

En innføring i medisinsk cannabis

En introduksjonstekst om bruk av cannabis til behandlingsformål



Mangel på pålitelig, forskningsbasert informasjon er fortsatt til hinder for utskriving av cannabis av farmasøytisk kvalitet for behandlingsformål

Forfatter

Martin Woodbridge | Konsulent i Woodbridge Research Ltd, New Zealand. Dette heftet ble gjort mulig med finansiering fra Bedrocan International, som har opphavsretten.

Takk til

Forfatteren vil gjerne takke professor Jenny Martin, fagleder for klinisk farmakologi ved School of Medicine and Public Health ved University of Newcastle, for hennes bidrag til gjennomgangen av innholdet i dette heftet. Forfatteren takker også Dr. Mikael Kowal for hans innspill og faglige gjennomgang av dette heftet.

En innføring i medisinsk cannabis

Dette heftet drøfter bruken av cannabis som legemiddel. Det betyr at vi ikke snakker om hasj, marihuana eller bruk av narkotiske midler for å bli «høy». Vi fokuserer utelukkende på medisinsk cannabis. Heftet skal gi helsepersonell, tilsynsmyndigheter og pasienter innsikt i de medisinske og vitenskapelige aspektene av *Cannabis sativa* L., og hvilken plass denne planten kan ha som et behandlingsalternativ.

Cannabis er en kompleks plante. Det er kartlagt over 500 kjemiske substanser, og det kjemiske innholdet i hver cannabisvariant varierer sterkt. I flere generasjoner og over hele verden har cannabis blitt brukt til rekreasjon og er forbundet med kriminell aktivitet. Dette har forringet dens omdømme som et legitimt legemiddel. Internasjonale konvensjoner har også vært til hinder for medisinsk bruk. Til tross for at cannabis ofte er ulovlig, bruker et stort antall pasienter over hele verden likevel cannabis i ubehandlet form for symptomlindring, mens det er færre som får tilgang til produkter av farmasøytisk kvalitet gjennom sine leger og apotekere. Mangel på pålitelig, forskningsbasert informasjon er fortsatt til hinder for utskriving av cannabis av legemiddelkvalitet for terapeutisk bruk. Medisinske tilsynsmyndigheter tillater sjelden bruk av at cannabinoider, de aktive stoffene i cannabis, i vanlig skolemedisin.

De viktigste biologisk aktive cannabinoidene THC og CBD ble identifisert i planten allerede på 1960-tallet. På slutten av 1980-tallet og begynnelsen av 1990-tallet ble cannabinoidreseptorene oppdaget. Dette var en viktig periode i studiet av de viktigste aktive komponentene i cannabisplanten og kartleggingen av deres biologiske virkningsbane. Siden den gang har klinisk forskning vist at medisinsk cannabis har potensielle terapeutiske anvendelser under visse forhold.

Etter hvert som produkter av legemiddelkvalitet har blitt utviklet og gjort tilgjengelig, kan det nå fremskaffes pålitelige kliniske data. Denne kunnskapen vil danne grunnlag for å avgjøre hvilken rolle medisinsk cannabis kan ha som behandlingsalternativ, og skille terapeutisk bruk fra rekreasjonsbruk.



Innhold

1	Hva er et legemiddel, og hvor passer cannabis inn?	7
2	Cannabisplanten – bestanddeler og kjemi	9
3	Endocannabinoidsystemet	13
4	Kvalitet og standardisering	17
5	Doseringsformer og administrering	23
6	Hvordan cannabinoider beveger seg gjennom kroppen	27
7	Forskriving av medisinsk cannabis	29
8	Helsefaglige synspunkter	35
9	Pasientsynspukter	43
10	Juridiske synspunkter	49
11	Ordliste	53
12	Anbefalt litteratur	57



1 Hva er et legemiddel, og hvor passer cannabis inn?

Legemidler står sentralt i både moderne og tradisjonell medisinsk praksis. Legemidler er verktøy. De brukes til å behandle eller forebygge sykdom, og for å fremme helse. Hvis de blir misbrukt, kan de også forårsake skade.

Leger må ha tilgang til trygge og effektive legemidler av høy kvalitet. De må også bruke dem fornuftig. Legen må i hvert enkelt tilfelle avgjøre hva som er hensiktsmessig for pasientens behov, og vurdere dose, behandlingslengde og kostnad.

Leger må også kunne velge. Når pasienten ikke responderer godt på et bestemt legemiddel, er det nyttig å ha et behandlingsalternativ. Et bredt utvalg av legemidler betyr at leger kan finne den behandlingen som passer best for deres pasient.

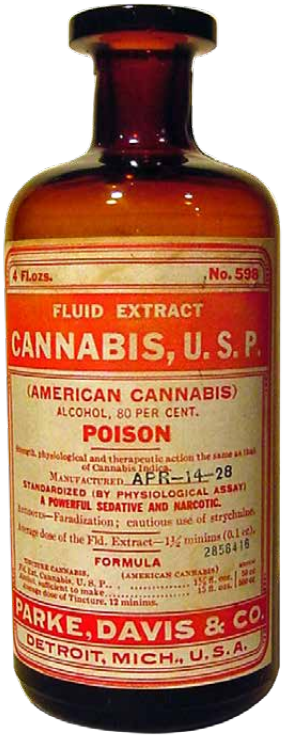
I løpet av det siste tiåret har et økende antall pasienter blitt eksponert for medisinsk cannabis (cannabinoidene THC og CBD), og det samme har antallet tilstander der pasienter har rapportert forbedringer i symptombildet. Slike tilstander omfatter blant annet kroniske smerter, multippel sklerose, kvalme, oppkast og appetittstimulering, epilepsi og angst. Andre slike tilstander er søvnforstyrrelser, fibromyalgi, Tourettes syndrom, behandlingsresistent grønn stær, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, Parkinsons sykdom, leddgikt, ADHD og posttraumatisk stresslidelse (PTSD). Hver har vist varierende grad av respons, og mange har ennå ikke blitt bekreftet av gode kliniske studier.

Medisinsk cannabis er en ny klasse av legemidler. Det er ikke et universalmiddel eller en mirakelkur. I de fleste deler av verden er dette fortsatt heller ikke førstelinjebehandling. Vanligvis har de utvalgte pasientene ikke respondert godt på andre legemidler, eller de opplever uakseptable bivirkninger. Selv om det bare finnes noen få offisielt registrerte legemidler, er cannabisprodukter for medisinsk bruk fortsatt pålagt å oppfylle bestemte kvalitetsstandarder. Som et resultat av dette behandler tilsynsmyndighetene ofte søknader fra pasienter og leger om medisinsk cannabis parallelt med kravene til produktsikkerhet, kvalitet og effektivitet. I like stor grad som det er behov for kliniske data og utskrivningsveiledning, er der også viktig med solid informasjon som kan ligge til grunn for utvikling av myndighetenes politikk og beslutningsgrunnlag.

Medisinsk cannabis er en ny klasse av legemidler

Historien i hovedtrekk

Cannabis er en av de eldste kjente medisinske plantene. Den er beskrevet i håndbøker om plantemedisin fra antikken. Arkeologiske funn tyder på at planten har spredt seg fra Asia til Afrika og videre til Midtøsten, før den kom til Europa rundt 500 f.Kr. Den ble senere mye brukt i industrien, og var en viktig del av skipsfarten som hampfiber. Historien sier at bruken av cannabis som legemiddel ble innført til Europa rundt 1840 av den irske legen William O'Shaughnessy. Under et opphold i India hadde han sett hvordan planten var i utbredt terapeutisk bruk. I de påfølgende tiårene fikk cannabis en kort periode med popularitet i Europa og USA. Et titalls forskjellige cannabispreparater var tilgjengelige. Disse produktene ble anbefalt for tilstander som menstruasjonssmerter, astma, hoste, søvnløshet, fødselssmerter, migrene, halsinfeksjon og abstinens fra opiumbruk. På den tiden fantes det ingen metoder for kvalitetskontroll og standardisert fremstilling. Pasientene fikk ofte en dose som enten var for lav uten effekt, eller som var for høy og ga uønskede bivirkninger. Disse ulempene førte til at den terapeutiske bruken av cannabis i stor grad ble overtatt av standardiserte opiumbaserte legemidler som kodein og morfin. Cannabis forsvant gradvis fra alle vestlige farmakopeer. På slutten av femtitallet erklærte Verdens helseorganisasjon (WHO) at cannabis og avledede preparater ikke lenger tjente noen nyttige medisinske formål.



En cannabisekstrakt produsert av det farmasøytiske selskapet Parke Davis & Co.

Bruken av cannabis som legemiddel ble innført i Europa rundt 1840 av den irske legen William O'Shaughnessy

2 Cannabisplanten – bestanddeler og kjemi

I likhet med andre planter består cannabis av hundrevis av kjemiske forbindelser. Den kommer også i mange forskjellige typer, som gjerne kalles *indica, sativa* eller *ruderalis*. Alle disse tilhører imidlertid samme art: *Cannabis sativa* L. – et medlem av Cannabaceae-familien. Mange er kjent med cannabis under navnet «hamp». En nær slektning av cannabis er *Humulus lupulus* L., bedre kjent som humle, en viktig ingrediens i øl.

Cannabis antas å stamme fra de tørre områdene i Sentral-Asia (Den eurasiske steppen), mest sannsynlig Hindu Kush-regionen. Den 800 kilometer lange fjellkjeden på grensen mellom Pakistan og Afghanistan var en viktig del av den gamle Silkeveien. Silkeveien besto av et nettverk av handelsruter mellom Europa og Asia. Over land og sjø strømmet det forskjellige varer, deriblant cannabis i dens forskjellige former (hampfibre, oljerike frø, rusmidler og legemidler), fra den koreanske halvøy i øst til Middelhavet i vest. I dag vokser det cannabis over hele verden, med unntak av fuktige, tropiske regnskoger.

Cannabisplanter har hannplanter og hunnplanter, med hver sin måte å blomstre på. Cannabisplanten er ettårig. Planten vokser vanligvis til en høyde på to til tre meter før den setter blomster og slutter å vokse. Etter befruktning modnes frøene, og planten dør.



En cannabis-hunnplante

Kjært barn har mange navn

Det antas at det finnes over 700 dyrkede varianter (kultivarer). Forskjellen mellom ulike cannabisvarianter bestemmes ikke bare av innholdet av cannabinoider, men også av plantes bestemte innhold av terpen. Disse kjemiske komponentene fungerer som klare biokjemiske markører og kan brukes til å kartlegge det foreliggende kjemiske mangfoldet av cannabisplanten. Ved å analysere konsentrasjonene av disse forbindelsene kan forskere peke ut spesielle cannabisplanter med definerte kjemiske profiler. Med tanke på utvikling av legemidler kan disse spesielle plantene brukes i kliniske studier for å avdekke deres spesifikke biologiske virkninger og senere legges til det eksisterende produktutvalget som nye varianter.

Slike analytiske funn har ført til en bedre forståelse av hvordan cannabis kan klassifiseres vitenskapelig. Skillet mellom *sativa* og *indica* har tidligere vært gjenstand for mye debatt. Klassifiseringen var basert på forskjeller i kjemisk sammensetning, spesielt forskjellene i innholdet av terpen. Ingen avgjørende forskning har imidlertid hittil påvist noen atskilte opprinnelseslinjer for *Cannabis indica* og *sativa*. Selv om cannabisplanter kan være svært ulike, har forskningen derfor beveget seg over mot en hypotese om at all cannabis faller inn under *Cannabis sativa*.

Cannabinoider

Cannabisplanten produserer mer enn 500 kjemiske forbindelser. Av disse er minst 100 unike for cannabisplanten – cannabinoidene. Cannabinoidene som utvinnes fra planten, kalles fytocannabinoider. De viktigste fytocannabinoidene, og de vi vet mest om, er delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD). THC har psykoaktive effekter, mens CBD er ikke-psykoaktivt (dvs. det endrer ikke menneskers sanseinntrykk eller bevissthet).

Cannabinoidene er biologisk aktive substanser. Konsentrasjonen av cannabinoider varierer gjennom planten (med unntak av frøene og røttene). Den høyeste konsentrasjonen finnes i den ubefruktede hunnblomsten.

Den biologiske virkningen er hovedsakelig knyttet til de viktigste cannabinoidene THC og CBD. Selv om THC og CBD virker på hver sine måter, har det etter hvert blitt klart at et bredere spekter av cannabinoider og andre bestanddeler av cannabisplanten kan være involvert i dens ulike terapeutiske effekter. Disse inkluderer cannabinoidene tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabikromen (CBC) og cannabigerol (CBG). Disse mindre cannabinoidene antas å modulere eller forbedre biologiske effekter ved terapeutisk bruk. Denne effekten kan være et resultat av at de virker på egen hånd eller virker sammen med THC og CBD.

Terpener

De andre hovedforbindelsene i cannabis er terpenene. Dette er aromatiske forbindelser som gir cannabisvarianter ulike karakteristiske lukter og smaker. Terpener kan ha additiv terapeutisk virkning, noe som betyr at de kan virke sammen med cannabinoider for å modifisere eller forsterke medisinske effekter. Til dags dato har mer enn 120 forskjellige terpener blitt påvist i cannabis. I motsetning til cannabinoider finnes alle de terpenene som forekommer i cannabis (f.eks. myrcen, alfa-pinen og beta-karyofyllen), også i store mengder i naturen.

Det antas at terpenene virker sammen med cannabinoider for å modifisere eller forbedre effekten av disse. Dette kalles «entourage-effekten».

Kjerteltrikomer

Cannabinoidene og terpenene produseres i plantens harpikskjertler. Disse kalles kjerteltrikomer. Trikomene finnes på hele plantens overflate. Den største konsentrasjonen av kjertlene finnes i hunnplantens blomster.

Cannabinoidene forekommer hovedsakelig i en inaktiv syreform. De farmakologisk aktive cannabinoidene (som THC/CBD) dannes når cannabis varmes opp til en temperatur på minst 180 °C, slik at det skjer en såkalt dekarboksylering. Ved bruk av en fordamper frigjøres de aktive cannabinoidene fra kjerteltrikomene i en damp ved 230 °C, som deretter kan inhaleres inn i lungene.



Nærbilde: Kjerteltrikomene som inneholder cannabinoider og terpener, finnes over hele cannabisplantens overflate.



3 Endocannabinoidsystemet

På samme måte som opioidsystemet reagerer på opioider (morfin, kodein), har mennesker et eget reseptorsystem for cannabinoider. Endocannabinoidsystemet (ECS) inneholder cannabinoidreseptorer og påvirker aktiviteten i mange andre kroppssystemer. Fytocannabinoidene i cannabisplanten fungerer på samme måte som våre naturlig produserte endocannabinoider.

Menneskehjernen og andre organer inneholder naturlig forekommende cannabinoidreseptorer og de substansene som binder seg til dem. Dette kalles det menneskelige endocannabinoidsystemet (ECS). Dette systemets rolle er å opprettholde kroppens evne til å fungere normalt ved å påvirke hvordan andre systemer fungerer. Det spiller en avgjørende rolle for nervesystemet vårt og regulerer en rekke fysiologiske prosesser. Dette inkluderer justering av vår respons på smerte, appetitt, fordøyelse, søvn, humør, betennelse og hukommelse. ECS påvirker også terskler for anfall (dvs. ved epilepsi), koordinasjon og andre prosesser som immunsystem, hjertefunksjon, sensorisk samspill (berøring, balanse, romfølelse), fruktbarhet, benfysiologi, det sentrale stressresponssystemet (HPAA), nevral utvikling og øyetrykk.

