

Bruk av cannabinoider i palliativ medisin

Sammendrag

Bakgrunn. Legemidler som inneholder cannabinoider brukes til symptomlindring hos palliative pasienter i flere land.

Metode. Vi foretok et litteratursøk etter randomiserte studier som undersøkte bruk av cannabinoider ved kreftrelaterte symptomer.

Resultater. Det er begrenset dokumentasjon av cannabinoiders symptomlindrende effekt hos palliative pasienter. I enkelte randomiserte studier ble det vist en behandlingseffekt ved nevrologiske smerter. Cannabinoider kan ha en moderat kvalmestillende effekt og kan i noen pasientgrupper stimulere appetitten.

Fortolkning. Det er sannsynlig at legemidler som inneholder cannabinoider kan ha positive, symptomlindrende effekter i noen pasientgrupper. Flere spørsmål vedrørende effekt og bivirkninger er imidlertid uavklart. Om det skal være mulig å bruke disse preparatene også i Norge ved behandling av vanskelig håndterbare symptomer hos pasienter i palliativ fase, må inntil videre besluttes på annet grunnlag enn dokumentasjon fra kontrollerte studier.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Symptomlindring hos pasienter med kreft eller andre uhelbredelige lidelser kan fortsatt være en utfordring (1, 2). Blant de hyppigste symptomene er smerter, kvalme, appetittløshet og utmattethet. Til tross for fremskritt i behandling av plagsomme symptomer, er det behov for nye medikamentelle strategier i symptomforebyggende og symptomlindrende behandling av pasienter med begrenset levetid. Medisinsk bruk av cannabis er beskrevet gjennom flere tusen år (3) (ramme 1). Siden Mechoulam analyserte hovedsubstansen i hasjisj, delta-9-tetrahydrocannabinol (tetrahydrocannabinol) (4), er kunnskaper om det cannabinoidsystemet i kroppen betydelig økt. Vi vet i dag at tetrahydrocannabinol som eksogen substans virker fordi det finnes et endogent cannabinoidsystem som er involvert i forskjellige regulatoriske systemer enten direkte eller indirekte (5–7). Mens det per dags dato finnes mer enn 16 000 publikasjoner om cannabinoider, finnes det bare få randomiserte studier, de fleste publisert i løpet av de siste ti årene. Cannabis og noen cannabinoider kan nå brukes legalt på spesielle indikasjoner i flere land, bl.a. Danmark, Tyskland, Canada og 12 forskjellige forbundsstater i USA. Vi vil gi en oversikt over den kliniske dokumentasjonen og en vurdering av de områdene i palliativ medisin der cannabinoider kan ha klinisk betydning, som smertelindring og ved problemer med kvalme, appetitt, dyspné og kløe.

Eksisterende preparater

I diskusjonen om praktisk bruk av legemidler som inneholder cannabinoider, er det viktig å skille mellom de forskjellige substansene, ulike indikasjonsområder, forskrivningsrett og eventuelt refusjonsordninger. Marinol (dronabinol) inneholder hovedsubstansen delta-9-tetrahydrocannabinol. Indikasjonen er cellegiftassosiert, terapiresistent kvalme og brukes også som appetittstimulerende middel for pasienter med aidsassosiert kakeksi i flere land (tab 1). Fra 2003 har Marinol også vært tilgjengelig som smertelindring for pasienter med multipel sklerose i Danmark. Det finnes kapsler med 2,5 mg, 5 mg og 10 mg. Sativex er en blanding av tetrahydrocannabinol og cannabidiol og appliseres som oromukosal spray. Sativex er blitt tillatt i Canada til behandling av terapiresistente nevrologiske smerter ved multipel sklerose og terapiresistente kreftsmarter. Registrering er nå søkt i flere land. Standardisert

cannabisekstrakt i form av kapsler er blitt brukt i flere studier, men er bare tillatt i Nederland. Nabilone, en syntetisk CB1-reseptoragonist, er i bruk bl.a. i Østerrike, Canada, USA og Storbritannia på samme indikasjoner som Marinol. CT3 (ajulemic acid) er en syntetisk cannabinoid som bare er blitt undersøkt i en klinisk studie. Tabell 1 gir en oversikt over preparatene.

