

Version 1.3 - 2021



Vejledning og anbefalinger til receptpligtig cannabismedicin – et mini-kompendium

Indhold

Baggrund	3
Definitioner.....	5
Forkortelser.....	5
Lovgivning	6
Cannabisplanten	8
Det endocannabinoide system	9
Cannabismedicin	11
Evidens	12
Indikationsområder.....	14
Grundprincipper for behandling med cannabismedicin	16
Monitorering af behandlingseffekt	17
Bivirkninger, kontraindikationer og forsigtighedsregler	17
Farmakokinetik, biotilgængelighed og interaktioner.....	21
Administration.....	23
Doseringsforslag.....	25
Forskning indenfor cannabismedicin i Danmark.....	28
Appendiks 1 - Oversigt over tilgængelige produkter	29
Appendiks 2 – Oversigt over forskningsprojekter i Danmark.....	30
Referencer.....	34

Denne vejledning er udarbejdet af:
Klinisk Cannabis Forum

Baggrund

Cannabis har sin oprindelse fra det indiske kontinent og har været anvendt som kulturplante igennem flere tusinde år. Såvel kinesere som ægyptere har i den forbindelse beskrevet plantens unikke medicinske egenskaber i velbevarede historiske dokumenter. Cannabis blev dengang, som i dag, anvendt til smertebehandling, men også til lindring af andre symptomklager, herunder søvnproblemer, nedsat appetit, kramper mv.

Cannabis til medicinsk behandling har således været på en lang rejse igennem tiderne, og har fundet en global udbredelse på tværs af kontinenterne. I 1800-tallet blev planten hjembragt fra Indien og introduceret til lægevidenskaben i England af den irske kirurg, William Brooke O'Shaghnessy, og siden til det øvrige Europa. Igennem en længere periode frem til tidspunktet for 1. Verdenskrig var medicinsk cannabis en vigtig del af det medicinske produkt sortiment på apotekets hylder, som det også var tilfældet i Danmark.

I kølvandet på den udbredte medicinske anvendelse af cannabis fulgte et stigende problem med misbrug blandt brugere. Det blæste efterhånden op med politiske vinde, og andre særinteresser, der talte imod den medicinske anvendelse af cannabis i mellemkrigsårene, og det endte med cannabis blev kategoriseret som et afhængighedsskabende rusmiddel og efterfølgende ulovliggjort. Medicinsk cannabis blev herefter helt skrevet ud af de medicinske lærebøger, og i et sådant omfang at det tilgrundliggende endocannabinoid system, der regulerer en lang række essentielle biofysiologiske processer i menneskets krop, ikke indgår i det medicinske pensum på lægestudiet, end ikke som teoretisk lærestof.

Langsomt er der tilkommet en voksende forståelse for vigtigheden i at balancere og sondere mellem cannabis til medicinsk symptomlindring og brug af cannabis som et rusmiddel. Der er fundamentale forskelle. Først og fremmest er effekt af cannabismedicin betinget af blot relative lave doser af de virksomme indholdsstoffer, særligt de såkaldte cannabinoider, end tilfældet når cannabis benyttes med det formål at opleve en sederende rus. For patienter for hvem anvendelse af cannabismedicin kunne være mulighed til lindring af symptomer, eksempelvis smerter, der ikke lader sig tilstrækkelig lindre af konventionel medicin og/eller denne giver anledning til uønskede bivirkninger, er den sederende rus absolut ikke ønskværdigt. Netop fordi det er vigtigt at kunne fungere kognitivt bedst mulig i hverdagen med forskellige opgaveløsninger. Således er det ultimative balancerende mål for behandling med cannabismedicin – mest mulig symptomlindring og bedst mulig daglig funktion samt livskvalitet med færrest mulige bivirkninger.

I 2018 blev der på initiativ af Folketinget iværksat en forsøgsordning med det formål i højere grad at kunne sikre patienter adgang til læge-ordineret behandling med medicinsk cannabis og udlevering af denne på apoteket for at kunne afhjælpe udfordringen med patienters selv-medicinering med tvivlsomme produkter indkøbt på det illegale marked. Ordningen er ikke forløbet helt som oprindeligt planlagt. Bl.a. på baggrund af generel begrænset vidensdeling, herunder tilbud om videreuddannelseskurser til læger for netop at kunne imødegå den grundlæggende udfordring, som ovenfor anført, at læger ikke tidligere har modtaget den nødvendige teoretisk undervisning og klinisk læring inden for området af cannabismedicin i deres uddannelse. Tilsvarende har der blandt læger været efterspurgt en behandlingsvejledning i forbindelse med stillingtagen til indikation, administration og ordination af cannabismedicin til patienter.

For at efterkomme dette velbegrundede ønske er der udarbejdet et sådant referencedokument, *Vejledning og anbefalinger til receptpligtig cannabismedicin*, i regi Klinisk Cannabis Forum (KCF), som er en sammenslutning af læger og forskere i Danmark med særlig interesse inden for området [<https://www.kliniskcannabisforum.dk/>]. Redaktionsgruppen bag udarbejdelsen af denne vejledning har ingen privat økonomiske interesser inden for området cannabismedicin.

I arbejdet med dokumentet har vi ladet os inspirere af en vejledning (*Recommendations and Guidance on Medical Cannabis under Prescription*) fra den tilsvarende engelske sammenslutning, Medical Cannabis Clinicians Society (MCCS).

Formålet med denne vejledning er at tilvejebringe enkle og kortfattede anbefalinger om hvorledes du som læge kan udskrive cannabismedicin, både ved opstart og ved vedligeholdelse af behandlingen, samt at give et overordnet overblik over receptpligtig cannabismedicin i Danmark.

Dokumentet har ikke til formål at tilvejebringe en systematisk gennemgang af den tilgængelige videnskabelige litteratur indenfor de enkelte behandlingsområder med cannabismedicin, men blot opsummere den aktuelle viden indenfor området. Der henvises til de i dokumentet inkluderet referencer for den interesserede læser.

Dertil er der inkluderet en kort beskrivelse af cannabisplantens komponenter og det endocannabinoid system (ECS), for at højne forståelsen af cannabisplantens forskellige virkningsmekanismer og potentielle terapeutiske anvendelsesmuligheder.

Anbefalingerne er blevet udarbejdet med inddragelse af læger og forskere i Danmark som har en bred viden og stor erfaring indenfor cannabisbehandling og endvidere klinisk, såvel som præklinisk, cannabisforskning. Ydermere er anbefalingerne understøttet af den tilgængelige videnskabelige litteratur indenfor området, hvilket inkluderer omfattende internationale behandlingsvejledninger, systematiske oversigtsartikler, originale videnskabelige artikler, samt en nylig konsensusrapport som havde til formål at udarbejde anbefalinger vedrørende behandling med medicinsk cannabis.

Vi håber på at vejledningen, der vil blive regelmæssigt opdateret, vil være til nytte og gavn for læger i Danmark med interesse i behandling af patienter med cannabismedicin.

Klinisk Cannabis Forum, juni 2021

Definitioner

Det er her vigtigt at bemærke, at cannabismedicin ikke kun inkluderer én type produkter. Cannabismedicin inddeles oftest i 'cannabis-baseret medicin' og 'medicinsk cannabis', hvilket kort defineres i det følgende, for at undgå begrebsforvirring indledningsvist.¹ Definitionerne vil blive yderligere beskrevet i afsnittet 'Cannabismedicin'.

Cannabis-baseret medicin er lægemidler som indeholder enkelte komponenter fra cannabisplanten, fx THC og/eller CBD, og inkluderer bl.a. de godkendte cannabis-baserede lægemidler Sativex® og Epidyolex®.

Medicinsk cannabis indeholder en lang række af cannabisplantens komponenter foruden THC og CBD, og betegnes ofte som hel-planteprodukter. Produkter godkendt i forsøgsordningen med medicinsk cannabis tilhører denne kategori.

Den aktuelt tilgængelige viden i den videnskabelige litteratur er overvejende fra kliniske studier udført med cannabis-baseret medicin.

Forkortelser

CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsyre
ECS	Endocannabinoide system
KCF	Klinisk Cannabis Forum
THC	Tetrahydrocannabinol
THCA	Tetrahydrocannabinolsyre

Lovgivning

Hvem kan udskrive cannabismedicin?

Alle læger i Danmark har mulighed for at udskrive cannabismedicin, der er optaget i forsøgsordningen (medicinsk cannabis) eller er magistrelt fremstillet, men ingen læge er forpligtet til at udskrive cannabismedicin.² Der er aktuelt to godkendte cannabis-baseret lægemidler i Danmark, Sativex og Epidyolox. Sativex kan kun udskrives af neurologer, og Epidyolox kan udskrives af neurologer og pædiatere.

Hvilke patientgrupper kan få ordineret cannabismedicin?

KCF støtter op om de patientkategorier som er angivet i vejledningen for forsøgsordningen³:

- Patienter med smertefulde spasmer på grund af multipel sclerose
- Patienter med smertefulde spasmer på grund af rygmarskade
- Patienter med behov for behandling af kvalme efter kemoterapi
- Patienter med neuropatiske smerter, hvilket vil sige smerter på grund af sygdom i hjerne, rygmars eller nerver.

Dette er dog ikke en udtømmende liste, hvorfor der i kapitlet 'Evidens' er beskrevet andre lidelser/symptomer hvor KCF vurderer der er potentiale for at cannabismedicin kan have gavnlige effekt når effekten af konventionel behandling ikke har været tilstrækkelig. Det er vigtigt at bemærke at læger har fri ordinationsret, og hverken vejledningen eller loven for forsøgsordningen kan forhindre læger i at udskrive medicinsk cannabis til behandling af andre lidelser/symptomer end der måtte være angivet i vejledningen for læger for forsøgsordningen.²

En mulig fremgangsmåde, som er angivet i den nylige engelske NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) guideline⁴, er at behandling med cannabismedicin initieres af en læge med erfaring indenfor området og efterfølgende varetages af patientens faste læge, f.eks. sin almen praktiserende læge. KCF støtter op om denne løsning, på trods af at Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) fraråder deres medlemmer at udskrive medicinsk cannabis.⁵ KCF ser ingen hindring for, og finder det forsvarligt, at læger i almen praksis initierer behandling med medicinsk cannabis så længe dette gøres efter gældende behandlingsprincip med lav startdosis og langsom titrering (se kapitel 'Administration og doseringsforslag').

Cannabismedicin vs. hampprodukter

En række undersøgelser har vist at flere patientgrupper anvender illegalt erhvervet cannabisprodukter, der ikke lever op til Lægemiddelstyrelsens krav til kvalitet og sikkerhed. Oftest drejer dette sig om CBD-produkter eller hampprodukter som sælges i diverse netbutikker. Hamp er en cannabisplante, der er dyrket for at producere plantemateriale og blomster med lavt THC-indhold som ofte anvendes til ikke-medicinsk brug, fx til kosttilskud eller kosmetisk. Hvis produkterne indeholder mindre end 0.2% THC anses de ikke som regulerede euforiserende stoffer, men produkterne skal dog fortsat overholde reglerne for lægemidler, kosttilskud eller kosmetisk for at kunne ordineres af læger eller forhandles. CBD-holdige produkter fremstillet til oralt indtag vil primært blive anset som et lægemiddel, hvorfor sådanne produkter skal opfylde reglerne for lægemidler.⁶

KCF er klar over, at mange personer anvender denne type produkter til medicinske formål uden medicinsk vejledning om effekt eller dosering. Grundet den nuværende lovgivning om hamp- og CBD-produkter anbefaler KCF, at læger kun rådgiver og behandler med receptpligtige og godkendte CBD-produkter.