Mennesker produserer sine egne cannabinoider, kalt endocannabinoider. Disse endocannabinoidene virker på, eller stimulerer, cannabinoidreseptorene. Disse forbindelsene virker på samme måte som fytocannabinoider, som også binder seg til reseptorene.

Plantens cannabinoider kalles fytocannabinoider. Disse forekommer kun i cannabisplanten. Tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) er de viktigste bestanddelene. Det finnes andre cannabinoider, men foreløpig vet vi langt mindre om disse.

Hvordan cannabinoider fungerer

Cannabinoider frembringer sine virkninger ved å binde seg til spesifikke CB-reseptorer. Cannabinoidreseptorer er en del av superfamilien av G-proteinkoblede reseptorer (se illustrasjon). Så langt er to typer cannabinoidreseptorer (CB1 og CB2) påvist med sikkerhet.

CB1-reseptoren finnes hovedsakelig i hjernen og sentralnervesystemet. CB1 finnes også i visse vev og organer, som for eksempel lungene, leveren og nyrene.

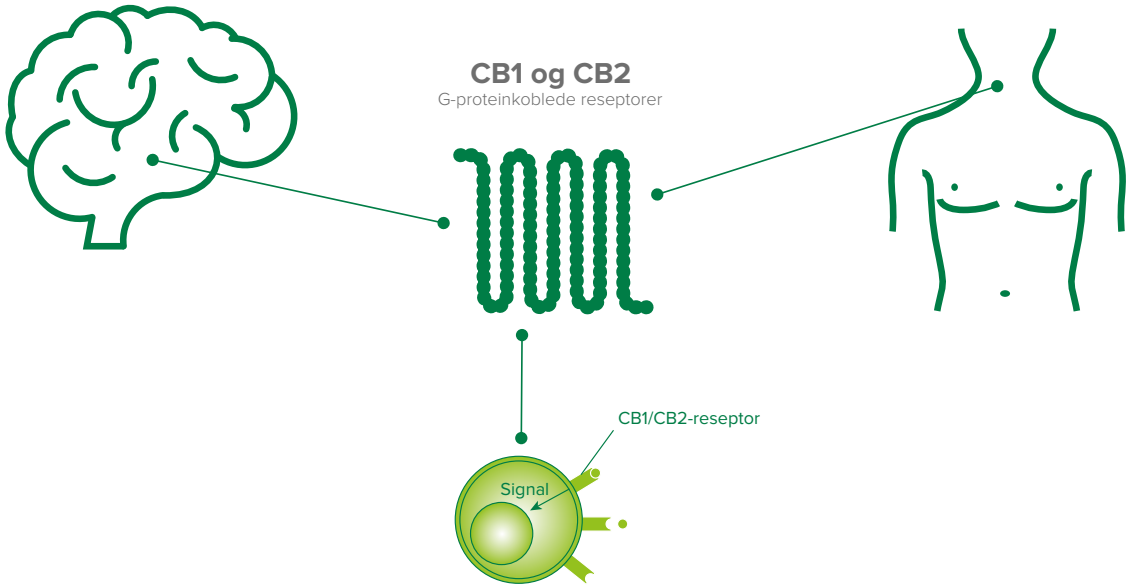
CB2-reseptorene finnes hovedsakelig på bestemte celler i immunsystemet, i fordøyelseskanalen og i immunrelaterte organer som milten og mandlene.

Fytocannabinoiden THC aktiverer både CB1- og CB2-reseptorer, som igjen påvirker aktiviteten i ulike fysiologiske systemer. Til sammenligning har CBD mindre påvirkning på CB-reseptorene og virker ved delvis å blokkere reseptorenes aktivitet.

Cannabinoidreseptorer

CB1-reseptorer
Finnes hovedsakelig i hjernen
(hippocampus, cerebellum og cerebrum)

CB2-reseptorer
Finnes hovedsakelig i organene
(milten, mandlene og immuncellene)

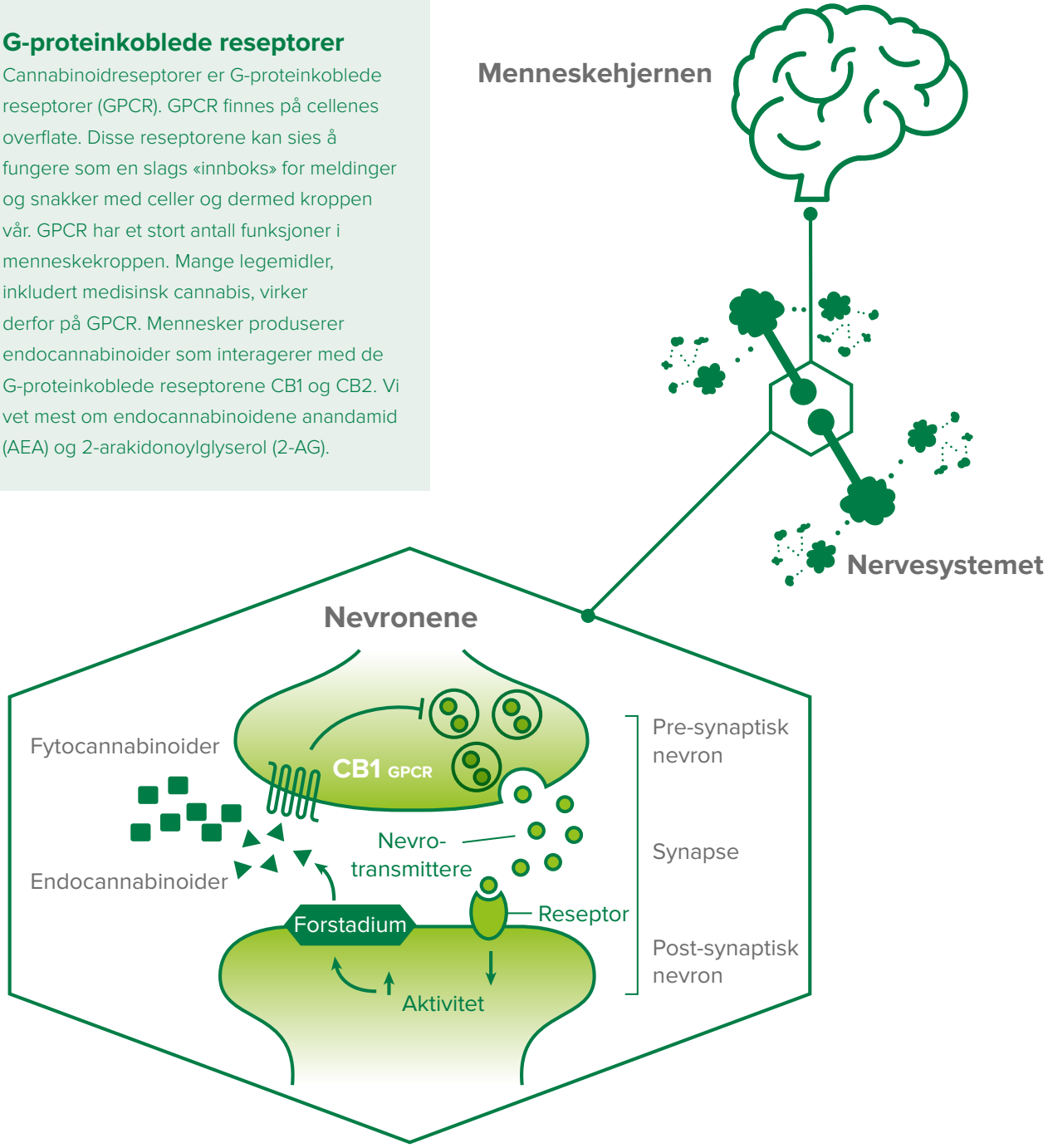


CB1-reseptoren finnes for eksempel i en rekke områder av hjernen som styrer ulike fysiske og atferdsmessige funksjoner. Cannabinoider påvirker derfor sensorisk og motorisk respons (bevegelse), hjertefrekvens, emosjonelle reaksjoner, appetitt og kvalme/oppkast, følsomhet for smerte, læring/hukommelse og beslutningstaking.

Etter hvert som vår kunnskap om menneskers ECS utvikler seg, vil vi også få en bedre forståelse av hvordan fytocannabinoidene, THC, CBD og andre cannabinoider fungerer. Denne forståelsen vil føre til bedre legemidler.

G-proteinkoblede reseptorer

Cannabinoidreseptorer er G-proteinkoblede reseptorer (GPCR). GPCR finnes på cellenes overflate. Disse reseptorene kan sies å fungere som en slags «innboks» for meldinger og snakker med celler og dermed kroppen vår. GPCR har et stort antall funksjoner i menneskekroppen. Mange legemidler, inkludert medisinsk cannabis, virker derfor på GPCR. Mennesker produserer endocannabinoider som interagerer med de G-proteinkoblede reseptorene CB1 og CB2. Vi vet mest om endocannabinoidene anandamid (AEA) og 2-arakidonoylglyserol (2-AG).



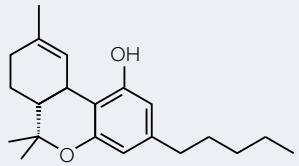
Figuren nedenfor viser en kort beskrivelse av de forskjellige typene cannabinoider. Disse omfatter både de som er avledet fra cannabisplanten, de som er laget i et laboratorium, og de som er produsert i kroppen vår.

Typer av cannabinoider

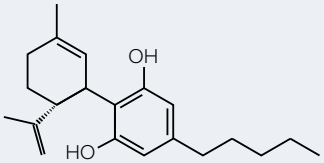
Cannabinoider

***Cannabis sativa* L.**

Fytocannabinoider

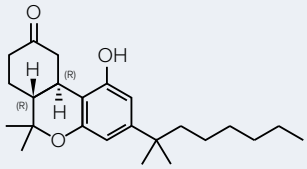


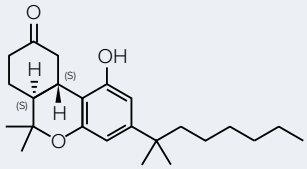
THC:
Delta-9-tetrahydrocannabinol
THC er den primære psykoaktive bestanddelen i cannabis



CBD: Cannabidiol
CBD er den sekundære, ikke-psykoaktive bestanddelen i cannabis

Syntetiske cannabinoider

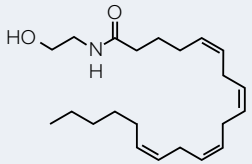




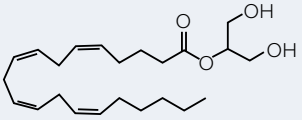
Nabilone
(racemisk blanding: cis-trans-isomerisme)
Et syntetisk stoff som etterligner effekten av den naturlige cannabinoiden THC

Endocannabinoider

Nevrotransmittere som blir produsert i hjernen og binder seg til cannabinoidreseptorene



Anandamid (AEA)



2-Arakidonoylglyserol (2-AG)



4 Kvalitet og standardisering

Kvaliteten på medisinsk cannabis kan variere sterkt. Dette utgjør en risiko og usikkerhet for pasientene og legene deres. Så hvorfor er kvalitet så viktig?

Cannabis har blitt brukt i kliniske studier på mennesker og funnet å være relativt trygt for de fleste sammenlignet med andre legemidler. Noen pasienter som tar cannabis, har imidlertid opplevd forverret symptomkontroll og nye bivirkninger, slik som søvnighet, unormal leverfunksjon og diaré. Absolutt sikkerhet finnes ikke for noe legemiddel. Alle legemidler kan innebære en risiko for bivirkninger og mulige negative effekter (som fører til skader). Store doser av THC og potente syntetiske cannabinoider vist seg å utgjøre en spesiell risiko for skade (f.eks. postural hypotensjon som fører til et fall, eller en mild til alvorlig psykose).

De sikreste og mest pålitelige produktene er av farmasøytisk kvalitet. Disse produktene oppfyller standarder for god produksjonspraksis (GMP). GMP er den høyeste standarden for medisinproduksjon. GMP betyr produkter og produksjonsprosesser av konsistent høy kvalitet. For medisinsk cannabis bør GMP-praksis starte fra det aller første trinnet – dyrkingen – og fortsette gjennom hele produksjonsprosessen til det ferdige produktet. Det handler ikke bare om pakkingen av cannabisblomster eller produksjon av et oljeekstrakt. Under GMP skal hver del av legemiddelproduksjonen og utprøvingen være klart dokumentert. Personale, lokaler og materiell skal oppfylle de høyeste standarder. Disse prosessene gir pasientene og legene deres de sikreste og mest pålitelige produktene.

Et produkt av farmasøytisk kvalitet kan for eksempel være cannabisblomster for inhalering, en kapsel som skal svelges, eller en oral spray. Hver produkttype vil kreve ulike typer av kvalitetstesting. Disse testene blir ofte publisert. Eksempelvis er farmakopémonografiene de mest pålitelige publiserte metodene for analyse av legemidler. Disse monografiene forklarer standardene for styrke, kvalitet osv. Medisinske cannabisprodukter må gjennomgå uavhengig testing ved spesialiserte laboratorier. Slike laboratorietester omfatter ofte:

- **Påvisning av cannabis** – Medisinske cannabisprodukter skal vanligvis bare komme fra cannabisplanten. Et viktig første skritt er å teste plantematerialet for å bekrefte at det faktisk er cannabis og ikke en forfalskning eller erstatning.
- **Påvisning av aktive ingredienser** – Cannabisplanten har mange bestanddeler. Denne testen krever vanligvis påvisning av THC og CBD, og ofte også innholdet av terpen.
- **Fravær/tilstedeværelse av mikroorganismer** – Under dyrking kan cannabisplanten være vert for skadelige mikroorganismer som sopp og bakterier, og disse kan havne i det ferdige produktet. Dette kan kreve dekontaminering ved hjelp av gammabestråling for å eliminere mikroorganismer som *Staphylococcus aureus* og *Escherichia coli*. Prosessen må ikke påvirke det ferdige produktets kvalitet.
- **Fravær/tilstedeværelse av plantevernmidler** – Mange forskjellige typer plantevernmidler kan være brukt i cannabisdyrkingen, men ingen er godkjent for bruk i cannabis. Denne testen sikrer at det ferdige produktet ikke inneholder plantevernmidler som kan være skadelige for pasientens helse.
- **Fravær/tilstedeværelse av tungmetaller** Cannabisplanten kan raskt ta opp tungmetaller fra jord – såkalt bioakkumulering av tungmetaller. Hvert parti må kontrolleres for tilstedeværelse av skadelige tungmetaller som arsen, kadmium, bly og kvikksølv.
- **Fravær/tilstedeværelse av fremmedlegemer** – Det er viktig at det endelige plantematerialet (og den ferdige doseringsformen) er fri for urenheter som jord, støv, smuss og annen forurensning.
- **Totalt vanninnhold** – For cannabisblomster som er ment for inhalering ved fordamping, er det endelige vanninnholdet viktig. Riktig mengde fuktighet (vanninnhold) i de tørkede cannabisblomstene sikrer en enkel inhalasjonsprosess under fordampingen.



Nøkkelen til pålitelighet

Legemidler skal ha en klart definert sammensetning. GMP-sertifisert, fullt standardisert medisinsk cannabis inneholder en fastlagt sammensetning av aktive ingredienser i alle partier. Dette betyr at samme dose kan tas hver gang. Dermed kan leger bedre følge med på dosering, tilrettelegge for bedring i tilstanden og redusere risikoen for overdose og bivirkninger. Disse produktene er også frie for mikrobiell forurensning (sopp og bakterier), plantevernmidler og tungmetaller. Dette er egenskaper som er spesielt viktige for personer med svekket immunforsvar, og de gjør produktene trygge for fordamping og innånding i lungene. Standardisering muliggjør også sammenligning av ulike kliniske studier over tid. Dette er en kritisk faktor for å bygge opp kunnskapsbasen for medisinsk cannabis.