Metode

Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk i Medline og Cochrane-databasen med hovedvekt på randomiserte studier der de finnes. Referansene i de relevante publikasjonene ble gjennomgått av begge forfattere med hensyn til kvalitet og validitet.

Smerter

Cannabis er blitt brukt i mange år for smertebehandling, og cannabisekstrakt var tillatt i USA til og med 1937. Historisk sett er cannabis blitt brukt mot de fleste former for smerter, inklusive kolikksmerter, dysmenoré, cancersmerter, migrene m.m. (3). Etter lovforbud ble det begrenset forskning på disse substansene. Noyes sammenliknet tetrahydrocannabinol med kodein og placebo hos kreftpasienter og fant at 10 mg tetrahydrocannabinol kunne sammenliknes med 60 mg kodein i smertebehandlingen (8, 9). En annen klinisk studie beskrev derimot økte smerter ved tannlegeinngrep ved bruk av cannabis (10). Først i 1990-årene var det igjen mulig å gjennomføre kliniske studier med cannabisekstrakt, tetrahydrocannabinol eller syntetiske stoffer. Oppmerksomheten har vært rettet mest mot nevrologiske og sentrale smerter (tab 2) (11–24). I tillegg har det vært gjennomført eksperimentelle smertestudier med frivillige.

Hovedbudskap

- Cannabinoidreseptorer er involvert i store deler av det sensoriske nervesystemet
- Randomiserte studier har vist moderate effekter av cannabinoider på vanskelig håndterbare smerter
- Cannabinoider kan ha en kvalmestillende effekt
- Flere spørsmål om effekt og bivirkninger av cannabinoider er uavklart

Gernot Ernst

gernot.ernst@blefjellsykehus.no
Smerte- og palliativseksjon
Akuttklinikken
Blefjell Sykehus Kongsberg
3672 Notodden

Ulf E. Kongsgaard

Anestesi- og Intensivklinikk
Radiumhospitalet
Rikshospitalet
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Mens en tidligere Cochrane-metaanalyse konkluderte med at det ikke fantes tilstrekkelig kunnskapsbasert dokumentasjon for en klinisk relevant smertelindrende effekt (25), har nyere studier vist at cannabinoider kan ha effekt på terapieresistente nevropatiske og sentrale smerter (tab 2). Derimot ser det ut som effekten ved akutte (for eksempel postoperative) smerter ofte er beskjeden eller ikke til stede (11, 26), noe som stemmer overens med resultater fra humaneksperimentelle studier med akutte smertemodeller (27). Dyreeksperimentelle studier viste at cannabinoider også kan øke den analgetiske effekten av opioider (28), men det er usikkert om dette vil ha klinisk betydning (29). En studie som viste virkning av oromukosal tetrahydrocannabinol/cannabidiolspray på kreftsmarter er foreløpig bare publisert i abstraktform (21).

Kvalme

Kvalme og oppkast hos palliative pasienter kan skyldes både sykdommen og behandlingen. Det finnes forskjellige involverte mekanismer, og det er viktig å tilpasse en mulig behandlingsstrategi til det (30). Cannabinoider er blitt undersøkt nesten utelukkende ved cytostatikautløst kvalme. En tidlig randomisert dobbeltblind studie sammenliknet tetrahydrocannabinol og proklorperazin og viste at begge substanser hadde en like stor effekt (31). I flere studier ble det vist at Nabilone kan ha en like god eller bedre effekt enn eld-