Tilskudsregler

For produkter godkendt i forsøgsordningen gives 50% i tilskud op til et samlet forbrug på 20.000 kr. per år. Terminalpatienter gives 100% i tilskud. Der er aktuelt ikke tilskud til indkøb af aggregat til fordampning/vaporisering (se kapitel afsnit 'Vaporisering').

For de magistrelt fremstillede lægemidler med cannabis kan der ansøges om enkelttilskud ved Lægemiddelstyrelsen. Enkelttilskud godkendes primært for THC-holdige produkter til behandling af kroniske smerter hvor konventionel behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt og CBD-produkter til refraktær epilepsi. Ansøgninger bliver dog konkret vurderet hvorfor enkelttilskud kan godkendes i andre situationer end ovenstående.

For al cannabismedicin giver Sygeforsikringen "Danmark" tilskud til egenbetaling. Tilskuddet er aktuelt: 50 % til medlemmer af Gruppe 1 og Gruppe 2, og 25 % til medlemmer af Gruppe 5.

Trafiksikkerhed, betjening af maskiner

Styrelsen for Patientsikkerhed (STPS) anbefaler aktuelt læger, der ordinerer behandling med medicinsk cannabis under forsøgsordningen og magistrelt fremstillede produkter som indeholder THC, at udstede lægeligt kørselsforbud¹ i hele behandlingstiden.⁷

Bemærk, dette er en anbefaling og et tillæg til STPS generelle vejledning der angiver følgende på baggrund af **Færdselsloven, §54** at "*Cannabis er i henhold til dansk lovgivning ikke forenelig med bilkørsel. Indholdet af tetrahydrocannabinol (THC) i blodet må ikke overstige 0,001 mg THC pr. kg blod, hvis det ikke er indtaget i henhold til en lovlig recept. Hvis det er indtaget i henhold til lovlig recept, vil der kunne udstedes eller fornyes kørekort, så længe det er indtaget i overensstemmelse med recepten, og den ordinerende læge vurderer, at det er forsvarligt*".⁸

Forsvarlighedsvurderingen skal bero på en konkret vurdering efter at patienten har været i stabil dosis i 2-4 uger og kan bl.a. inkludere en vurdering af uhensigtsmæssige bivirkninger, fx søvnighed, svimmelhed eller sløvhed som forringer patients køreegenskaber. I vurderingsperioden skal lægen udstede kørselsforbud.

Ved rejse i udlandet

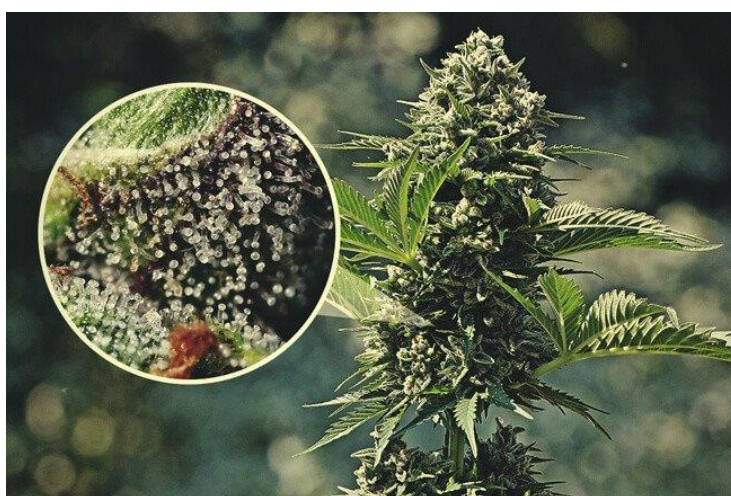
THC er registreret på Lægemiddelstyrelsens liste over euforiserende medicin⁹, hvorfor det for produkter som indeholder THC kræver et PillePas ved udenlandsrejse. Pillepasset kan patienten bestille via apoteket, og er gratis, se nedenstående link for yderligere information: <https://www.apoteket.dk/sundhed/rejse/hvad-er-et-pillepas>. PillePasset gælder kun i lande som er med i Schengen-samarbejdet. Ved udrejse til lande som ikke er med i Schengen-samarbejdet, anbefales at kontakte det pågældende lands ambassade/repræsentation i Danmark.

¹ Begrebet *lægeligt kørselsforbud* anvendes i daglig tale, selv om lægen ikke har egentlig juridisk kompetence til at udstede et forbud mod at føre motorkøretøj. Kun politiet kan give et egentligt kørselsforbud.

Cannabisplanten

Cannabisplanten

Inden den moderne artskrydsning frembragte tusindvis af hybridarter, var der traditionelt to hovedtyper af cannabisplanter - *Cannabis sativa* og *C. indica* og en tredje underart kaldet *C. ruderalis*. Det mentes, at de havde forskellige rekreative virkninger, idet *Sativa* ansås som mere "energigivende" og *Indica* i populærkulturen ansås for at have en mere "beroligende" virkning. I den medicinske terminologi, og ikke mindst fordi de fleste arter af medicinsk cannabis er hybrider, er det hensigtsmæssigt fokusere på andelen af de forskellige cannabinoider. Dette kan gøres ved et klassificeringssystem kaldet kemotypeklassificeringen (dvs. blandingen af cannabinoider). Cannabinoiderne er mest koncentreret og produceres i størst mængde i blomsten af den ubestøvede hunplante og særligt righoldigt tilstede i de små kirtler (*trichomes*) (Figur 1).



Figur 1. Cannabis blomsten med de karakteristiske cannabinoidholdige kirtler
<https://www.royalqueenseeds.com/blog-cannabis-trichomes-importance-n430>

Cannabinoider

I planten er cannabinoiderne i en syreform med tetrahydrocannabinolsyre (THCA) og cannabidiolsyre (CBDA) som eksempler. Det kræver opvarmning for at gøre disse medicinsk virksomme. I denne proces sker der en decarboxylering til de "aktive" cannabinoidformer, som er i kapsler og olier. Således er THCA decarboxyleret til tetrahydrocannabinol (THC) og CBDA til cannabidiol (CBD). Ved behandling med et tørret blomstprodukt anvendes en såkaldt vaporizer mhp decarboxylering. Man har indtil videre identificeret ikke mindre end 147 forskellige cannabinoider. De mest kendte er THC og CBD. THC er det primære psykotomimetiske/psykotropiske cannabinoid, og CBD er anxiolytisk og modvirker THC's psykotomimetiske/euforiserende virkninger.¹⁰ De fleste medicinske studier er udført med fokus på effekt og bivirkninger af disse to cannabinoider. De andre undersøgte cannabinoider har også medicinske egenskaber, men disse er langt fra afklarede. Der sker dog betydelig forskning inden for området i disse år.

Terpener og flavonoider

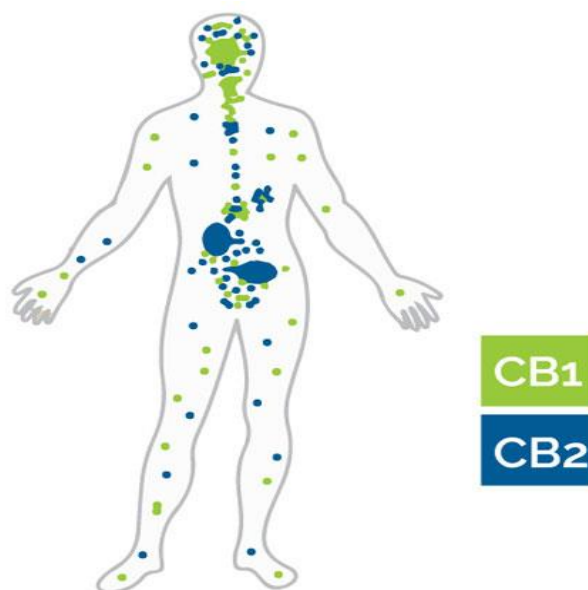
Terpener er forskellige kulstofsforbindelser i planten, der giver cannabis den karakteristiske duft og smag, og flavonoider er andre kemiske stoffer, der giver planten sin farve. Begge grupper har potentielle medicinske egenskaber, men viden om disse er fortsat meget begrænset.

Det endocannabinoide system

I år 1988 blev den første endogene receptor med affinitet for THC identificeret, den såkaldte cannabinoid receptor 1 (CB1).¹¹ Kort tid efter blev en række endogene ligander, endocannabinoider, med affinitet for CB1 opdaget. Disse produceres naturligt i menneskekroppen og indgår i det endocannabinoide system (ECS). Efter tre årtiers præklinisk og klinisk forskning har man erfaret at ECS er et komplekst og udbredt signaleringssystem, ikke blot i menneskets krop, men tillige generelt for alle hvirveldyr.

ECS består overordnet af en række endocannabinoider, receptorer og enzymer der både syntetiserer og nedbryder endocannabinoider. De mest centrale endocannabinoider er anandamid (AEA) og 2-AG. Behandling af cannabis produkter indeholdende cannabinoider, de såkaldte exocannabinoider, udøver en tilsvarende virkning på receptorerne som det er tilfældet med de endogene cannabinoider.

De mest undersøgte receptorer er CB1 og cannabinoid receptor 2 (CB2). CB1 findes primært i centralnervesystemet, men er også vidt udbredt i kroppens andre organer og væv (f.eks. lever, kardiovaskulære system og gastrointestinale system).¹² CB2 er primært udtrykt i perifere celler og organer involveret i kroppens immunfunktion.¹³ (Figur 2).

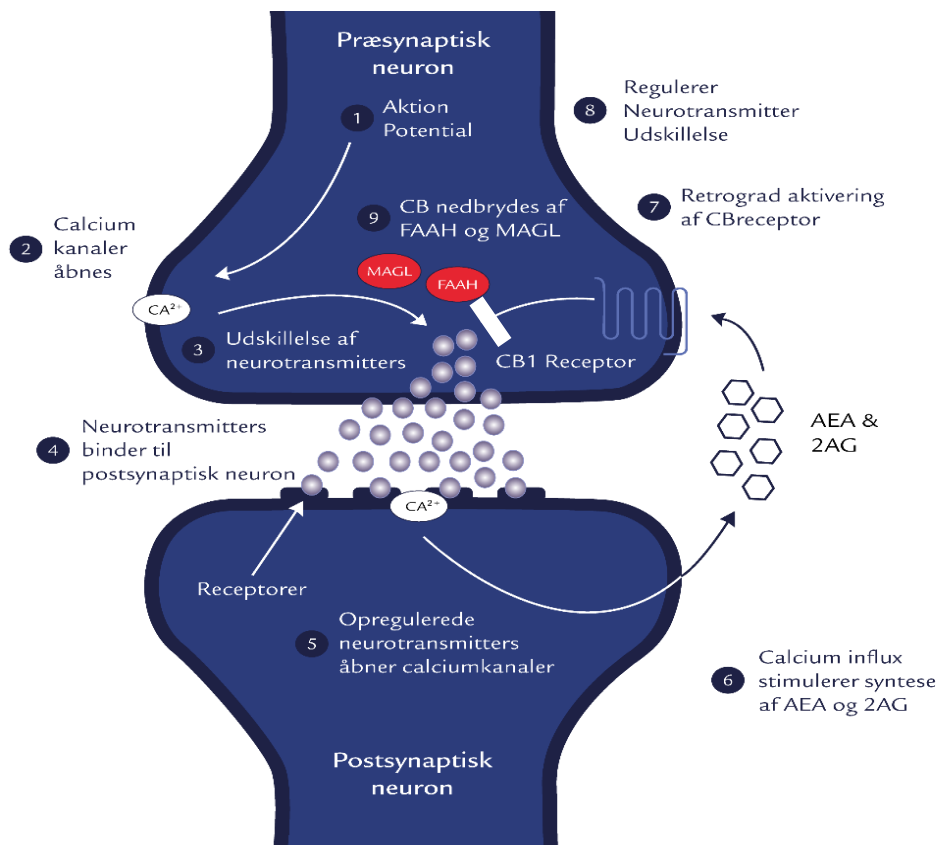


Figur 2. Distribution af kroppens cannabinoid receptorer (CB1 og CB2) som del af det endocannabinoide system.

