



# Bør flere tilbys behandling med cannabinoider?

---

## KRONIKK

### INGRID ANNA TEIGEN

E-post: [ingrid.anna.teigen@helse-bergen.no](mailto:ingrid.anna.teigen@helse-bergen.no)

Ingrid Anna Teigen er lege i spesialisering ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### TROND TRÆTTEBERG SERKLAND

Trond Trætteberg Serkland er lege i spesialisering ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### THOMAS PAHR

Thomas Pahr er konstituert overlege ved Avdeling Østmarka, Divisjon psykisk helsevern, St. Olavs hospital.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### JON ANDSNES BERG

Jon Andsnes Berg er overlege ved Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

I dag får et lite, men økende antall norske pasienter forskrevet cannabinoider til medisinsk bruk. Til tross for stor oppmerksomhet rundt potensialet som legemidler er det begrenset vitenskapelig kunnskapsgrunnlag om cannabinoidenes positive effekter, bivirkninger, langtidsvirkninger og interaksjonspotensial.

Både nasjonalt og internasjonalt har interessen for medisinsk anvendelse av cannabisplanten og dens aktive virkestoffer – cannabinoidene – vokst de siste årene. Siden Tidsskriftet sist omtalte bruken av «cannabis som medisin» i 2015 (1), har det blitt publisert flere kliniske studier og større oversiktsartikler om cannabinoidenes nytteverdi som legemidler. Nylig ble det også lansert et cannabinoidbasert legemiddel ment til bruk hos barn i USA (2).

At cannabinoider kan ha potensial som tilleggsbehandling ved enkelte sykdommer, synes å være etablert i det nåværende kunnskapsgrunnlaget. Dette gjelder særlig for alvorlig syke pasienter som ikke responderer på, eller har utilstrekkelig effekt av, konvensjonell terapi. Imidlertid har studiene svakheter som liten effektstørrelse for de fleste av de studerte tilstandene og redusert generaliserbarhet grunnet stor diversitet i anvendt produkt og små studiepopulasjoner. For mange av sykdommene er det kun målt subjektivt opplevd

bedring, hvilket gjør resultatene mindre pålitelige. Det foreligger videre et stort behov for interaksjonsstudier og studier med lang oppfølgingstid for å bedre kartlegge sikkerhet. Det er viktig at forskrivende leger er bevisste på disse begrensningene, slik at de kan gi aktuelle pasienter et realistisk bilde av forventet behandlingsutfall.

## Cannabis som medisin

Cannabisplanten (*Cannabis sativa* var. *indica*) er beskrevet i tekster datert tilbake til 2700 f.Kr., og har historisk blitt brukt som både smertestillende, søvnfremmende og angst- og depresjonslindrende middel. I dag vet vi at planten inneholder mer enn 80 ulike cannabinoider, hvorav det psykoaktive delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og det ikke-psykoaktive cannabidiol (CBD) er de best kjente (3). Med oppdagelsen av endocannabinoidene og det endocannabinoid systemet i starten av 1990-årene, økte også den vitenskapelige interessen for mulig medisinsk anvendelse av cannabis. Ulike sammensetninger av cannabinoider har blitt studert som behandlingsalternativer for et bredt spekter av sykdommer.

Medisinsk anvendelse av cannabisplanten ble først tillatt i deler av USA i midten av 1990-årene, og har siden blitt lovlig i store deler av Amerika og Europa, inkludert Norge. Hvor strengt regulert bruken er, varierer imidlertid i stor grad (4).

På verdensbasis finnes det flere cannabinoidholdige legemidler. Foreløpig er kun cannabisekstraktet nabiksimoler, med spastisitet ved multippel sklerose som eneste indikasjon, markedsført i Norge. Alle leger med forskrivningsrett for reseptgruppe A kan forskrive nabiksimoler samt søke om rekvireringsrett og godkjenningsfritak for andre cannabinoidbaserte legemidler. Cannabisprodukter som ikke er godkjente som legemidler, og dermed regnes som narkotika, tillates brukt i særskilte tilfeller (5). Kun spesialister i sykehus kan søke om godkjenningsfritak for slike produkter dersom de inneholder mer enn 1 % delta-9-tetrahydrocannabinol. Myndighetene har ikke laget noen utfyllende liste over hvilke pasienter som kan være aktuelle for slik behandling. Det er den forskrivende legen som må begrunne hvorfor behandlingen er nødvendig, og hvorfor annen behandling ikke kan benyttes. Et utvalg cannabinoidholdige legemidler er gjengitt i tabell 1 (4).

### Tabell 1

Et utvalg cannabinoidholdige legemidler

Virkestoff (produkt navn)	Beskrivelse
Dronabinol (Marinol, Syndros)	Syntetisk framstilt delta-9-tetrahydrocannabinol.
Nabilon (Cesamet, Canemes)	Syntetisk cannabinoid med tilsvarende virkning som delta-9-tetrahydrocannabinol.
Nabiksimoler (Sativex)	Plantebasert. Inneholder omtrent tilsvarende mengder delta-9-tetrahydrocannabinol og cannabidiol.
Cannabidiol (Epidiolex)	Plantebasert. Rent cannabidiolprodukt, uten innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol.