Konsistens mellom partier er en utfordring. Cannabis-planten er kjemisk kompleks og kan ha store variasjoner fra plante til plante. Dyrking av standardisert cannabis betyr at man konsekvent oppnår en balanse mellom alle potensielle aktive komponenter (spesielt cannabinoider og terpener). Dette må bekreftes for hvert parti av laboratorier som utsteder analysesertifikater.

Den vanligste tilnærmingen til standardisering er å velge cannabis-kultivarer som har god genetisk stabilitet og stammer fra ett enkelt frø. Disse plantene dyrkes deretter ved å formere det opprinnelige plantematerialet. Kopiering av et fragment av moderplanten bidrar til å forhindre «genetisk drift» som kan forårsake store endringer og svakhet i planten over tid.

Å oppnå konsistens mellom plantene i ulike partier er svært vanskelig. Til dags dato er det faktisk bare ett selskap, Bedrocan i Nederland, som har lykkes med å frembringe fullstendig standardiserte cannabisblomster med GMP-sertifisering.

Dyrking innendørs kontra utendørs

Diskusjonen om standardisering fortsetter med en sammenligning av cannabisdyrking henholdsvis innendørs og utendørs. Dette er fordi den kjemiske sammensetningen av cannabis bestemmes av plantens genetikk, mens det totale innholdet påvirkes mest av plantens vekstforhold.

Fullstendig kontrollert innendørs dyrking gir mulighet for fullt standardiserte cannabisblomster (hele, tørkede hunnblomster) og hele planteekstrakter (som inneholder cannabinoider og terpener) året rundt. Kontroll av alle vekstforhold og plantens genetiske sammensetning gir et ferdig produkt som er fritt for forurensninger og inneholder et nøyaktig angitt innhold av aktive komponenter. Produksjon av cannabisblomster i samsvar med farma-søytiske standarder for GMP er kun mulig innenfor fullt kontrollerte miljøer og ved bruk av planter med stabil genetikk.

Dyrking utendørs, herunder i åpne åkre eller drivhus, gir genetisk udefinert, ikke-standardisert cannabis. Utendørsdyrking egner seg for ekstraksjon av enkelte cannabinoider (dvs. THC eller CBD). Utendørsdyrking fra frø gir planter med ulik genetisk sammensetning og unøyaktig innhold av aktive komponenter. Et ukontrollert vekstmiljø vil sannsynligvis muliggjøre krysspollinering, noe som reduserer mengden av cannabinoider og kvaliteten på dem. Det øker også risikoen for forurensning i form av plantevernmidler, tungmetaller og farlige bakterier og sopper.

Fra cannabisdyrking til cannabisblomster

Nedenfor er en billedillustrasjon av en innendørs dyrkingssyklus og produksjon av standardiserte, GMP-sertifiserte cannabisblomster av farmasøytisk kvalitet.



En stikling tas fra planten



Plantene settes i steinull



Plantene plasseres i et vekstrom



Den høstede cannabisplanten tørkes



Stilkene og bladene fjernes



Cannabisblomstene pakkes


45mL
40
35
30
25

5 Doseringsformer og inntak

I likhet med andre legemidler er medisinsk cannabis tilgjengelig i forskjellige doseringsformer (f.eks. inhalasjon, oral, transdermal) for å møte ulike pasientbehov. Hvordan medisinsk cannabis inntas, avhenger av doseringsformen.

I denne delen ser vi på de vanligste måtene medisinsk cannabis brukes på av pasienter over hele verden. I neste avsnitt snakker vi om hvordan cannabis absorberes, spres, metaboliseres og deretter skilles ut (fjernes) fra kroppen vår.

Doseringsformen er veldig viktig. Den kan påvirke pasientatferd på forskjellige måter, blant annet:

- Om pasienter faktisk tar medisinen sin og følger sitt daglige regime
- Når de tar den (tiden på dagen)
- Hvor ofte de tar den (bruksfrekvensen)
- Hvor mye de må ta (total daglig dose)
- Bivirkninger og hvordan disse tolereres



Innånding – med lungene

Doseringsform

Ved å bruke en fordamper eller inhalasjons-enhet inhaleres cannabinoider (fra cannabisblomster) som en damp som deretter tas opp av blodet i lungene.

Innånding har vist seg å være en effektiv inntaksmåte. Den innåndede dampen tas raskt opp av lungene. Den umiddelbare virkningen gjør at mange pasienter foretrekker denne måten. Dampen inneholder cannabinoider og terpener i konsistente, målbare mengder. Den raske virkningen forenkler titreringen – evnen til å oppnå riktig dose uten bivirkninger – og gir rask symptomlindring. Mengden cannabinoider som tas opp, avhenger av hvor dyp inhalasjonen er, og hvor lenge pasienten holder pusten. Mens innånding gir i høyere innhold av cannabinoider i blodet, er virkningen av kortere varighet sammenlignet med peroralt inntak.

Medisinsk fordamper

Gitt risikoen ved røyking ønsker pasienter i dag pålitelige, rimelige og bærbare fordampere eller inhalasjonsapparater. Forskning rettet mot utvikling av fordamper- og inhalasjonsteknologi har ført til en vesentlig forbedring av enhetenes kvalitet.

Medisinske fordampere for inntak av cannabisblomster fører umiddelbart tanken hen på e-sigaretter eller vape-penner, men disse er faktisk ganske forskjellige. Dampen inneholder ikke nikotin, flytende propylenglykol, glyserol eller syntetiske smaker. Det er heller ingen stor, sosialt påtrengende, giftig dampsky. Disse fordamperne (eller inhalasjonsapparatene) er et effektivt, trygt og brukervennlig leveringssystem for pasientene.

Røyking

Røyking av medisinsk cannabis er skadelig for pasientenes helse og anbefales derfor ikke. Giftige pyrolytiske forbindelser dannes når plantematerialet røykes (dvs. ved forbrenning). Vanligvis rulles cannabisblomster inn i en sigarett, en «joint», og cannabinoidene inhaleres som røyk inn i lungene. Medisinen kommer inn i blodomløpet fra lungene. Røyking av cannabis gir en rask virkning; effekten merkes i løpet av minutter. Røyking gir høyere nivåer av cannabinoider i blodet, men virkningen varer kortere enn ved peroralt inntak. Mengden av THC og CBD i cannabisblomstene kan variere mellom ulike, ikke standardiserte partier. Mengden THC som tas opp, avhenger også av hvor dypt og lenge pasienten inhalerer.

Cannabisblomster av farmasøytisk kvalitet

For at fordampning skal levere konsistente terapeutiske nivåer av cannabinoider, må produktet være av farmasøytisk kvalitet. Slike cannabisblomster er genetisk og kjemisk standardiserte i henhold til legemiddelstandarder. Med henblikk på pasient-sikkerhet er de frie for mikrobiell forurensning, plantevernmidler, urenheter og tungmetaller. Dette er egenskaper som gjør dampen tryggere for innånding i lungene.

Peroralt – gjennom munnen



Doseringsform

Cannabinoider (hele planteekstrakter eller individuelle cannabinoider) tatt gjennom munnen og enten svelget (oralt) eller absorbert fra under tungen (sublingvalt). Ved svelging kommer legemiddelet inn i blodet via magen, tarmen og leveren. Ved absorbering fra under tungen omgår medisinen leveren og kommer rett inn i blodomløpet..

Orale preparater er kjente doseringsformer. De ligner på andre legemidler pasientene allerede tar, og er enkle å administrere. Konsentrerte cannabisekstrakter blir derfor stadig mer populære.

Oljer

Et økende antall pasienter bruker ekstrakter av cannabisblomster. Cannabisekstrakter fra hele planter inneholder cannabinoider og terpener i konsentrert doseringsform. De kalles ofte for «oljer» på grunn av det mørke, tyktflytende utseendet. Ekstraktet oppløses i en olje (f.eks. oliven, solsikke, peanøtt) som fungerer som bærer og letter inntaket.

En enkelt dose kan avgis fra en pipette og plasseres under tungen. Den absorberes fra slimhinnen i munnen (kalt sublingval absorpsjon), hvoretter den kommer inn i blodet.

Sublingvalt inntak øker den totalt tilgjengelige dosen. Dette betyr at mindre doser kreves for samme effekt sammenlignet med å svelge kapsler eller drikke te. Sublingvale doseringsformer kan gi en pålitelig, jevn dose.

Spray

Sprayer inntas også under tungen, på samme måte som oljer. Et eksempel er Sativex™, en standardisert (oromukosal) doseringsform av et farmasøytisk produkt laget av to cannabisstammer. Den ene stammen produserer hovedsakelig THC og den andre hovedsakelig CBD. Nøyaktige proporsjoner av de aktive forbindelsene THC og CBD oppløses i en alkoholløsning. Denne fylles på en doseringsflaske og sprayes under tungen.

Kapsler

Kapsler er en alternativ oral doseringsform. Disse inneholder vanligvis nøyaktige konsentrasjoner av enkeltcannabinoider (dvs. THC og CBD) oppløst i en bærerolje. Kapselen svelges, brytes opp, stoffet frigjøres og absorberes til slutt i mage og tarm. Absorpsjonshastigheten (tiden) kan være uforutsigbar og varierer avhengig av for eksempel om pasienten har spist og er i bevegelse. Interessant nok bremser THC i seg selv tømmingshastigheten fra magen til tarmen. Peroralt inntak (ved svelging) resulterer i langsommere virkningsstart, lavere total blodkonsentrasjon og lengre varighet av effekter sammenlignet med inhalering. Det totale innholdet av cannabinoider påvirkes av levermetabolisme og mageinnhold. Dette betyr at oral dosering kan være upålitelig og uforutsigbart.

Te eller infusjon

En andel av pasientene bruker medisinsk cannabis som te (cannabisblomster som har trukket i varmt vann). Teen svelges, og cannabinoidene absorberes i magen og tynntarmen. På samme måte som oral dosering påvirkes det totale innholdet av cannabinoider av levermetabolisme og mageinnhold. Dette betyr at dosering i form av te kan være upålitelig og uforutsigbart.

Videre har te typisk en lav konsentrasjon av cannabinoider, og teens sammensetning påvirkes av koketid, tilberedt mengde og oppbevaringstiden. Dette betyr at dosering med te kan gi en mer usikker terapeutisk effekt.

Spiselige matvarer

Andre doseringsformer basert på hele planten omfatter blant annet spiselige matvarer som kaker og kjeks. Det er vanskelig å få en konsistent cannabinoidsammensetning i spiselige matvarer. Pasientene kan lett få en overdose, spesielt siden virkningstiden kan være 2–3 timer og pasientene dermed inntar en ny dose før effekten slår inn.

Den terapeutiske effekten er mindre sikker enn standardiserte orale produkter og tar vanligvis lengre tid å oppnå. Spiselige matvarer regnes derfor ikke som et terapeutisk produkt.

Viktigheten av standardisering

Det er mange oljeprodukter tilgjengelig på markedet. Deres kvalitet og pålitelighet avhenger av kvaliteten på den opprinnelige cannabisblomsten. Fordi de fleste selgere av ekstraksjoner ikke bruker fullt standardiserte cannabisblomster, er det totale cannabinoidinnholdet i ekstraktet ofte forskjellig fra det som står på etiketten. Noen selskapers etiketter viser en «målkonsentrasjon» av cannabinoider. Dette er fordi cannabinoidkonsentrasjonene i utgangsmaterialet varierer fra parti til parti. Uforutsigbare konsentrasjoner er en fare for pasientenes sikkerhet. Dette er fordi kvaliteten på et legemiddel delvis bestemmes av «doseringsnøyaktighet» og dosens «reproduserbarhet».

Transdermal – gjennom huden

Doseringsform

Transdermal betyr bokstavelig «gjennom huden». Typiske doseringsformer inkluderer kremer som påføres på hudoverflaten eller en slimhinne, og transdermale plastre som settes rett på huden. En spesifikk dose avgis deretter gradvis over en bestemt tid.

Det foregår forskning på transdermale doseringsformer med henblikk på klinisk bruk og anvendelse. For tiden brukes de til å behandle visse hudsykdommer og for lokaliserte muskel- eller leddsmerter.

Gitt at de fleste cannabinoider går dårlig sammen med vann (er sterkt hydrofobiske), kan det være vanskelig å oppnå en pålitelig doseringsform og hensiktsmessige blodkonsentrasjoner ved hudpåføring. Dette kan imidlertid kanskje løses med ny nanoteknologi. Doseringsformer som kremer er ment for lokal påføring og virkning. Disse trenger ikke å kunne gå gjennom huden og inn i blodomløpet.



Viktigheten av form

Hvilken form medisinsk cannabis inntas i, bestemmer virkningsstart, -intensitet og -varighet (hvordan den fordeles og virker i kroppen vår). De viktigste faktorene for valg av doseringsform er blant annet:

- **Doseringsnøyaktighet** – hvor nøyaktig doseringsmetoden er for å nå ønsket dose, for å unngå underdosering, overdosering og bivirkninger.
- **Biotilgjengelighet** – den andelen av dosen som tas opp i blodet for å gi en terapeutisk effekt. Intravenøse injeksjoner har typisk størst biotilgjengelighet (rett i blodomløpet), deretter inhalasjon og sublingval, bukkal, rektal, oral og transdermal dosering.
- **Virkningsstart** – hvor lang tid det tar før effekten av legemiddelet merkes.
- **Virkningsvarighet** – hvor lenge medisinen er aktiv.
- **Reproduserbarhet** – i hvilken grad legemiddelet kan gis for å oppnå gjentatte effekter, helst med god presisjon.
- **Sikkerhet** – doseringsformen må være enkel å bruke, av god kvalitet og ikke forårsake skade eller uakseptable bivirkninger..

6 Hvordan cannabinoider beveger seg gjennom kroppen

Å avgjøre hvordan et legemiddel kommer til å virke for en bestemt pasient, er svært viktig for legemiddelets sikkerhet og effekt. Hvordan cannabinoidene THC og CBD beveger seg gjennom kroppen (farmakokinetikk) varierer avhengig av hvordan de tas. Virkningens varighet påvirkes av dosestørrelse, doseringsform og administreringsvei – lungene, munnen, tarmen eller huden.

Absorpsjon og distribusjon

THC og CBD finnes hovedsakelig i cannabis i en inaktiv syreform. For å aktivere THC og CBD må en karboksylgruppe fjernes ved hjelp av varme. I praksis skjer denne dekarboksyleringen ved at cannabisblomstene varmes opp i en fordamper, eller ved at cannabisekstraktene varmes opp før de tilføres i en løsning.

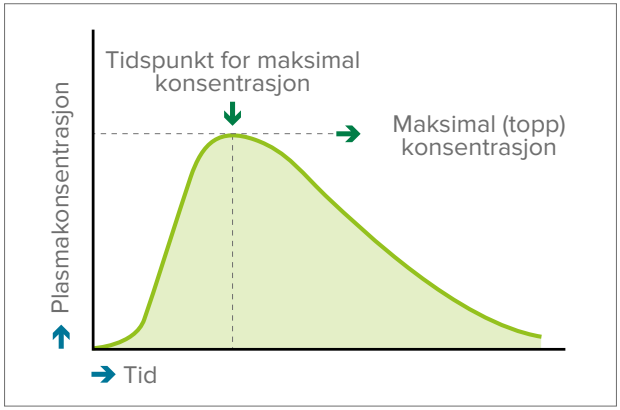
Absorpsjonen av inhalerte cannabinoider resulterer i en maksimal blodkonsentrasjon innen få minutter (se figur). Effektene i hjernen inntrer i løpet av noen sekunder til noen minutter, og når en topp etter 15–30 minutter. Disse avtar gradvis i løpet av 2–3 timer.

