאב ברוריה
פרופ' ברקוביץ מתי
גב' חזן אריאלה
פרופ' כהן אבנר
ד"ר לוין דרור
ד"ר סטולר אורית
ד"ר סטוקי דניאל
ד"ר קרוננפלד נרית
ד"ר שנר טל

בשם:

האיגוד הישראלי לרפואת ילדים
האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית

יולי 2022



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

גילוי נאות (קשר מסחרי/עסקי/כלכלי לנושא המסמך): ד"ר ארן עדי - תמיכה במחקר - מימון עלויות מחקר משותף לחברה ולשערי צדק מתן ייעוץ - שירותי ייעוץ בתשלום חודשי + אופציות (BOL) או תמורת מתן אופציות בלבד (GCANRX)

חברי הוועדה מטעם האיגוד הישראלי לרפואת ילדים והאיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית (לפי סדר א"ב):

ד"ר אפרת רחל	מרדימת ילדים בכירה, מרכז רפואי העמק
ד"ר ארן עדי	מנהל יח' נירולוגיה של הילד, מרכז רפואי שערי צדק
פרופ' בן זאב ברוריה	מנהלת יח' לנירולוגיה של הילד, ביה"ח ספרא לילדים, מרכז רפואי ע"ש שיבא
פרופ' ברקוביץ מתי	מנהל יח' לפרמקולוגיה קלינית וטוקסיקולוגיה, מרכז רפואי "שמיר"
גב' חזן אריאלה	היחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי "שמיר"
פרופ' כהן אבנר	מרכז בריאות הילד, כללית
ד"ר לוין דרור	סגן מנהל מח' להמטואונקולוגיה ילדים, בי"ח דנה
ד"ר סטולר אורית	מנהלת תחום הגיל הרך במרכז לאוטיזם/אלו"ט, מרכז רפואי "שמיר"
ד"ר סטוקי דניאל	מנהל מרפאת כאב ילדים, מערך הרדמה ט"נ וכאב, מרכז רפואי תל אביב
ד"ר קרוננפלד נירית	רכזת הוועדה, שירותי רוקחות, מרכז רפואי "שמיר"
ד"ר שניר טל	מנהלת מרפאת מתבגרים, בי"ח דנה, יו"ר החברה לרפואת מתבגרים (חיר"ם)

מטרה

בשנים האחרונות, גובר והולך השימוש בקנאביס רפואי בתחומים שונים ברפואת ילדים. מסמך זה, נועד לדון בסוגיות שונות העולות בעת השימוש בקנאביס רפואי (לא שימוש בידורי-חברתי) בילדים. מטרת ההנחיות המצורפות היא להביא מידע עדכני בנושא זה בישראל ולהעלות המלצות. בצד אינדיקציות מוכחות ברפואת ילדים, קיימים מצבים בהם ניתן קנאביס רפואי בצורה מחקרית.

להלן, נערוך סקירה בה נביא את המצבים השונים בהם יש הוכחה ליעילות, וכן, נצביע על מצבים בהם יש לדעת חברי הוועדה מקום לבצע מחקרים בנושא.

נייר עמדה זה אינו עוסק בשימוש בקנאביס רפואי כטיפול פליאטיבי.

ראוי לציין, כי הטיפול בקנאביס רפואי אינו מהווה תחליף לטיפול התרופתי ויש למצות תחילה את הטיפולים התרופתיים המקובלים.

מבוא

מקור הקנאביס בצמח *Cannabis Sativa*, ושמו נובע משילוב השפות עברית, סנסקריט (הודית עתיקה) ולטינית, ומשמעותו "קנה ריחני מתורבת". צמח זה, מכיל יותר מ-100 קנבינואידים שהם תרכובות ליפופיליות בעלות משקל מולקולרי נמוך. בשנת 1963 אופיין המבנה המרחבי של הקנבינואיד הראשון (CBN), cannabiniol. שנה מאוחר יותר, בודד מהצמח הקנבינואיד העיקרי המוכר כבעל פעילות פסיכו-אקטיבית (THC) 9-deltatetrahydrocannabinol. הקנבינואידים העיקריים לפי סדר הן מבחינת ריכוזם היחסי בצמח, והן מבחינת הידע הפרמקולוגי שהצטבר עבורם ממחקר הם: Cannabidiol (CBD), Cannabinol (CBN), Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC). מלבד אלה, קיימים בצמח עוד מספר גדול של קנבינואידים, אשר, ככל הנראה, גם להם השפעה פרמקולוגית בגוף האדם, כגון Cannabigerol (CBG) ו-Cannabichromene (CBC) אך הידע המחקרי לגבי השפעתם הפרמקולוגית עדיין מועט ביותר (1).

לקנבינואידים פעילות על מערכות פיזיולוגיות שונות והשפעה על תפקודים רבים כגון: זיכרון, בקרת תיאבון, גדילת תאים, לחץ דם, תגובות אימוניות תהליך דלקתי ועוד.

THC Δ -9-tetrahydrocannabinol - הינו פייטו-קנבינואיד בעל השפעה פסיכו-אקטיבית דומיננטית, ומלבד זאת, טווח ההשפעה הפיזיולוגי שלו רחב ומאופיין באלחוש, נוגד רעד, נוגד בחילות, מעודד תיאבון ואנטי דלקתי. בנוסף, מיוחסות לו השפעות נוספות כגון רגיעה, שינוי חזותי ושמיעתי ושינוי בחוש הריח.