Tabell 1 Substanser og deres status i forskjellige land

Cannabis/cannabidiolspray (Sativex)	Tillatt i Canada, kan brukes i Spania og Storbritannia
Cannabisekstrakt	Kan brukes i Nederland
Tetrahydrocannabinol (dronabinol, Marinol)	Tillatt i USA og Canada, kan brukes i bl.a. Tyskland (men uten refusjon fra trygdekasser), kan brukes i Danmark, Frankrike og Sveits (etter spesiell søknad)
Nabilone (Nabilone, Cesamet)	Tillatt i USA, Canada, Storbritannia, kan brukes i noen europeiske land
CT3	Ikke tillatt

re kvalmestillende midler (32–35). Tramer konkluderte i en Cochrane-analyse i 2001 (36) at cannabinoider er litt bedre enn andre antiemetika, men serotoninantagonister var ikke i bruk i disse studiene som ble gjennomgått.

Appetitt

Ungerleider fant ingen effekt av 7,5–12,5 mg tetrahydrocannabinol på appetitt og matinntak (31). I en rekke studier med friske frivillige fantes det ingen appetitteffekt av kapsler, men derimot av stikkpiller (37). Hos aidspasienter var 5 mg tetrahydrocannabinol assosiert med økt appetitt, bedre stemning og mindre kvalme (38). Hos seks cancerpasienter ble dronabinol brukt med et titreringsskjema (7,5–15 mg/døgn), med positiv effekt på appetitt og vekt (39). I en randomisert studie ble dronabinol sammenliknet med megestrolacetat eller en kombi-

nasjon av begge midler. Megestrol hadde en bedre effekt på appetitt og vekt. Kombinasjonen av dronabinol og megestrol hadde ingen fordeler (40). I en nylig publisert multisenterstudie med 243 pasienter behandlet med cannabisekstrakt, tetrahydrocannabinol eller placebo fantes ingen appetittforskjeller mellom gruppene. Studien ble avbrutt (41).

Andre symptomer

Det finnes kasuistiske meddelelser, men ingen sammenliknbare studier eller pasientserier ved dyspné. Cannabinoider er blitt brukt lokalt mot kløe.

Bivirkninger

Cannabis har generelt lav toksisitet, noe som gjenspeiler seg i at det finnes ingen rapportert letal overdosering. Fra dyreeksperimentelle studier ble det ekstrapolert at en dødelig

Tabell 2 Nyere kliniske studier med cannabinoider mot smerter

Symptom	N	Metode	Testsubstans	Resultat	Referanse
Postoperative smerter	40	Randomisert, dobbeltblind	Delta-9-tetrahydrocannabinol (d9-THC) 5mg, placebo	Ingen effekt	11
Spastisitet og smerter ved multipel sklerose	667	Randomisert, dobbeltblind	d9-THC (opptil 25 mg), ekstrakt, placebo	Ingen objektive forbedringer, subjektive forbedringer i smerter og spastisitet	12
Nevropatiske smerter	21	Randomisert, dobbeltblind krysstudie	CT3 (syntetisk analog av tetrahydrocannabinol) eller placebo	Moderat smerte-reduksjon	13
Sentrale smerter	48	Randomisert, dobbeltblind krysstudie	2 ekstrakt, 1 placebo	Moderat smertereduksjon, forbedring av søvn	14
Sentrale smerter (multipel sklerose)	24	Randomisert, dobbeltblind krysstudie	d9-THC, placebo	Moderat, men klinisk relevant forbedring	15
Symptomer på multipel sklerose	160	Randomisert, dobbeltblind	Oromukosal ekstrakt (d9-THC/CBD 1:1), placebo	Forbedring av spastisitet, uklar virkning på smerter	16–18
Nevropatiske smerter (Herpes zoster)	24	Randomisert, dobbeltblind krysstudie	Ekstrakt, placebo	Ingen forbedring av smerter	19
Sentrale smerter (multipel sklerose)	64	Randomisert, dobbeltblind	Oromukosal ekstrakt (d9-THC/CBD 1:1), placebo	Signifikant smertereduksjon og forbedret søvn	20
Cancersmerter	177	Randomisert, dobbeltblind	Ekstrakt mot tetrahydrocannabinol mot placebo	40 % av pasientene fikk mer enn 30 % smertelindring med ekstrakt, ingen effekt med tetrahydrocannabinol	21
Smerter ved revmatoid artritt	58	Randomisert, dobbeltblind	Ekstrakt	Forbedring i smerter og søvn, mindre sykdomsaktivitet, uforandret stivhet	22
Postoperative smerter	41	Randomisert, dobbeltblind	Nabilone	Økte smerter	23
Smerter ved hivnevropati	50	Randomisert, dobbeltblind	Cannabissigaretter	30 % smertelindring, redusert hyperalgesi	24