Absorpsjonen går langsommere når cannabinoidene spises. Oralt inntak gir lavere og mer forsinkede toppkonsentrasjoner. Effektene i hjernen forsinkes i 30–90 minutter og når sitt maksimum etter 2–3 timer. De varer i ca. 4–12 timer.

Biotilgjengelighet beskriver hvor stor andel av et legemiddel som kommer inn i blodomløpet etter inntak. Oral THC og CBD har lav biotilgjengelighet. Til sammenligning har inhalering av cannabinoider vist seg å være mer effektivt og pålitelig sammenlignet med peroralt inntak.

Farmakokinetikk

Farmakokinetikk forkortes ofte PK («pharmacokinetics»). Dette er studiet av legemidlers vei gjennom kroppen. Forkortelsen ADME brukes til å beskrive et legemiddels absorpsjon, distribusjon, metabolisme og endelig utskillelse fra kroppen vår.



Et legemiddels farmakokinetiske profil beskrives som legemidlets konsentrasjon i blodplasma over en tidsperiode.

THC og CBD er fettløselige (svært lipofile) forbindelser som raskt absorberes av lungene. Inhalasjon er derfor en praktisk og hurtigvirkende administreringsmåte som muliggjør lettere titrering til ønsket dosering og biologisk effekt. Omtrent 25 % av inhalert THC kommer inn i blodomløpet.

Fordelingen av cannabinoider i kroppen styres av deres lipofilisitet (fettløselighet) og binding til blodproteiner. THC distribueres bredt i hele kroppen, spesielt til fettvev. Kroppens lagring av THC øker med økt bruksfrekvens og -varighet.

Metabolisme og eliminering

Cannabinoidene metaboliseres hovedsakelig av en samling leverenzymer kalt cytokrom P450 (CYP450). På samme måte som for mange andre legemidler endrer disse enzymene cannabinoidene kjemisk for å fjerne dem fra kroppen vår (utskillelse). Foruten leveren er også andre vev som hjerte og lunger i stand til å metabolisere cannabinoider, om enn i mindre grad. For THC og CBD følges en lignende metabolsk rute.

Eliminering av legemidler betyr at de fjernes fullstendig fra kroppen vår. Metabolisme er hovedveien for fjerning av THC. I motsetning til THC skilles en stor andel av CBD ut uendret. Innen 5 dager etter inntak av en enkelt dose er totalt 80–90 % av THC utskilt. Eliminasjonen av THC og dets metabolitter skjer via avføring og urin. Etter inhalering utskilles ca. 25 % av den absorberte dosen i urinen, mens ca. 65 % elimineres via avføring. Bare svært små mengder THC skilles ut uendret. Mindre enn 5 % av en oral dose finnes uendret i avføringen. THC-metabolitter kan finnes i urin og avføring i flere uker.

Den langsomme elimineringen av cannabinoider og deres metabolitter skyldes at de beveger seg langsomt ut av kroppsfettet og annet vev tilbake til blodet.



Førstepassasjemetabolisme og THC

En metabolitt er et stoff som dannes under metabolisme – et nedbrytningsprodukt. Når et legemiddel er svelget, absorberes det i tynntarmen før det føres til leveren og blir metabolisert. Dette kalles «førstepassasjemetabolisme». Førstepassasjemetabolisme reduserer konsentrasjonen av legemidler kraftig, noe som betyr at bare en del av det opprinnelige legemiddelet når blodomløpet. I noen tilfeller kan metabolitten være potent og langtidsvirkende. For THC er metabolitten 11-Hydroksy-THC (11-OH-THC) omtrent dobbelt så psykoaktiv som THC i seg selv. Når THC inhaleres, unngår det førstepassasjemetabolisme og rask omdanning til 11-OH-THC.

7 Forskriving av medisinsk cannabis

Brukt rasjonelt og riktig kan legemidler være effektive for å behandle eller forebygge sykdom. Hvis de misbrukes, kan de forårsake skade. Dette gjelder også medisinsk cannabis. I denne delen drøfter vi forskriving av medisinsk cannabis.

Medisinsk cannabis er et studiefelt i rask endring, og det kommer stadig nye produkter, forskningsresultater og kliniske data. I det siste tiåret har den kliniske forskningen hovedsakelig fokusert på de terapeutiske effektene av cannabinoider som et smertestillende middel ved kroniske nevropatiske smerter, som et appetittstimulerende middel ved kreft og i behandlingen av spastisitet ved multippel sklerose. Andre indikasjoner inkluderer for eksempel angst, psykose og fibromyalgi. Nylig har cannabidiol (CBD) vist en sannsynlig terapeutisk virkning mot epilepsi hos barn. Gjennomganger av kliniske studier gir innsikt i relevante tilstander og dosering, mens nylig publisert understøttende informasjon om plantekjemi, dyrking, kvalitetsanalyse og administrering tilfører verdifull kunnskap om produktsikkerhet og forskrivningspraksis.

Tilstander med lovende funn

Det finnes klinisk forskning som støtter bruk av medisinsk cannabis ved visse tilstander, blant annet:

- Kroniske smerter, spesielt smerter forbundet med nervesystemet, forårsaket for eksempel av en skadet nerve, fantomsmerter og ansiktsnevralgi
- Kvalme, tap av matlyst, vekttap og oppkast forbundet med kjemoterapi eller strålebehandling brukt i behandling av kreft, og anoreksi og kakeksi ved HIV/AIDS
- Smerter og muskelspasmer eller -kramper forbundet med multippel sklerose eller ryggmargsskade
- Anfall forårsaket av refraktær epilepsi (dvs. Dravets syndrom eller Lennox-Gastauts syndrom)

For andre tilstander er det færre tilgjengelige eller negative kliniske data. Disse inkluderer epilepsi (spesielt medikamentresistent epilepsi hos barn), Tourettes syndrom, behandlingsresistent grønn stær, fibromyalgi, posttraumatisk stresslidelse, søvnforstyrrelser, blæredysfunksjon, enkelte symptomer på Parkinsons sykdom og depresjon. Selv om eksisterende forsknings-funn ikke fullt ut gir belegg for en bestemt tilstand, betyr ikke dette nødvendigvis at medisinsk cannabis ikke potensielt kan lindre sykdom for en bestemt pasient.

Det neste sammendraget dekker kliniske resultater for områder av interesse for de fleste lesere. Disse inkluderer kroniske smerter, kvalme, oppkast og appetitt, multippel sklerose og epilepsi.

Kroniske smerter

Alvorlige kroniske smerter ser ut til å være hovedårsaken til at pasienter bruker medisinsk cannabis. Det finnes mange typer smerte, og cannabinoider påvirker ikke hver smertetype på samme måte. Til dags dato har en terapeutiske gevinst av medisinsk cannabis bare blitt observert i studier av nevropatiske smerter – smerter som stammer fra skade eller sykdom som påvirker sensoriske nerver. Til sammenligning viser studier som måler virkninger på akutte smerter (f.eks. postoperative smerter), ofte ingen gunstige effekter. Mest sannsynlig er denne forskjellen relatert til den rollen endocannabinoider spiller ved begge typer smerte. Mekanismen bak denne forskjellen er imidlertid ikke fullt ut forstått.

Kroniske nevropatiske smerter er vanlige, vanskelige å behandle og har få behandlingsmuligheter. Følgelig kan selv beskjedne effekter av cannabinoider være viktige for pasienter. Studier av pasientpreferanser viser at bivirkningene fra cannabinoider tolereres bedre enn sterke opioider. Faktisk har medisinsk cannabis ofte blitt studert i kombinasjon med andre legemidler, blant annet morfin. Det er funn som tyder på at cannabinoider og opioider virker sammen med en sterk kombinert effekt.



Kvalme, oppkast og appetitt

Cannabinoider kan ha sterke effekter på kvalme og oppkast som følge av kjemoterapi eller strålebehandling for kreft, og behandling for hepatitt C og HIV/AIDS. En syntetisk THC-doseringsform (som Marinol®) har blitt mye brukt som antiemetikum for kreftpasienter som gjennomgår kjemoterapi. Understøttende studier tyder på at tilførsel av THC rett før og etter kjemoterapi gir større fordel enn bruk av eldre kvalmestillende legemidler. Disse har imidlertid ikke blitt sammenlignet med de nyeste kvalmestillende legemidlene, som er betydelig mer effektive i disse situasjonene enn de eldre.

Cannabinoider har vist seg å stimulere appetitten, beskrevet som et sterkt ønske om mat med høyt fett- eller sukkerinnhold. Marinol® har for eksempel blitt brukt som et appetittstimulerende middel for vekttap hos pasienter med HIV/AIDS helt siden 1980-tallet. For pasienter som opplever tap av appetitt, kan et høyt kaloriinntak bidra til vektøkning og opptak av næringsstoffer. Ofte er dette avgjørende for å håndtere medisinske tilstander som kakeksi.

Selv om andre legemidler er tilgjengelige for å behandle kvalme, oppkast eller redusert appetitt, har cannabinoider en kombinert effekt på alle disse symptomene og er derfor et unikt alternativ for å forbedre en pasients livskvalitet.

Multippel sklerose

Sammen med kroniske smerter er multippel sklerose (MS) den andre medisinske tilstanden hvor langtidseffekter av cannabinoider har blitt grundig studert. Forskningen viser at pasienter ikke utvikler en toleranse for de medisinske effektene, og heller ikke øker dosene over tid for å oppnå samme behandlingsresultat. Selv om det fortsatt er lite belegg i medisinsk forskning til støtte for bruk av cannabis for MS, er det viktig å merke seg at det samme gjelder for de fleste konvensjonelle legemidler mot MS.

Pasienter som lider av MS, har derfor historisk sett eksperimentert med alternative behandlinger, herunder cannabis, for å forbedre sin livskvalitet. Standardbehandlinger gir ofte utilstrekkelig lindring og kan begrenses av bivirkninger. Eksisterende forskningsfunn støtter bruk av medisinsk cannabis for å behandle sykdomsrelatert smerte, blæresymptomer, skjelving og spastisitet. I tillegg forbedrer cannabinoider søvnen for mange pasienter og gir både dypere og lengre søvn.

Epilepsi

Epilepsi kan vanligvis holdes godt i sjakk med eksisterende medisiner. Et betydelig antall personer med epilepsi har imidlertid ikke tilstrekkelig kontroll over anfallene sine. De krampestillende virkningene av (ren) CBD ble bekreftet av laboratoriestudier så tidlig som i 1979. I ulike etterfølgende studier på dyr og mindre grupper mennesker reduserte CBD hyppigheten og alvorlighetsgraden av anfall. Kombinert med fravær av psykoaktive effekter viser disse resultatene at CBD har potensial som behandling for epilepsi hos mennesker.

De fleste rapporterte vitenskapelige data har imidlertid ikke tilstrekkelig høy kvalitet til at man kan trekke klare konklusjoner om cannabinoidenes potensial som en behandling for epilepsi. I tillegg er sikkerheten og tolererbarheten av cannabinoider blant barn ikke helt klar. Selv om CBD ser ut til å være effektivt for å dempe anfall hos epilepsipasienter, er det nødvendig med mer kontrollert forskning for å forstå den fulle kliniske verdien av denne typen produkter.

Dose, dosering og titrering

Som med andre legemidler vil ulike pasienter reagere ulikt på medisinsk cannabis. Responsen deres avhenger av hvilket cannabisprodukt som brukes, tilstanden som behandles, behandlingens varighet, administrering og genetiske anlegg. Cannabinoider i bestemte blandingsforhold har så langt vist seg å danne grunnlag for bestemte virkninger, og disse ser ut til å tolereres bedre enn enkeltforbindelser (spesielt høye doser av THC).

En lege gir vanligvis råd om dosetitrering (dosejusteringer til ønsket effekt) for å oppnå en optimal daglig dosering. Dette hjelper pasienten med å oppnå de ønskede terapeutiske effektene og minimere uønskede effekter.

En behandlingsprotokoll gir pasienter råd om:

- En passende startdose
- Hvordan de kan øke dosen (minimums- og maksimumsdose)
- Hvordan de kan finne en optimal daglig dosering ut fra på tilstandens alvorlighetsgrad og endringer i annen medisinering
- Hvordan man opprettholder sin daglige dosering
- Interaksjoner mellom legemidler og matvarer
- Metoder for å redusere risikoen for bivirkninger
- En plan for å stoppe behandlingen ved dårlig respons

Sikkerhet

Mulige interaksjoner med andre legemidler

Legemidler kan virke sammen med hverandre. Risikoen øker hvis en pasient tar mange legemidler samtidig. Pasienter som får foreskrevet medisinsk cannabis, har ofte komplekse tilstander og tar flere legemidler.

Det finnes en rekke legemidler som medisinsk cannabis kan interagere med. Forsiktighet bør utvises ved samtidig forskriving av legemidler med beroligende effekt, noe som også omfatter alkoholinntak. Kombinasjonen av cannabinoider og beroligende midler kan påvirke responstid, koordinasjon og konsentrasjon. Cannabinoider kan også interagere med medisiner for hjertet og blodsirkulasjonen (som adrenalin, betablokkere og diuretika). THC ser også ut til å forsterke virkningen av opioider (f.eks. kodein og morfin).

Listen ovenfor er ikke uttømmende. En fullstendig gjennomgang bør foretas før samtidig forskriving, inkludert av medisiner som interagerer med CYP-450 metabolske enzymer.

Potensielle bivirkninger

Generelt ser det ut til at pasienter tåler medisinsk cannabis godt. Typiske bivirkninger varer i kort tid, er for det meste godartede og går over etter hvert som toleransen bygges opp. Bivirkninger oppstår hovedsakelig etter inntak av høye doser eller ved bruk i kombinasjon med andre stoffer. Disse oppstår vanligvis raskt etter bruk. Tegn på bivirkninger er blant annet:

- Munntørrhet
- Rødhet i øynene
- Økt appetitt (som kan være ønskelig)
- Mild eufori
- Reduksjon av brukerens årvåkenhet, spesielt i timene rett etter inntak
- Økt hjertefrekvens
- Lavere blodtrykk og svimmelhet

Generelt vil alle bivirkninger sakte avta og deretter forsvinne i løpet av noen få timer. Dette avhenger av dosen som tas, og administreringsmåten.

Overdosering

Overdosering kan vanligvis forhindres ved å utarbeide en behandlingsprotokoll. Ved bruk av for store doser som inneholder THC, kan en pasient oppleve beruselse. Dette beskrives ofte som en mild eufori, eller det kan føre til sedasjon og søvnighet. I noen tilfeller kan dette oppleves som et tap av virkelighetssans, mild angst eller endringer i hjertefrekvens og blodtrykk. I disse tilfellene er det som oftest tilstrekkelig at pasientene setter eller legger seg ned på et rolig og behagelig sted, gjerne med noen kjente å snakke med. Overdosering med svært høye doser kan føre til en psykotisk tilstand eller andre psykiatriske tilstander, spesielt hos personer med en forutgående genetisk sårbarhet (se nedenfor).

Risikoer

Som ethvert annet legemiddel er medisinsk cannabis absolutt ikke uten risiko. Kjente risikofaktorer og forholdsregler beskrives kort i listen nedenfor, som ikke er uttømmende.