לפייטו-קנבינואיד CBD Cannabidiol - לא מיוחסת השפעה פסיכו-אקטיבית. תחום הפעילות המיוחס לו כולל פעילות נוגדת דלקת, רעד, חמצון, נוגד פעילות פסיכו-אקטיבית (ובכך מנטרל/מפחית את ההשפעה הפסיכו-אקטיבית של THC), פעילות נירופורוטקטיבית, פעילות נוגדת חרדה ופעילות אנטי אפילפטית.

הפייטו-קנבינואיד CBN Cannabinol - הינו מטבוליט הנוצר מפירוק THC ואשר מיוחסת לו פעילות פסיכו-אקטיבית חלשה. הוא נמצא רק בכמויות מזעריות ביותר בצמח הקנאביס, וניתן למצוא אותו לרוב בריכוז גבוה יחסית במוצרי קנאביס שהתיישנו.

זוהו עד היום בגוף האדם מספר קולטנים לאנדוקנבינואידים, כאשר הידועים מביניהם: CB1 (Cannabinoid receptor type 1) ו-CB2 (Cannabinoid receptor type 2).

רצפטורי CB1 מצויים בעיקר בתאי מערכת העצבים המרכזית (בקליפת המוח, בהיפוקמפוס, בגרעיני הבסיס, במוחן ובחוט השדרה), ואליהם נקשר בעיקר ה-THC. אלו אחראים למשל על שיכון כאב, השפעה על מרכזי תיאבון ובחילה והשפעה פסיכוגנית שיכולה להתבטא בחרדה ופסיכוזה.

רצפטורי CB2 מצויים בעיקר בתאי מערכת החיסון (בטחול, בשקדים, בתימוס), ואליהם נקשר בעיקר ה-CBD.

לקולטנים אלו השפעה נוגדת דלקת וקשורה בכאב ובטנוס שרירים.

שני הרצפטורים הינם מסוג G-protein-coupled receptors (GPCRs). הליגנדים המרכזיים במערכת האנדוקנבינואידית הם anandamide (AEA) ו-2-arachidonoylglycerol (2-AG).

מלבד שני הרצפטורים CB1 ו-CB2, קיימים מספר רצפטורים נוספים במערכת האנדוקנבינואידית: anandamide למשל, הינו ליגנד של vanilloid receptor-type 1 (TRPV1) (2). אנדוקנבינואידים פועלים גם על תעלות פוטסיום- $\alpha 7$ nicotinic, 5-HT3 receptors (3). קיימים רצפטורים נוספים GPR55 מסוג GPCRs שגם אותם משפיעים anandamide ו-2-arachidonoylglycerol (2-AG) (4).

בשנים האחרונות, קיימת מגמת עלייה בשימוש בקנאביס רפואי בארץ ובעולם, הן במבוגרים והן בילדים. קיימים מספר תכשירים תרופתיים מבוססי קנאביס. @Dronabinol (Marinol) הוא THC- $\Delta 9$ סינתטי, המשמש לטיפול בבחילה והקאה כתוצאה מכימותרפיה ובאנורקסיה הקשורה באיידס. התכשיר מאושר לשימוש בארה"ב, קנדה, דרום אפריקה וגרמניה. @Nabilone (Cecamet) הוא קנבינואיד סינתטי, המשמש לטיפול בבחילה והקאה כתוצאה מכימותרפיה ומאושר בארה"ב, קנדה, בריטניה ומקסיקו. התכשיר @Sativex, המכיל $\Delta 9$ -THC ו-cannabidiol (CBD) משמש כטיפול נוסף בנוקשות (spasticity) וכאב נוירופתי הקשורים בטרשת נפוצה וטיפול נוסף לכאב בינוני-חמור בחולי סרטן. התכשיר מאושר לשימוש בבריטניה, קנדה, ספרד, צ'כיה, גרמניה ודנמרק. החל משנת 2012 מאושר התכשיר גם בישראל ומתווה לטיפול נוסף בנוקשות שרירים הקשורה בטרשת נפוצה וכן, כטיפול אדג'ובנטי לכאב נוירופתי הקשור בטרשת נפוצה (1).

פרמקולוגיה ופרמקוקינטיקה של הקנאביס

צמח הקנאביס מכיל למעלה מ-480 חומרים פעילים. כאמור, THC הוא המרכיב בעל הפעילות הפסיכואקטיבית המשמעותית ביותר. בנוסף, מכיל הצמח קנבינואידים חומרים פעילים נוספים כמו cannabigerol, cannabidiol, CBD, cannabichromene, cannabidiolic acid שהם בעלי פעילות נוגדת דלקת וכאב. נוסף לאלו, ישנם בצמח גם פלבנואידים בעלי פעילות נוגדת דלקת כמו quercetin ו-apigenin, פנול נוגד דלקת בשם eugenol וכן טרפנואידים שהנפוץ ביניהם הוא β -caryophyllene שהוא נוגד דלקת חלש, אך פעילותו מוגברת על ידי טרפנואידים אחרים כמו α -pinene⁵⁰⁵. זמן מחצית החיים של THC משתנה, בממוצע 30 שעות, זאת, בשל היותו ליפופילי מאוד. זמן מחצית החיים של CBD הוא 9 שעות (1).