dose hos mennesker ligger ved rundt 300 g (42, 43). Hos hasjmisbrukere finnes det en rekke rapporterte bivirkninger, som forstyrrelser av korttidshukommelse og motivasjonsevne samt en mulig utløsning av psykotiske episoder (44), men det finnes lite tilsvarende informasjon fra kliniske studier med lavdoserte cannabinoider (45). Lavdosert cannabis gir sannsynligvis ikke fysisk avhengighet, men det kan oppstå psykisk avhengighet (45). I kliniske studier med lavdosert tetrahydrocannabinol, cannabisekstrakt eller Nabilone er de typiske rapporterte bivirkningene somnolens, svimmelhet, kvalme og rusfølelse (tab 3) (11, 12, 14, 15, 17, 19, 20).

Diskusjon

I flere studier er det vist at forskjellige legemidler med cannabinoider kan ha effekt på smerter og kvalme og har få og reversible bivirkninger. Det er imidlertid flere viktige, men uavklarte spørsmål. Finnes det evidens for at cannabinoider kan ha effekt hos palliative pasienter og hvor solid er evidensen?

Ramme 1

Cannabis og cannabinoider

Langt de fleste pasienter med ikke-kurabel sykdom trenger behandling for smerter og andre plagsomme symptomer i løpet av sykdomsperioden. Til tross for økte kunnskaper innen fagområdet palliasjon er det et potensial for å bedre symptomforebyggende og symptomlindrende behandling. Medisinsk bruk av cannabis er beskrevet gjennom flere tusen år. Cannabis og noen cannabinoider kan nå brukes legalt i behandling av palliative pasienter i flere land.

Ramme 2

Det endogene cannabinoidsystemet

Det finnes per i dag to cannabinoidreseptorer – CB1 og CB2. CB1 finnes i store deler av nervesystemet, deriblant i det nociseptive systemet (smerter), hippocampus (relevant for hukommelse), men også i andre kroppsorganer. CB2-reseptorer finnes fremfor alt på immunceller, men også i sentralnervesystemet. Det finnes minst to splittede varianter – CB1A og CB1B. Man diskuterer om det finnes minst to cannabinoidreseptorer til, som blant annet formidler kardiovaskulære effekter. Det endogene cannabinoidsystemet har en modulerende funksjon på flere deler av nervesystemet. Kjente effekter omfatter antinociseptiv og antiinflammatorisk aktivitet, effekter på metabolisme, det kardiovaskulære systemet, reproduksjon, aldersprosesser, hukommelse, motivasjon m.m.

Er bivirkningene akseptable? Trenger vi cannabinoider i det hele tatt for å kunne oppnå en bedre symptomkontroll i denne pasientgruppen?

Det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier på pasienter i livets slutfase. Det kan være grunnen til at det ikke er mer solid kunnskapsgrunnlag for effekt av cannabinoider. Bortsett fra én studie (bare publisert i abstraktform) finnes kun eldre studier der cannabinoider er brukt mot smerter hos palliative pasienter, og da fortrinnsvis ved nevropatiske smerter (12–15, 19, 20). Det endogene cannabissystemet er involvert i modulering av flere sensoriske signaler som skal dempe en overskytende signalformidling (6, 46) (ramme 2). Dyreforsøk har vist at allodynifnomener allerede blir redusert ved lave, subanalgetiske doseringer (47). Nevropatiske smerter ved kreft, skader eller nevrologiske lidelser har en del felles patofysiologiske egenskaper. Det er uklart om den analgetiske effekten av cannabinoider hos pasienter med nevropatiske smerter skyldes en mekanismerelatert effekt, effekt på sentral sensitisering (smertehukommelse), økt effekt av opioider eller en kombinasjon av de tre.