Forskrivning til eldre

Eldre pasienter er mer følsomme for de nevrologiske, psykoaktive og postural-hypotensive (svimmelhet) virkningene av medisinsk cannabis (spesielt THC). Dette gjelder spesielt for eldre pasienter som er utsatt for fall, og eldre med demens. Hvis det anses som hensiktsmessig, bør eldre pasienter starte i den lave enden av doseringsområdet.

> Cannabinoider kan ha en betydelig virkning på hjertefrekvens og blodtrykk

Psykose eller andre psykiatriske tilstander

Medisinsk cannabis bør ikke brukes av pasienter med familiehistorikk eller tidligere episoder med psykose, psykiatriske tilstander eller alvorlig depresjon, da THC kan fremkalle psykotiske symptomer.

Hjertesykdom

Cannabinoider kan ha en betydelig effekt på hjerte-frekvens (hypertensjon, takykardi) og blodtrykk (vasokonstriksjon), noe som kan forårsake hjerteiskemi. Pasienter med tidligere hjertesykdom eller som får hjertemedisiner, bør unngå bruk eller bare bruke medisinsk cannabis under nøye tilsyn av lege.

Graviditet og amming

Bruk av medisinsk cannabis under graviditet vil sannsynligvis påvirke fosterets utvikling og bør ikke forskrives til gravide. Fordi visse cannabinoider – inkludert THC – skilles ut i morsmelk, anbefales heller ikke bruk i ammeperioden.

Leversykdom

Etter inntak er leveren det viktigste organet som er involvert i kjemisk endring av cannabinoidene for å fjerne dem fra kroppen vår (metabolisme). Pasienter med leversykdom bør overvåkes for å sikre at dosen ikke overstiger leverens evne til å fjerne den (metabolsk kapasitet).

Avhengighet og avvikende forskriving

Forskningen tyder på at det ikke er vanlig å utvikle avhengighet av cannabis når den tas som legemiddel. Det bør uansett utvises særlig forsiktighet hvis en pasient har tidligere problematisk rusbruk. Høye doser medisinsk cannabis tatt over lange perioder kan føre til doseøkning, misbruk og skade. Brå avslutning av behandlingen kan forårsake abstinenssymptomer som rastløshet, irritabilitet, søvnløshet, livlige drømmer og nedsatt appetitt.

Overbruk og misbruk

Cannabinoidholdige produkter som inneholder THC, betraktes av mange som ønskelige psykoaktive stoffer. Som andre kontrollerte legemidler krever medisinsk cannabis samme veiledning og vurdering fra leger og apotekere for å begrense overbruk og misbruk.

Bilkjøring og betjening av maskiner

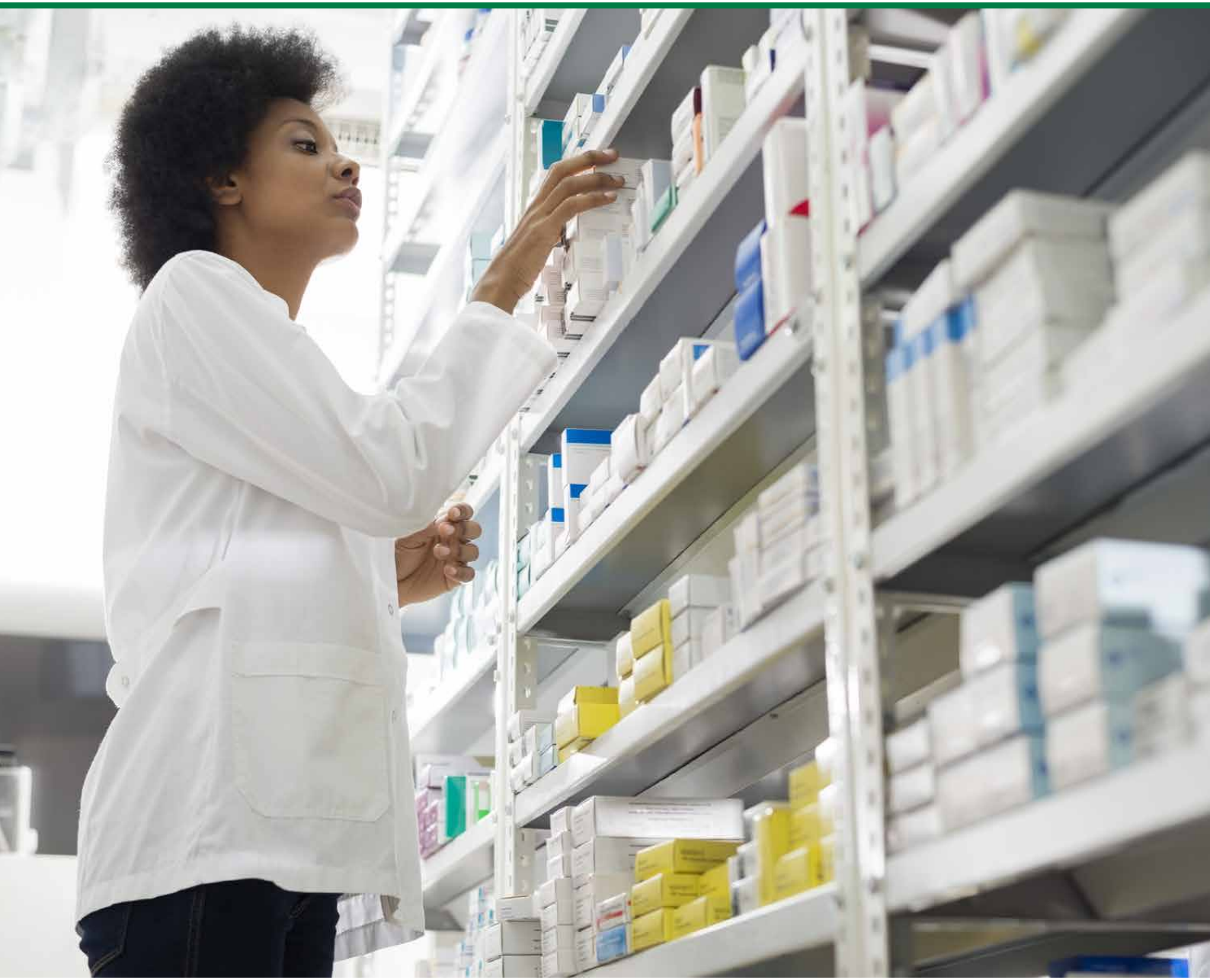
I terapeutiske doser kan cannabis gi uønskede effekter som svimmelhet og døsighet, noe som kan svekke dømmekraften og prestasjonsevnen. Pasienter bør ikke kjøre bil, betjene maskiner eller delta i noen potensielt farlig aktivitet under påvirkning av medisinsk cannabis eller cannabinoidprodukter som inneholder THC.

Hva er legemiddelovervåking?

Legemiddelovervåking er innsamling og evaluering av informasjon fra helsepersonell og pasienter om bivirkninger av legemidler. Overvåking av legemidler i daglig bruk bidrar til å identifisere tidligere ukjente bivirkninger eller endringer i mønstrene for bivirkninger.

Medisinkvalitet og -sikkerhet avhenger av at pasienter og deres omsorgspersoner og helse-personell rapporterer problemer med medisiner og administreringsutstyr (pipetter, sprøyter, fordampere, plastre osv.). Farmasøytiske selskaper og tilsyns-myndigheter kan deretter undersøke rapporter, identifisere den spesifikke årsaken og bestemme eventuelle nødvendige regulatoriske tiltak for å løse problemet.

Det viktigste er at innsikten i hvorfor et legemiddel forårsaker skade kan føre til forbedringer. Dette er til beste for pasientene.



8 Helsefaglige synspunkter

Hvem som kan skrive ut og utlevere medisinsk cannabis, avhenger av reglene i hvert land. Som regel er det helsepersonell som styrer pasientenes tilgang. Leger og apotekere har en særlig viktig rolle å spille. I en tradisjonell lege-apotek-modell tilbys pasienter mer objektiv formidling av risikofaktorer og fordeler, og får den sikkerheten helsefaglig veiledning gir.

Mange helsearbeidere vet imidlertid ikke hvordan medisinsk cannabis skal skrives ut og utleveres. Dette er ikke overraskende, all den tid medisinsk cannabis er en ny klasse av legemidler. De fleste produktene har ikke gjennomgått den tradisjonelle prosessen for hvordan legemidler blir oppdaget og utviklet, inkludert kliniske studier. Klinikere prøver nå å forstå hvordan disse produktene fungerer.

Vi har snakket om rollen medisinsk cannabis kan ha som behandlingsalternativ. Så hvordan skal det skrives ut og utleveres? Denne delen presenterer to casestudier: den ene fra en smertespesialists synsvinkel og den andre fra en farmasøyts perspektiv. De viser realitetene ved utskriving og utlevering, med strategier for å forbedre pasientsikkerheten. Informasjonen som deles i disse casestudiene, er kontekstspesifikk og ikke ment brukt som beslutningsgrunnlag for leger og farmasøyter.

Denne delen fokuserer på Nederland. Nederland har det lengst pågående programmet for medisinsk cannabis (siden 2003) og gir fullt standardiserte legemidler under veiledning av leger og farmasøyter. Dette er den samme veiledningen pasienter får med tradisjonelle legemidler. Opplysningene nedenfor er hentet fra to fagpersoner med lang erfaring med standardiserte orale og inhalasjonsbaserte doseringsformer.



Mange helsearbeidere vet ikke hvordan medisinsk cannabis skal skrives ut

Forskriving av medisinsk cannabis

Dr. Jürgen Fleisch ble utdannet som anestesilege i Tyskland og hadde deretter et forskerstipend i smertemedisin (Portland, Oregon). Han praktiserer nå anestesiologi og smertebehandling i Nederland ved Leiden University Medical Centre. Det siste tiåret har hans nære samarbeid med onkologisk avdeling betydd at han regelmessig behandler symptomer hos kreftpasienter ved bruk av medisinsk cannabis. I begge situasjoner møter han typisk to typer pasienter. For det første personer med fremskreden kreft som opplever tap av matlyst og muligens kvalme og oppkast, og som ofte har prøvd mange andre legemidler før, og for det andre personer som opplever sentralnevropatiske smerter også etter å ha prøvd mer tradisjonelle legemidler.

Med sitt fokus på sikker forskrivningspraksis spiller legene en sentral rolle ved pasientbehandling. Dette er spesielt viktig når pasienter tar flere legemidler samtidig.



Forskriving

Har du noen råd til leger som skal begynne å skrive ut medisinsk cannabis?

«Mitt råd til klinikere som skal begynne å skrive ut medisinsk cannabis, er å holde seg til spesifikke indikasjoner der det er et solid bevisgrunnlag for bruk. Dette gjør at vi kan få erfaring med effekten av denne medisinen i en spesifikk voksen pasientpopulasjon.

Rekreasjonsbrukere av cannabis er etter min mening ikke en god pasientkategori å begynne med. De kan legge betydelig press på legen for å skrive ut dette for tvilsomme indikasjoner.»

Hvordan er det å skrive ut medisinsk cannabis annerledes enn å forskrive andre legemidler?

«De er som ethvert annet legemiddel. Mange pasienter vil imidlertid allerede ha en mening om cannabis. For noen har det en ganske negativ konnotasjon som et stoff som brukes som rusmiddel.»

Hva er de viktigste fordelene med cannabinoider som et terapeutisk produkt?

«Det er tre hovedfordeler med medisinsk cannabis generelt fremfor andre legemidler som brukes i mitt felt av smertemedisin:

- *Det har analgetiske effekter på nevropatiske smertesyndromer og, avhengig av medisintype, også antiemetiske og appetittstimulerende effekter. Dette er spesielt viktig for kreftpasienter med smerter.*
- *Det er ingen kjente organskadelige bivirkninger hos voksne pasienter, bortsett fra den potensielle risikoen for mental helse. For eksempel sammenlignet med bivirkninger ved uhensiktsmessig bruk av NSAID.*
- *Noen varianter av cannabisblomster har en beroligende effekt, noe noen pasienter setter stor pris på.»*

Hva slags forskrivningspraksis kan forbedre pasientenes resultater?

«For pasienter uten erfaring med bruk av cannabis-produkter kan de mulige psykologiske bivirkningene være plagsomme. For å unngå dette anbefaler vi pasienter å starte med lav dosering og bruke legemiddelet i et rolig og avslappende miljø.

Vår erfaring er at det er fordelaktig å skrive ut cannabis-blomster som et inhalasjonsmiddel, administrert ved fordampning, da dette gir raskere smertestillende effekter og har en mer pålitelig absorpsjonsprofil.

Med cannabisblomster må den forskrivende klinikeren være klar over at standardene i mange land kan være annerledes enn for 'vanlige' legemidler når det gjelder kvalitetskontroll av virkestoffet og toksikologisk forurensning. Ved å bruke cannabis fra kontrollerte produsenter kan pasientene være sikre på at det ikke forekommer noen biologisk eller toksikologisk forurensning.»

Bortsett fra å eliminere skadene fra røyking, hvilke fordeler gir administrering ved fordamping?

«Bruk av fordampede cannabisblomster er den foretrukne bruksmåten for de fleste pasienter, spesielt sammenlignet med oral bruk. Dette skyldes den raskere effekten ved innånding.

Ved fordamping varmes cannabisblomsten opp til en bestemt temperatur uten at den brennes. Cannabinoider og terpener frigjøres i en damp som så inhaleres.

Administrering ved fordampning har tre viktige fordeler:

- *det muliggjør nøyaktig dosering*
- *det fører til en rask effekt*
- *man unngår ulempene ved røyking (dvs. ingen tjære, ammoniakk, karbonmonoksid osv.).»*

Pasienthensyn

Hvordan starter du en samtale om medisinsk cannabis med pasienten ved en første konsultasjon?

«Det er to typer diskusjoner rundt bruken av medisinsk cannabis:

Den eldre, 'uvitende' pasienten:

En eldre kreftpasient kan være nølende til å bruke cannabis som legemiddel. Dette er sannsynligvis knyttet til fordommer om at cannabis er et produkt for 'rekreasjonsbruk'. Med disse pasientene diskuterer jeg sjelden bruken av disse legemidlene under en første konsultasjon. Hvis pasienten er kvalifisert og en rekke andre behandlingsformer ikke har gitt tilstrekkelig smertelindring, nevner jeg medisinsk cannabis som et mulig alternativ. Dette gjør at pasienten og hans/hennes familie kan vurdere dette behandlingsalternativet frem til neste besøk.

Den erfarne pasienten:

Det kan være pasienter som har lang erfaring med rekreasjonsbruk av cannabis. De undersøker kanskje medisinsk cannabis aktivt som et potensielt tillegg til smertebehandlingen. Disse pasientene snakker om bivirkninger eller manglende effektivitet av andre behandlinger, og kan presse klinikere til å skrive ut et cannabisprodukt. Med disse pasientene må temaet diskuteres fullt ut under en første konsultasjon. Hovedspørsmålet under denne konsultasjonen er om de i det hele tatt er egnet til å motta medisinsk cannabis.»

Kjenner du til pasienter som opplever interaksjoner mellom medisinsk cannabis og andre legemidler?
«Vi ser faktisk pasienter som opplever legemiddel-interaksjoner ved bruk av cannabinoidholdige midler sammen med andre sentraldempende legemidler (f.eks. opioider).

De sedative effektene kan bli forsterket, særlig blant de eldre. Det kan også frembringe alvorlig døsighet og hallusinasjoner.

I tillegg til legemiddelinteraksjoner er røyking av cannabis knyttet til en økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag. Cannabis er en mulig utløser av hjerteinfarkt, gitt de kardiostimulerende effektene, som kan forårsake iskemi i følsomme hjerter. Karboksy-hemoglobinemi fra røyking av cannabis kan også bidra til iskemi. Røyking anbefales aldri.»