השוואה בין צורות מתן שונות של קנאביס

הקנאביס ניתן למטופלים בצורת פרחים לעישון, אידוי או בליעה ובצורת שמן (מיצוי) ועד לאחרונה, סופקו גם עוגיות. כאשר מדובר בקנאביס רפואי, צורות המתן הרלוונטיות לשימוש בילדים ובני נוער הן אידוי ושמן. הקנבינואידים מצויים בצמח בצורה לא פעילה וכדי שיעברו לצורה פעילה עליהם לעבור חימום שיוביל לדהקרבוקסילציה. השיטות המקובלות לשימוש מופיעות להלן:

עישון	אידוי	פומי	תת לשוני
56%-2%. עישון הופך 50% מה-THC לעשן; שאר החומר אובד בחום, או בעשן שאינו נשאף	11%-45%	THC של 5%-20% ו-13%-19% של CBD	6%-10%
שונות גבוהה - נובעת מפרמטרים בין הנבדקים וגם מפרמטרים של הנבדק עצמו, ביניהם: טמפ' ומשך חימום הקנאביס, פרקי הזמן בין שאיפה לשאיפה, מספר השאיפות, אורך השאיפה וסיבולת הריאה של המטופל		זמן הגעה לריכוז שיא של THC ארוך: 1-3 שעות.	קושי בהגעה למינונים גבוהים של CBD
1. הספיגה בעישון מתרחשת תוך דקות ולכן, ההשפעה הפסיכו אקטיבית מתקבלת מהר. 2. הריכוז המקסימלי של THC בפלסמה מופיע לאחר 8-12 דקות.	שיטה זו אינה כרוכה בסיכוני העישון ולכן, מומלצת יותר. הקנבינואידים הם חומרים נדיפים ולכן, אין צורך בחום הגבוה של שריפת הצמח כדי להוביל לאידויים.		1. יכולת שליטה גבוהה בתהליך המינון והטיטציה העצמית ביחס למתן שאיפתי ומתן אורלי 2. ללא "first pass" effect בכבד.

חשוב לדעת, כי במתן מינון גבוה יחסית, תת לשונית (מעל 10 טיפות), חלק מהחומר נבלע ושקול למתן פומי. כמו כן, הזמינות הביולוגית משתנה מאוד (עד פי 5), אם ניתן על בטן ריקה או לאחר ארוחה ויש תלות, כמובן, בתוכן הארוחה. מאכלים מתוקים או שומניים עלולים להאיץ את מהירות הספיגה של הקנאביס בגוף.

בטיחות הטיפול בקנאביס רפואי בילדים:

CBD נחשב בטוח, יחסית ל-THC, עם מיעוט תופעות לוואי. מידע אודות תופעות לוואי של CBD, ניתן למצוא במחקרים שנעשו על התכשיר המסחרי המאושר לשימוש בסוגים מסויימים של אפילפסיה- Epidiolex (CBD טהור). תופעות הלוואי השכיחות שנצפו בתכשיר הנ"ל היו ישנוניות, ירידה בתיאבון ובמשקל, אי שקט ושלשולים (11-13).

צריכה של קנאביס עשיר ב-THC עלולה לגרום לתופעות לוואי המתחלקות לתופעות פיזיולוגיות כגון סחרחורת, ברדיקרדיה או טכיקרדיה, ירידה בלחץ דם וברמת הסוכר בדם, תיאבון מוגבר/ירידה בתיאבון, אדמומיות בעיניים, כאבי ראש, כאבי בטן, עייפות, קואורדינאציה לקויה, חוסר יציבות ויובש באיברים ריריים כמו עיניים ופה וכן, השפעות קוגניטיביות כמו: איבוד זיכרון בטווח הקצר, פגיעה בקו מחשבה רצוף ושינויים בתפיסת הזמן והמרחב. תופעות אלו חולפות, בדרך כלל, זמן קצר לאחר ההסתגלות לתכשיר. כאשר הקנאביס ניטל במתן פומי, תופעות הלוואי עלולות להימשך עד 72 שעות לאחר נטילת התכשיר. שימוש קבוע בכמויות גבוהות של THC בעיקר, עלול להוביל לפגיעה ביכולות הקוגניטיביות (1).

תופעות לוואי הנובעות, בדרך כלל, ממנינון יתר, מחייבות התייחסות מיוחדת: עילפון, שינויים גדולים בלחץ הדם, בדופק, ברמת הסוכר בדם או בקצב הנשימה. מינון גבוה של החומר, עשוי במקרים מסויימים, נפוץ יותר באנשים בעלי נטייה מוקדמת, לגרום להתפרצות זמנית של מצבים פסיכוטיים, חרדה או הלוצינציות.

מעמדו החוקי של הקנאביס בישראל

השימוש הרפואי בקנאביס מוגדר בסעיף 12 לפקודת הסמים [נוסח חדש] התשל"ג-1973. על פי סעיף זה, מותנה השימוש בקנאביס באספקה על פי רישיון או באספקה על ידי רופא. בתוספת לפקודת הסמים המסוכנים, הצמח כולו על כל נגזרותיו מוגדר כסם מסוכן. ככזה, על פי סעיף 7 לפקודה, חל איסור על החזקה או שימוש בו שלא באישור הפקודה, מנכ"ל משרד הבריאות או מי מטעמו.