Cannabinoider har via en retrograd mekanisme på synapsniveau en regulerende effekt med aktivering af cannabinoid receptorerne og hæmning af præsynaptisk frigivelse af forskellige specifikke neurotransmittere (eks. med ændret neurale excitabilitet til følge (Figur 3)). Det er således vigtigt at bemærke, at ECS ikke er et isoleret system, men at det interagerer med en række velkendte fysiologiske systemer som det opioide, dopaminerge og serotonerge system.¹⁴

Grundet ECSs kompleksitet og dets omfattende distribution i menneskekroppen er ECS fundet at være involveret i en lang række fysiologiske processer, hvilket inkluderer immunmodulering, appetitregulering, energibalance, smerteopfattelse, angst, stress og humør.¹⁵ Overordnet har ECS en vigtig rolle i

vedligeholdelsen af homeostase, altså opretholdelsen af kroppens indre balance. Denne balance kan både påvirkes af cannabinoider (syntetiske og plantebaseret) og endocannabinoider grundet deres interaktion med ECS. Det er derfor vigtigt at have kendskab til dette komplekse system og dets sammenspil med en lang række biofysiologiske processer, for at kunne forstå de mange potentielle virkningsmekanismer og effekter, og ikke mindst eventuelle bivirkninger, ved behandling med medicinsk cannabis.



Figur 3. Virkningsmekanismen af cannabinoider på synapseniveau som del af det endocannabinoide system i menneskets krop. Ved binding til CB1 receptor præsynaptisk aktiveres en intracellulær signalkaskade der nedregulerer udskillelse af neurotransmittere til synapsekløftet. Dette medfører en regulerende virkning af nervesignalet. Afhængigt af hvilken neurotransmitteren der produceres præsynaptisk vil reguleringen have eksitatorisk eller inhibitorisk virkning på signaltransduktionen.

Cannabismedicin

Som angivet indledningsvist inkluderer cannabismedicin ikke kun én type produkter, og grupperes oftest i henholdsvis i 'cannabis-baseret medicin' og 'medicinsk cannabis'.

Cannabis-baseret medicin indeholder enkelte komponenter fra cannabisplanten. Dette inkluderer blandt andet syntetisk fremstillet THC og/eller CBD, eller rent ekstraheret THC og/eller CBD fra cannabisplanten. Cannabis-baseret medicin fremstilles oftest som kapsler eller olie, og inkluderer bl.a. de godkendte cannabis-baserede lægemidler Sativex® og Epidyolex® og de magistrelt fremstillet produkter.

Medicinsk cannabis indeholder en lang række af cannabisplantens komponenter, hvilket blandt andet inkluderer en bred vifte af cannabinoider og andre kemisk aktive stoffer såsom terpenener og flavonoider. Medicinsk cannabis kan fås som plantedele/topskud, eller som kapsler og olier fremstillet ved fuld ekstraktion af cannabisplanten. Fuldspektret olier er udvundet af cannabisplanten ved hjælp af en række forskellige udvindingsteknikker (f.eks. ethanol eller superkritisk CO₂). Olierne indeholder en blanding af cannabinoider og terpenener (og andre komponenter som f.eks. flavonoider), hvis forhold afhænger af plantearten og udvindingsteknikken. Olien vil som regel indeholde en vis mængde THC og vil derfor sandsynligvis ikke være tilgængelig som lovligt håndkøbsprodukt. Produkter godkendt i forsøgsordningen med medicinsk cannabis tilhører denne kategori.

Cannabis til rekreativt brug

Cannabisprodukter tilgængelige på det sorte marked har generelt et højt indhold af det euforiserende THC. Disse produkter er udviklet til at opnå en rekreativ eufori, og sådanne produkter har en øget forekomst af bivirkninger af især neurocerebral karakter (se afsnittet om bivirkninger). Cannabismedicin har generelt et lavere indhold af THC og er endvidere kombineret med CBD, som modvirker virkningerne af THC. Der er overlap mellem cannabis erhvervet på det sorte marked og cannabismedicin, men bivirkningerne ved cannabismedicin er generelt væsentlig mildere end bivirkninger ved ulovlig cannabis. Derfor er det meget vigtigt at skelne mellem de to kategorier.

Evidens

Det er vigtigt at understrege, at cannabismedicin kan lindre mange symptomer, men ikke helbrede sygdomme. Ordinerende læger skal således huske på, at cannabismedicin i den kontekst kan bruges til at forbedre livskvaliteten blandt patienter med et belastende symptombillede. Vi vil gerne fremhæve den fordelagtige risk/benefit-profil for cannabismedicin. Der er generelt en mild bivirkningsprofil, især for produkter med højt CBD-indhold. (Se kapitlet 'Bivirkninger'). Bivirkningerne ved konventionelle lægemidler skal også overvejes. En læge skal altid afveje risiciene ved et lægemiddel over for de mulige fordele ved andre lægemidler samt risici ved alternativerne og ved ikke at gøre noget.

Formålet med dette kapitel er ikke at præsentere en udtømmende videnskabelig gennemgang af evidensområdet for brugen af cannabismedicin til symptomlindring i forbindelse med forskellige medicinske lidelser, men mere at give en summarisk gennemgang over de forskellige mulige behandlingsindikationer i forhold til det eksisterende evidensniveau med reference til følgende fire kategorier:

1. Afgørende eller væsentlig evidens for effekt
2. Moderat evidens for effekt
3. Begrænset evidens for effekt
4. Ingen evidens for effekt

Der er i gennemgangen evidensområder primært taget udgangspunkt i rapporten *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research* (2017) fra det amerikanske videnskabelige selskab *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*.¹⁶ Der er bred (men ikke komplet) konsensus omkring evidensen fra de betydningsfulde og grundige rapporter, der er anført i referenceafsnittet.¹⁷⁻²³ Læger med interesse for cannabismedicin opfordres til løbende at holde sig orienteret igennem opdateret litteratursøgning inden for de enkelte specialer.

1. Afgørende eller væsentlig evidens for effekt

Smerte

Kommentar: Der henvises til Sundhedsstyrelsens Smerteguide (2019).²⁴ Som udgangspunkt bør de anførte retningslinjer for initial konventionel behandling følges. Cannabismedicin bør ikke anvendes som førstelinjebehandling af kroniske smerter. Cannabismedicin kan være en mulighed ved manglende effekt og/eller ikke-acceptable bivirkninger, særligt gældende for opioider. Flere studier har påvist en mulig opioidbesparende gevinst ved brug af cannabis medicin.²⁵⁻²⁷ Bivirkningerne ved opioider og risikoen for død ved overdosis er velkendte.

Spasticitet

Kommentar: Der henvises til Neurologisk National Behandlingsvejledning.²⁸ De fleste kliniske studier er udført med Sativex, indeholdende THC og CBD, og som er godkendt til behandlingsresistent, moderat eller svær spasticitet ved multipel sclerose. Sativex, som er et godkendt lægemiddel, kan afprøves til behandling af spasticitet, hvis anden behandling ikke har haft den ønskede effekt.

Kvalme og opkastning ved kemoterapi

Kommentar: Godkendt konventionel standardbehandling bør benyttes som førstevalg, men cannabismedicin bør overvejes i betragtning af den gunstige bivirkningsprofil og de tilknyttede fordele (f.eks. øget appetit). Cannabismedicin kan anvendes ved refraktær kvalme og/eller opkastning efter kemoterapi, hvor behandling med konventionelle antiemetika har svigtet.^{29,30} Cannabinoider er ikke indiceret ved andre udløsende årsager til kvalme og opkastning end kemoterapi.

Epilepsi

Kommentar: Behandling af epilepsi er en specialistopgave. Epidyolex (et fuldt udtrukket produkt men indeholder over 99% CBD) er nu godkendt i Danmark til Dravet-syndrom og Lennox Gastaut-syndrom efter positive studier.^{31,32} Andre former for epilepsi, som er resistent over for standardmedicin, kan muligvis respondere godt på Epidyolex behandling.

2. Moderat evidens for effekt

Søvn

Kommentar: Der er forbedring af kortsigtede udfald hos personer med obstruktiv søvnapnø syndrom, fibromyalgi, kroniske smerter og multipel sclerose.²⁰ Dette er diagnoser, hvor der er udført studier, men der er ingen grund til, at søvnforstyrrelse ved andre lidelser ikke også skulle kunne forbedres. Præparater, der indeholder i hvert fald en vis mængde THC, synes at være mest effektive hos de fleste ved søvnforstyrrelse ud fra den tilgængelige evidens.

3. Begrænset evidens for effekt

Øget appetit og mindre vægttab, især ved HIV/AIDS.

Angst

Posttraumatisk stress

Symptomer på Tourettes syndrom

4. Ingen evidens for effekt

Motorisk kontrol ved Parkinsons sygdom

Dystoni

Huntingtons sygdom

Adfærdsmæssig kontrol ved demens

Gastrointestinale lidelser, herunder IBS, Crohns sygdom og ulcerøs colitis

Depression

Tvangslidelse (OCD)

Autismespektrum forstyrrelse

Cancer

Indikationsområder

På baggrund af den nuværende viden, erfaring og evidens, vurderer KCF, at de relevante indikationer for behandling med medicinsk cannabis og cannabis-baseret medicin er:

- Kroniske smerter
- Cancersmerter
- Kvalme, opkast og nedsat appetit ved kemoterapi
- Spasmer ved rygmarvsskade eller multipel sclerose
- Epilepsi
- Palliativ behandling

Kroniske smerter

Smerter med en varighed over 6 måneder defineres som kroniske smerter.

Cannabismedicin kan benyttes til at lindre non-maligne neuropatiske smerter, samt sensibiliseringstilstande. Der er begrænset viden om effekten af cannabismedicin på nociceptive smertetilstande og kroniske smerter såsom lænderygsmarter. Overordnet vurderer KCF at cannabismedicin kan overvejes som smertelindrende komponent for at øge patientens livskvalitet, søvnkvalitet og funktionsniveau til de fleste kroniske smertetilstande. Før behandling med cannabis bør konventionel smertelindrende behandling overvejes.^{33,34}

Cancersmerter

Cancersmerter kan forårsages direkte af canceren eller af behandlingen i forbindelse med canceren. Behandling med cannabismedicin kan overvejes med formålet om at smertelindre samt øge patientens livskvalitet, søvnkvalitet og funktionsniveau. Før behandling med cannabismedicin bør konventionel smertelindrende behandling overvejes.^{33,34} Ikke desto mindre kan cannabismedicin afhjælpe mange symptomer forbundet med kræft, herunder kvalmestillende virkning under kemoterapi, smertelindring, nedsat spasticitet ved tumorer i nervesystemet, angstdæmpning, forbedret søvn og bedre appetit. Ordination af cannabis til en patient med kræft kan derfor være en meget rimelig overvejelse for en forbedret livskvalitet.