De tre hyppigste smerteformer hos pasienter med avansert kreft er skjelettsmerter (primærtumor eller metastaser), viscerale smerter og nevropatiske smerter, men smertebildet hos palliative pasienter er ofte sammensatt og kan være både nociseptiv (smerter på bakgrunn av skadet vev) og nevropatisk (skader i nervevev, enten i sentralnervesystemet eller i det perifere nervesystem). Nociseptive smerter er vanligvis følsomme for opioidanalgetika. Nevropatiske smerter responderer derimot ofte dårlig på konvensjonelle analgetika, selv om en del pasienter vil ha nytte av opioidanalgetika (48).

Mye tyder på at cannabinoider har begrenset effekt som analgetika gitt alene, men kan ha positiv effekt som koanalgetika. Det er mulig at stoffene kan ha effekt hos palliative pasienter med opioidresistente nevropatiske smerter, men vi mangler solide evidens for dette. I enkelte studier kunne man ikke påvise effekt ved nevropatiske smerter (19), mens i de fleste studier var effekten moderat (ca. 30 % smertereduksjon). På den annen side er 30 % reduksjon i smerteintensitet klinisk relevant tatt i betraktning at inklusjonskriterier i de fleste studier var at alle andre vanlige medikamenter som opioider og koanalgetika allerede var i bruk eller hadde liten effekt. Ved utprøving av enkelte analgetika finner vi de som responderer og de som ikke gjør det (49). Det er mulig at cannabinoider kun virker hos subgrupper av cancerpasienter, uten at kriterier for dette er kjent.

Det finnes mange forskjellige årsaker til kvalme og oppkast hos palliative pasienter, og i behandlingen bør det tas hensyn til den mest sannsynlige mekanismen (30). Kvalmebehandlingen i onkologi og palliativmedisin er blitt betydelig forbedret både

etter innføring av serotoninantagonister (ondansetron, tropisetron, palonosetron) og nevrokinin-1-antagonister (aprepitant) og etter at det ble innført mekanismeadapterte retningslinjer (30). Likevel kan kvalme utløst av kreft eller kreftbehandling fortsatt være en terapeutisk utfordring. I studier har man kun undersøkt cannabinoideffekt ved cytostatikautløst kvalme. Det finnes interessante dyreeksperimentelle observasjoner som tyder på at cannabinoider kan være spesielt fordelaktig ved kvalme som oppstår ett til to døgn etter en cellegiftkur (50, 51). På den annen side mangler det undersøkelser som sammenlikner cannabinoider med serotoninantagonister eller nevrokinin-1-antagonister. Det er viktig å være klar over at også cannabinoider kan utløse kvalme. Cannabinoider er blitt tillatt som annenlinjebehandling av cytostatikautløst kvalme i noen land. Nabilone ble registrert for bruk i sykehus i Storbritannia i 1982 mot kjemoterapiindusert kvalme og kvalme som ikke svarer på annen behandling. Preparatet blir brukt i begrenset omfang, spesielt i hospicemiljøer.

Vekttap hos pasienter med avansert kreft kan ha flere årsaker. Mens primær kakeksi skyldes et metabolsk syndrom forårsaket av kreftsykdommen, oppstår sekundær kakeksi pga. forskjellige omstendigheter som svelgevansker, munnsmerter, depresjon og også appetittforstyrrelser (52). Ved primær kakeksi er økt matinntak uten virkning, mens det kan være fordelaktig ved sekundær kakeksi. Manglende appetitt kan også ha innvirkning på livskvalitet. Vanligvis brukes det kortikosteroider eller megestrolacetat for å øke appetitt og vekt i palliativ medisin. Det er ikke vist at cannabinoider har en klinisk relevant effekt på appetitt og vekt hos kreft- eller hivpasienter.