Tall fra Statens legemiddelverk viser at et lite, men økende antall pasienter innvilges godkjenningsfritak for produkter med høyt innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol (rådgiver i Statens legemiddelverk, personlig meddelelse, 16.1.2019). I perioden 2016–18 fikk totalt 35 pasienter et slikt godkjenningsfritak. I all hovedsak søkte de om å få bruke tørket cannabisplante fra det nederlandske firmaet Bedrocan. Etter vår erfaring er det heller ikke helt uvanlig at nordmenn får forskrevet cannabisprodukter av leger i Nederland. Har man folkeregistrert adresse i Norge, kan man ved hjemreise ha med seg narkotiske legemidler for inntil én ukes forbruk etter angitt dosering når legemidlet er anskaffet i utlandet (6).

## Kroniske smertetilstander

Langvarig smerte rammer om lag 30 % av den voksne befolkningen i Norge, og er en viktig årsak til langtidssykefravær og uførhet (7). Flere studier har vist at cannabinoider sannsynligvis er bedre enn placebo mot kroniske, ikke-maligne smertetilstander. Effektstørrelsen er imidlertid liten. En Cochrane-oppsummering av studier på cannabinoider (alle med innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol) som smertelindring ved kronisk nevropatisk smerte, antyder at antallet som må behandles (*number needed to treat*, NNT) for at én pasient skal oppnå 50 % smertereduksjon er om lag 20 (8). I en annen oversiktsartikkel fra 2018, med et større utvalg av kroniske smertetilstander, fant man at 24 måtte behandles for å oppnå 30 % smertereduksjon hos én pasient, hvilket er betydelig høyere enn for konvensjonelle analgetika (9). Begge oppsummeringene konkluderer med at evidensen for positive effekter av cannabinoider i behandlingen av kroniske smertetilstander er beskjeden, og at den trolig blir overskygget av risikoen for bivirkninger.

## Onkologiske problemstillinger

Kreftbehandling innebærer ofte intensiv og aggressiv kjemoterapi, som kan forårsake kraftig kvalme og oppkast. I en Cochrane-oppsummering som inkluderte 23 randomiserte, kontrollerte studier fra perioden 1975–91 fant man at cannabinoider, hovedsakelig dronabinol og nabilon, var mer effektive enn placebo, og trolig like effektive som antiemetikumet proklorperazin mot kjemoterapiindusert kvalme (10). Vi er ikke kjent med at det er gjort noen større studier som sammenlikner cannabinoider med nyere antiemetika. Det er derfor fortsatt usikkert hvilken plass de vil kunne ha i moderne kjemoterapiregimer.

Det foreligger et stort behov for interaksjonsstudier og studier med lang oppfølgingstid for å bedre kartlegge sikkerhet

I en oversiktsartikkel fra 2018 som analyserte ni studier med til sammen 1 561 deltakere, fant man ingen signifikant forskjell mellom cannabinoider (alle inneholdende delta-9-tetrahydrocannabinol) og placebo når det kom til kaloriinntak, appetitt, kvalme, svimmelhet, søvnkvalitet, mental helse eller smerteopplevelse hos palliative kreftpasienter (11). Cannabinoider så heller ikke ut til å bedre deltakernes opplevelse av livskvalitet i større grad enn placebo.

## Søvnforstyrrelser

Det foreligger få studier der man har undersøkt effekten av cannabinoider på søvnforstyrrelser direkte. I studier med evaluering av søvn som delmål kan det se ut til at bruk av cannabinoider med delta-9-tetrahydrocannabinol er assosiert med bedret søvnkvalitet (12). En bekymring er imidlertid at langvarig bruk kan medføre toleranseutvikling for de søvnfremmende egenskapene (13).

## Epilepsi hos barn

Delta-9-tetrahydrocannabinols psykoaktive egenskaper begrenser til en viss grad bruken, særlig hos barn. Cannabidiol har imidlertid vist lovende resultater i behandlingen av medikamentresistent epilepsi hos barn (14). I USA ble cannabidiol nylig godkjent som tilleggsbehandling ved Lennox-Gastaut-syndrom og Dravets syndrom på bakgrunn av fire randomiserte, kontrollerte studier som viste redusert anfallshyppighet (2). Cannabidiol ble i en nylig publisert oversiktsartikkel funnet å være mer effektiv enn placebo når det kom til anfallsreduksjon og økt livskvalitet ved intraktabel epilepsi. Antallet som må behandles for 50 % anfallsreduksjon hos én pasient, var i denne studien anslått til åtte (15).