Kvalme, opkast og nedsat appetit ved kemoterapi

Kemoterapi kan lede til kvalme, opkastninger og nedsat appetit. Cannabismedicin kan overvejes for at reducere disse symptomer og dermed øge livskvaliteten. Før behandling med cannabis bør konventionel kvalmestillende behandling overvejes.³⁰

Spasmer ved rygmarvsskade eller multipel sclerose

Rygmarvsskade og multipel sclerose kan lede til spasmer. Cannabismedicin kan overvejes som muskelafslappende komponent for at øge patientens livskvalitet, søvnkvalitet og funktionsniveau. Før behandling med cannabis bør konventionel muskelafslappende behandling overvejes.³⁵⁻³⁷

Epilepsi

CBD kan overvejes til patienter med epilepsi for at reducere antal og omfang af epileptiske anfald og dermed øge patientens livskvalitet. Før behandling med cannabis bør konventionel antiepileptisk behandling overvejes.³⁸⁻⁴⁰

Palliativ behandling

Palliativ behandling med cannabis kan overvejes med det primære formål at øge patientens livskvalitet i den sidste tid. Før behandling med cannabis bør konventionel palliativ behandling overvejes.⁴¹

Generelt

Medicinsk cannabis og cannabis-baseret medicin indeholdende THC bør ikke udskrives til patienter under 18 år.

KCF støtter Lægemiddelstyrelsens anbefaling om, at cannabismedicin kan overvejes som behandling, hvis konventionel behandling har haft utilstrækkelig effekt, intolerable bivirkninger, har kontraindikationer til andre lidelser eller behandling eller af andre grunde ikke tåles.³

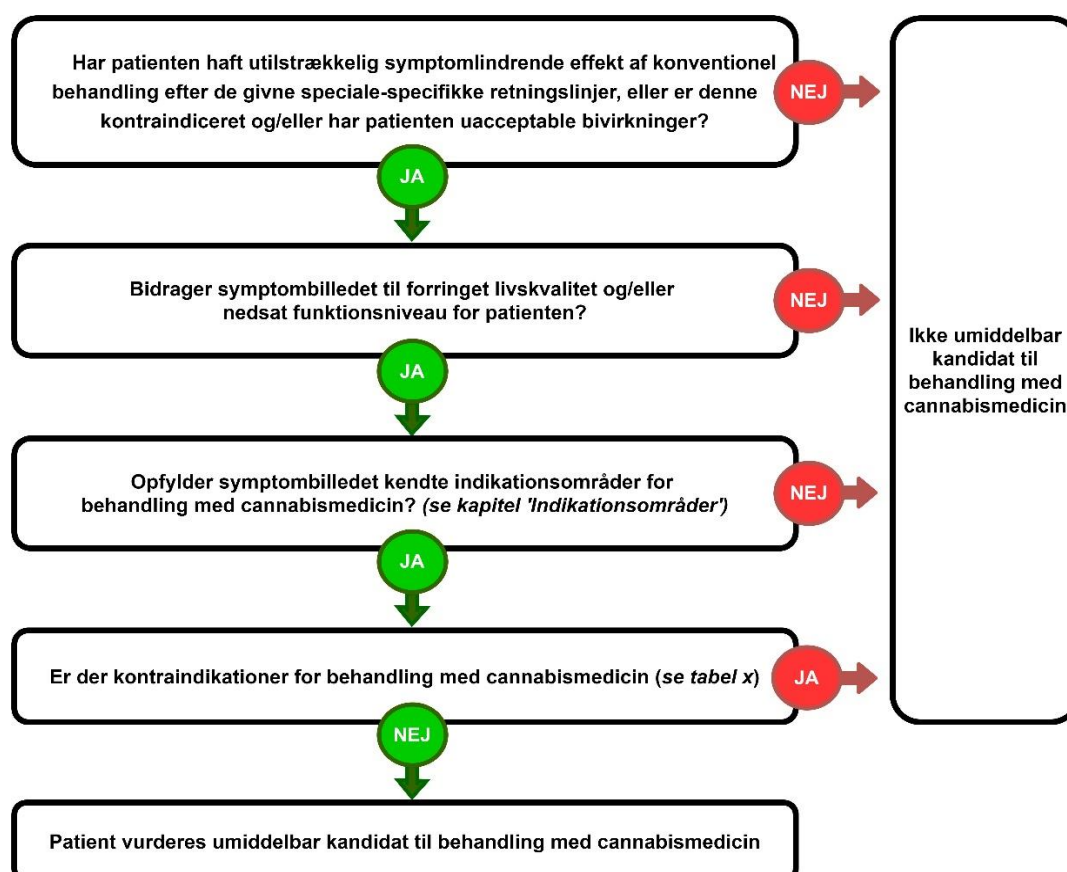
Ovenstående indikationsområder er KCFs anbefalinger, men lægen har dog fri ordinationsret, hvilket vil sige, at denne må udskrive på andre end de ovennævnte indikationer, hvor de finder behandling med cannabismedicin relevant.

Grundprincipper for behandling med cannabismedicin

Der eksisterer en række vigtige grundprincipper i forbindelse med de overvejelser man som læge bør gøre sig i forhold til vurdering af om en patient kunne være mulig kandidat til behandling med cannabismedicin. Det er i den forbindelse vigtigt at understrege at behandling med cannabismedicin udelukkende har et symptomlindrende formål og således er behandlingen ikke af sygdomshelbredende karakter.

Det er væsentligt sammen med patienten at gøre status over tidligere og nuværende behandling af det symptom eller symptomer, som ikke lader sig lindre i tilstrækkeligt omfang med konventionel medicin. Som udgangspunkt er cannabismedicin et alternativ, og i nogle tilfælde et supplement, til konventionel medicin når der er et behandlingsrefraktært forløb og/eller patienten oplever uacceptable bivirkninger (Figur x).

Det er ligeledes vigtigt at vurdere patientens symptomer eller bivirkninger og i hvilket de måtte have en negativ effekt på patientens dagligdag og livskvalitet generelt. Og endelig bør der af lægen ske en nøje afstemning i forhold til kendte indikationsområder, henholdsvis kontraindikationer, for ordination af cannabismedicin.



Figur 4. Algoritme i forhold til general vurdering om patient er mulig kandidat til behandling med cannabismedicin

Monitorering af behandlingseffekt

Monitorering af symptomer

Det anbefales løbende at monitorere omfang og hyppighed af symptomer med brug af validerede instrumenter til indsamling af patient-rapporterede oplysninger (PRO) før og under behandling med cannabismedicin. Objektiv monitorering afhænger af, hvilke symptomer patienten oplever. Nedenfor er validerede værktøjer præsenteret. De relevante spørgeskemaer kan tage tid at udfylde og kan med fordel udfyldes af patienten hjemmefra eller i venteværelset inden konsultation.

Smerter

Der findes mange værktøjer til at monitorere smerter⁴².

- Visual analog scale (VAS) er en visuel skala fra 0-100 (0=ingen smerter, 100=værste tænkelige smerter), hvor patienten angiver deres nuværende smerter.
- Numeric rating scale (NRS) for smerter er en skala fra 0-10 (0=ingen smerter, 10=værste tænkelige smerter), hvor patienten angiver deres nuværende smerter.
- McGill pain questionnaire (MPQ) findes både i lang⁴³ og kort⁴⁴ form. Skemaet består af smerteintensitet samt kortlægning af sensorisk og affektiv smerteopfattelse. Der findes en dansk version⁴⁵.
- Brief pain inventory (BPI-SF) indeholder både smerteintensitet og smerternes indvirkning på patientens liv⁴⁶. Skemaet findes i en dansk version, og kan tilgås ved betaling⁴⁷.

Det kan generelt registreres om patienten har følt en forbedring, forværring eller uændret tilstand efter behandling med cannabismedicin. Dertil registreres ligeledes ændringer i konventionel smertebehandling.

Spasmer

Der findes en række værktøjer til monitorering af spasticitet.⁴⁸ De hyppigst og mest anvendelige inkluderer:

- Modified Ashworth Scale er hyppigt anvendt, specielt i kliniske studier. Det er et klinisk redskab som kvantificerer spasticitet og muskeltonus mod passivt træk på en skala fra 0-4.⁴⁹ Det er gratis at anvende.
- Tardieu/Modified Tardieu Scale undersøger kvaliteten af muskelreaktion vurderet på en skala fra 0-5 for tre forskellige bevægelser.⁵⁰ Det er gratis at anvende.
- Penn Spasm Frequency Scale er baseret på selvrapporterede oplysninger hvor patienten angiver hvor hyppigt spasmer forekommer og sværhedsgraden af disse.⁵¹ Det er gratis at anvende.
- Registrering (ledvinkel) af passiv og aktiv bevægelighed af de afficerede led.

Det kan generelt registreres om patienten har følt en forbedring, forværring eller uændret tilstand efter behandling med cannabismedicin. Dertil registreres ændringer i konventionel muskelafslappende behandling.

Kvalme

Numeric rating scale (NRS) for kvalme er en skala fra 0-10 (0=ingen kvalme, 10=værste tænkelige kvalme), hvor patienten angiver deres nuværende kvalme.

Det kan generelt registreres om patienten har følt en forbedring, forværring eller uændret tilstand efter behandling med cannabismedicin. Dertil registreres ændringer i konventionel kvalmestillende behandling.

Livskvalitet

Der findes mange værktøjer til at monitorere livskvalitet.⁵²

- 36-Item Short Form Health Survey version 2 (SF-36) består af 36 spørgsmål og kan bruges på tværs af kroniske patientgrupper.^{53,54,55} Skemaet berører bl.a. fysisk aktivitet, socialt liv, mental helbred, smerter, vitalitet og generel helbredstilstand. Der findes også en kortere version (SF-12). Begge skemaer kan findes på dansk ved licens.⁵⁶

- World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF) består af 26 spørgsmål.⁵⁷ Spørgsmålene berører bl.a. helbred, smerte, social, fysisk, søvn, mental og selvværd de seneste to uger. Skemaet findes i en dansk gratis version.⁵⁸
- The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) består af 30 spørgsmål, og benyttes til patienter med cancer.⁵⁹ Der kan anmodes om skema via EORTC.⁶⁰ Det er gratis, så længe det ikke benyttes til kommerciel brug.

I disse skemaer kan patientens funktionsniveau vurderes, som ligeledes anses vigtig at monitorere løbende ved behandling med cannabis medicin.

Det kan generelt registreres om patienten har følt en forbedring, forværring eller uændret tilstand efter behandling med cannabismedicin.

Søvnkvalitet

Hvis patienten har søvnproblemer, kan Pittsburghs Sleep Quality Index (PSQI) benyttes til monitorere på problemets omfang. Skemaet består af 19 spørgsmål, som afdækker søvnproblemer den seneste måned⁶¹. University of Pittsburgh kan anmodes om dansk version af skemaet.⁶²

Er søvnproblemer et mindre problem for patienten, kan søvnproblemer afdækkes af spørgsmål i ét af de ovenstående livskvalitet spørgeskema, hvis dette findes relevant. Det kan generelt registreres om patienten har følt en forbedring, forværring eller uændret tilstand efter behandling med cannabismedicin.