Uten tvil har cannabis negative effekter vedrørende rus- og avhengighetsproblemer, med menneskelige og samfunnsmessige konsekvenser. Det kan imidlertid være viktig å skille mellom akutte reaksjoner og uheldige langtidseffekter av cannabis hos friske misbrukere på den ene siden og bivirkninger ved bruk av cannabinoider hos aktuelle pasientgrupper på den annen side (53, 54). Ved riktig klinisk bruk av cannabinoider blir serumkonsentrasjonen betydelig lavere enn f.eks. ved cannabisrøyking. Når doseringen titreres til den individuelle terskelen der pasienten føler ubehagelige bivirkninger, medfører cannabinoider forholdsvis godartede og reversible bivirkninger, som svimmelhet, redusert konsentrasjonsevne og tretthet. Erfaringene både fra studier og klinisk praksis har vist store forskjeller i effekt av dose mellom pasienter. Noen kan ha tilstrekkelig effekt på appetitt eller smerter med så lite som 2,5 mg per døgn, mens andre trenger ti ganger så mye uten å utvikle spesielle bivirkninger. Terskelen for sentralnervøse bivirkninger (sedasjon, konfusjon) er gjennomsnittlig 7,5–10

Tabell 3 Kumulerte bivirkninger av sju randomiserte studier (11, 12, 14, 15, 17, 19, 20). I noen studier ble ikke alle fire bivirkninger rapportert

	Tetrahydrocannabinol (%)	Placebo (%)
Svimmelhet	332/713 (47 %)	78/354 (22 %)
Somnolens	49/278 (18 %)	33/132 (25 %)
Kvalme	166/693 (24 %)	64/334 (19 %)
Rusfølelse	21/258 (8 %)	9/112 (8 %)

mg, men kan variere betydelig. Det er lite som tyder på at klinisk bruk av legemidler som inneholder cannabinoider, gitt på strenge indikasjoner og til relevante pasienter, kan utløse psykisk eller fysisk avhengighet (45, 53, 54). Risiko for bivirkninger med korttidsbruk kan sammenliknes med bivirkninger fra andre symptomlindrende medikamenter (55).

Konklusjon

Det er sannsynlig at legemidler som inneholder cannabinoider kan ha positive, symptomlindrende effekter i noen pasientgrupper, selv om dokumentasjonen er begrenset. Imidlertid er kunnskapsgrunnlaget ennå for tynt til å trekke helt sikre konklusjoner vedrørende palliativ behandling av pasienter med kreft eller andre uheldredelige lidelser. En beslutning om det skal være mulig å anvende disse preparatene også i spesialisthelsetjenesten i Norge ved behandling av vanskelig håndterbare symptomer hos pasienter i palliativ fase, må derfor inntil videre fattes på annet grunnlag enn basert på dokumentasjon fra kontrollerte studier.