חשוב לציין, כי מלבד Sativex המאושר בישראל כתרופה, אלו לא מוגדרים כתרופה וריכוזי החומרים הפעילים שונים בכל תכשיר, בהתאם לחברה המשווקת. ריכוז החומרים הפעילים בצמח תלוי בזן ובתנאי הגידול, כגון כמות וצורת ההשקיה, טמפרטורה, כמות האור, שעות האור, pH הקרקע.

מכאן, שלמרות שמדובר באותו מגדל ובאותו זן, ריכוז החומרים הפעילים במרכיבי הצמח עלולים להשתנות מגידול לגידול. לאחרונה, עם החמרת הרגולציה על הייצור של תכשירים אלו, נקבע כי הייצור חייב להיעשות על פי כללי GMP, וזאת, על מנת להבטיח, ככל הניתן, אחידות בין האצוות ומעקב קפדני על איכות התכשיר.

חשוב לדעת, שאפילו באותו הצמח עצמו ריכוז הקנבינואידים העיקריים משתנה מאוד (עד פי 3) בין פרחים שונים באותו הצמח. ריכוז הקנבינואידים קבוע יותר בשמן המופק מפרחים שונים בצמח ובנוסף, ריכוזם נבדק בכל אצווה על מנת לוודא שלא קיימת סטייה של למעלה מ-10% מהריכוז המצוין על תווית המוצר.

יש לדאוג לסטנדרטיזציה של התכשירים וגם של אביזר התרופה, למשל טיפות קבועות, וכן למתקן חסין ילדים.

משרד הבריאות קבע מספר התוויות מאושרות לטיפול בקנאביס רפואי. אלו מפורטות בנולה 106.

מרבית ההתוויות המאושרות, מתבססות על מידע קיים בנוגע ליעילותו, אך בחלקם הגדול חסרה עדות מדעית מספקת בכדי לבסס נתוני יעילות ובטיחות. כלומר, המחקרים הקיימים אינם איכותיים מספיק וישנן לא מעט אינדיקציות שהמידע לגביהן מבוסס על תיאורי מקרה בלבד, לא נחקר באופן מבוקר או פורסם בספרות מדעית ולפיכך, ללא ערך מדעי משמעותי.

ההתוויות המאושרות מותנות בנהלים מוקפדים נוספים וברובן כאמור, קיימת דרישה לניסיון ומיצוי טיפולים מקובלים טרם התחלת הטיפול בקנאביס רפואי.

משרד הבריאות קבע מספר התוויות לשימוש בקנאביס, כמפורט בנוהל 106 (מעודכן לשנת 2019):

- בתחום האונקולוגיה: לבחילות והקאות הנובעות מטיפול כימותרפי, שיפור תיאבון, שיפור שינה, וכאב בעת הטיפול האונקולוגי. חשוב לציין, כי בספרות אין הוכחה שקנאביס מהווה טיפול לריפוי מחלות ממאירות ולכן, קנאביס לא מותווה לריפוי מחלות אלה.
- בתחום הגסטרוטראנטרולוגיה: מחלות מעי דלקתיות פעילות לאחר כישלון הטיפול התרופתי המקובל, בהתאם להנחיות.
- בתחום הכאב: כאב כרוני נירופאטי שאינו מגיב לטיפול מקובל במרפאת כאב.
- בתחום המחלות הזיהומיות: למאובחנים כחולים בכשל חיסוני נרכש AIDS לאחר מיצוי טיפול תרופתי מקובל, אשר סובלים מירידה קיצונית במשקל (ירידה מעל 10% ממשקל הגוף) לצורך שיפור תיאבון או הקלה על תלונות GI.
- בתחום הנזירולוגיה:
 - ◻ למטופלים עם טרשת נפוצה (Multiple Sclerosis) במצבים ספסטיים אשר לא הגיבו לטיפול מקובל.
 - ◻ פרקינסון עמיד לטיפול במשך לפחות שנה במטרה לשפר תנועתיות וכאב.
 - ◻ למטופלים בגירים הסובלים מתסמונת טורט עם מהפרעה תפקודית משמעותית שלא הגיבה לטיפול מקובל.
 - ◻ למטופלים בגירים עם אפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי, בעלי מוגבלות תפקודית משמעותית ותדירות התקפים של אחת לחודש לפחות.
 - ◻ למטופלים קטינים הסובלים מאפילפסיה קשה בלתי נשלטת, עמידה לטיפול תרופתי לאחר כישלון של לפחות ארבע תרופות אנטי אפילפטיות.
- בתחום הטיפול הפליאטיבי: למטופלים סופניים עם תוחלת חיים צפויה של עד חצי שנה.
- בתחום הפסיכיאטריה: למטופלים בגירים המאובחנים בהפרעת דחק בתר חבלתית - PTSD העונים למספר קריטריונים מוגדרים.
- בנוסף, להתוויות אלו, קיימים מקרים קליניים נוספים, בעיקר באוכלוסיית הילדים, בהם קיים צורך במתן קנאביס רפואי, אך המידע אינו מבוסס דיו ומתבסס בעיקר על תיאורי מקרה בודדים. עם זאת, ברוב תיאורי המקרה נצפו תוצאים חיוביים המעידים על שיפור המצב הקליני של המטופל.