Palliation

Der findes en kortere version af EORTC QLQ-C30 med 15 spørgsmål om livskvalitet til patienter med cancer i palliativt forløb, kaldet European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of life Questionnaire Palliative (EORTC QLQ-C15-PAL).⁶³ Skemaet kan tilgås via Sundhed.dk.⁶⁴

Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) benyttes til at monitorere en række symptomer hos patienter i palliativt forløb.⁶⁵ Skemaet kan tilgås via Sundhed.dk.⁶⁶

Bivirkninger, kontraindikationer og forsigtighedsregler

Ordinerende læger skal være opmærksomme på de kortsigtede bivirkninger af cannabismedicin, der ofte optræder af midlertidig varighed i forbindelse med behandlingsopstart. Det er hovedsageligt cannabismedicin med højt THC-indhold, der kan fremkalde bivirkninger som f.eks. døsighed, mundtørhed, desorientering, eufori og konfusion. Bivirkningerne er mere fremherskende ved cannabisprodukter med højt THC-indhold, der anvendes til rusoplevelse, og er generelt et mindre problem ved cannabismedicin med lavere THC-indhold, især når det modvirkes af CBD. Patienterne, og især dem der får produkter med højere THC-indhold, skal informeres om ikke at køre bil eller betjene tunge maskiner efter gældende anbefalinger og love (se kapitel 'Lovgivning').

En alvorlig bivirkning som psykose optræder ikke sjældent ved rekreativt forbrug af cannabis med højt THC-indhold, men observeres til gengæld uhyre sjældent blandt patienter, som behandles med lægeordineret cannabismedicin. Ikke desto mindre, ud fra et forsigtighedsprincip, så udgør tidligere forekomst af skizofreni eller psykose hos en patient eller dennes førstegradsslægtninge en vigtig kontraindikation - for THC-holdige produkter. Dette er især tilfældet hos yngre mænd under 25 år. I forhold til alder er det ligeledes anbefalet ikke at behandle børn og unge under 18 år med cannabismedicin som indeholder THC, da man ikke kan udelukke risiko for udvikling af blivende kognitive senmanifestationer.

Cannabismedicin (som regel produkter med højt THC-indhold) kan forårsage høj puls, og en relativ kontraindikation kunne være en hjertelidelse, der forværres ved høj puls. Der er begrænset evidens for, at cannabismedicin kan fremkalde et myokardieinfarkt eller apopleksi hos personer med høj risiko. Denne evidens er svag og omdiskuteret, men det vil være klogt at udvise forsigtighed over for personer med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Ustabil hjertesygdom som f.eks. ustabil angina er generelt en kontraindikation, især ved THC-produkter, indtil patienten er hæmodynamisk stabil.

Cannabisafhængighedssyndrom opstået efter brug af korrekt ordineret og overvåget cannabismedicin er meget sjældent forekommende ud fra de foreliggende kliniske erfaringer (ekspertudtalelse), men der mangler store datasæt i den publicerede litteratur for denne undergruppe. Nylig forskning understøtter i øvrigt brugen af CBD som behandling ved rekreativt cannabisafhængighedssyndrom.⁶⁷

Cannabinoid hyperemesis syndrom er en sjælden komplikation, der er kendetegnet ved svær opkastning, der kan blive kronisk og cyklisk, og som kan kræve indlæggelse med rehydrering og afkøling. Tilstanden ses udelukkende ved rekreativt brug af cannabis.

Andre kontraindikationer kan være:

- Tidligere allergi over for cannabis eller bæreeolier.
- Kræftpatienter, som får immunterapi, og som kan have nedsat effekt på grund af de immunmodulerende virkninger af cannabis (foreløbig evidens, skal vejes op mod patientens livskvalitet og generelle prognose i det enkelte tilfælde).

Som al anden medicin bør cannabismedicin ikke bruges under graviditet eller amning, medmindre det er absolut nødvendigt.

Der er ikke rapporteret nogen dødsfald som følge af overdosis af cannabis. Overdosis af THC kan bl.a. forårsage ekstrem angst, øget puls og paranoia samt, i sjældne tilfælde, psykose. En overdosis af THC hos en hjertepatient med ustabil angina kan udløse en kardiovaskulær hændelse, som kan være dødelig. Behandlingen består i at vente på, at virkningerne fortager sig, selvom indlæggelse undertiden er nødvendig ved akut angst, panikanfald eller psykose.

Tabel 1. Hyppigste og mest alvorlige bivirkninger, samt kontraindikationer og forsigtighedsregler.

	THC	CBD
Bivirkninger	- Mundtørhed - Træthed - Svimmelhed - Konfusion - Blodtryksfald - Eufori - Angst – (a) - Psykiske symptomer - (a) - Afhængighed - (a)	- Træthed - Nedsat appetit - Diaré/opkast - (b) - Leverpåvirkning - (b)
Kontraindikationer	- Graviditet, amning - Kendt allergi overfor cannabis indholdsstoffer - Svært nedsat nyrefunktion - Skizofreni eller anden psykotisk tilstand	- Graviditet, amning - Kendt allergi overfor cannabis indholdsstoffer - Forhøjede levertransaminaser: ASAT/ALAT > 3 gange og bilirubin > 2 gange den øvre normalgrænse
Forsigtighedsregler	- Svær hjertekarsygdom, inklusiv hjerterytmeforstyrrelser - Ortostatisk hypotension med risiko for fald - Tidligere og/eller aktuelt alkohol- eller stofmisbrug - Samtidig behandling med opioider og benzodiazepiner - Immunterapi	- Svært nedsat nyrefunktion - Immunterapi

(a) Forekommer primært ved rekreativt brug af høj-THC produkter

(b) Forekommer primært ved høje doser CBD, 5-10 mg/kg.

Farmakokinetik, biotilgængelighed og interaktioner

I det følgende belyses den overordnede farmakologi, farmakokinetik og biotilgængelighed af THC og CBD da disse er bedst belyst som følge af den tilgrundliggende forskning for lægemidlerne Sativex, Marinol og Epidyolox.

THC er karakteriseret som en partiel cannabinoid receptor agonist (CB1 og CB2) og har foruden psykoaktive virkning sympatikomimetisk virkning på andre organer, heriblandt hjerte og kredsløb. CBD har lav affinitet for CB1 og CB2, hvorfor der er forskel i dets effekter og bivirkninger i forhold til THC, men har affinitet for en række andre non-cannabinoid receptorer, fx G-protein koblet receptor 55 (GPR55).

Ved inhalation af cannabismedicin opnås højere koncentrationer i blodet, hurtigere indsættende virkning, men også kortere virkningsvarighed end ved oralt indtag. THC er fedtopløseligt, og ved oralt indtag af THC absorberes THC næsten fuldstændigt. Både THC og CBD undergår first-pass metabolisme i leveren, således at kun en mindre del af den administrerede orale dosis når det systemiske kredsløb (10-20% for dronabinol). THC nedbrydes primært til den aktive metabolit OH-THC, og den ikke-aktive metabolit THC-COOH. THC-COOH ophobes i fedtvæv og frigives løbende, hvorfor metabolitten har en længere halveringstid end THC og derfor kan spores i kroppen op til månederne efter indtag. THC elimineres bifasisk fra plasma med en initial halveringstid på 4-5 timer og en terminal halveringstid på 24-36 timer, og udskilles både i urin og fæces THC-COOH måles primært i urinprøver, hvor THC måles i spytprøver foretaget af politiet. Det er vigtigt at skelne mellem THC og THC-COOH når der tales om hvor længe 'cannabis' kan spores i kroppen. CBD nedbrydes primært til OH-CBD som der aktuelt er begrænset viden om. CBD synes at elimineres lidt langsommere end THC.

Lægemiddelinteraktioner

Lægemiddelinteraktioner skal overvejes, især ordination af clobazam ved epilepsi, idet cannabis kan øge de cirkulerende niveauer. Andre lægemiddelinteraktioner skal overvejes af den ordinerende læge.

Både THC og CBD metaboliseres af leverens CYP450 enzymesystem, hvor de 2 vigtigste isoenzymer er CYP3A4 og CYP2C19. Samtidig behandling med CYP3A4-hæmmeren ketoconazol øger koncentrationen af både THC og CBD. Dosisjustering kan derfor være nødvendig ved samtidig behandling med CYP3A4 hæmmere (f.eks. itraconazol, ritonavir, clarithromycin). CYP3A4-induceren rifampicin sænker koncentrationen af både THC og CBD. Samtidig behandling med CYP3A4 inducere bør undgås (f.eks. rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, prikbladet perikon). Der er en teoretisk risiko for flere bivirkninger, når THC gives samtidigt med CYP2C19 hæmmere (f.eks. amiodaron og fluconazol).

THC og CBD kan hæmme andre CYP isoenzymer (CYP1A1, 1A2, and 1B1) og kan derfor teoretisk øge biotilgængeligheden af lægemidler, som metaboliseres af disse enzymer. THC er stærkt bundet til plasmaproteiner, og der er derfor en potentiel risiko for interaktion med andre stærkt proteinbundne lægemidler (eks. Warfarin, ciclosporin-A, amphotericin-B). Der bør udvises forsigtighed ved samtidig behandling med hypnotika, sedativa eller andre lægemidler med sløvende virkning (især opioider).

Derudover kan cannabismedicin interagere med alkohol og påvirke koordinations-, koncentrations- og reaktionsevnen.⁶⁸

Tabel 2. Oversigt over interaktioner for THC og CBD⁶⁹

Enzym	Interaktion og effekt	Lægemiddel
CYP 3A4	- Inducering: kan mindske konc. af THC og CBD - Inhibering: kan øge konc. af THC og CBD - Substrater: CBD er en potent inhibitor af CYP3A4 og kan øge konc. af angivne lægemidler. Forsigtighed ved lægemidler med snævert terapeutisk vindue (f.eks. tacrolimus).	Carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampin Azoler, clarithromycin, diltiazem, erythromycin, HIV protease inhibitorer, macrolider, mifepriston, verapamil Alprazolam, atorvastatin, carbamazepin, clobazam, cyclosporin, diltiazem, HIV protease inhibitors, buprenorphine, tacrolimus, cyclosporine, phenytoin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, verapamil, zopiclone
CYP 2C9	- Inducering: kan mindske konc. af THC og CBD - Inhibering: kan øge konc. af THC og CBD - Substrater: THC og/eller CBD kan øge konc. af angivne lægemidler. Bør monitoreres for toksicitet.	Amiodarone, fluconazole, fluoxetine, metronidazole, valproic acid, sulfamethoxazole Carbamazepine, rifampin Warfarin, rosuvastatin, phenytoin
CYP 2C19	- Inducering: kan mindske konc. af THC og CBD - Inhibering: kan øge konc. af THC og CBD - Substrater: CBD kan øge konc. af lægemidler som metaboliseres af 2C19 og kan hæmme aktivering.	Carbamazepin, rifampin Cimetidin, omeprazol, esomeprazol, ticlopidin, fluconazol, fluoxetine, isoniazid Norclabazam (metabolit af clobazam) Clopidogrel
p-glyco-protein	- Substrater: CBD kan potentiel inhibere p-glucoprotein (lægemiddeltransportør). Bør monitoreres for toksicitet. THC har ingen effekt på p-glucoprotein	Dabigatran, digoxin, loperamide

Ovenstående tabel er primært udarbejdet med henblik på at give en oversigt over potentielle lægemiddelinteraktioner. Der er ikke udført egentlige lægemiddel-interaktion studier på cannabismedicin. De ovenstående lægemidler skal derfor ikke ses som egentlige kontraindikationer men snarere som forsigtighedsregler.

Administration

Disse retningslinjer kan ikke give definitive råd om dosering for bestemte produkter, men nogle generelle holdepunkter kan være nyttige.

Olie kontra blomst og andre leveringsmetoder

Mange cannabislæger vil anbefale, at man starter med at bruge en olie. Olien skal helst holdes under tungen i 1-2 minutter for at fremme optagelse i mundhulen. Hvis olien synkes eller tages som en kapsel, vil den gennemgå first-pass metabolisme i leveren og blive metaboliseret til 2-hydroxy-nedbrydningsprodukter. Disse kan stadig have medicinske egenskaber, men virkningerne og den optagne dosis er mindre sikre. En olie vil have en længerevarende virkning (ca. 6 timer i gennemsnit og dosering 3-4 gange om dagen er således det bedste) end blomst til dampning. Den længere virkning kan give en nyttig baggrundseffekt ved tilstande som smerter, angst eller epilepsi.

Nogle, især erfarne brugere, vil sig, at dampning af tørret blomst (rygning er ikke lovligt i Danmark) kan have en nyttig kortvarig virkning ved problemer som gennembrudssmerter, panikanfald eller migræne. Nogle foretrækker også effekten af dampning flere gange om dagen i stedet for den længerevarende virkning af en olie. I Storbritannien tegner blomstformen sig aktuelt for 2/3 af klinikordinationer og olieformen for 1/3, selvom mange får ordineret begge produkttyper for at opnå den nødvendige balance.

Der findes også andre former som f.eks. plastre, vaginalstikpiller og stikpiller, selvom de aktuelt tilgængelige produkter i Danmark hovedsageligt er begrænset til olie, kapsler og tørret blomst. For produkter med tørret blomst godkendt i Forsøgsordningen (Bediol, Bedica, Bedrocan) angiver Lægemiddelstyrelsen at disse kan administreres som 'urtete', hvilket KCF ikke anbefaler grundet den store doseringsusikkerhed der opnås ved brygning af cannabis. Anvendes tørret blomst-produkter skal disse indtages via fordamper/vaporiser (se kapitel 'Doseringsforslag').

Tabel 3. Hyppigste administrationsformer.⁷⁰

	Oralt	Sublingualt	Inhalation
Virkning (minutter)	60-180	15-45	5-10
Varighed (timer)	6-8	6-8	2-4
Fordele	Praktisk, god til kroniske sygdomme/symptomer	Relativ hurtig virkning, mulighed for små dosisjusteringer	Hurtig virkning, god til akutte eller episodiske symptomer (kvalme/smerter)
Ulemper	Kan være vanskelig at titrere grundet lang tid til virkning	Kræver intakt finmotorik	Kræver intakt finmotorik, fordamperer kan være dyre, upraktisk at transportere

Oral og sublingual administration

Start behandling med et CBD dominant produkt (lavt THC og højt CBD indhold)

Der er kun få medicinske lidelser, der med sikkerhed kræver et produkt med højt THC-indhold for alle patienter med den pågældende indikation. Det er således bedst at starte med et produkt med CBD dominant produkt for at reducere forekomsten af mulige bivirkninger. Dosis skal øges langsomt. Hvis den ønskede virkning ikke opnås, er næste skridt at skifte til et produkt med et mere afbalanceret THC/CBD-indhold (et produkt hvor THC- og CBD-styrken er lige høje). De fleste producenter fremstiller en række produkter med en blanding af THC og CBD i varierende men hovedsageligt afbalancerede forhold. Det er kun, hvis disse produkter ikke hjælper tilstrækkeligt, at man kan ordinere et produkt med højt THC-indhold / lavt CBD-indhold. På denne måde burde bivirkningerne være minimeret. Der vil ved enhver lidelse være personer, der har brug for et produkt med et højt THC-indhold / lavt CBD-indhold (smerter er som regel et symptom, der kræver et højere THC-indhold), men i de fleste tilfælde vil et produkt med højt CBD-indhold / lavt THC-indhold eller er afbalanceret produkt være tilstrækkeligt.

Hvis der til cannabis-naive patienter skal anvendes et produkt med højere THC-indhold efter svigt af et produkt med lavt THC-indhold / højt CBD-indhold, anbefaler mange klinikere at starte på THC om aftenen for at minimere de psykomimetiske bivirkninger, især under de første 4-6 ugers behandling. Cannabinoider er lipofile, og de er derfor tilbøjelige til at lagres i fedtvæv. Indtagelse af en olie med fedtholdig mad kan også fremme optagelsen.

'Start low, go slow'

Et grundlæggende princip er at starte på en lav dosis (1,25 mg THC eller 5 mg CBD) og øge den gradvist, f.eks. ugentligt. Som en grov rettesnor anbefales det at gå op til ca. 40 mg CBD dagligt og herefter vurdere om der skal tilføjes THC. For nogle kan CBD dosis være højere (100-200 mg pr. dag), men grundet produkternes aktuelt begrænsede tilskud er det ved behandling af CBD i de fleste tilfælde også nødvendigt at inddrage en cost-benefit vurdering af behandlingen.[ref – konsensusrapporten]. Ved behandling af refraktær epilepsi anvendes væsentlig højere doser. De studier som ligger til grund for godkendelsen af Epidyolex (lægemiddel med CBD) anvendte op til 10-20 mg/kg, men her anbefales at anvende den angivne dosering for lægemidlet på www.promedicin.dk.

For THC anvendes lavere dosis. Hos cannabis-naive patienter skal THC-startdosis være 1-2 mg THC om aftenen. Dosis skal øges med ca. 1,25 til 2,5 mg ugentligt, indtil den ønskede virkning er opnået, selvom der undertiden er behov for en meget langsommere stigning (se 'Forsinket effekt' nedenfor). Den gennemsnitlige virksomme THC-dosis er varierende men ved ses oftest ved 10-15 mg dagligt. Den anbefalede maksdosis for THC er 25 mg dagligt, fordelt på 1-3 doseringer.

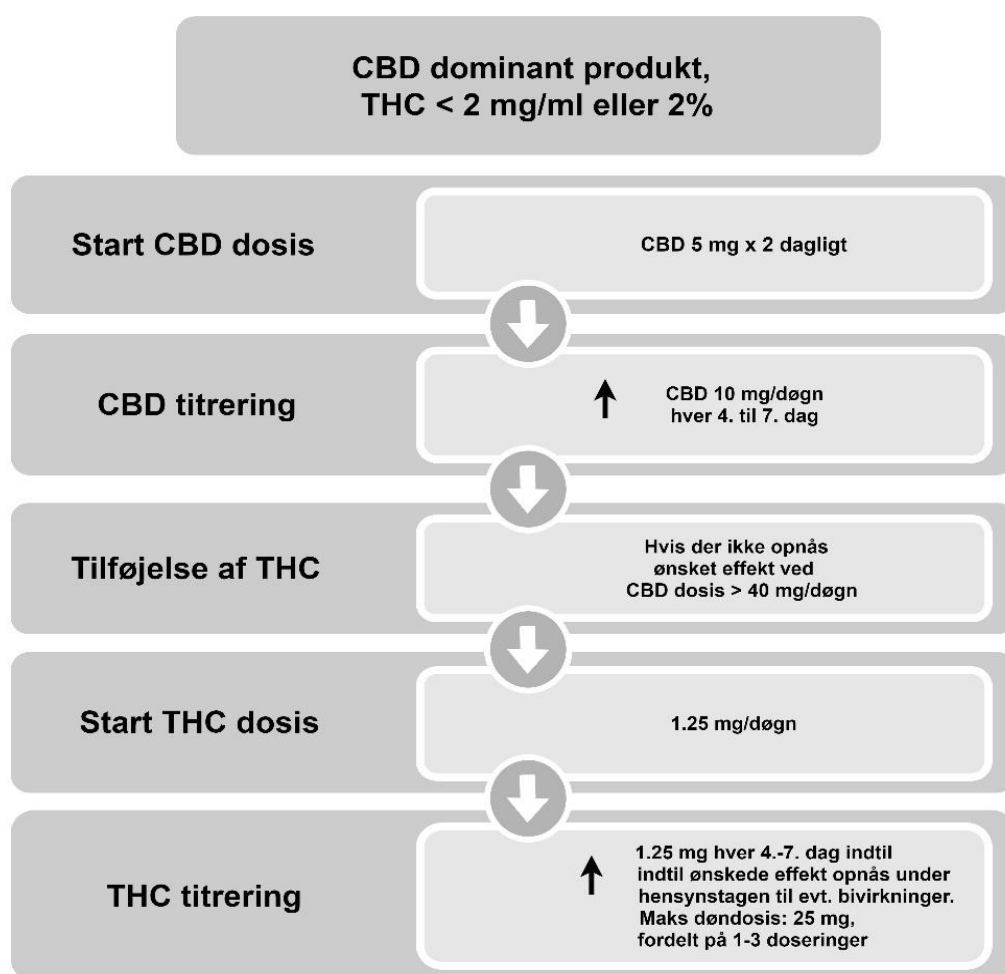
Bifasisk respons

Undertiden virker cannabinoider bifasisk. En virkning ved en bestemt dosis forstærkes ikke nødvendigvis af en dosisøgning, og det omvendte kan også være tilfældet. En højere dosis kan forværre personens respons, hvorimod en lavere dosis kan forbedre denne.

Doseringsforslag

CBD dominante olie/kapsler

For at opnå bedre symptomkontrol, funktionsevne og livskvalitet med lille risiko for bivirkninger anbefales at opstarte behandling med et CBD dominant produkt, bl.a. et rent magistrelt fremstillet CBD produkt eller et CBD produkt med lav THC koncentration (< 2 mg/ml). Dette doseringsforslag er primært rettet mod patienter med kroniske smerter som er cannabisnaive eller tidligere har haft effekt af CBD produkter. Opnås der ikke effekt af CBD tilføjes THC.

