



MEDICINSK CANNABIS

Har det en plads i Almen Praksis?

Forskningstræningskursus

Af Cindie Mogensen, Esben Baymler og Morten Frost

Vejleder Jette Kolding Kristensen

Hold nr. FT 47

Indhold

Introduktion	2
Metode.....	5
Resultater.....	7
Studiedesign	7
Studiepopulationer	7
Inklusions- og eksklusionskriterier.....	7
Præparater	8
Formål.....	8
Resultater	8
Diskussion	8
Konklusion.....	10
Referencer	12

Introduktion

Tilbage i oktober 2015, fremlagde Josephine Fock, Carolina Magdalene Maier og Rasmus Nordqvist fra partiet Alternativet, et forslag til folketingsbeslutning om legalisering af medicinsk cannabisⁱ. Forslaget til lov om forsøgsordning med medicinsk cannabisⁱⁱ blev vedtaget i folketinget december 2017 og en 4-årig forsøgsordning for medicinsk cannabis, trådte i kraft fra d. 1. Jan. 2018 tom. 31. Dec. 2021. Dette til trods for udtalte bekymringer fra bl.a. DSAM og lægeforeningenⁱⁱⁱ ^{iv}.

Forsøgsordningen gjorde det for første gang muligt for almen praktiserende læger at udskrive medicinsk cannabis. Det havde tidligere været forbeholdt speciallæger i neurologi.^v

Flere aktører kan have haft både direkte og indirekte indflydelse på den endelige politiske beslutning. Et eksempel kan være interesseorganisationen CannabisDanmark, der blev etableret i starten af 2017. De ønsker, ifølge deres hjemmeside, at fremme mulighederne for lovlig cannabis til medicinske formål i Danmark^{vi}. Udbredelsen af deres mission styrkes gennem flere stærke profiler; f.eks. Søs Egelind, der er bestyrelsesmedlem i CannabisDanmark. Hun har aktivt deltaget i den offentlige debat med flere pro-cannabis udtalelser; bl.a. i dokumentaren "Søs og kampen om cannabis" fra 2017.^{vii}

Ambassadøren for CannabisDanmark er den kræfttramte og tidligere folketingsmedlem og overborgmester for Københavns kommune Ritt Bjerregaard. I bestyrelsen sidder også den tidligere viceformand for Landbrug og Fødevarer; godsejer Lars Hvidtfeldt, der tidligere har udtalt; at han ser et stort eksportpotentiale for cannabis i det danske landbrug.^{viii}

Der kan nævnes flere eksempler på kendte personer, der har påvirket den offentlige debat omkring medicinsk cannabis. En af de stærke pro-cannabis røster, er musikeren Søren Rasted, hvis gigtramte mor, har haft positiv effekt af cannabis. Gennem radioudsendelsen "En mand med en sag", interviewede han forskellige eksperter og meningsholdere omkring medicinsk cannabis. Serien blev sendt på radiokanalen 24/7 tilbage i marts 2018^{ix}.

Flere patientforeninger har også bidraget entydigt til debatten. Fx. sagde Direktøren for gigtforeningen, Mette Bryde Lind i juni 2017 til Ritzau:

"Medicinsk cannabis skal bruges til at hjælpe gigtpatienter og andre med kroniske smerter, hvor der ikke er andet medicin til smertelindring. Vi ved, at det øger livskvaliteten for mange"^x

Den største debat, omkring medicinsk cannabis, foregår muligvis på Facebook, hvor der findes flere danske grupper. Eksempelvis kan nævnes "Cannabis Olie Danmark" der i skrivende stund har over 40.000 faste følgere.

Da forsøgsordningen blev vedtaget i 2017, blev det besluttet at den skulle udmunde i en samlet evaluering. Der blev derfor i forbindelse med lovforslaget afsat 2 x 5 millioner kroner i satspuljemidler til videnskabelige projekter.^{xi xii}

Pulje 1 med fokus på videnskabelig erfaringsopsamling på forsøgsordning og pulje 2 med fokus på øget viden om brug og effekt af medicinsk cannabis. 5 projekter er indtil videre opstartet inden for neurologi, psykiatri, klinisk farmakologi og smerte^{xiii}. Der foreligger ingen konklusion på forsøgene, men i marts 2020 udgav sundheds- og ældreministeriet en midtvejsstatus for forsøgsordningen med medicinsk cannabis.^{xiv} Her angives bl.a. at der fra 1. januar 2018 til den 30. september 2019 er blevet indløst 2.272 recepter fra borgere på cannabisprodukter omfattet af forsøgsordningen med medicinsk cannabis. Angående nyttilkommet forskning beskrives også et dansk studie fra Rigshospitalet 2019 der finder tegn på nedsat sædkvalitet ved mænd og brug af cannabis. Desuden nævnes ny international forskning om cannabidiol (CBD) og bivirkninger, CBD og interaktioner, og CBD og psykisk sygdom. Ministeriet konkluderer at den nye forskning ikke ændrer på forsøgsordningen.^{xv}

Lægemiddelstyrelsen har i forsøgsordningen udpeget 4 primære målgrupper for forsøget^{xvi}. En målgruppe er møntet på almen praksis med beskrivelsen:

- *Patienter med neuropatiske smerter, hvilket vil sige smerter på grund af sygdom i hjerne, rygmarv eller nerver*

De øvrige 3 patientgrupper omfattet af forsøgsordningen er:

- Patienter med smertefulde spasmer på grund af multipel sklerose
- Patienter med smertefulde spasmer på grund af rygmarvsskade
- Patienter med behov for behandling af kvalme efter kemoterapi

Lægemiddelstyrelsen anbefaler at medicinsk cannabis til ovenstående tre patientgrupper varetages af en relevant speciallæge og dermed ikke en speciallæge i almen medicin.

Loven om Forsøgsordning med medicinsk cannabis, indebærer at cannabisproduktet importeres til Danmark, hvorefter apoteket fremstiller lægemidlet på baggrund af lægens recept.^{xvii} Tilgængeligheden for produkter inden for forsøgsordningen er i skrivende stund cannabis droge (råvare) fra cannabisplante. Enten i form cannabis sativa (granuleret cannabisblomst), der kan brygges til urtete, eller i form af bløde kapsler indeholdende cannabis sativa/indica der indtages oralt^{xviii} (se Tabel1).