סקירת ספרות עדכנית אודות יעילות ובטיחות טיפול בקנאביס רפואי למספר התוויות

Chemotherapy-induced nausea and vomiting

בחילה והקאה כתוצאה מכימותרפיה (CINV) הן תופעות נפוצות. הוצע, כי האנדוקנבינואידים מעכבים בחילה באופן פיזיולוגי בפעילותם על הרצפטורים הקנבינואידיים באיזור הקומפלוקס הווגאלי האחורי בגזע המוח, שהוא המקור של רפלקס ההקאה. נמצא כי אותו אפקט מתקבל גם בשימוש בקנבינואידים אקסוגניים.

קיימים בספרות מספר מחקרי RCT, שבוצעו לפני מספר שנים אודות יעילות ובטיחות שימוש בקנאביס רפואי למניעת בחילות והקאות על רקע מתן כימותרפיה בילדים ומתבגרים. במרבית המחקרים, נצפתה הקלה משמעותית בהופעה ובמידת הבחילות וההקאות במטופלים אלו לעומת פלצבו (5-8). באחד ממחקרי ה-RCT שכלל 23 ילדים, בוצעה השוואה בין nabilone לבין domperidone. 18 מטופלים חוו ירידה בתדירות הופעת הבחילות וההקאות, משמעותית יותר סטטיסטית בהשוואה לתדירות הופעתם תחת טיפול ב-domperidone (9). יחד עם זאת, לא קיימים בספרות מחקרים רבים עדכניים אודות שימוש בקנאביס רפואי להתוויה זו. תופעות הלוואי השכיחות שדווחו היו ישנוניות וסחרחורות. בשנת 2018 פורסמה סקירה רטרוספקטיבית על 110 ילדים שנטלו בין השנים 2010 ועד 2015 nabilone שהינו תכשיר מבוסס THC בלבד ואגוניסט ל-CB1 ו-CB2. הגיל החציוני של המטופלים היה 14 שנים. מרבית המטופלים נטלו nabilone בשילוב עם 5-HT3 antagonist. 34% מהמטופלים דווחו על תופעות לוואי, כולן בדרגת חומרה קלה. תופעות הלוואי השכיחות כללו סדציה (20%), ישנוניות (10%), אפוריה (3.6%). בכמחצית מהמטופלים (52.3%) בחילות והקאות פסקו עם התחלת הקנאביס הרפואי, ללא קשר להוספת dexamethasone (10).

Pain

בסקירה שיטתית בנושא שימוש בקנאביס בילדים (Libzon S, Schleider LB, Saban N, et al. Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. J Child Neurol. 2018;33(9):565-571. doi:10.1177/0883073818773028), זוהו רק שני מאמרים הנוגעים לכאב. הראשון, תיאור מקרה של שני חולים הסובלים מכאבים נזירופתיים כרוניים והפרעת דיכאון משמעותית רפרקטורית, נחקר בשתי מנות שונות של דרונאבינול. החולה שקיבל את המינון הגבוה יותר דיווח על 45% שיפור בעוצמת הכאב, ואילו השני דיווח על שום שיפור. לשניהם היה רק שיפור זמני במרכיב הרגשי של הכאב (50%), במצב הרוח, בשינה, ADL, הישגים אקדמיים ומערכות יחסים. הטיפול הופסק לאחר 12 חודשים על פי בקשות המטופלים. תופעות הלוואי כללו תיאבון מוגבר, ישנוניות בבוקר, קלילות ראש ודיספוריה, שכולן השתפרו בטיפול בטיפולית איטית יותר או במינון נמוך יותר. (Rudich Z, Stinson J, Jeavons M, Brown SC. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: (case report of two adolescents. Pain Res Manag. 2003;8(4):221-224. doi:10.1155/2003/675976).

השני, מחקר תצפיתי קטן ולא מבוקר, עקב אחרי 25 חולים עם הפרעות מוטוריות מורכבות, שקיבלו אחד משני סוגים של קנאביס רפואי (CBD: THC 1:6 לעומת 1:20), במשך חמישה חודשים. הכאב הופחת ב-1.41 נקודות בסולם של 10 נקודות. שיפורים אחרים כללו דיסטוניה, ספסטיות, תפקוד מוטורי, איכות חיים, מצב רוח, תיאבון ושינה. הניתוח הסטטיסטי לא הותאם ל-multiple comparison error, למרות, שהמחקר כלל יותר מ-36 השוואות. (Libzon S, Schleider LB-L, Saban N, et al. Medical cannabis for pediatric moderate to severe complex motor disorders. J Child Neurol. 2018;33(9):565-571. doi:10.1177/0883073818773028).

על סמך הספרות העכשווית, אין מספיק עדויות התומכות בשימוש שגרתי בקנאביס רפואי לכאבים בילדים ובנוער. הסיכונים הפוטנציאליים לקנאביס הם משמעותיים בהשוואה לעדויות הדלילות ליתרונותיו בניהול כאב. שני המחקרים היחידים עד כה הם באיכות ירודה, דבר שאינו מאפשר להסיק מסקנות חזקות לגבי היעילות. (Woo JJ, van Reekum EA, Rosic T, Samaan Z. Children and Youth Who Use Cannabis for Pain Relief: Benefits, Risks, and Perceptions. Adolesc Health Med Ther. 2020;11:53-61. Published 2020 May 21. doi:10.2147/AHMT.S254264).