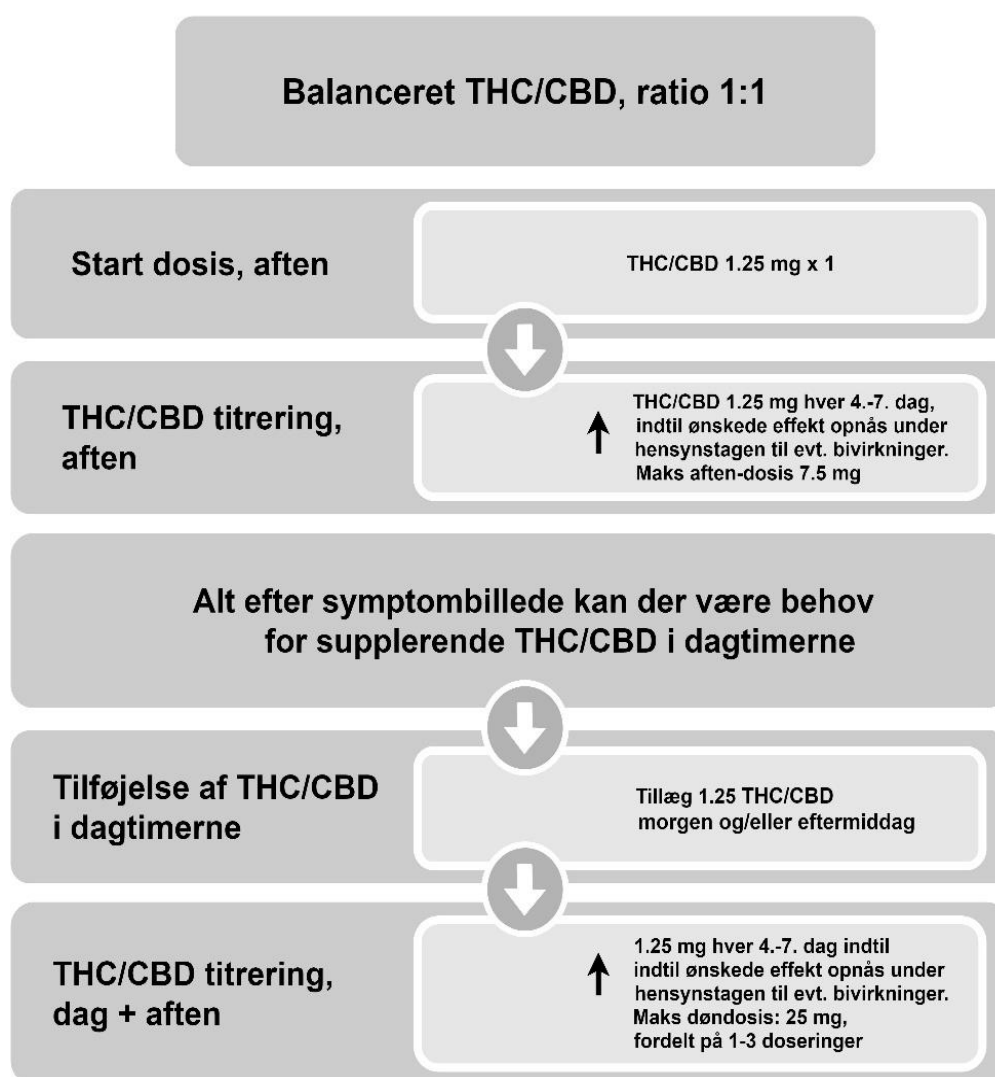


Figur 5. Doseringforslag for CBD dominante produkter

Balanceret THC/CBD olie/kapsler

Ved enkelte lidelser kan et produkt med balanceret THC/CBD i forholdet 1:1 være at fortrække. Dette kan bl.a. inkludere svære neuropatiske smerter eller spasticitet ved multipel sclerose. Det anbefales at påbegynde med en aften dosis for at undgå eventuelle bivirkninger i dagtimerne. Denne dosis øges gradvist til ønsket effekt. Herefter kan denne dosis anvendes i dagtimerne hvis det findes nødvendigt.

Ved behandling af balanceret THC/CBD produkter doseres efter THC styrken i produktet uanset hvilken THC/CBD ratio produktet har, hvorfor der ved behandling af f.eks. et produkt med 1:2.5 THC/CBD ratio anvendes samme THC doser som i det nedenstående doseringsforslag.



Figur 6. Doseringsforslag for produkter med balanceret THC/CBD

Forskning indenfor cannabismedicin i Danmark

På nuværende tidspunkt er der igangsat næsten 30 forskellige forskningsprojekter, som foregår på flere af landets hospitaler og universiteter inden for bl.a. neurologi, reumatologi, onkologi, palliation, og almen praksis.

Forskningsprojekterne har forskellige designs der bl.a. inkluderer RCT-studier, observationelle studier, spørgeskemaundersøgelser, interviews og prækliniske studier (se 'Appendiks 2 – Oversigt over forskningsprojekter i Danmark'). Alle nuværende RCT-studier i Danmark afprøver magistrelt fremstillede cannabisprodukter som intervention. Samtlige af de nedenstående danske studier bidrager med værdifuld viden samt erfaring, og giver anledning til udtænkning af nye RCT-studier til afsøgning af evidens for brug af cannabismedicin som symptomlindrende behandling.

Appendiks 1 - Oversigt over tilgængelige produkter

	THC, koncentration	CBD, koncentration	Administrations- form	Pakning
Godkendte lægemidler				
Sativex	27 mg/ml	25 mg/ml	Oral spray	3 x 10 ml
Epidyolex	-	100 mg/ml	Oral opløsning	100 ml
Lægemidler som kræver udleveringstilladelse				
Marinol	2.5 mg/stk	-	Kapsler	25/60 stk.
Syndros	5 mg/ml		Oral opløsning	30 ml
Cesamet	1 mg/stk.	-	Kapsler	20 stk.
Produkter optaget i Forsøgsordningen				
Bedrocan	220 mg/g	< 10 mg/g	Tørret topskud	5 g
Bedica	140 mg/g	< 10 mg/g	Tørret topskud	5 g
Bediol	63 mg/g	80 mg/g	Tørret topskud	5 g
Sedemen	5 mg/stk.	< 0.2 mg	Bløde kapsler	100 stk.
Magistrelt fremstillet (mest anvendte)				
Cannabidiol	-	50 mg/ml	Orale dråber	10/30 ml
Cannabidiol	-	100 mg/ml	Orale dråber	30 ml
Cannabidiol	-	300 mg/ml	Orale dråber	30 ml
Dronabinol	25 mg/ml	-	Orale dråber	10/30ml
Dronabinol	2.5 mg/stk.	-	Kapsler	60 stk.
Dronabinol/cannabidiol	2.5 mg/stk.	5 mg/stk.	Kapsler	50 stk.
Dronabinol/cannabidiol, ekstrakt	10 mg/ml	25 mg/ml	Orale dråber	30 ml

Appendiks 2 – Oversigt over forskningsprojekter i Danmark

Randomiserede kontrollerede studier (RCT)						
Deltagere/Patientgruppe	Primære mål	Intervention	Studie-design	Speciale	Kontaktperson	Publikation
Multipel sclerose Rygmarvsskade	Effekt på smerte Effekt på spasticitet Bivirkninger	THC CBD THC+CBD Placebo	RCT	Neurologi	Julie Schjødtz Hansen julihans@rn.dk Neurologisk afd. Århus Universitetshospital	EudraCT nr 2018-002315-98
Kroniske smerter	Effekt på smerte Bivirkninger	THC CBD THC+CBD Placebo	RCT	Neurologi	Kanita Zubcevic kanita.zubcevic@rsyd.dk Neurologisk afd. Odense Universitetshospital	EudraCT nr 2017-005198-38
Håndartrose Psoriasisgigt	Effekt på smerte Bivirkninger	CBD Placebo	RCT	Reumatologi	Jonathan Vela j.vela@rn.dk Reumatologisk afd. Aalborg Universitetshospital	⁷¹ EudraCT nr 2017-003574-13
Leddegigt Rygøjlegigt	Effekt på smerte Bivirkninger	CBD Placebo (Senere THC)	RCT	Reumatologi	Oliver Hendricks ohendricks@gigtforeningen.dk Dansk Gighthospital	EudraCT nr 2017-004226-15
Fibromyalgi	Effekt på smerte Bivirkninger	CBD Placebo	RCT	Reumatologi	Marianne Uggen Rasmussen Marianne.Uggen.Rasmussen@regionh.dk Parker Institut Frederiksberg Hospital	⁷² EudraCT nr 2019-002394-59
Psykose og cannabismisbrug	Effekt på psykose Effekt på misbrug Bivirkninger	CBD Placebo	RCT	Psykiatri	Lone Baandrup Lone.Baandrup@regionh.dk Psykiatrisk Center Glostrup Region Hovedstadens Psykiatri	
Prostatacancer	Effekt på smerte Bivirkninger	THC+CBD Placebo	RCT	Palliation	Peter Leutscher p.leutscher@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	

Observationelle studier						
Deltagere/Patientgruppe	Primære mål	Intervention	Studie-design	Speciale	Kontaktperson	Publikation
Multipel sclerose	Effekt på smerte Bivirkninger	THC CBD THC+CBD	Prospektiv	Neurologi	Stefan Gustavsen stefan.gustavsen@regionh.dk Dansk Multipel Sclerose Center Rigshospitalet	73
Multipel sclerose	Inflammatoriske markører ECS	-		Neurologi	Stefan Gustavsen stefan.gustavsen@regionh.dk Dansk Multipel Sclerose Center Rigshospitalet	
Epilepsi (børn og unge)	Effekt på anfald Bivirkninger	CBD	Open label	Neurologi	Monica Zilmer mozi@filadelfia.dk Neuropædiatrisk afd. Filadelfia	
Palliativ	Effekt på kognition	THC	Open label (pilotstudie)	Palliation	Peter Leutscher p.leutscher@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	
Cancer	Forebyggelse af kemoinduceret neuropati	CBD	Open label	Onkologi	Sebastian Werngreen Nielsen sewn@regionsjaelland.dk Klinisk Onkologisk Afdeling Sjællands Universitetshospital	74
Nyreinsufficiens Dialysepatienter	Farmakokinetik Bivirkninger	THC+CBD (Sativex)	Farma- kologisk open label	Urologi	Marie Bach Nielsen mbn@biomed.au.dk Klinisk Farmakologisk Afdeling Århus Universitetshospital	EudraCT nr 2019-002786-35
Geriatrisk	Effekt på appetit	THC+CBD (Sativex)		Geriatri	Rikke Lundsgaard Nielsen rikke.lundsgaard.nielsen@regionh.dk Klinisk Forskningscenter Amager og Hvidovre hospital	
Raske (hjerneafbildings- undersøgelse)	Effekt på krop og hjerne			Neurologi	Micah Galen Allen micah@aiaa.au.dk Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN) Aarhus Universitet	
Kroniske smerter	Effekt på smerte		Case- kontrol		Smertecenter Syd Odense Universitetshospital	
Generelt	Effekt	Cannabis-baseret medicin,	Register		Carsten Hjorthøj carsten.hjorthoej@regionh.dk Psykiatrisk Center København	

Kroniske smerter	Effekt på smerte Bivirkninger	Medicinsk cannabis Cannabis-baseret medicin, Medicinsk cannabis	Retrospekt iv register	Neurologi Onkologi Reumatologi	Karoline Lichon Hesthaven k.hesthaven@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	
Prækliniske studier						
Deltagere/Patientgruppe	Primære mål	Intervention	Studie- design	Speciale	Kontaktperson	Publikation
Depression	Effekt på depression	CBD	Præklinisk	Psykiatri	Gregers Wegener wegener@clin.au.dk Institut for Klinisk Medicin Århus Universitet og Universitetshospital	75
Antibiotika-resistens	Effekt på bakterier	CBD	Præklinisk		Claes S. Wassmann claessw@bmb.sdu.dk Institut for Klinisk Forskning Syddansk Universitet	76
Tremor	Effekt på tremor	Cannabinoid	Præklinisk	Neurologi	Eva Maria Meier Carlsen ecarlsen@sund.ku.dk Department of Neuroscienc Københavns Universitet	77
Spørgeskemaundersøgelser						
Deltagere/Patientgruppe	Primære mål	Intervention	Studie- design	Speciale	Kontaktperson	Publikation
Danske borgere	Brug af cannabis Holdninger Erfaringer	-	Spørge- skema		Sinikka Kvamme slk.crf@psy.au.dk Center for Rusmiddelforskning Aarhus Universitet	78
Almen praksis (patienter)	Brug af cannabis Holdninger Erfaringer	-	Spørge- skema	Almen	Helle Riisgaard hriisgaard@health.sdu.dk Forskningsenheden for Almen Praksis, Odense	
Palliativ cancer (patienter)	Brug af cannabis Holdninger Erfaringer	-	Spørge- skema	Palliation	Dorthe Brønnum dsb@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	
Multiple sclerose (patienter)	Brug af illegal cannabis	-	Spørge- skema	Neurologi	Stefan Gustavsen stefan.gustavsen@regionh.dk Dansk Multipel Sclerose Center	79