Ser du overbruk eller misbruk av medisinsk cannabis? Hvordan identifiserer du dette problemet i din praksis?
«I perioden da nederlandske helseforsikringsselskaper i stor grad refunderte medisinsk cannabis, hadde vi hyppige diskusjoner med noen pasienter som best kan beskrives som 'rekreasjonsbrukere', om hvorvidt de var egnet.

Pasientene i denne gruppen, som allerede brukte store mengder cannabis, ba om resepter for ganske tvilsomme indikasjoner. Noen pasienter betraktet medisinsk cannabis som et billigere alternativ til et rekreasjonelt rusmiddel de allerede misbrukte.»

Hvordan håndterer du overbruk eller misbruk i din praksis?
«Denne pasientgruppen kan være ganske utfordrende. De kan legge press på klinikere til å skrive ut medisinsk cannabis som den eneste måten å lindre smerter på. Å snakke om overbruk og misbruk kan vekke brå reaksjoner.

Klinikere bør være konsekvente med å skrive ut medisinsk cannabis kun for indikasjoner der det foreligger tilstrekkelige bevis for gunstige effekter (f.eks. smerte-stillende for nevropatiske smerter, appetittstimulering). Overbruk og misbruk må drøftes åpent hvis det viser seg.»

Røyking anbefales aldri

Utlevering av medisinsk cannabis

Som farmasøyt ved Transvaal Apotheek utleverer **Salma Boudhan** cannabisblomster og oljeekstrakter til pasienter over hele Nederland. Transvaal Apotheek i Haag har dekket pasienters behov siden slutten av 1800-tallet. En pasient sa nylig at hun hadde kommet dit i over 70 år. Transvaal har utlevert medisinsk cannabis (blomster) siden dette ble legalisert i 2003, og ekstrakter av cannabisolje av høy kvalitet for sublingval bruk siden 2015. De pasientene som kommer til Transvaal, lider vanligvis av kreftsmerter, kvalme og oppkast, nevropatisk smerte eller epilepsi.

Farmasøytenes rolle er like viktig som legenes. Farmasøyter kan bistå legene med vurderinger pasientene har gitt av legemidler, og de snakker med pasientene om risikoer og fordeler med legemidler. De bidrar til å minimere legemiddelmisbruk og skader, og ber om tilbakemelding om sikkerhet, effektivitet og bivirkninger.

Administrering

Orale doseringsformer (oljeekstrakter) blir stadig mer populært. Hvilke råd gir du pasienter om sikker bruk?

«I samsvar med legens resept foreslår vi at pasientene starter lavt og tar det sakte. Som startdose for olje anbefaler vi å bruke 2 dråper (0,05 ml) under tungen 3 ganger daglig, og deretter øke dosen til ønsket effekt er oppnådd. Maksimal dosering er 10 dråper (0,25 ml), 3 ganger daglig.

En stabil konsentrasjon av THC/CBD og den aktive metabolitten blir oppnådd etter 1–2 uker. Dette tidsrommet bør ligge til grunn når man vurderer medisinens virkningsgrad for pasienten.»

Fordamping er en populær administreringsmåte. Hvilke råd gir du pasienter om sikker bruk?

«Vi anbefaler pasienter å inhalere 1-2 ganger daglig til den ønskede virkningen er oppnådd eller til det oppstår (psykotrope) bivirkninger; dette betyr at de har fått for mye. Under inhaleringen anbefaler vi pasienter å vente minst 5 minutter mellom inhalasjonene.

Pasientene må ta hensyn til at inhalering av cannabis gir et høyere opptak enn ved bruk av andre administrerings-måter. Pasienter må dosere forsiktig når de skifter til en annen variant, spesielt hvis de tidligere har brukt cannabis med et lavere innhold av THC/CBD.

En stabil konsentrasjon av THC/CBD og den aktive metabolitten blir oppnådd etter 1–2 uker. På samme måte som med oral dosering bør dette tidsrommet ligge til grunn når man vurderer medisinens virkningsgrad for pasienten.»

Sikkerhet

Hva forteller du pasientene om sikker og effektiv bruk av medisinsk cannabis?

«Først spør vi pasientene hva de allerede vet om medisinsk cannabis. Deretter informerer vi om virkningsmekanismen, hvordan det brukes, doseringsregimet, mulige bivirkninger og hvordan det oppbevares trygt. Til slutt sørger vi for at pasienten er oppmerksom på mulige interaksjoner med andre legemidler eller kontraindikasjoner (visse tilstander der medisinsk cannabis ikke skal brukes).

I en oppfølgingssamtale spør vi pasientene om deres erfaringer med bruk av medisinsk cannabis, med spesiell vekt på bivirkninger og behandlingseffekt.»

Hva er de største risikoene ved bruk av cannabis som et terapeutisk produkt

«De eneste kjente kontraindikasjonene er schizofreni, arytmi og andre hjertesykdommer. Vi jobber tett med forskrivende leger og gir også tilstrekkelige instruksjoner til pasienter om nytten og risikoen ved medisinen.»

Kjenner du til pasienter som har opplevd interaksjoner mellom cannabis og andre legemidler?

«Vi vet at cannabis metaboliseres av CYP450-enzymer. Når det tas sammen med andre legemidler som metaboliseres av de samme enzymene, kan det finnes en mulighet for legemiddelinteraksjoner. Vi drøfter risikoen ved parallell bruk av slike legemidler med pasienten, eller anbefaler alternative preparater.»

Fra en farmasøyts synspunkt, hvilke faktiske og mulige komplikasjoner kan medisinsk cannabis føre til?

«Den største risikoen er å bli beruset og utløse psykoser (spesielt for psykiatriske pasienter) eller forverre en eksisterende depresjon. Det er risikoer forbundet med forskriving til eldre (se avsnittet 'Forskriving'), og de mulige langtidseffektene for barn er fortsatt ukjente.»

Hvilken rolle har farmasifaget i å ivareta pasient-sikkerheten ved bruk av disse legemidlene?

«Legemiddelovervåking er en viktig del av vårt arbeid som farmasøyter. Vi ber om tilbakemeldinger fra pasienter om hvordan de opplever sikkerheten, effektiviteten og bivirkninger ved bruk av ulike legemidler. Vi er også pålagt å gi tilstrekkelige instruksjoner og ærlig informasjon til pasienter om nytten og risikoen ved medisiner de bruker.»

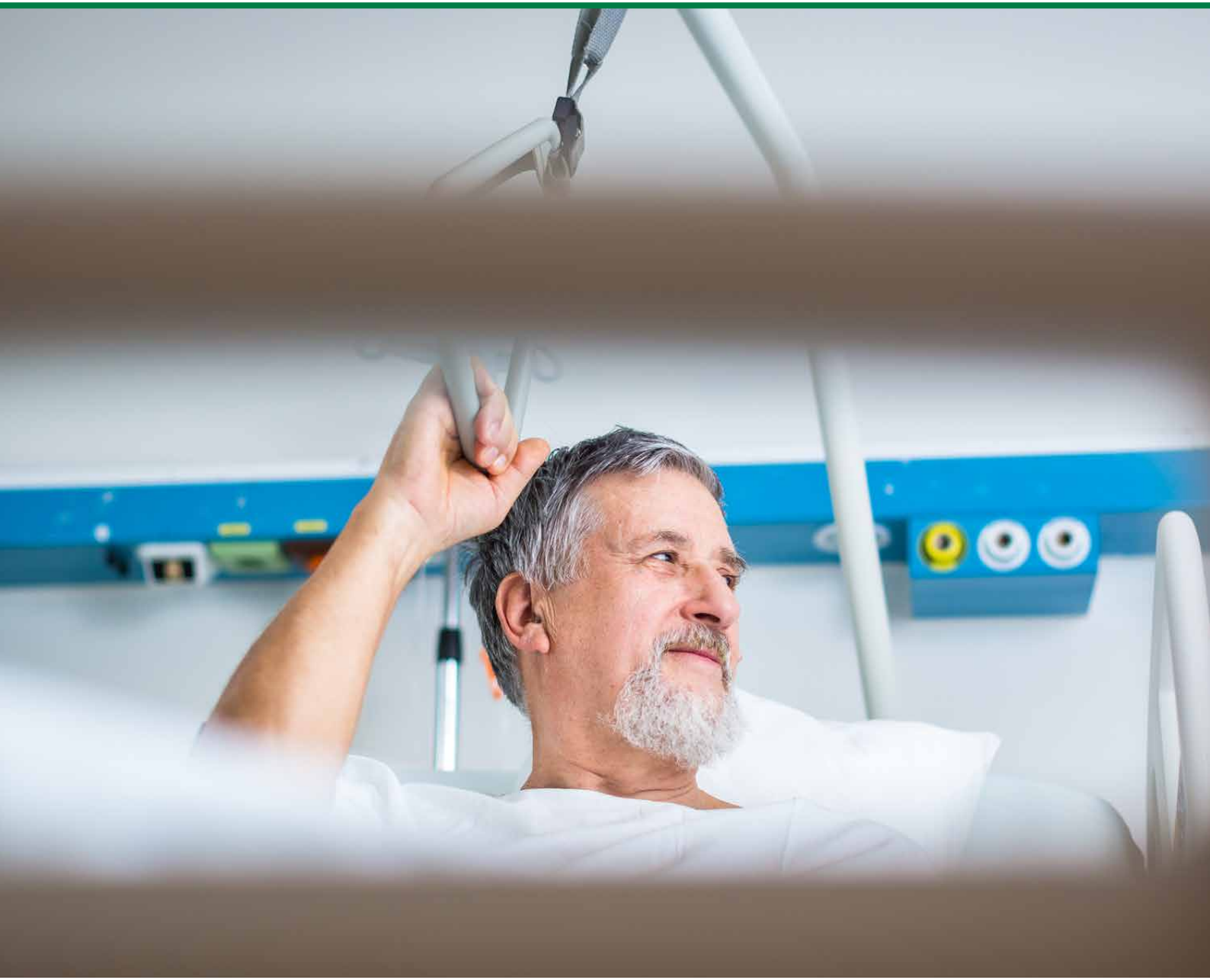
Ser du overbruk eller misbruk av medisinsk cannabis?

«Ikke ofte. Vi avdekker dette problemet ved å føre tilsyn med de utleverte mengdene og utleveringshyppighet. Vi gjør en avtale med pasienten for å unngå ytterligere misbruk. Hvis dette ikke hjelper, oppsøker vi den forskrivende legen og finner løsninger på problemet.»

Har du noen gode råd eller tips til nye farmasøyter?

«Få opplæring eller les mye om temaet, fordi pasienter generelt er ganske godt informert, men kan også være feilinformert.»





9 Pasientsynspunkter

Fremtiden for helsevesenet ligger i å forstå og imøtekomme pasientenes behov og ønsker. Dette kalles et pasientsentrert helsevesen. For legemidler betyr dette å innhente pasientenes synspunkter gjennom legemidlets livssyklus. Pasientens tilfredshet med de legemidlene de tar, er spesielt viktig. Dette kan omfatte forståelse av hvorvidt doseringsformen er akseptabel, om behandlingen følges, og om det skjer reelle forbedringer i livskvalitet.

Så langt har vi drøftet en rekke aspekter av medisinsk cannabis. Men hva betyr alt dette sett fra pasientenes synsvinkel? Denne delen drøfter hvem som bruker medisinsk cannabis, for hvilke tilstander, hvordan det brukes, samt pasientenes forhold til helsepersonell.

Innspill fra pasienter

En belgisk-basert samfunnsforsker, Frederique Bawin, studerer medisinsk cannabis fra pasientenes ståsted. Bawin forsker på lovlig og ulovlig bruk av medisinsk cannabis blant selvrapporterende pasienter. Funn fra denne gruppen gir ny innsikt i bruk, atferd, relasjoner og risikoer knyttet til medisinsk cannabis.

Årsaker til bruk

Pasienter bruker medisinsk cannabis av flere grunner, blant annet:

- Det oppfattes som mer virkningsfullt enn andre legemidler, eller det er det eneste effektive stoffet for bestemte symptomer (f.eks. kramper, smerter, betennelser, kvalme og oppkast ved kjemoterapi).
- Det anses som sunnere enn andre legemidler, siden det er «naturlig», og «urtemedisin» oppfattes som mindre skadelig enn andre «kjemiske» legemidler.
- Pasienter søker ofte etter alternativer til sine vanlige medisiner på grunn av dårlig tolererte bivirkninger (f.eks. mage-tarm-problemer, døsighet, nummenhet, allergiske reaksjoner).
- Bivirkninger fra konvensjonelle legemidler anses som problematiske – pasientene kan bli følelsesløse, deprimerte eller apatiske. Pasienter har opplevd betydelige bivirkninger fra konvensjonelle legemidler.

De fleste pasienter har opplevd medisinsk cannabis som en effektiv behandling for sine tilstander og nevner ofte at andre rundt dem har lagt merke til forbedringene.

Pasienter brukte det for symptomatisk behandling og for å lindre plager. Pasientene sier at det demper symptomene, uten at de forsvinner helt. Det betraktes ikke som en løsning på alt, og anses generelt ikke som en kur. Noen pasienter rapporterte også at de hadde brukt medisinsk cannabis for å lindre visse symptomer, men at dette viste seg å være mislykket eller bare delvis vellykket (f.eks. blæreproblemer på grunn av MS, akutt hodepine).

Medisinsk cannabis ble hovedsakelig brukt som smerte-behandling. Selv om smertene ikke hadde forsvunnet helt, hadde de blitt mindre og utholdelige som følge av bruken av medisinsk cannabis. Høyere doser ble ansett som mer effektive for å lindre smerte, men pasientene veide dette opp mot mulige bivirkninger, herunder mild rus. Der konvensjonelle legemidler var mer effektive for å lindre smerte, foretrakk pasienter medisinsk cannabis på grunn av de bivirkningene som konvensjonelle smertestillende legemidler er forbundet med.

Behandlingsrespons

Hvordan responderte pasientene på behandlingen?

Totalt sett rapporterer pasienter svært få eller ingen bivirkninger fra medisinsk cannabis. De fleste bivirkningene oppfattes som mindre alvorlige enn bivirkningene fra konvensjonelle legemidler. Slike mindre negative eller problematiske bivirkninger er munntørrhet, latter, glede, økt appetitt, økt hjertefrekvens, svimmelhet og lett distraksjon. Noen pasienter rapporterte imidlertid at de opplevde negative bivirkninger som munntørrhet, rusfølelse, økt appetitt, hukommelsesproblemer, vond smak i munnen, midlertidig hukommelsestap, problemer med å gjøre flere ting på én gang og økt hjertefrekvens.

Bivirkninger fra medisinbruk er subjektive. En bivirkning rapportert av en person anses ikke nødvendigvis som en bivirkning av en annen. For eksempel anså flere pasienter med søvnløshet ikke døsighet som en negativ effekt. Et «søtsug» kan være en komplikasjon for pasienter som er opptatt av å holde vekten, mens andre ser det som positivt hvis tilstanden deres er knyttet til vekttap.

Relasjoner til helsepersonell

Er leger og farmasøyter aktivt involvert i behandlingen?

Sativex® er det eneste registrerte produktet i Belgia, men leger har lov til å skrive ut ulisensierte legemidler* som er tilgjengelige på apoteker i Nederland. Dette setter legene i en vanskelig stilling. På forespørsler fra pasienter svarte legene oftest at de ikke ønsket at verken de selv eller pasienten skulle få juridiske problemer på grunn av ulovlig cannabis, at den nasjonale legeforeningen ikke tillot forskriving av cannabis, og så videre. Pasienter søkte derfor etter leger som var villige til å skrive ut medisinsk cannabis.