Litteratur

- Baines MJ. ABC of palliative care: nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ* 1997; 315: 1148–50.
- Higginson IJ, Hearn J, Addington-Hall J. Epidemiology of cancer pain. I: Sykes N, Fallon MT, Patt RB, red. *Clinical pain management*. Cancer Pain. London: Arnold, 2003: 22–32.
- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 28: 153–7.
- Mechoulam R, Gaoni Y, Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiol and cannabigerolic acids. *Tetrahedron* 1965; 21: 1223–9.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 389–462.
- Pertwee RG. Cannabinoid receptor signalling. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 1–51.
- Khiabani HZ, Mørland J. Cannabis og cannabinoider som legemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 579–82.
- Noyes R jr, Brunk SF, Baram DA et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 139–43.
- Noyes R jr, Brunk SF, Avery DAH et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 15: 84–9.
- Raft D, Gregg J, Ghia J et al. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. *Psychological correlates of the analgesic response*. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 26–33.
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S et al. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003; 106: 169–72.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis [CAMS study: multicentre randomised placebo-controlled trial]. *Lancet* 2003; 362: 1517–26.
- Karst M, Salim K, Burstein S et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757–62.
- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004; 112: 299–306.
- Svensen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis. Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004; 329: 253.
- Wade DT, Robson P, House H et al. A preliminary study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil* 2003; 17: 21–9.
- Wade DT, Makela P, Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10: 434–41.
- Wade DT, Makela PM, House H et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 639–45.
- Ernst G, Denke C, Reif M et al. Standardized cannabis extract in the treatment of postzoster neuralgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Sydney: IASP world congress on pain*, 2005: 1020(P626).
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 812–9.
- Johnson JR, Davison A, The Investigator group GWCA0101. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain – preliminary results. *Sydney: IASP World Congress on Pain*, 2005: 1081(P323).
- Blake DR, Robson P, Ho M et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine [Sativex] in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1–50.
- Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006; 53: 769–75.
- Abrams DJ, Jaz CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–21.
- Campbell FA, Tramer MR, Carroll D et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 13–6.
- Holdcroft A, Maye M, Dore C et al. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract [Cannador] for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006; 104: 1040–6.
- Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S et al. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 2003; 105: 79–88.
- Cichewicz DL, Welch SP, Smith FL. Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 2005; 525: 74–82.
- Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interactions between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 2006; 530: 54–8.
- Jordhøy MS, Aass N, Svensen R et al. Kvalme, oppkast og obstipasjon i palliasjonsbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 620–23.
- Ungerleider JT, Andriasyk T, Fairbanks L et al. Cannabis and cancer chemotherapy: a comparison of oral Delta-9-Tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *Cancer* 1982; 50: 636–45.
- Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 336–40.
- Crawford SM, Buckman R. Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986; 3: 39–42.
- Pomeroy M, Fenelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17: 285–8.
- Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 1986; 61: 502–5.
- Tramer M, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323: 16–21.
- Mattes RD, Engelman K, Shaw LM et al. Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49: 187–95.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 89–97.
- Walsh D, Kirkova J, Davis MP. The efficacy and tolerability of long-term use of dronabinol in cancer-related anorexia: a case series (letter). *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 493–5.
- Jatai A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 567–73.
- Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial from the cannabis-in cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–400.
- Ashton CH. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999; 83: 637–49.
- Schmidt S. Cannabis. I: Hänsel R, Keller K, Rimpler H et al, red. *Hagers Handbuch der pharmaceutischen Praxis*. Berlin: Springer, 1992.
- Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S et al. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006; 66: 737–9.
- Grotenhermen F. The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Biodivers* 2007; 4: 1744–69.
- Paus R, Schmelz M, Biro T et al. Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 2006; 116: 1174–86.
- Martin WJ, Loo CM, Basbaum AI. Spinal cannabinoids are antiallodynic in rats with persistent inflammation. *Pain* 1999; 82: 199–205.
- Twycross R. Cancer pain syndromes I: Sykes N, Fallon MT, Patt RB, red. *Clinical pain management*. Cancer Pain. London: Arnold, 2003: 3–19.
- Jackson K, Ashby M, Martin P et al. «Burst» ketamine for refractory cancer pain: an open label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; 22: 834–42.
- Kwiatkowska M, Parker LA, Burton P et al. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacol (Berl)* 2004; 174: 254–9.
- Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: An animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav* 2006; 87: 66–71.
- Nordøy T, Thoresen L, Kvikstad A et al. Ernæring og væskebehandling til pasienter med ikke-kurabel kreftsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 624–7.
- Bruera E, Castro M. Cannabinoids in supportive care: are they necessary? *Support Care Cancer* 2003; 11: 133–4.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003; 126: 1252–70.
- Hall W, MacDonald C, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005; 6: 35–42.

Manuskriptet ble mottatt 14.6. 2007 og godkjent 8.2. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.