Tabel 1

Navn	Dronabinol (THC) styrke	Cannabidiol (CBD) styrke	Produktform
Bedica "CannGros"	140 mg/g	Under 10 mg/g	Urtete / inhalationsdamp
Bediol "CannGros"	63 mg/g	80 mg/g	Urtete / inhalationsdamp
Bedrocan "CannGros"	220 mg/g	Under 10 mg/g	Urtete / inhalationsdamp
Sedemen Aurora Nordic Cannabis	5 mg	Maksimalt 0,2 mg	Bløde kapsler

Det har været kritiseret fra bl.a. lægeforeningen at ovenstående cannabisprodukter ikke er godkendte og testede lægemidler^{xix} og der er utilstrækkelig erfaring med effekt, dosering, bivirkninger og sikkerhed.

I 2018 udgav Cochrane et systematisk review der kigger på effekten af cannabis hos patienter med kroniske neuropatiske smerter. De 16 inkluderede studier varede 2-26 uger. De konkluderer at der ikke er tilstrækkelig god evidens for effekten af medicinsk cannabis mod neuropatiske smerter. **(1)**

I denne opgave, vil vi gennem systematisk litteraturgennemgang belyse graden af evidens for brug af medicinsk cannabis til behandling af patienter med kroniske, non-maligne neuropatiske smerter. Har medicinsk cannabis en plads i almen praksis?

Metode

For at afdække vores formål lavede vi en bred søgning på oplagte søgeord: pain, neuropatic pain og medical cannabis, og vi gennemgik relevante artiklers MESH-termer for at sikre at vi fandt alle artikler inden for emnet med de rette søgeord. Eksempelvis brugte vi MESH-terminen pain, da neuropathic pain og chronic pain var for specifikke til at vi var sikre på at få alle relevante artikler med inden for emnet. Vi måtte bruge tre MESH-termer for cannabis, da de var organiseret under både plante, kemisk formel og farmakologisk præparat.

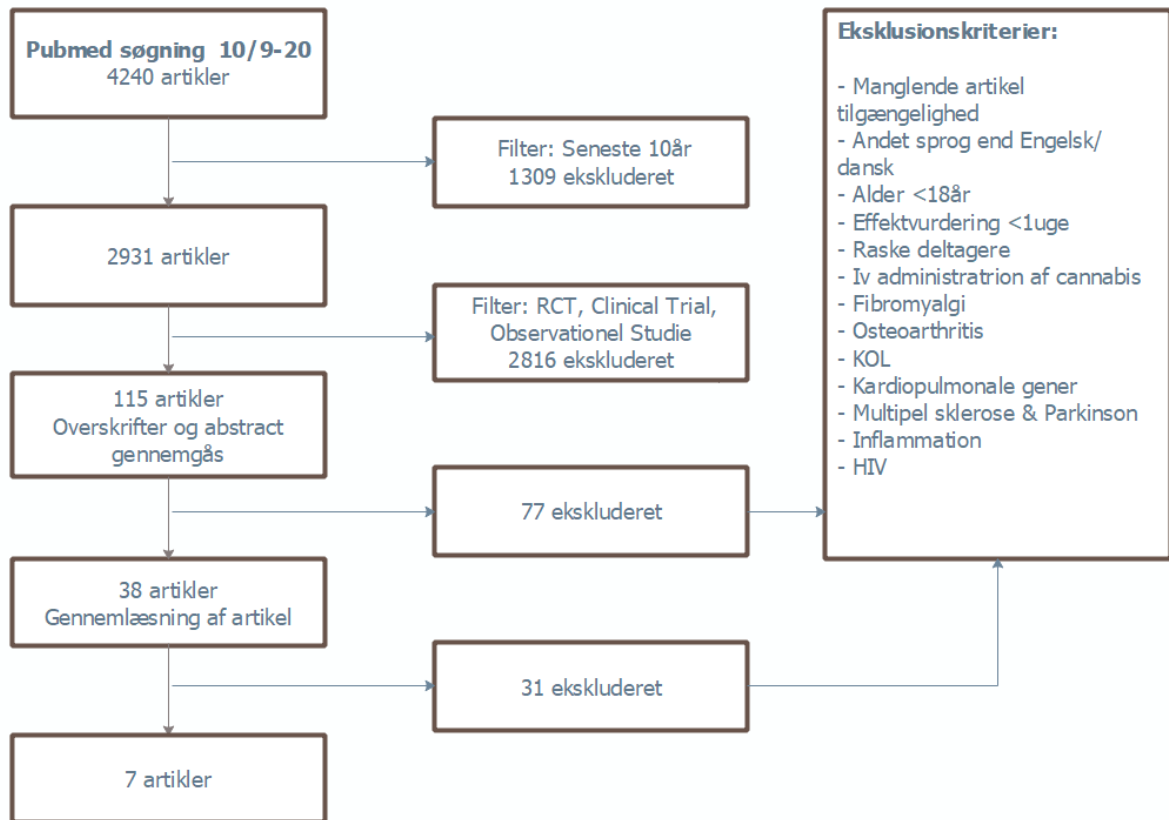
D. 10/9 2020 indsatte vi søgestrengen

((((cannabinoid) OR (medical marijuana)) OR (cannabis)) AND (pain))

i Pubmed databasen og det gav 4240 artikler.

Vores flowchart (se fig. 1) viser trinene i litteratursøgningen udført d. 10/9 2020. Efter søgningen med de relevante søgeord i ovennævnte søgestreng, valgte vi at fokusere på artikler inden for de seneste 10 år, hvilket gav 2931 artikler. Vi inkluderede derefter Clinical Trial, Observational Study og Randomized Controlled Trial (RCT). Inklusion alene på RCT gav for få studier, derfor inkluderede vi også kliniske og observationelle studier for igen at sikre, at vi havde alle relevante studier med. Her fremkom 115 artikler, som vha. overskrifter og abstracts blev sorteret i fællesskab af alle tre i forskningstræningsgruppen (herefter gruppemedlemmer) ud fra inklusionskriterierne: engelsk/dansk, alder over 18 år, medicinsk cannabis, måling af effekt >1 uge, tilgængelig fuldtekst artikel; og eksklusionskriterierne: fibromyalgi, osteoarthritis, KOL, kardiopulmonale gener, spasmer, raske deltagere, inflammation, HIV, IV cannabis. Eksklusionskriterierne er bestemt ud fra målgruppen for medicinsk cannabis i almen praksis. Resultatet heraf gav 38 artikler som blev fordelt mellem de tre gruppemedlemmer til nærmere gennemlæsning og sortering i hht. benævnte inklusions- og eksklusionskriterier. Resultatet heraf var 7 artikler. Disse blev fordelt mellem gruppemedlemmerne således Esben fik 3 artikler **(2) (3) (4)** til gennemgang, Morten fik 2 artikler **(5) (6)** til gennemgang og Cindie fik 2 artikler **(7) (8)** til gennemgang. Under resultater er anført navnet på det gruppemedlem som har forestået artikelgennemgangen. I forbindelse med artikelgennemgange blev litteraturlisterne for hver artikel gennemset for evt. oversete artikler der mødte inklusions- og eksklusionskriterierne. Ved gennemgang af artiklerne blev desuden anvendt tjekliste for RCT^{xx} hvor det var relevant.