Epilepsy

Epidiolex הינו תכשיר מבוסס CBD (99% CBD ממקור צמחי, ללא מרכיבים אחרים של הצמח) שמאושר על ידי ה-FDA החל משנת 2018 לטיפול ב-Dravet syndrome, ו-Lennox-Gastaut syndromes על בסיס מספר מחקרי RCT ומחקרי עוקבה פרוספקטיביים. המחקר אודות Dravet syndrome כלל 120 ילדים והמחקר על Lennox-Gastaut כלל 225 ילדים ו-171 מתבגרים. המחקרים השוו את הטיפול בקנאביס לעומת פלצבו. בכולם, בקבוצת הטיפול נצפתה ירידה משמעותית סטטיסטית במספר אירועי הפרנסה לעומת פלצבו. תופעות הלוואי השכיחות שנצפו היו ישנוניות, ירידה בתיאבון ובמשקל, אי שקט ושלשולים (11-13).

במטה אנליזה שפורסמה בשנת 2019, מתוארים מספר מחקרי RCT שבחנו את יעילות ובטיחות הטיפול בקנאביס בסוגים שונים של אפילפסיה. בכל המחקרים נצפתה ירידה בתדירות הופעת הפרנסים, ברובם עם הבדל משמעותי סטטיסטי בהשוואה לפלצבו. תופעות לוואי שכיחות שאוזכרו הינם: ישנוניות, שלשולים, איבוד תיאבון וירידה במשקל (14).

התכשיר אושר לשימוש גם בארץ (הוכנס לסל הבריאות) באינדיקציות הבאות: Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome ואפילפסיה עמידה בחולים עם Tuberous sclerosis.

בארץ ובעולם קיים שימוש בשמני קנאביס מועשרים ב-CBD בהרכבים שונים לטיפול באפילפסיה עמידה מסוגים שונים. זאת בהתבסס על מספר מחקרים (15,16).

לסיכום, טיפול בקנאביס מבוסס CBD הינו בעל יעילות בהפחתת תדירות הפרנסים בסוגים שונים או באוכלוסיות שונות של חולי אפילפסיה. מבחינת בטיחות, במרבית המחקרים והמטה אנליזות שפורסמו, לא נמצאו תופעות לוואי חמורות. ראוי לציין, כי קיימות אינטראקציות בין תרופתיות בין קנאביס רפואי לבין תרופות שהינן סובסטרטים של CYP450 (קנאביס רפואי עלול לגרום לעלייה ברמות הסובסטרט). לדוגמה, שילוב של CLOBAZAM (FRISIUM) עם קנאביס רפואי מבוסס CBD מעלה בצורה משמעותית את רמת הנגזרות הפעילות של CLOBAZAM בדם ויש לקחת זאת בחשבון בטיפול משולב. בנוסף, שילוב של קנאביס רפואי מבוסס CBD עם Valproic acid עשוי להעלות רמת אנזימי כבד ולכן, יש צורך במעקב (17).

Autism

בספרות העדכנית נמצאו מספר מחקרי עוקבה שבחנו את יעילות ובטיחות נטילת תכשירי קנאביס רפואי במתן פומי (לרוב כשמן) בילדים.

מחקר שכלל 53 ילדים בגיל חציוני של 11 שנים, שנטלו קנאביס רפואי כשמן במשך זמן חציוני של 66 ימים. נתונים אודות סימפטומים קליניים האופייניים באוטיזם ובטיחות נלקחו מדיווחים של ההורים. פגיעה עצמית והתקפי זעם השתפרו ב-34% (67.6%) מהילדים והחמירו ב-8.8% מהילדים. נצפה שיפור בהיפראקטיביות ב-38% ילדים (68.4%), לא נצפה שינוי ב-28.9% מהילדים והחמרה נצפתה ב-2.6% מהילדים. 21 ילדים (71.4%) הציגו שיפור בהפרעות השינה והחמרה נצפתה ב-4.7% מהילדים. חרדה השתפרה ב-17 ילדים (47.1%) והוחרפה ב-23.5% מהילדים. מבחינת תופעות לוואי נצפו בעיקר ישנוניות ושינויים ברמת התיאבון, אך תופעות אלו סווגו בדרגת חומרה בינונית (18).

מחקר רטרוספקטיבי שבוצע בשנת 2017 בבי"ח "שערי צדק" בירושלים (19), כלל 60 מטופלים, מתוכם 83% היו בנים ו-77% אובחנו עם תפקוד קוגניטיבי נמוך. במחקר זה, נצפה שיפור משמעותי בהתנהגות (על פי CGIC scale) ב-61% מהילדים, שיפור משמעותי בחרדה ובתקשורת נצפה ב-39% ו-47% מהילדים, בהתאמה. שלושה ילדים (5%) הפסיקו את הטיפול בעקבות אי שקט ניכר (שניים מהם) ודווח על מקרה אחד של אירוע פסיכוטני.

במחקר נוסף שפורסם בשנת 2019 (20), נכללו 15 ילדים, כאשר 5 מתוכם אובחנו עם אפילפסיה ברקע. בכל המטופלים נצפה שיפור ניכר בהפרעות שינה, פרנסים, בעיות התנהגות, התפתחות מוטורית, תקשורת, אינטראקציה חברתית ותפקוד קוגניטיבי.