Cancer (patienter)	Brug af cannabis Holdninger Erfaringer	-	Spørge- skema	Onkologi	Rigshospitalet Sebastian Werngreen Nielsen sewn@regionsjaelland.dk Klinisk Onkologisk Afdeling Sjællands Universitetshospital	
Interviews						
Deltagere/Patientgruppe	Primære mål	Intervention	Studie- design	Speciale	Kontaktperson	Publikation
Palliativ cancer (patienter)	Brug af cannabis Holdninger Erfaringer	-	Interview	Palliation	Dorte Buchwald dobu@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	80
Palliativ cancer (sundhedsfaglige)	Holdninger Erfaringer	-	Interview	Palliation	Dorte Buchwald dobu@rn.dk Center for Klinisk Forskning Regionshospital Nordjylland	

Referencer

- 1 Häuser W, Finn DP, Kalso E, *et al.* European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2018; **22(9)**: 1547–64.
- 2 Lægemeddelstyrelsen - <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/borgere/spoergsmaal-og-svar-om-medicinsk-cannabis/>. .
- 3 Sundheds- og ældreministeriet. Vejledning Om Lægers Behandling Af Patienter Med Medicinsk Cannabis Omfattet Af Forsøgsordningen. 2017, 1–21 (2017). <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2018/9000>. .
- 4 NICE guideline - Prescription, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/Recommendations#prescribing>. .
- 5 DSAM - Høringssvar, https://www.dsam.dk/files/305/h35_47_2017_hoeringssvar_til_forsoegsordning_med_medicinsk_cannabis.pdf. .
- 6 Lægemeddelstyrelsen - Produkter der indeholder cannabis, <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/laegemidler-eller-ej/saerlige-klasseificeringer/produkter-der-indeholder-cannabis/>. .
- 7 Styrelsen for Patientsikkerhed - Tillæg til Vejledning om helbredskrav til kørekort, <https://stps.dk/da/helbred-og-koerekort/~media/BD6455FA6E9B4C3C8E65BACE302D15B2.ashx>. .
- 8 Styrelsen for Patientsikkerhed - Vejledning om helbredskrav til kørekort, <https://stps.dk/da/udgivelser/2017/vejledning-om-helbredskrav-til-koerekort/~media/9BE267FAC6AE4BE3ABB93FAA6E7C2347.ashx>. .
- 9 Lægemeddelstyrelsen - Bekendtgørelse om euforiserende stoffer, <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2020/950>. .
- 10 Pertwee RG. Handbook of Cannabis. 2017.
- 11 Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; **34**: 605–13.
- 12 Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018; **19**. DOI:10.3390/ijms19030833.
- 13 Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol* 2017; **80**: 169–206.
- 14 Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2020; **16**: 9–29.
- 15 Hillard CJ. Circulating Endocannabinoids: From Whence Do They Come and Where are They Going? *Neuropsychopharmacology* 2017; **43**: 155–72.
- 16 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>. .
- 17 Health Products Regulatory Authority, Cannabis for Medical Use - A Scientific Review, 2017. <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publicationsforms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>. .

- 18 Australian Government Department of Health Therapeutic Goods Administration, Medicinal cannabis - guidance documents, 2018. <https://www.tga.gov.au/medicinal-cannabis-guidance-documents>. .
- 19 www.drugpolicyreform.net. Søg på "Reports". .
- 20 Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, *et al*. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2015; **313**: 2457–73.
- 21 B.S. K, J.C.M. B, T. F, *et al*. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014.
- 22 Stockings E, Campbell G, Hall WD, *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**: 1932–54.
- 23 Fisher E, Moore RA, Fogarty A, *et al*. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 2020; **Publish Ah**. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001929.
- 24 Sundhedsstyrelsen. Smerteguide. 2019. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide.ashx?la=da&hash=050182544A4C3E838526E959642071873D066370>. .
- 25 Dranitsaris G, DeAngelis C, Pearson B, McDermott L, Pohlmann-Eden B. Opioid Prescribing in Canada following the Legalization of Cannabis: A Clinical and Economic Time-Series Analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2021; **Jan 25**: ahead of print.
- 26 Rod K. A Pilot Study of a Medical Cannabis - Opioid Reduction Program. *Am J Psychiatry Neurosci* 2019; **7**: 74–7.
- 27 Okusanya BO, Asaolu IO, Ehiri JE, Kimaru LJ, Okechukwu A, Rosales C. Medical cannabis for the reduction of opioid dosage in the treatment of non-cancer chronic pain: A systematic review. *Syst Rev* 2020; **9:167**. DOI:10.1186/s13643-020-01425-3.
- 28 Neurologisk National Behandlingsvejledning. Peroral behandling af spasticitet. <https://neuro.dk/wordpress/nbnv/peroral-behandling-af-spasticitet/>. .
- 29 Schussel V, Kenzo L, Santos A, *et al*. Cannabinoids for nausea and vomiting related to chemotherapy: Overview of systematic reviews. *Phyther. Res.* 2018. DOI:10.1002/ptr.5975.
- 30 Midler mod kvalme og opkastning - information til sundhedsfaglige - Medicin.dk. Available at: <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315624>. .
- 31 O’Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* 2017. DOI:10.1016/j.yebeh.2016.11.012.
- 32 Devinsky O, Cross JH, Laux L, *et al*. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017. DOI:10.1056/nejmoa1611618.
- 33 Smerteanamnese. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide.ashx?la=da&hash=050182544A4C3E838526E959642071873D066370>. .
- 34 National behandlingsvejledning for neuropatiske smerter-farmakologisk behandling af voksne. <http://www.dasaim.dk/wp-content/uploads/2018/01/National-behandlingsvejledning-neuropatiske-smerter-291217.pdf>. .
- 35 Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til attackvis multipel

- sklerose. https://medicinraadet.dk/media/a1ukgoqy/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-attakvis-multipel-sklerose-vers-12_adlegacy.pdf. .
- 36 Vejledende retningslinier for sygdomsmodificerende be-handling af dissemineret sklerose i Danmark. (2010). <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/neuro/hjerne-og-nervesygdomme/dansk-multipel-sklerose-center/for-fagfolk/sclerosebehandlingsre>. .
- 37 Behandling af spasticitet: Oversigt - neurologisk National BehandlingsVejledning. Available at: <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/behandling-af-spasticitet-oversigt/>. .
- 38 Axel, S. & Gade, H. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge. https://www.epilepsiforeningen.dk/wp-content/uploads/2017/01/rapport_kliniske_retningslinjer_born_2015.pdf. .
- 39 Antiepileptisk behandling - neurologisk National BehandlingsVejledning. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/antiepileptisk-behandling-3/>. .
- 40 Valg af antiepileptisk præparat - neurologisk National BehandlingsVejledning. <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/valg-af-antiepileptisk-praeparat-2/>. .
- 41 Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Palliation - 2014. https://vejledninger.dsam.dk/media/files/11/palliation_2014-med-links.pdf. .
- 42 Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; **63**: S240–52.
- 43 Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; **1**: 277–99.
- 44 Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; **30**: 191–7.
- 45 Perkins FM, Werner MU, Persson F, Holte K, Jensen TS, Kehlet H. Development and validation of a brief, descriptive Danish pain questionnaire (BDDPQ). *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 486–90.
- 46 Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide.
- 47 Brief Pain Inventory (BPI) | MD Anderson Cancer Center. .
- 48 Petek Balci B. Spasticity measurement. *Arch Neuropsychiatry* 2018; **55**: 49–53.
- 49 Clopton N, Dutton J, Featherston T, Grigsby A, Mobley J, Melvin J. Interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in children with hypertonia. In: *Pediatric Physical Therapy*. 2005. DOI:10.1097/01.pcp.0000186509.41238.1a.
- 50 Mehrholz J, Wagner K, Meßner D, *et al*. Reliability of the modified tardieu scale and the modified ashworth scale in adult patients with severe brain injury: A comparison study. *Clin Rehabil* 2005. DOI:10.1191/0269215505cr889oa.
- 51 Mills PB, Vakil AP, Phillips C, Kei L, Kwon BK. Intra-rater and inter-rater reliability of the Penn Spasm Frequency Scale in People with chronic traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2018; **56**: 569–74.
- 52 Hand C. Measuring health-related quality of life in adults with chronic conditions in primary care settings: Critical review of concepts and 3 tools. *Can Fam Physician* 2016; **62**: e375.
- 53 Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; **30**: 473–83.

- 54 Ware JE. SF-36 Health Survey update. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; **25**: 3130–9.
- 55 Bjorner JB, Thunedborg K, Kristensen TS, Modvig J, Bech P. The Danish SF-36 Health Survey: Translation and preliminary validity studies. *J Clin Epidemiol* 1998; **51**: 991–9.
- 56 Health Surveys - Quality Metric | We Measure Health. .
- 57 WHO. Programme on mental health - WHOQOL User Manual. 2012.
- 58 Danish_WHOQOL-BREF. .
- 59 Quality of life unit. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual The EORTC QLQ-C30. 2001.
- 60 Questionnaires - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life. .
- 61 Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2016; **25**: 52–73.
- 62 PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index - PROQOLID/ePROVIDE - Mapi Research Trust. .
- 63 Groenvold M, Petersen MA, Aaronson NK, *et al.* The development of the EORTC QLQ-C15-PAL: A shortened questionnaire for cancer patients in palliative care. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 55–64.
- 64 EORTC QLQ-C15-PAL (dansk version). .
- 65 Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991; **7**: 6–9.
- 66 The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) (dansk version). .
- 67 Freeman TP, Hindocha C, Baio G, *et al.* Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry* 2020. DOI:10.1016/S2215-0366(20)30290-X.
- 68 Hartman RL, Brown TL, Milavetz G, *et al.* Controlled cannabis vaporizer administration: Blood and plasma cannabinoids with and without alcohol. *Clin Chem* 2015; **61:6**: 850–69.
- 69 MacCallum CA, Lo LA and Boivin M_Cannabinoid-based medicines: Patient safety considerations. *Cannabinoids and Pain*, chapter 23,2021. .
- 70 Maccallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med* 2018; **49**: 12–9.
- 71 CBD Treatment in Hand Osteoarthritis and Psoriatic Arthritis. - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clin. Trials Gov. .
- 72 Cannabidiol for Fibromyalgia (The CANNFIB Trial) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. .
- 73 Gustavsen S, Søndergaard HB, Linnet K, *et al.* Safety and efficacy of low-dose medical cannabis oils in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2021; **48**. DOI:10.1016/j.msard.2020.102708.
- 74 Cannabidiol for Prevention of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy - Full Text View - ClinicalTrials.gov. .
- 75 Sales AJ, Fogaça M V., Sartim AG, *et al.* Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol* 2019; **56**: 1070–81.
- 76 Wassmann CS, Højrup P, Klitgaard JK. Cannabidiol is an effective helper compound in combination

- with bacitracin to kill Gram-positive bacteria. *Sci Rep* 2020; **10**: 1–12.
- 77 Carlsen EMM, Falk S, Skupio U, *et al.* Spinal astroglial cannabinoid receptors control pathological tremor. *Nat Neurosci* 2021; : 1–9.
- 78 Kvamme SL, Pedersen MM, Alagem-Iversen S, Thylstrup B. Beyond the high: Mapping patterns of use and motives for use of cannabis as medicine. *Nord Stud Alcohol Drugs* 2021; : 1–23.
- 79 Gustavsen S, Søndergaard HB, Andresen SR, *et al.* Illegal cannabis use is common among Danes with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; **33**: 5–12.
- 80 Buchwald D, Brønnum D, Melgaard D, Leutscher PDC. 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 Palliat Med* 2020; **23**: 1090–3.