Fig. 1



Resultater

Artikelgennemgange ses i *Skema 1-7*.

Studiedesign

Vores syv studier udgøres af et follow-up studie **(4)**, to case-kontrol studier med follow-up **(8) (2)**, og fire RCT-studier **(3) (5) (6) (7)**. Fire studier var fra Canada **(2) (8) (5) (6)**, et fra USA **(3)** og to fra flere vestlige lande **(4) (7)** (Europa og Canada). Længden på studierne er varierende fra en uge til måneder og op til et år. Der er generelt god follow-up med besøg, specielt i RCT-studierne. Nogle studier har varierende opfølgning mellem behandlergruppe og kontrol, som det ses i Ware et al, 2015.

To studier er pilotstudier **(3) (5)**.

Studiepopulationer

Studiepopulationerne er fra forskellige klinikker. I en af artiklerne er populationen fra et veterancenter i USA med patienter med rygmarvsskade **(3)**. Et andet studie ser på kemoinducerede neuropatiske smerter i Canada hvor patienterne er rekrutteret via reklamer på onkologiske klinikker og i aviser **(5)**. Deltagere er udvalgt på forskellige måder, bl.a. på forskellige forskningsklinikker eller smerteklinikker.

Gennemsnitsalderen i studierne ligger mellem 40-60 år. I alt indgår 1367 personer i de 7 studier, med en overvægt af kvinder på 55,4% (udregning af gruppemedlemmerne).

Pilotstudierne **(3) (5)** og et andet studie **(6)** er med få deltagere og de øvrige ser på flere hundrede deltagere.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Alle studiepopulationer er karakteriseret ved at inkludere kroniske non-maligne neuropatiske smerter hos voksne. Årsagen til smertetilstanden skyldes diabetisk neuropati, rygmarvsskade, kompleks regional smerte syndrom 2 (tidligere kaldet refleksdystrofi), postherpetisk neuralgi, fokal nervelæsion, radikulopati, kemoterapi eller ikke nærmere defineret.

Serpell et al. 2014, ekskluderer diabetisk neuropati, men Ware et al. 2015 inkluderer diabetisk neuropati blandt andre smertetilstande, og Toth et al. 2012 inkluderer kun deltagere med diabetiske neuropatiske smerter.

Studierne har flere sammenfaldende eksklusionskriterier. Deltagerne ekskluderes ofte ved comorbiditet f.eks. hjertesygdom, lungesygdom epilepsi, nuværende misbrug, psykisk sygdom, eller er gravide.

Vedrørende Tetrahydrocannabinol(THC)/CBD-naivitet har Ware et al. 2015 ikke ekskluderet på baggrund af nuværende eller tidligere brug af cannabis, men beskrevet populationen i fht. brugen. Serpell et al. 2014 har f.eks. ekskluderet ulovlig

brug af cannabis indenfor det sidste år op til studiestart. Toth. et al. 2012 beskriver hvordan de undervejs i studiet urinscreener deltagerne for anden brug af cannabis end det udskrevne nabilone. De må ikke have fået nabilone før og de skal have været stoffri i 2 år op til studiestart.

For de fleste studier gælder det at deltagerne skal være stabile på andet smertestillende medicin i 2-4 uger inden studiestart. Rintala et al. 2010 trappede deres deltagere ud af fast smertestillende inden studiestart.

Præparater

Tre studier undersøger mundspray Sativex® (THC/CBD) **(4) (7) (5)** og to studier undersøger tablet nabilone (syntetisk THC) **(6) (8)**. Et enkelt studie undersøger tablet dronabinol (THC) **(3)** og et enkelt studie undersøger planteproduktet med forskellige indtagsmuligheder **(2)**.

Formål

Alle studierne undersøger effekten af medicinsk cannabis på neuropatiske smerter og sammenholder det med bivirkninger og sikkerhed. De fleste andre studier, undtagen Rintala et al. 2010, undersøger også effekt på andre områder, bl.a. søvn, livskvalitet, depression og angst. Vi har fokuseret på smerteeffekt.

Et enkelt studie **(8)** undersøger og sammenligner effekten af medicinsk cannabis og Gabapentin.

Resultater

Serpell et al. 2014 analyserer på responders (patienter med forbedring af smerter på 30 % eller derover) og finder signifikant effekt i denne gruppe. Toth et al. 2012 inkluderer udelukkende responders og finder signifikant effekt. Hoggart et al. 2015 beskriver ikke confidensintervaller eller p-værdier. De beskriver fald i gennemsnitsmertescore. To studier finder ikke signifikant ændring **(5) (3)**. Bestard et al. 2011 sammenligner effekten af medicinsk cannabis med Gabapentin og finder ligeværdig effekt og tolerance. Ware et al. 2015 beskriver signifikant effekt. De hyppigste bivirkninger ved medicinsk cannabis er beskrevet som hovedpine, sløvhed, kvalme, tør mundslimhinde og hoste.

SKEMA 1 (Esben) Ware et al. 2015 (2)

Studiedesign	Studiepopulation	Inklusion:	Præparat	Formål	Resultater	Kritik / Kommentar
<p>1 års case-control med follow-up studie.</p> <p>Baseline screening.</p> <p><u>cannabisgruppen</u>: - kliniske besøg (2,3,6,9,12 mdr) og 3 telefonopkald</p> <p><u>kontrolgruppen</u>: 2 kliniske besøg (6,12mdr) og 5 telefonopkald</p>	<p>n=215 i cannabis gruppe (66% nuværende cannabisbrugere, 27% eks-brugere og 7% THC naive)</p> <p>n=216 i kontrolgruppen (32% eks-brugere og 68% THC naive)</p> <p>Rekrutteret fra 7 canadiske klinikker.</p>	<p>Inklusion:</p> <p>+18 år</p> <p>> 6 mdrs kroniske, non-maligne neuropatiske smerter</p> <p>Eksklusion:</p> <p>gravid, ammende, psykose historik, hjerte- og lungesygdom.</p>	<p>Cannabis plante-produkt (12,5% tetrahydrocannabis) selvjusteret op/ned titrering.</p> <p>Administration: rygning, oralt indtag, "vaporizer".</p>	<p>At undersøge sikkerheds og bivirkningsprofil ved brug af medicinsk cannabis igennem 1 år</p> <p>Primære outcome: alvorlige begivenheder og ikke-alvorlige begivenheder ved brug af cannabis.</p> <p>Sekundær outcome: vurdering af lunge - og kognitiv funktion , blodprøve kontrol, smerteændring (VAS 0-10), humør og quality-of-life.</p>	<p>median cannabis dosering var 2,5g/d i cannabis gruppen.</p> <p>Signifikant bedring i smerte ved cannabis gruppen (0,92 fald i VAS 0-10, 95% CI efter 12mdr), Ingen signifikant ændring i kontrolgruppen.</p> <p>Ingen forskel i risikoen for alvorlige begivenheder.</p> <p>Hyppigste bivirkninger v. cannabis = hovedpine, somnolens, kvalme, hoste.</p>	<p>Ikke randomiseret og ikke blindet forsøg.</p> <p>Forskellighed i behandler og kontrolgruppen og udvælgelse præget af selektionsbias.</p> <p>Resultater kompromitteres af deltageres øvrig medicin.</p> <p>Stort frafald i cannabis gruppen, (frafaldsrate = 36%). Hyppigste årsag til frafald var bivirkninger.</p> <p>Evt. lungeskade ved rygning, og evt. kognitive/psykiatriske påvirkninger, erkendes formentlig ikke efter blot 1 års followup.</p>

Skema 2 (Esben) Hoggart et al 2015 (4)

Studiedesign	Studiepopulation	Inklusion:	Præparat	Formål	Resultater	Kritik / kommentar
<p>38 ugers follow-up, open-label. Udført i direkte forlængelse af 2 tidligere cannabis RCT-studier.</p> <p>- Baseline screening, 4 kliniske besøg (2,14,26,38 uger) og 1 besøg 28 dage efter studieophør</p>	<p>n=380 med perifer neuropatiske smerter (PNP) på baggrund af diabetes (n=204) el. allodyni (n=176)</p> <p>Populationen er blandet fra både placebo- og behandlingsgruppen fra de initiale 2 RCT studier.</p> <p>Nationalitet: England, Belgien Canada.</p>	<p>Inklusion: Deltagerne havde gennemført et af de initiale 2 RCT studier inden for de sidste 7 dage.</p> <p>Eksklusion: Samme præmisser som ved de initiale 2 RCT studier.</p> <p>Eksklusionskriterier således: tidligere psykiatrisk historik, kendt nyre/lever/hjerte/lunge sygdom, tidligere alkohol - og stofmisbrug, gravide/fertile/ammende kvinder,</p>	<p>Oromucosal spray (Sativex®) indeholdende 2,7 mg THC / 2,5 mg CBD pr. spray (100uL). Optitreret m. 50%øgning dagligt indtil optimal og individuel døgndosering. Øvrig fast medicin hos deltagerne fortsatte parallelt i studiet</p>	<p>Formål At adressere den langsigtede effekt, tolerance og sikkerhed ved Sativex , når brugt til behandling af non-maligne neuropatiske smerter.</p> <p>Outcome: Ændring i neuropatisk smerte (NRS 0-10), EKG ændringer, bivirkningsrapportering, vitalparametre, oral ekamination, intoksikation (NRS 0-10), søvnkvalitet (NRS 0-10), Quality of life (Eq-5D og SGIC skema), Blodprøvekontrol.</p>	<p>Resultater Gnm.snitlig cannabis dosering var 6.6 spray/dagligt</p> <p>Bedring i smertescore (NRS) fra gnm.snit 5,5 ved baseline til 4,2 ved afslutning. Smerte NRS faldt kontinuerligt gennem forsøget. 59% af deltagerne oplevede bivirkninger, hyppigst sløvhed, kvalme og tørhed i mund.</p> <p>Ingen signifikante ændringer i øvrige målte outcomes.</p>	<p>Kritik / kommentar Non komparativt, deskriptivt studie. Utransparente forhold svt. patienternes øvrige medicin-ændringer undervejs. Mulig interessekonflikt, lavet i samarbejde med CW pharmaceuticals, der har udviklet Sativex og forfatterne modtog "investigator-fees" fra firmaet.</p> <p>Selektionsbias risiko. Ikke udregnet 95% CI, ikke kritisk forholdt sig til hvorvidt resultaterne er signifikante.</p> <p>Studiet konkluderer alligevel at Sativex viser god effekt mod neuropatiske smerter. Frafaldsrate = 38%, hyppigst grundet bivirkninger.</p>

Skema 3 (Esben) Rintala et al. 2010 (3)

Studiedesign	Studiepopulation	Inklusion:	Præparat	Formål	Resultater	Kritik / kommentar
<p>Randomiseret, kontrolleret, double-blindet, crossover pilotstudie. Baseline screening + journalgennemgang og paraklinik. Løbende kliniske kontroller, op til 13 gange, her monitoreret for compliance, smertevurdering, bivirkninger og behov for øvrig "break-through" medicin. Hver studiearm (behandler/placebo) foregik m. 7 dages optitrering i medicin, 28 forsøgsgange, 7 dages "wash-out" periode, og så crossover til anden arm.</p>	<p>n= 7 voksne, 2kvinder og 5mænd. Aldersgennemsnit = 50,1 Rekrutteret fra "veterans affairs medical center, Houston Texas" samt nærliggende hospitaler.</p>	<p>Inklusion: -Rygmarvsskade >1år -Kroniske neuropatiske smerter under læsions niveau (>6 mdr) m. intensitet svt. 5 eller højere på NRS 0-10, når det var værst.</p> <p>Eksklusion: -Tidligere bivirkninger til cannabinoid eller sesamolie -Nuværende eller tidligere misbrug. -Alvorlig psykisk sygdom -Nyre eller leverinsufficiens. -Tidligere takykardi -graviditet og/eller amning</p>	<p>Behandlingsgruppe = tablet dronabinol (THC) 5 mg dagligt, optiteret hver 3.dag indtil max 20 mg dagligt alt efter behandlingsrespons. Placebogruppe = tablet antihistamin 25 mg dagligt (diphenhydramin), optitreret hver 5.dag indtil max 75 mg dagligt alt efter behandlingsrespons. Medicinen i placebo og behandlingsgruppen var pakket ensartet og blindet og personen, der udleverede medicin var ligeledes blindet. Deltagerne fik seponeret alt vanlig smertelindrende medicin forud for forsøget, men fik mulighed for at bruge "break-through"-medicin: en standardiseret kombination af 5mg oxycodon + 325 mg paracetamol max 8 x /døgnet.</p>	<p>At teste effekt og sikkerhed af Dronabinol (THC) i forhold til Antihistamin (kontrol) ved neuropatiske smerter ved spinal læsion.</p>	<p>Ingen signifikant smerte ændring mellem placebo og behandler gruppe.</p>	<p>Frafaldsrate = 29% Lille sample size, ifølge forfatterne var rekruttering svær. 2 ud af 7 deltagere frafald grundet bivirkninger under THC behandling. Velgennemført RCT studie, Bias forsøgt minimeret. Seponering af vanlig medicin kan have hindret rekruttering til studiet, og en rapportering fra deltagerne var også øget spasticitet under studiet. Population er ikke rigtig sammenlignelig med vores patienter i almen praksis.</p>

Skema 4 (Cindie) Serpell et al. 2013. (7)

<p>Studiedesign RCT, dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret parallelgruppestudie. 15 ugers studie, hvoraf 1. uge er baseline og de resterende 14 er behandlingsperiode. Follow-up i hhv. uge 2, 6, 10 og 14 i behandlingsuger. Tidligere follow-up hvis de trak sig fra studiet før tid. Follow-up 28 dage efter studieafslutning eller tilbagetrækning.</p>	<p>Studiepopulation n=246 patienter. n=128 i behandlingsgruppen n=118 i placebogruppen. 21 centre i Storbritannien, 7 centre i Tjekkiet, 6 centre i Rumænien, 4 centre i Belgien og 1 center i Canada.</p>	<p>Inklusion: Alder >18 år, mekanisk allodyni i området af den påvirkede nerve, mindst 6 mdr. Perifer neuropati, 6 dages sammenlagt sum på mindst 24 NRS(NRS 0-60), I 2 uger inden studiestart stabil smertestillende behandling. Egnede patienter havde postherpetisk neuralgi, fokal nervelæsion, radiculopati eller kompleks regional smertesyndrom type 2 som underliggende årsager til perifer neuropatisk smerte.</p> <p>Eksklusion: Svær smerte af anden årsag samtidig og bl.a. smerte pga. diabetes mellitus. Psykisk sygdom mv.</p>	<p>Præparat THC/CBD spray (Sativex®)</p>	<p>Formål At undersøge de terapeutiske effekter af 15 ugers THC/CBD-spray behandling på perifer neuropatisk smerte associeret med allodyni, og associeret med søvnforstyrrelser og patientens livskvalitet.</p>	<p>Resultater ITT analyse: n=240. PP analyse: n=163. ITT population ved 30 % responder level har OR 1,97 (p=0,034; 95 % CI 1,05-3,70) i NRS i favør for THC/CBD spray. PP analyse ved 30 % responder level har OR 2,27 (p=0,021; 95 % CI 1,12-4,57) i NRS i favør for THC/CBD spray.</p>	<p>Kritik / kommentar I THC/CBD gruppen var frafaldet 38 %, i placebogruppen 20 %. Flest kvinder i behandlingsgruppen. Sponsoreret og designet af medicinalvirksomhed som producerer præparatet. Svaghed er manglende baggrundsoplysninger om patienterne. Sammenligner sig med andre studier med meget kort follow-up. Overførbart til vores patientpopulation med undtagelse af ikke-tilgængelig vanlig pn. medicinering men kun anvendelse af pn. paracetamol.</p>
--	--	---	--	---	---	---

Skema 5 (Cindie) Bestard et al. 2010. (8)

Studiedesign	Studiepopulation	Inklusion:	Præparat	Formål	Resultater	Kritik / kommentar
<p>Ikke-randomiseret open-label case-kontrol studie med 6 mdr follow-up.</p> <p>Telefon follow up efter 1 uge, samt kliniske besøg efter 3 og 6 mdr.</p> <p>Pt fik Nabilone eller Gabapentin som adjuverende beh. eller monoterapi.</p>	<p>n=101 patienter opstartet i monoterapi, hvoraf n=49 fik nabilone n=52 fik gabapentin. n=119 patienter fik adjuverende behandling, hvoraf n=55 fik nabilone og n=64 fik gabapentin. n=29 patienter fik ingen behandling og var dermed kontrolgruppe.</p> <p>Indsamling af patienter i neuromuskulære klinikker i Calgary, Canada. 50% af ptt havde neuropatiske smerter.</p>	<p>Inklusion: Neuropatisk smerte i min. 6 mdr. Diagnosen neuropatisk smerte blev sikret gennem spørgeskema. Stabil smertebehandling i 30 dage.</p> <p>Eksklusion: Alternativ diagnose end perifer neuropati som forklaring på symptomerne</p>	<p>Nabilone og Gabapentin administreret peroralt</p>	<p>At udfordre den smertelindrende effekt af førstevalgspræparatet Gabapentin mod neuropatiske smerter med et cannabinoid, Nabilone.</p> <p>Hypotesen er at de begge har effekt på neuropatiske smerter, men at Nabilone er bedre mod søvnforstyrrelser.</p>	<p>VAS forbedring i absolutte tal og % siden baseline:</p> <p><u>Monoterapi</u></p> <p>Nabilone: 3 mdr 8,2+/-4,5 (18,8%), 6 mdr 17,8+/-8,2 (38,9%) Gabapentin: 3 mdr 8,7+/-5,1 (17,3%), 6 mdr 16,4+/-9,1 (32,7%)</p> <p><u>Adjuverende behandling</u></p> <p>Nabilone: 3 mdr 9,5+/-4,9 (17,9%), 6 mdr 20,0+/-9,4 (37,7%) Gabapentin: 3 mdr 8,6+/-5,3 (17,2%), 6 mdr 16,9+/-9,6 (33,9%)</p>	<p>VAS score indsamling ved de kliniske besøg er et gennemsnit over det sidste døgn op til.</p> <p>Fleksibel dosering ved opstart og mulig justering efter 3 mdr.</p> <p>ITT analyse er foretaget Ved frafald blev seneste data ført frem.</p> <p>Ikke-randomiseret og ikke-blindet.</p> <p>Kontrolgruppen havde signifikant lavere VAS score end behandlingsgrupperne.</p> <p>Det havde været bedre at sammenligne med en placebogruppe.</p> <p>Frafaldsraten er stor i både nabilone og gabapentingruppen (hhv. 29% og 38% efter 6 mdr.)</p> <p>Finansieret af medicinalvirksomheder.</p> <p>Ikke helt sammenligneligt med dansk almen praksis.</p>

Skema 6 (Morten) Lynch et al 2013 (5)

<p>Studiedesign: RCT, crossover pilotstudie Randomiseret til placebo efterfulgt af Nabiximol eller omvendt.</p> <ol style="list-style-type: none"> fase: optrapning til stabil dosis mellem 1-12 pust dagligt hvor der var effekt på smerter uden at der var for store bivirkninger fase: 4 uger på stabil dosis - fysisk fremmøde med spørgeskema efter 2 og 4 uger. fase: 2 uger wash out fase: gentage fase 1 og 2 med modsatte spray. 	<p>Studiepopulation: N=18, 9 i hver arm. Ptt med kemoterapiinducerede neuropatiske smerter. 16 gennemførte. Halifax, Nova Scotia, Canada.</p>	<p>Inklusion: Neuropatiske smerter > 3mdr. Afsluttet kemotarepiforløb. Gennemsnitlig 7-dages smertescore på 4 eller derover (1-11 NRS) Andet smertestillende skulle være stabilt i 14 dage.</p> <p>Eksklusion: IHS, epilepsi, skizofreni, eller disp. til skizofreni, psykotisk sygdom. Misbrug eller afhængighed inden for de sidste 2 år. Graviditet. Andre medicinske tilstande.</p>	<p>Præparat: Nabiximol (Sativex®) oromucosal cannabisbaseret spray. THC med cannabidiol Placebo med samme farve og smag og udseende af spray.</p>	<p>Formål: Kan THC/CBD spray mindske smerteintensiteten ved pt med kemoterapiinducerede neuropatiske smerter. Effekten måles på ændring i smerter (NRS 1-11) sammenlignet med baseline (gennemsnitlig smerter på 7 dage)</p>	<p>Resultater: Ikke statistisk signifikans Fem ptt (responders) ud af 16 oplevede fald i smerteintensitet på 2 eller mere, og hvis man kun regnede på de fem, var der statistisk signifikans. NNT=5 pers. Ingen alvorlige bivirkninger.</p>	<p>Kritik/kommentarer: Pilotstudie, meget lille population. Lægger meget vægt på at der var 5 personer der havde effekt, og mener at hvis bare der havde været flere deltagere, så ville der have været statistisk signifikans. Udregner NNT, og bruger dette som et resultat. Sammenligner det med andre smertestillende, og argumenterer for at det har sin plads som smertestillende. No funding, men GW Pharmaceuticals sponsorerede al medicin. Frafaldsrate =11%</p>
--	--	--	--	---	--	---

Skema 7 (Morten) Toth et al 2012 (6)

<p>Studiedesign: RCT</p> <p>1. fase: 4 uger med Nabilone (pt fik alle Nabilone, men de troede at nogle af dem fik placebo. Flexibel-dosis - justering af rette dosis</p> <p>2. fase: De som opnåede > 30% bedring af smerter blev randomiseret til dobbeltblindet Nabilone eller placebo i 5 uger. Stabil-dosis.</p>	<p>Studiepopulation: Ptt. med diabetiske perifere neuropatiske smerter. (DNP) 3 neurologer vurderer om de har DNP N=37 deltog i 1. fase N=26 deltog i 2. fase, 13 i hver gruppe. Sundhedsklinikker i Calgary, Canada.</p>	<p>Inklusion: DNP Vedvarende smerter >3 mdr 7 dages gennemsnitlig smertescore lig med eller højere end 4 på NRS (Baseline)</p> <p>Eksklusion: Andre smertetilstande der ikke skyldes diabetes. Hudsygdomme i samme område som de neuropatiske smerter. Psykisk sygdom Ustabile medicinske tilstande Malignitet. Misbrug Graviditet eller amning Tidli. brug af Nabilone Indlæggelser under studiet Andre smertestillende midler skulle være på stabil dosis.</p>	<p>Præparat: Nabilone kapsler</p>	<p>Formål: At undersøge effekten af Nabilone på ptt. med DNP sammenholdt med placebo. Hypotesen var at Nabilone reducerer smerten, og derudover ville have positiv effekt på angst, depression, søvn og QoL.</p>	<p>Resultat: Bedring af smerter NRS fra baseline 6,6+-1,8 til 3,5+-1,3 ved den gruppe som fik Nabilone, og 5,4+-1,7. Forskellen var statistisk signifikant (P<0,01) Bedring på VAS (P<0,05)</p> <p>>30% bedring af smerter Nabilone: 11/13 deltagere (85%) Placebo: 5/13 deltagere (38%) >50% bedring af smerter Nabilone: 4/13 (31%) Placebo: 1/13 (8%)</p>	<p>Kritik/kommentarer Randomiserede grupper var nogenlunde ens ved baseline, men overvægt af kvinder der fik Nabilone frem for placebo. Studiet kigger kun på responders, som bliver randomiseret. Dvs de som ikke har effekt eller har for mange bivirkninger bliver sorteret fra. Kan derved ikke sammenlignes med alm. population i praksis. Populationen er lille. Svært at vurdere effekten af Nabilone grundet andet smertestillende. Frafaldsrate = 3,8%</p>
--	--	---	--	---	---	--

Diskussion

De 4 RCT studier **(3) (7) (5) (6)** opfylder alle kriterierne: dobbelt blindet, placebo kontrolleret og randomiseret. I Lynch et al. 2014 og i Serpell et al. 2014 får behandlingsgruppen Sativex® spray, og placebopræparatet er en identisk spray, der ligner, lugter og smager ensartet. Begge sprays indeholder pebermynteolie. I de 2 tablet RCT-studier **(3) (6)**, indeholdende syntetisk THC, henholdsvis, Dronabinol og Nabilone, er pakkerne ensartet. I Rintala et al. 2010 får placebogruppen antihistamin, der skal forsøge at efterligne den sløvende effekt ved cannabis. Ved Toth et al. 2012 er placebogruppens medicin lig Nabilone i farve, størrelse, smag og lugt.

Der er i 2 RCT studier forskel mellem behandler og placebogruppen. Serpell et al. 2014 har flest kvinder i behandler gruppen. I Toth et al. 2012, findes ligeledes flere kvinder i behandlergruppen, og flest mænd i placebogruppen. De 2 andre **(5) (3)** er cross-over RCT studier.

Vi mangler i alle 4 studier uddybende baggrundsoplysninger såsom rygning, socialøkonomisk status og erhverv.

Grupperne, placebo/behandler, bliver behandlet ensartet i alle RCT studierne og opfølgning/kontrol er ensartet grupperne imellem.

Behandlingsperioden varierer mellem RCT studierne. Alt i alt findes længden tilfredsstillende, og vi skønner også man vil se effekt efter 28 dages behandling, som er den korteste behandlingsperiode.

I forhold til slutresultaternes pålidelighed, har Rintala et al. 2010, ikke forholdt sig til at de kun måler på Per Protokol (PP) men i Serpell et al. 2014 er opgivet både PP og Intention to treat analyse (ITT) i odds ratio (OR). Serpell et al. 2014 forholder sig til 30 % responders level. Dvs. de patienter, der minimum har en effekt på 30% eller mere. Lynch et al. 2014 skriver ikke deres resultater i OR men i absolutte tal med p-værdier, hvilket gør det svært at læse. Der fås et indtryk af, at de ikke finder statistisk signifikans ved ITT analysen og derfor begynder at kigge på number needed to treat og en undergruppe af patienter, som havde effekt, for at finde et signifikant resultat.

To af studierne **(4) (2)** finder vi så kritisable i design, at vi ikke skønner man kan anvende deres resultater og konklusion.

Ware et al. 2015, der er et 1 års followup-studie, har ikke randomiseret fordeling af deres behandler/cannabis-gruppe og deres kontrol-gruppe. Behandlingsgruppen består primært af aktive cannabisbrugere, og kontrolgruppen er dannet ved eksbrugere eller cannabis naive. De konkluderer et VAS fald i smerte på 0,92 efter 12mdrs behandling og forfatterne konkluderer det har signifikans. Vi finder dog selektionsbias så udtalt at vi ikke finder data pålidelige. Desuden er smertefaldet på

0,92 (95% CI interval), relativt lavt og svært at finde sikkert forenelig med smerte-effekt af cannabis.

Hoggart et al. 2015, som er et case-control studie, består kun af en gruppe, der alle får Sativex®, og deskriptivt indrapporterer smertelindring ved Sativex®. Patienternes øvrige medicin må gerne reguleres og ændres parallelt med forsøget, og studiet bærer muligvis præg af en kraftig interessekonflikt, da det er GW pharmaceuticals der betaler studiet. (Jvf. GW pharmaceuticals producerer Sativex®). Hoggart et al. 2015's studie population kommer fra henholdsvis RCT studiet Serpell et al. 2014, og et RCT studie udført af GW pharmaceuticals (9), som vi ikke har medtaget i vores analyse. Dette studie findes ikke ved gennemsøgning af hverken Pubmed eller Medline, og vi har indtryk af det ikke er en peer-reviewed artikel.

I Hoggart et al. 2015 konkluderer forfatterne at forsøgspartagerne finder smertelindrende effekt i forsøget, men der er ikke gjort rede for hverken p-værdier eller 95% confidens interval. Vi finder studiets resultater upålidelige.

I det sidste studie, Bestard et al. 2011, er det interessant at de sammenligner medicinsk cannabis med førstevalgspræparatet mod neurogene smerter, Gabapentin. De finder ligeværdig effekt mellem medicinsk cannabis og Gabapentin, men finder høj frafaldsrate og bivirkningsprofil i begge grupper.

Det findes kritisabelt at kontrolgruppen, dvs. den gruppe der ikke modtog medicinsk cannabis eller Gabapentin, bestod af personer med signifikant lavere smertescore. Det havde været bedre at sammenligne med placebo og det er vigtigt at grupperne er ens vedr. smertescore mv. Studiet er heller ikke randomiseret og blindet, hvilket forfatterne beskriver skyldes manglende finansiering. Det er finansieret gennem medicinalfirmaer, hvilket kan give interessekonflikt.

Populationen er samlet på neuromuskulære klinikker, hvilket er ikke helt overførbart til den danske almene praksis.

Studierne forholder sig til andet litteratur omkring emnet, men den litteratur er ofte med kort follow-up og kort behandlingstid på nogle gange kun timers varighed. Det var også hvad vi erfarede under vores litteratursøgning, hvor vi ekskluderede mange studier med under en uges behandling. (10)

Flere af studierne forholder sig til bivirkningsprofilen ved brugen af medicinsk cannabis. Bivirkningsprofilen er høj og kan muligvis forklare at studierne oplever høj frafaldsprocent på mellem 29 og 38%. 2 Studier skiller sig ud (5) (6) ved lavere frafaldsprocenter. Der tegner sig ikke et mønster af alvorlige bivirkninger i vores litteraturgennemgang, hvilket stemmer overens med Sundhedsstyrelsens midtvejsevaluering marts 2020^{xxi}

Sundhedsstyrelsen konkluderer, at de ikke finder signaler om sikkerhedsproblemer med medicinsk cannabislutprodukter.

Man bør have in mente, at vores studier også gør brug af andre præparater end slutprodukter (cannabis droge), fx Sativex® spray og syntetisk fremstillet THC.

Vedrørende hvorvidt studiepopulationen er sammenlignelig med patienter i almen praksis, skal det ses i lyset af forskelligheden mellem landenes sundhedssystemer. Deltagerne i flere studier er fundet via tertiære klinikker **(6) (8)**, hvilket er specialiserede klinikker (smerteklinikker, onkologiske klinikker eller neuromuskulære klinikker.) Dermed er det allerede en mere selekteret population end dem vi ser i en dansk praksis.

Har medicinsk cannabis så en plads i almen praksis? Det er stadig for tidligt at sige. Vi mener at forsøgsordningen i Danmark blev indført på et spinkel videnskabeligt grundlag, og den blev utvivlsomt gennemtruffet fra politisk side trods bekymringer fra flere sider. Fx. adresserede lægeforeningen allerede i aug 2017 i et høringssvar til lovforslaget, at der efterlyses undersøgelser af den kliniske effekt. De skriver bl.a.:

“Når man fra politisk hold ønsker at gøre cannabis til et medicinsk præparat på linje med EMA/nationalt godkendte lægemidler, må der af hensyn til patienternes sikkerhed og tillid til sundhedsvæsenet samt lægernes opbakning til ordningen, være et fagligt beslutningsgrundlag, der er videnskabeligt efterprøvet.”^{xxii}

Forsøgsordningen bærer præg af manglende opbakning fra den danske lægestand, og relativ få borgere har fået udskrevet medicinsk cannabis under forsøgsordningen. Denne kombination kompromiterer selvfølgelig den pågående forskning og opfølgning på området, som er blevet forsøgt gennem satspuljemidlerne.

Man kan undre sig over, hvorfor der var politisk flertal til at gennemføre en forsøgsordning, der set med lægelige øjne, ikke havde tilstrækkelig dokumentation for patientsikkerhed og kontrol. Hvordan kan det være, at man ikke tog udgangspunkt i lægemidler indeholdende cannabis, der allerede var godkendt i Danmark eller var godkendte i andre sammenlignelige lande i Europa og resten af verdenen?

Der var i 2017 i Danmark ét godkendt lægemiddel baseret på cannabis. Det er lægemidlet Sativex^{®xxiii}, som er en mundhulespray til behandling af spasmer ved multipel sklerose. Det kan fortsat kun udskrives af speciallæger i neurologi og er ikke omfattet af forsøgsordningen.

Konklusion

Gennemgang af resultaterne, finder tegn på smertelindring i de såkaldte “responder-grupper”. Vi kan ikke udelukke at en subgruppe af patienter under kategorien kroniske non-maligne neuropatiske smerter, kan have smertelindrende effekt af medicinsk cannabis. Der foreligger relativ sparsom forskning på området og

kvaliteten af studierne er svingende. Yderligere forskning med store RCT studier kræves for at belyse effekten yderligere.

En stor udfordring i forskningsområdet er at personer med kroniske, non-maligne, neuropatiske smerter ofte er en meget heterogen gruppe. Både med sygdomsmønster, udløsende årsag, socio-økonomiske forhold, vanlig fast medicin m.m. Ydermere er outcome et subjektivt parameter (smerte-score), og smerteperception kræver en kortlægning af bio-psyko-sociale forhold.

Referencer

1. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. **Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. Issue 3, 2018, CD012182.**
2. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP and team., COMPASS study. **Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS).** . *The Journal of Pain.* December 2015, pp. 1233-1242.
3. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. **Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study.** . *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* Oktober 2010, pp. 840-848.
4. Hoggart B, Ratcliffe S, Ehler E, Simpson KH, Hovorka J, Lejčko J, Taylor L, Lauder H, Serpell M. **A multicentre, open-label, follow-on study to assess the long-term maintenance of effect, tolerance and safety of THC/CBD oromucosal spray in the management of neuropathic pain.** . *J Neurol.* 2015, pp. 27-40.
5. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. **A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain.** . *Journal of Pain and Symptom Management.* January 1, 2014, pp. 166-173.
6. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, Garven A, Bestard J, Korngut L. **An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.** . *Pain.* Juni 20, 2012, pp. 2073-2082.
7. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H, Ehler E. **A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment.** *European Journal of Pain.* November 22, 2014, pp. 999-1012.
8. Bestard JA, Toth CC. **An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy.** . *Pain Practice.* Juli-August 2011, pp. 353-368.
9. GW Pharmaceuticals Ltd. **A double blind, randomized, placebo controlled, parallel group study of Sativex in the subjects with pain due to diabetic neuropathy.** *ClinicalTrials.gov.* [Online] 2000. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00710424>.
10. Weizman L, Dayan L, Brill S, Nahman-Averbuch H, Hendler T, Jacob G, Sharon H. **Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity.** *Neurology.* Oct 2, 2018, pp. 1285-1294.
11. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. **Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain.** *J Pain.* Feb 2013, pp. 136-148.

-
- ⁱ Folketingstidende A, Beslutningsforslag nr B5, Folketinget 2015-16
- ⁱⁱ Folketingstidende A, Lovforslag nr. L 57, Folketinget 2017-18
- ⁱⁱⁱ Høringssvar til forsøgsordning med medicinsk cannabis, 4. aug. 2017, DSAM.
- ^{iv} Lægeforeningen, Sundheds- og Ældreudvalget 2015-16, B5 Bilag 2, Jr. /2015-2120.
- ^v Lægemiddelstyrelsen, Medicinsk brug af cannabis, 3. udgave, 4. dec. 2015, j.nr. 2013113424/
- ^{vi} <https://www.cannabisdanmark.dk/om-os/den-groenne-traad-i-cannabis-danmark/>
- ^{vii} https://www.dr.dk/drtv/episode/soes-og-kampen-om-cannabis_51917
- ^{viii} <https://finans.dk/erhverv/ECE10031132/landbruget-er-klar-til-at-satse-paa-cannabis/?ctxref=ext>
- ^{ix} <http://www.radio-danmark.dk/podcasts/en-mand-med-en-sag>
- ^x <https://nyheder.tv2.dk/politik/2017-06-30-danskproduceret-cannabis-giver-gigtpatienter-ro-i-maven>
- ^{xi} <https://sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Medicin/2018/April/To-foerste-videnskabelige-projekter-til-opsamling-af-cannabis-erfaringer.aspx>
- ^{xii} <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/tre-forskningsprojekter-skal-give-mere-viden-om-medicinsk-cannabis/>
- ^{xiii} <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/sundhedsprofessionelle/videnskabelig-erfaringsopsamling/>
- ^{xiv} <https://www.ft.dk/samling/20191/almdel/suu/bilag/473/2221907.pdf>
- ^{xv} se punkt 12.4 <https://www.ft.dk/samling/20191/almdel/suu/bilag/473/2221907.pdf>
- ^{xvi} <https://www.laeger.dk/medicinsk-cannabis-retningslinjer-for-maalgruppe-og-regler>
- ^{xvii} <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2018/9000>
- ^{xviii} <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/318743>
- ^{xix} <https://www.laeger.dk/hoering-over-forslag-til-lov-om-forsoesordning-med-medicinsk-cannabis>
- ^{xx} <https://cfkr.dk/manualer/checklister/>. *Center for kliniske retningslinjer.*
- ^{xxi} se punkt 6.4 <https://www.ft.dk/samling/20191/almdel/suu/bilag/473/2221907.pdf>
- ^{xxii} <https://www.laeger.dk/hoering-over-forslag-til-lov-om-forsoesordning-med-medicinsk-cannabis>
- ^{xxiii} <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/borgere/hvad-er-medicinsk-cannabis/>