מחקר נוסף כלל 188 מטופלים בבית חולים סורוקה, שאובחנו עם ASD ונטלו קנאביס רפואי בין השנים 2015-2017 (21). רוב המטופלים היו בנים (81.9%). עשרים ושבעה מטופלים (14.4%) אובחנו עם אפילפסיה ברקע ו-7 מטופלים (3.7%) עם ADHD. מבחינת איכות חיים, 31.3% מהמטופלים דיווחו על איכות חיים טובה לפני התחלת הטיפול, לעומת 66.8% לאחר 6 חודשים מהתחלת הטיפול בקנאביס ($p < 0.001$). מצב רוח טוב דווח על ידי ההורים ב-42% מהילדים לפני התחלת הטיפול וב-63.5% מהמטופלים לאחר 6 חודשי טיפול ($p < 0.001$). היכולת להתלבש ולהתקלח עצמאית השתפרה משמעותית תחת הטיפול, מ-26.4% מהמטופלים ל-42.9% מטופלים ($p < 0.001$). נצפה שיפור משמעותי קליני גם באיכות השינה וביכולת הריכוז. נצפה שיפור משמעותי גם בתדירות הפרכוסים. בהיבט הבטיחות, דווחו מספר תופעות לוואי. השכיחות ביותר שדווחו בכל המחקרים היו אי שקט, אינסומניה ואיבוד תיאבון.

Tourette syndrome

בספרות נמצאו שני תיאורי מקרה בילדים בני 8 ו-15 שנים, שנטלו קנאביס רפואי לטיפול בטיקים. בשני המקרים נצפה שיפור ניכר תחת טיפול פומי ב-THC (22-23). מקרה קליני נוסף של ילד בן 12 שנים תואר בספרות. המטופל נטל שילוב של תכשיר קנאביס באידוי ותכשיר המכיל THC בלבד במתן פומי כטיפות שמן. תחת המשלב התרופתי הנ"ל, נצפה שיפור מיידי והיעלמות מוחלטת של הטיקים. כעבור מספר שבועות נצפתה החמרה בתדירות הופעת הטיקים, בהשוואה למצב הבסיסי. לאחר עליית מינון נוספת, נצפתה ירידה ניכרת בתדירות הופעת הטיקים (24). לאור המידע הקיים בספרות, שברובו הראה שיפור קליני במטופלים עם תסמונת טורט, ומאידך, הניסיון הקליני המועט שקיים בספרות בטיפול בקנאביס בתסמונת זו - יש צורך במחקרים נוספים ארוכי טווח, בעלי גודל מדגם גדול ואיכותיים מספיק מבחינה מתודולוגית, על מנת לבחון את יעילות ובטיחות השימוש בקנאביס רפואי לתסמונת טורט.

המלצות למחקרי המשך

בספרות, לא קיים ניסיון קליני מספק בשימוש בקנאביס רפואי באוכלוסיית ילדים ובמתבגרים למספר התוויות. מרבית המאמרים שעוסקים בנושא, פורסמו לפני מספר רב של שנים והמידע הקיים היום מוגבל מאוד למספר מועט של מחקרי RCT ומחקרי עוקבה בעלי גודל מדגם קטן, ורובו מתבסס על תיאורי מקרה בודדים. מומלץ, לבצע מחקרי RCT ועוקבה נוספים המאופיינים במספר גדול יותר של מטופלים להתוויות שאוזכרו לעיל ולהתוויות נוספות שבהן עולה הצורך בילדים (עמידות לטיפול התרופתי המקובל). קיים צורך, לבחון יעילות ובטיחות של שימוש בקנאביס רפואי גם להתוויות כדוגמת ADHD (Deficit Attention Disorder Hyperactive), עליהן לא נמצא מידע כלל בספרות.

הליך האישור על פי נוהל אגף הרוקחות מספר 106:

את הבקשה לטיפול בקנאביס יכול להגיש כל רופא מומחה, שהטיפול מיועד להתוויה שבתחום מומחיותו. נכון להיום, רופאי משפחה אינם יכולים להגיש בקשה לאישור טיפול בקנאביס. על הרופא, להיות מועסק במסגרת של רפואה ציבורית ועל המטופל להימצא במעקב באותו המוסד בו מועסק הרופא. בנוסף, יש צורך באישור מנהל בית חולים/ מערך רפואי בבית החולים/רופא מחוזי בקופת חולים.

רישיון יינתן רק לאחר מיצוי הטיפולים המקובלים ובהתאם להתוויות המוכרות. כדי לקבל אישור לטיפול בהתוויה שאינה ברשימה שלעיל, על הרופא להציג הסבר מפורט, ספרות רלוונטית ואמצעי מעקב אחר יעילות הטיפול במידה ויאושר. במידה והטיפול הוא בהתוויה של כאב, יש צורך בהיכרות של שנה לפחות בין המטופל עבורו נדרש הטיפול ובין המרפאה הממליצה.

הגשת הבקשה מתבצעת על גבי טופס מובנה באתר משרד הבריאות. במקרה של דחייה יש אפשרות לפנות לוועדת ערר. מתן הרישיון מותנה בביצוע מעקב רפואי, מדי שלושה עד ששה חודשים. הרישיון הניתן כולל בתוכו את שם הרופא האחראי על המעקב, את כתובת החולה שרק בה מאושר למטופל להשתמש בקנאביס, את שם הספק ואת המינון החודשי.