Fra helsefaglig hold hadde pasientene opplevd varierende grad av støtte for medisinsk cannabisbruk. Noen pasienter rapporterte at legene deres godtok bruken og var støttende, mens andre hadde negative erfaringer. Mange pasienter antydet at legene deres var skeptiske, uinteresserte, eller forholdt seg tause om temaet.

De pasientene som ble gitt medisinsk veiledning, fikk betydelig annerledes instruksjoner og råd enn for andre legemidler. Som regel skrev legen ut en resept og ga svært generelle råd, og pasientene måtte så eksperimentere med bruken på egen hånd. Vanligvis var disse legene ikke villige til å føre tilsyn med bruken, både på grunn av mangel på fagkunnskap og de mulige skadene og juridiske konsekvensene bruk av medisinsk cannabis kan føre med seg.

* *I Belgia har leger lov til å skrive ut ulisensierte legemidler på grunn av det som kalles «behandlingsfriheten». Loven sier at behandlere ikke kan pålegges regulatoriske begrensninger i valget av hvilke legemidler som skal brukes, verken for å stille en diagnose, for å fastsette en behandling og gjennomføre den, eller for utstedelse av magistrelle resepter.*

De fleste pasienter skaffet selv sin egen medisinske cannabis og drøftet ikke dette med sin fastlege, fordi han eller hun hadde vist manglende interesse eller mangel på kunnskap. Disse pasientene blir derfor ikke fulgt opp av en lege. Pasientene valgte derfor selv cannabisproduktet, doseringen, inntaksmåten og hvor ofte de skulle ta det.

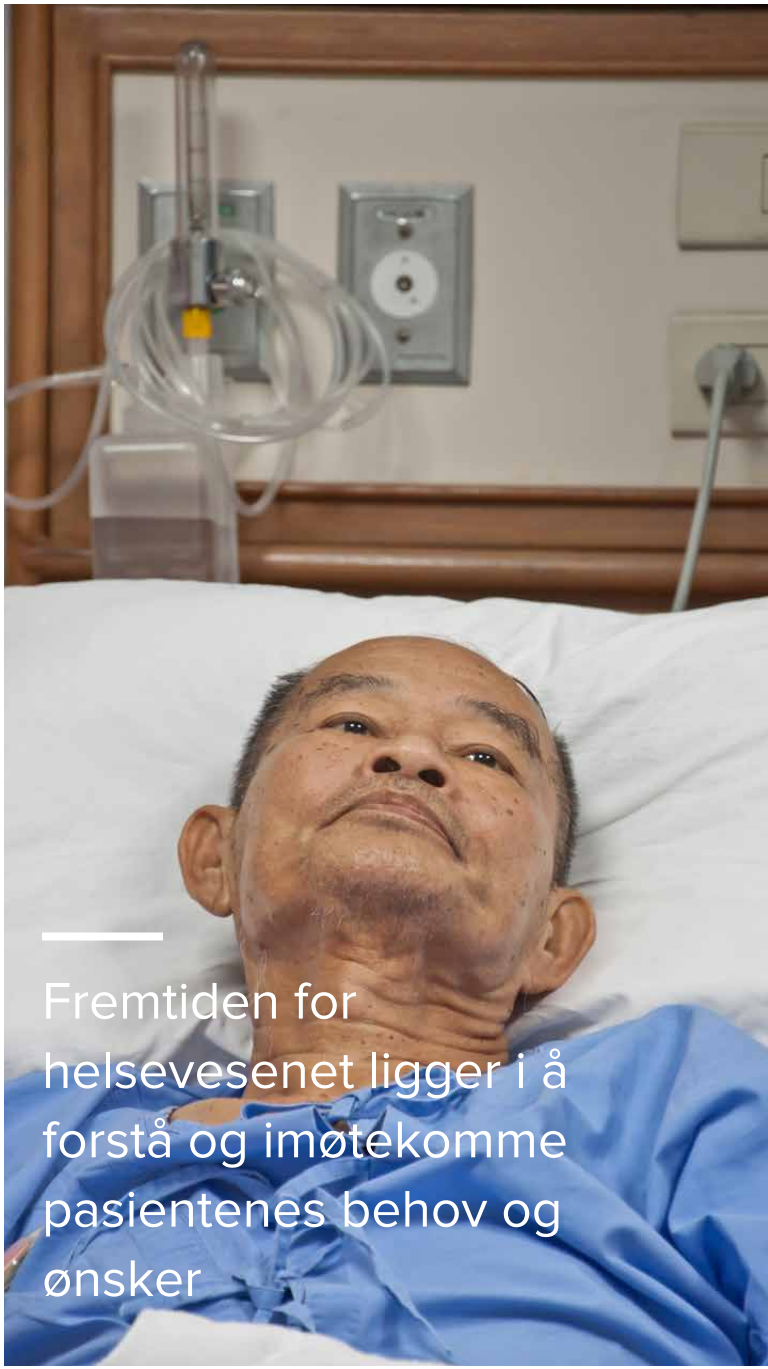
Pasienter foretrekker imidlertid å bli fulgt opp av en lege og syntes det var synd at få leger hadde erfaring med eller kunnskap om medisinsk cannabis. Ofte var det pasienten som ga informasjon og råd, noe som snudde forholdet mellom lege og pasient på hodet.

Sosiale og kulturelle forhold

Hva syntes familien eller omsorgs-personene?

De fleste pasientene opplevde at deres bruk av medisinsk cannabis ble akseptert og støttet av familien og omsorgspersoner. De merket hva det betydde at cannabis ble brukt som legemiddel og var glade for at cannabisproduktet så ut til å kunne lindre symptomene deres. Pasienter forklarte ofte hvorfor de brukte medisinsk cannabis for å oppnå aksept.

Selv om de fleste opplever sosial støtte, måtte noen forholde seg til spydige kommentarer eller stereotype eller negative reaksjoner på sin cannabisbruk. For noen pasienter får dette alvorlige følger, blant annet konflikter i hjemmet og på jobben. De fleste pasienter mener at negative holdninger til medisinsk cannabis skyldes at folk er dårlig informert og har feilaktige oppfatninger om medisinsk cannabis.



Resultater fra undersøkelser

Tabellen nedenfor sammenligner funn fra pasientbruksundersøkelser i henholdsvis et globalt og et nederlandsk perspektiv. Undersøkelsene hadde litt ulike hensikter, men gir likevel nyttig innsikt.

Et globalt perspektiv	Et nederlandsk perspektiv
Generelt	
I 2010 gjennomførte The International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) en undersøkelse av pasienter fra 31 land. Dette var en stor studie med 953 deltakere. Det er sannsynlig at disse funnene fanger opp mangfoldet i den nåværende globale pasientpopulasjonen.	En nederlandsk pasientundersøkelse fra 2016 gir et øyeblikksbilde av en gruppe pasienter. Dette var en stor studie med 582 deltakere (hvorav 17 % hadde resept). Disse funnene gjenspeiler sannsynligvis den totale populasjonen av nederlandske pasienter som får cannabis på resept.
Pasienter og tilstander som behandles	
I pasientpopulasjonen var det en overvekt av menn (64 %), med en gjennomsnittsalder på 41 år.	Pasientpopulasjonen har omtrent jevn kjønnsfordeling og er i alderen 41–65 år (medianalder 54 år).
Få pasienter hadde fått medisinene sine fra et apotek (10 %) eller mottatt et farmasøytisk produkt. Dette er ikke overraskende i lys av at medisinsk bruk av cannabis er ulovlig i de fleste land. Resultatene gjenspeiler derfor hovedsakelig bruken av cannabisblomster.	Pasientene ble forskrevet medisinsk cannabis for behandling av tilstander fra smerter til alvorlig psykisk lidelse. De ti vanligste indikasjonene er fordelt over en rekke fysiske og psykiske sykdomstilstander. De omfattet smerter, søvnløshet/ søvnforstyrrelser, nervesmerter, spasmer, stress, MS, depresjon, angst, appetitt, kvalme og kreft.
Pasientene brukte medisinsk cannabis for å behandle ulike tilstander. De vanligste tilstandene var ryggsmerter, søvnforstyrrelser, depresjon, smerter som følge av skade eller ulykke, og multippel sklerose.	Gjennomsnittlig daglig dose ble rapportert å være 0,67 gram/ dag for cannabisblomster og 0,3 ml/dag for olje.
En gjennomsnittlig daglig dose på 3,0 gram ble rapportert for fordamping og røyking (mediandosen var henholdsvis 2,0 og 1,5 gram/dag).	Ved disse dosene rapporterte flertallet (over 80 %) av pasientene betydelige forbedringer i livskvalitet og en reduksjon i de plagene sykdommen deres førte med seg.

Et globalt perspektiv	Et nederlandsk perspektiv
Administreringsmåten	
Fordeler og ulemper ved ulike administreringsformer ble kartlagt. Pasientene beskrev sine erfaringer med bruk av forskjellige inntaksmåter i form av nødvendig dose, virkningens inntreden og varighet, hvor enkelt det var å fastsette en nøyaktig dose, hvor enkelt det var å tilberede og innta preparatet, irritasjon av lungene, bivirkninger og kostnader.	Det finnes ulike administreringsveier for medisinsk cannabis. Cannabisolje var den mest forskrevne, etterfulgt av fordamping og te som populære administreringsmåter.
Pasientene rapporterte høy tilfredshet med inhalasjonsmetoden. Generelt ble cannabisbaserte legemidler fra hele planter vurdert som bedre enn produkter som inneholdt isolerte eller enkeltstående cannabinoider.	Selv om røyking også var populært, er det tydelig at pasienter, som i andre land, ser etter alternativer til røyking. Man ser overgang til bruk av olje eller administrering ved fordamping. Respondentene i studien rapporterte omtrent samme varighet av virkningene og doseringsnøyaktighet uavhengig av administreringsmåte.
Studiens begrensninger	
De fleste deltakerne i undersøkelsen hadde erfaring med cannabisblomster, og resultatene kan derfor være skjevt fordelt til fordel for bruk av cannabisblomster.	Siden cannabis har en kvasi-juridisk status i Nederland, kan noen pasienter som har resept, også ha skaffet seg cannabis utenom apotekene.



10 Juridiske synspunkter

Vi har hittil drøftet den rollen medisinsk cannabis kan ha som medisinsk behandlingsalternativ. I denne delen skal vi gå nærmere inn på hvorfor cannabis behandles annerledes enn andre legemidler.

Marihuana eller medisinsk cannabis

Over hele verden finnes det ulike tanker om hva medisinsk cannabis er. Antallet pasienter som har tilgang til, eller som har brukt farmasøytiske produkter, er lavt sammenlignet med bruken av ulovlig cannabis.

Cannabis er det mest brukte ulovlige eller kvasi-lovlige rekreasjonelle rusmiddelet i verden. Denne økonomien er enorm og forsyner en stor gruppe pasienter som ellers ikke har tilgang til cannabisprodukter av legemiddelkvalitet. Kvaliteten på rekreasjonell cannabis er derimot ofte upålitelig og uforutsigbar. Cannabis fra dette markedet har varierende styrke og kan være forfalsket (for eksempel ha tilsetninger av syntetiske cannabinoider eller andre ulovlige rusmidler). Den inneholder sannsynligvis også sopp, bakterier og annet mikrobielt innhold, tungmetaller og fremmede partikler. Risikoen for pasienter er høy, spesielt pasienter med svekket immunforsvar forbundet med for eksempel kreft.

Pasienter verden over forsynes i dag med cannabis på ulike måter. Noe forenklet finnes det to atskilte kilder: det uformelle og ulovlige/kvasi-lovlige markedet og det formelle medisinske markedet som er regulert av myndighetsorganer. Under en formell modell forskrives medisinsk cannabis gjerne som en siste utvei når andre alternativer har mislykkes.

Fra medisinsk cannabis til cannabinoid-behandling

Medisinsk cannabis er et gammelt begrep som brukes for å beskrive bruken av cannabis for å behandle eller håndtere sykdom. De senere årene har det funnet sted en rivende utvikling innenfor dyrkingsteknikker, produktkvalitet og kontroller. I dag undersøker offentlige myndigheter bruk av standardiserte produkter (f.eks. Sativex®, Marinol®, Bedrocan®) og sikrere administreringsmåter (sublingualt, peroralt og inhalasjon ved fordampning).

Denne endringen i fokus fra «medisinsk cannabis» til «cannabinoidbehandling» gjenspeiler vår kunnskap om og forståelse av det endocannabinoide systemet, cannabinoidreseptorene, endogene (menneskelige) cannabinoider og eksogene fytocannabinoider (fra planter). Fremtiden ser ut til å handle om terapeutisk bruk av cannabinoider. Denne klassen av legemidler inneholder cannabinoider (f.eks. THC og CBD) og andre kjemiske forbindelser som blir utskilt av cannabisplanter (f.eks. terpener), og er beregnet på bruk til behandlingsformål.

En lege-apotek-modell

Offentlige tilsynsmyndigheter må gjøre vanskelige avveininger knyttet til håndtering av etterspørselen etter produkter fra pasienter og helsepersonell, og behovet for å sikre at produktene på markedet er trygge og effektive. Dette er styrt av hvert enkelt lands forskrifter om narkotiske stoffer og legemidler.

Det finnes to tilnærminger. Den ene beskrives ofte i form av en spesialisert etat som kontrollerer tilgangen til cannabisprodukter atskilt fra andre legemidler. Den andre tilnærmingen er en regulatorisk modell som behandler medisinsk cannabis på samme måte som ethvert annet legemiddel. Begge tilnærmingene forventes å sikre høy kvalitet, god sikkerhet og effektivitet av produktene.

Retningslinjer og forskrifter i hvert land bestemmer hvem som kan skrive ut og utlevere medisinsk cannabis. Som oftest er det helsepersonell som styrer pasientenes tilgang. Leger har lov til å skrive ut medisinsk cannabis for behandling av et fastsatt sett med tilstander, og apotekere kan lagre og utlevere pålitelige og trygge produkter til pasientene.

I en tradisjonell forskrivingsmodell får pasientene vanligvis bedre informasjon om risiko og nytte, og får den tryggheten helsefaglig veiledning kan gi. Noen land har kommet langt i bruken av cannabis til behandlingsformål. I andre land er medisinsk cannabis imidlertid en ny klasse av legemidler. I begge disse situasjonene vil helsepersonell ha varierende kunnskaper, ferdigheter og holdninger, da dette er et tema som sjelden omtales i medisinske utdanningsprogrammer. Ofte finnes det heller ikke praktiske, forskningsbaserte veilednings- og evalueringsverktøy tilgjengelig som beslutningsgrunnlag for helsepersonell.

FN-konvensjonene

FNs internasjonale konvensjoner om narkotikakontroll er de viktigste internasjonale avtalene om kontroll av narkotiske stoffer som cannabis. Konvensjonene krever en felles global innsats for å bekjempe produksjon, handel og bruk av narkotiske stoffer.

Hvert enkelt land utformer vanligvis narkotikalovgivning som overlapper med legemiddellovgivningen. Når det gjelder medisinsk cannabis, har de nasjonale forskriftene og andre kontrolltiltak som mål å:

- Kontrollere lovlig tilgang til og bruk av medisinsk cannabis
- Gi tilgang til tilstrekkelige forsyninger av farmasøytisk produsert cannabis til medisinske formål i bestemte tilfeller
- Tillate dyrking og produksjon av cannabis for dette formålet

Landene som skriver under avtalen, plikter å kontrollere import, eksport og engrossalg av cannabis og avledede legemidler nøye. Dette ansvaret ligger som regel hos landets helsedepartement, i tett samarbeid med International Narcotics Control Board (INCB) i Wien.

Alle land er pålagt å legge til rette for et samarbeidsforhold med INCB. INCB kontrollerer den globale strømmen av cannabis og andre narkotiske stoffer beregnet på medisinsk bruk. Hvert land gir et årlig anslag over det nasjonale behovet for medisinsk cannabis. Disse estimatene begrenser den mengden cannabis som er tilgjengelig hvert år. Dette er for å sikre at den lovlige produksjonen av, handelen med og bruken av cannabis er tilstrekkelig for nasjonale medisinske og vitenskapelige behov, med ubetydelig lekkasje til det ulovlige markedet.

Dette er bindende krav. Tanken er at begrenset tilgang til kontrollerte stoffer gjør dem vanskelige å få tak i med henblikk på misbruk. Myndigheter, helsepersonell og pasienter har alle ansvar for å sikre at det ikke skjer noen lekkasje til misbruk.



Opium til opioider

FN-konvensjonene og landspesifikk lovgivning tillater dyrking av opium i Tasmania i Australia, transport til globale farmasøytiske produksjonsbedrifter og distribusjon til det globale legemiddelmarkedet, og gir muligheten for at sykehus eller apotek kan gi pasientene resept på kodein, morfin eller oksykodon.

Dyrking, produksjon, distribusjon og utlevering av opioider er nøye kontrollert. De samme kravene gjelder for cannabis når den brukes til behandlingsformål.



11 Ordliste

Cannabis-ordliste

Cannabinoider: naturlig forekommende eller syntetiske kjemikalier som virker på cannabinoidreseptorene.

Cannabinoidreseptorer: cellemembranreseptorer som finnes i hjernen, det perifere nervesystemet og mange organer og vev. Disse reseptorene gjenkjenner våre egne endocannabinoider og fytocannabinoider (dvs. THC, CBD) fra cannabisplanten. De omfatter vanligvis CB1- og CB2-reseptorene, men også andre reseptorer som cannabinoider binder seg til.

Cannabis: *Cannabis sativa* L. – et medlem av Cannabaceae-familien – inneholder en rekke aktive bestanddeler. De viktigste aktive bestanddelene er THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) og CBD (cannabidiol).

Cannabisblomster: hele den tørkede blomsten fra cannabisplanten.

Dekarboksylering: cannabinoidene finnes hovedsakelig i en inaktiv syreform. De farmakologisk aktive cannabinoidene (som THC/CBD) dannes når cannabis varmes opp til en temperatur på minst 180 °C, noe som fører til en såkalt dekarboksylering. Mer spesifikt er dekarboksylering en kjemisk reaksjon som fjerner en karboksylgruppe og frigjør karbondioksid (CO_2).

Endocannabinoider: cannabinoidene (endogene nevrotransmittere) som produseres naturlig i kroppen hos mennesker og dyr, og som binder seg til cannabinoidreseptorer.

Endocannabinoidsystemet: det endocannabinoide systemet er kritisk for kroppens generelle homeostase og påvirker alle våre store organ- og vevsystemer. Dette er et unikt biologisk system; dets mekanismer er responsive og i stand til å tilpasse seg, og muliggjør dermed en biologisk respons som tilpasset systemets behov eller miljøforhold.

Endogent: produsert av kroppen, ikke tilført fra eksterne kilder. De endogene cannabinoidene kalles endocannabinoider.

«Entourage-effekt» (samhandlingseffekt): Mistenkte synergistiske interaksjoner mellom cannabinoider og terpener som på ulike måter endrer eller forsterker de terapeutiske virkningene av cannabinoider. Terpener er en viktig komponent i *Cannabis sativa* L. og gir planten aroma og smak. Den terapeutiske synergien mellom cannabinoider og terpener er ennå ikke bekreftet i klinisk forskning.

Fytocannabinoider: cannabinoider som forekommer naturlig i cannabis, og som utvinnes fra cannabisplanten. Det finnes en rekke kjente cannabinoider. De mest studerte fytocannabinoidene er delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD).

- THC er den mest kjente cannabinoiden. THC er ansvarlig for mange av de medisinske effektene av cannabis. Disse kan omfatte blant annet lindring av kvalme, oppkast, smerter og muskelspasmer, og forbedring av søvn og appetitt.
- CBD er en annen viktig cannabinoid. Den har medisinske effekter, men gir ikke noen rusfølelse. CBD kan være effektivt ved tilstander som epilepsi, posttraumatisk stresslidelse (PTSD) og angst.

Medisinsk cannabis: cannabis som er ment for terapeutisk bruk. Skrives ut av en utdannet medisinsk fagperson for en kjent medisinsk tilstand eller et sett av tilstander der det har vist seg å være en effektiv behandling.

Standardisering: cannabisblomster av farmasøytisk kvalitet er hele, tørkede blomster av cannabisplanten som er genetisk og kjemisk standardisert i henhold til farmasøytiske standarder, med en fastsatt sammensetning av cannabinoider. Dessuten er de uten forurensning som mikrobiell kontaminering (sopp og bakterier), plantevernmidler (rester), aflatoksiner, urenheter og tungmetaller.

Syntetiske cannabinoider: en klasse av menneskeskapte kjemiske stoffer som binder seg til cannabinoidreseptorer, og som (typisk) etterligner effekten av THC.

Terpener: de aromatiske forbindelsene som gir cannabis-varianter ulike karakteristiske lukter og smaker. Hver enkelt cannabisvariant har en unik sammensetning av terpener. Terpenene mistenkes å være involvert i ulike interaksjoner med cannabinoider.

Medisinske begreper

Dose: den angitte mengden av et legemiddel tatt på en gang.

Doseringsregime (behandlingsregime): antall doser i en gitt tidsperiode og tiden mellom dosene som er valgt for å nå målet med behandlingen (dvs. behandle sykdomssymptomene). Dette avhenger av hvilket legemiddel som brukes, tilstanden som behandles, og kjennetegn ved pasienten.

Ligand: en ligand binder seg til en spesifikk reseptor. Cannabinoidreseptorens ligander kalles cannabinoider. Cannabinoidreseptorens endogene ligander kalles endocannabinoider, mens de eksogene ligandene er fytocannabinoidene.

Medisin: den grenen av medisinvitenskapen som omhandler ikke-kirurgisk behandling av sykdom, og/eller et alternativt navn for legemidler.

Misbruk (av legemidler): å bruke et legemiddel feil – med økt dose eller brukt med den hensikt å oppnå en ruseffekt.

Oralt: en medisin som tas gjennom munnen.

Risiko(faktor): et aspekt ved personlig atferd eller livsstil, en miljøeksponering eller en medfødt eller arvelig egenskap som er assosiert med økt risiko for at en person utvikler en sykdom.

Rute: hvordan et legemiddel administreres / tas inn i kroppen, inkludert stedet det påføres. Vanlige eksempler er oral, inhalasjon, sublingval og topikal administrering.

Skade: alt som svekker eller negativt påvirker pasientenes sikkerhet. Skader fra legemidler inkluderer bivirkninger og andre uønskede konsekvenser av en helseintervensjon. Legemiddelets kvalitet, bruksfrekvens og administreringsmåte påvirker typen og alvorlighetsgraden av legemiddelrelaterte skader.

Sublingvalt: «Under tungen»; henviser til administrerings-veien der et legemiddel går inn i blodet gjennom vev under tungen.

Ulovlig: ikke i henhold til eller berettiget ved lov; ikke tillatt.

Behandlingsmessige begreper

Administrering (metode for bruk av medikamenter): beskriver hvordan et legemiddel tas eller brukes, for eksempel ved inhalering (fordamping), svelging, oralt inntak eller injisering.

Aktiv ingrediens: den terapeutisk aktive komponenten i et legemiddels endelige formulering som er ansvarlig for dets fysiologiske virkning.

Analysesertifikat (CoA): et kvalitetssikringsdokument som bekrefter at et produkt oppfyller spesifikasjonene, og som angir resultater av kvalitetskontrolltester på enkeltpartier av et produkt.

Farmakokinetikk: den grenen av farmakologi som omhandler legemidlers bevegelse i kroppen, og som beskriver hvordan et legemiddel absorberes, distribueres, metaboliseres og skilles ut fra kroppen.

Formulering (av et terapeutisk produkt): de ulike kjemiske stoffene, inkludert det aktive medisinske stoffet, som kombineres for å produsere en bestemt doseringsform.

God produksjonspraksis (GMP): akronymet GMP brukes internasjonalt for å angi et sett med prinsipper og prosedyrer for produsenter av legemidler. Det bidrar til å sikre at produktene som produseres, er av en bestemt kvalitet.

Legemiddelovervåking: innsamling og evaluering av informasjon fra helsepersonell og pasienter om bivirkninger av legemidler.

Parti: en mengde av et produkt som er (i) enhetlig i sammensetning, fremstillingsmåte og sannsynlighet for kjemisk eller mikrobiell forurensning; og (ii) laget i én produksjonssyklus og, om nødvendig, sterilisert eller frysetørket i én syklus.

Produksjon: produksjon av legemidler eller enhver del av prosessen med å produsere medisiner eller bringe varene til deres ferdige tilstand, inkludert bearbeiding, sammenstilling, pakking, merking, lagring, sterilisering, testing eller frigjøring for levering av varene eller av en hvilken som helst komponent eller ingrediens i varene som en del av denne prosessen.

Terapeutikk: grenen av medisinvitenskapen som omhandler behandling av sykdom og virkningen av en behandling eller et medikament.

Terapeutisk alternativ: ideen om at flere alternative legemidler for en sykdom gir den forskrivende legen muligheter til å søke etter en mer hensiktsmessig behandling for sin pasient. Dette kan være for å redusere antallet, hyppigheten eller alvorlighetsgraden av bivirkninger, og også det totale antallet legemidler pasienten tar i sitt daglige regime.



12 Anbefalt litteratur

Arkell TR, McCartney D, McGregor IS (2021) **Medical cannabis and driving.** Australian Journal of General Practice 50:357-362.

Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C, Jakobsen JC (2023) **Cannabinoids versus placebo for pain:** A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. PLOS ONE 18.

Bell AD et al. (2023) **Clinical practice guidelines for cannabis and cannabinoid-based medicines in the management of chronic pain and co-occurring conditions.** Cannabis and Cannabinoid Research.

Dellazizzo L, Potvin S, Giguère S, Dumais A (2023) **The potential paradoxical neurocognitive effects of cannabis use in patients with psychotic disorders:** A critical meta-review of meta-analytical evidence. Cannabis and Cannabinoid Research 8:464-475.

Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C (2021) **Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management:** A systematic review of Randomised Controlled Trials. Pain 162.

Haroutounian S et al. (2021) International Association for the study of pain presidential task force on cannabis and cannabinoid analgesia: **Research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management.** Pain 162.

Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress H-G, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S (2018a) European pain federation (EFIC) position paper on **appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management.** European Journal of Pain 22:1547-1564.

Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA (2018b) **Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management** - an overview of systematic reviews. European Journal of Pain 22:455-470.

McCartney D, Arkell TR, Irwin C, Kevin RC, McGregor IS (2022) **Are blood and oral fluid Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and metabolite concentrations related to impairment?** A meta-regression analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 134:104433.

Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M, Campbell G, Parvaresh L, Khor K-E, Betz-Stablein B, Farrell M, Lintzeris N, Le Foll B (2022) **Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia:** An updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Neuropsychopharmacology 47:1315-1330.

Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA (2021) **Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis.** Molecules 26:2774.

Robertson MB, Li A, Yuan Y, Jiang A, Gjerde H, Staples JA, Brubacher JR (2022) **Correlation between oral fluid and blood THC concentration:** A systematic review and discussion of policy implications. Accident Analysis & Prevention 173:106694.

Robinson T, Ali MU, Easterbrook B, Hall W, Jutras-Aswad D, Fischer B (2022) **Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis:** A systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine 53:3858-3868.

Sexton M, Garcia JM, Jatoi A, Clark CS, Wallace MS (2021) **The management of cancer symptoms and treatment-induced side effects with cannabis or cannabinoids.** JNCI Monographs 2021:86-98.

Shah S, Schwenk ES, et al. (2023) **Asra pain medicine consensus guidelines on the management of the perioperative patient on cannabis and cannabinoids:** An infographic. Regional Anesthesia & Pain Medicine 48:119–119.

Silva Junior EA, Medeiros WM, Torro N, Sousa JM, Almeida IB, Costa FB, Pontes KM, Nunes EL, Rosa MD, Albuquerque KL (2022) **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder:** A systematic review. Trends in Psychiatry and Psychotherapy 44:e20200149.

Solmi M et al. (2023) **Balancing risks and benefits of cannabis use:** Umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 382:e072348.

Stella N (2023) THC and CBD: **Similarities and differences between siblings.** Neuron 111:302–327.

Strand NH, Maloney J, Kraus M, Wie C, Turkiewicz M, Gomez DA, Adeleye O, Harbell MW (2023) **Cannabis for the treatment of fibromyalgia:** A systematic review. Biomedicines 11:1621.

Veit M (2022) **Quality requirements for medicinal cannabis and respective products in the European Union** – Status quo. Planta Medica 89:808–823.

Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE (2021) **Minor cannabinoids: Biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses.** Frontiers in Pharmacology 12.

Wolfgang AS, Hoge CW (2023) **Cannabis and cannabinoids for pain and posttraumatic stress disorder** in military personnel and veterans. JAMA Psychiatry 80:869.



Forbehold

Dette heftet gjenspeiler publiserte data, informasjon og klinisk innsikt per april 2019. Det beskriver i hovedsak bruk av medisinsk cannabis som et terapeutisk produkt innenfor en forskrivingsmodell regulert gjennom tradisjonelle medisinske rammer.

Dette heftet er kun ment som informasjon. Det er ikke ment som underlag for legers og farmasøyters vurdering om sikker og effektiv bruk av medisinsk cannabis eller cannabinoider. Innholdet i heftet skal ikke anses som konkluderende.

Selv om vi har gjort det vi kan for å sikre at informasjonen er korrekt og vitenskapelig på tidspunktet for utarbeidelsen, gir forfatteren ingen garantier for sikkerheten og virkningen av medisinsk cannabis eller cannabinoider og administrerings-måtene før det foreligger pålitelige kliniske data, og heller ikke om innholdet i dette heftet, da deler av informasjonen kan være utdatert på grunn av den raske vitenskapelige og kliniske utviklingen på dette feltet.

Både forfatteren og utgiveren påtar seg ingen form for ansvar for skader som kan oppstå ved bruk av informasjonen i dette heftet, og gir ingen garantier med hensyn til innholdet. Forfatteren er ikke ansvarlig for skader av noe slag forårsaket av vedlagt tredjepartsinnhold som er skrevet eller trykt i eller på dette heftet.

Bilder: Shutterstock og Bedrocan

En innføring i medisinsk cannabis drøfter bruken av cannabis som legemiddel. Det betyr at vi ikke snakker om hasj, marihuana eller bruk av narkotiske midler for å bli «høy». Vi fokuserer utelukkende på medisinsk cannabis. Heftet skal gi helsepersonell, tilsynsmyndigheter og pasienter innsikt i de medisinske og vitenskapelige aspektene av *Cannabis sativa* L., og hvilken plass denne planten kan ha som et behandlingsalternativ.

Utarbeidelsesdato: Oktober 2023

Copyright © 2023 Bedrocan International

Med enerett. Ingen del av dette dokumentet kan reproduseres, distribueres eller overføres på noen form eller på noen måte, herunder ved utskrift, uten skriftlig forhåndstillatelse fra Bedrocan.