## Bivirkninger

I en oversiktsartikkel med 79 gjennomgåtte studier og totalt 6 462 deltakere, konkluderte

forfatterne med at bivirkninger forekom hyppigere i behandlingsgruppene enn placebo-gruppene, og at pasienter som mottok cannabinoider (alle med innhold av delta-9-tetrahydrocannabinol), hadde høyere risiko for frafall fra behandling (12). Cannabinoidene syntes likevel å være relativt godt tolererte, da majoriteten av de rapporterte bivirkningene kan klassifiseres som milde. Hyppigst var svimmelhet, munntørrhet, kvalme, utmattelse, søvnighet, oppstemthet og depresjon.

Det er foreløpig lite som tilsier at vi burde være på vei mot en bred anvendelse av cannabinoider i medisinen

I de fleste studiene som har undersøkt bivirkninger, har oppfølgingstiden vært kort. Skadepotensialet ved langtidsbruk er derfor i liten grad kartlagt. I en oppfølgingsstudie av 146 brukere av nabiximoler, hvor man fulgte pasientene i inntil tre år etter den opprinnelige studien (som varte i seks uker), fant man at 94,5 % opplevde bivirkninger (16). De fleste av disse var milde til moderate, men 18,5 % av pasientene rapporterte også alvorlige hendelser, inkludert ett tilfelle med vrangforestillinger og paranoia. Totalt trakk 16 % av pasientene seg fra studien på grunn av bivirkninger, og kun fire av de opprinnelige 146 pasientene fortsatte å bruke legemiddelet i tre år. Man fant ikke holdepunkter for toleranseutvikling eller abstinenssymptomer ved behandlingsavslutning. Det kan bemerkes at pasienter med tidligere psykiatrisk eller rusrelatert lidelse var ekskludert fra studien.

Det er gjort relativt få interaksjonsstudier med cannabinoider og legemidler. Fra in vitro-studier vet vi at både delta-9-tetrahydrocannabinol og cannabidiol kan påvirke viktige CYP-enzymmer involvert i legemiddelomsetning (17). Ettersom cannabinoider som regel brukes som tillegg til konvensjonell terapi, er det behov for flere studier av interaksjonspotensialet in vivo. Særlig gjelder dette for kreftmedisiner og antiepileptika, hvor endringer i serumkonsentrasjon kan få alvorlige konsekvenser.

## Begrenset kunnskapsgrunnlag

Det er foreløpig lite som tilsier at vi burde være på vei mot en bred anvendelse av cannabinoider i medisinen. Leger som forskriver cannabinoider utenfor godkjent indikasjon, påtar seg et særlig medisinsk og juridisk ansvar for behandlingen. Det er derfor viktig å være bevisst hvilke begrensninger som ligger i det nåværende kunnskapsgrunnlaget, særlig når det kommer til bivirkninger og interaksjoner med andre legemidler.

---

### LITTERATUR:

1. Bramness JG. Cannabis som medisin. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 252-3. [PubMed][CrossRef]
2. US food and drug administration. Drug trials snapshots: Epidiolex. 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm613357.htm> Lest 14.1.2019.
3. Store medisinske leksikon. Cannabis. <https://sml.snl.no/cannabis> Lest 23.5.2019.
4. European monitoring centre for drugs and drug addiction (EMCDDA). Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. 2018. [www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/medical-use-of-cannabis-and-cannabinoids-questions-and-answers-for-policymaking_en) Lest 4.1.2019.
5. Statens legemiddelverk. Prosedyre for behandling med medisinsk cannabis innenfor dagens regelverk. <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-helsepersonell/behandling-med-medisinsk-cannabis-innenfor-dagens-regelverk> Lest 23.5.2019.
6. Statens legemiddelverk. Import av legemidler til personlig bruk ved medbringning på reise. <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/import-til-personlig-bruk/import-av-legemidler-til-personlig-bruk-ved-medbringning-pa-reise> Lest 23.5.2019.

7. Folkehelseinstituttet. Folkehelse rapporten: Langvarig smerte. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/smerte/> Lest 23.5.2019.
8. Mücke M, Phillips T, Radbruch L et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012182. [PubMed]
9. 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. [PubMed][CrossRef]
10. Smith LA, Azariah F, Lavender VT et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009464. [PubMed]
11. Mücke M, Weier M, Carter C et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 220–34. [PubMed][CrossRef]
12. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456–73. [PubMed][CrossRef]
13. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, cannabinoids and sleep: A review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 23. [PubMed][CrossRef]
14. Elliott J, DeJean D, Clifford T et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* 2019; 60: 6–19. [PubMed][CrossRef]
15. Stockings E, Zagic D, Campbell G et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 741–53. [PubMed][CrossRef]
16. Serpell MG, Notcutt W, Collin C. Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 285–95. [PubMed][CrossRef]
17. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2477–82. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 23. september 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0211

Mottatt 14.3.2019, første revisjon innsendt 29.3.2019, godkjent 23.5.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no