המלצות הוועדה:

לרופאים בבתי החולים ובקהילה

1. הקפדה על דרישות משרד הבריאות הכוללות היכרות קודמת עם המטופל של שנה לפחות (או הגשת בקשה מיוחדת אם ההיכרות קצרה יותר, המנמקת את הסיבה שדווקא הרופא הספציפי הוא הממליץ), והמשך מעקב אחר המטופל על ידי הרופא הממליץ.
2. עקב הסכנות הידועות ושאינן ידועות, יש לשקול בכובד ראש את הגשת הבקשה לקנאביס רפואי בילדים.
3. אין להמליץ על קנאביס רפואי, לפני מיצוי כלל האפשרויות הרפואיות המקובלות, למעט, בחולים סופניים.
4. יש להבהיר, לחולה ומשפחתו על הסכנות האפשריות בנטילת קנאביס רפואי ובמיוחד, להדגיש את הסכנות הייחודיות לילדים. חשוב להורים להיות מודעים לפוטנציאל שימוש לרעה בחומר, במידה ויש בבית בני נוער.
5. מומלצת התארגנות ארצית של כלל הרופאים העוסקים בטיפול בילדים והממליצים או מאשרים קנאביס רפואי, שתכלול גם מפגשים או הפצת ידע בנושא באופן רציף.

המלצה להתארגנות שתכלול:

- א. רופא אשר ירכז את הנושא בכל מוסד רפואי (בתי חולים וקופות חולים).
- ב. הכנת טפסים אחידים לחולה, על בסיס נוהל 106 של משרד הבריאות, הכוללים הערכה לפני המתן (הערכה רפואית, סיעודית ופסיכולוגית), מידע למשפחה ולרופא בקהילה, טפסי מעקב תקופתיים, טפסים לעדכון ניטור המינון ותוצאותיו.
- ג. סמכות רפואית אחת כגורם מסייע בקביעת המינון והטיטציה של הסם.
- ד. סיכום מידע על החולים ותוצאות הטיפול והפצתו בין כל המטפלים בישראל.

המלצות למחקרי המשך בילדים עד גיל 18

- אפילפסיה - הרחבת ההתוויות לאפילפסיות עמידות שונות ובהמשך הורדת סף התחלת הטיפול לחשיפה לפחות מ-5 תרופות
- אוטיזם
- ADHD - הפרעת קשב וריכוז (בתכשירים המכילים בעיקר CBD)
- תסמונת טורט
- Inflammatory Bowel Disease - IBD
- תסמונת PTSD - פוסט טראומה

מקורות

- חוזר המשנה למנהל הכללי, משרד הבריאות, עדכון מאי 2019
- Szallasi A, Di Marzo V. New perspectives on enigmatic vanilloid receptors. *Trends Neurosci* 2000; 23: 491–497.
- Oz M. Receptor-independent effects of endocannabinoids on ion channels. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 227–239.
- Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 1092–1101.
- Wang GS, Narang SK, Wells K, Chuang R. A case series of marijuana exposures in pediatric patients less than 5 years of age. *Child Abuse Negl* 2011;35:563-5.
- Chan H, Correia J, MacLeod. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics*. 1987;79:946–952.
- Cohen M, Rasser PE, Peck G, et al. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:297–307.
- Elder J, Knoderer. Characterization of dronabinol usage in a pediatric oncology population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20:462–467.
- Ekert H, Waters K, Jurk I, Mobilia J, Loughnan. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust*. 1979;2:657–659.
- Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci*. 1995;56:2097–2102.
- Dalzell A, Bartlett H, Lilleyman. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Childhood*. 1986;61:502–505.
- Samantha P, Tamara M, Marcel R. et.al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018: 65(12).
- Devinsky O, Cross JH, Laux L Cannabidiol in dravet syndrome study Group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.
- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97.
- CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, Nissenkorn A, Bar Yosef O, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T, Ben-Zeev B. *Seizure* 2016 Feb;35:41-4.
- Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, DeWolfe J, Dure LS, Gaston TE, Kankirawatana P, Liu Y, Singh R, Standaert DG, Thomas AE, Ver Hoef LW. *Epilepsy Behav*. 2018 Oct;87:131-136
- Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(8):1246-51.
- Barchel D, Stolar O, De-Haan T. et.al. Oral Cannabidiol Use in Children With Autism Spectrum Disorder to Treat Related Symptoms and Co-morbidities. *Front. Pharmacol*. 2019.
- Shaun A. Hussain a, Dennis J. Dlugos b. et.al. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study *Epilepsy & Behavior*. 2020: 102.
- Tristan T. S, Shahryar R, Michael S. O, Eduardo C N, Nicole T, Maria R C. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019; 33:47–60.

21. Adi A, Hanoch C, Asael, Nadia W, Esther H. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2018.
22. Fleury-T P, Caixeta FV, Ramires da Silva LC, Brasil-Neto JP and Malcher-L R. Effects of CBD-Enriched Cannabis sativa Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front. Neurol.* 2019;10:1145.
23. Lihi Bar-Lev S, Raphael M, Naama S, Gal M, Victor N. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy 2019;9:200.
24. Hasan A, Rothenberger A, Mnchau A, Wobrock, T, Falkai P, Roessner V. Oral delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2010 Apr; 30(2): 190–2.



**האיגוד הישראלי
לפדמקולוגיה קלינית**

רפואה, ייעוץ ומחקר בתרופות



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה