



Cannabinoide



Brukt både som legemiddel og til rusformål...

- Benyttet som legemiddel i flere tusen år
- Benyttet for ruseffekt
 - For eksempel benyttet de franske impresjonistene cannabis i store mengder...
 - I hovedsak mye synliggjort knyttet til hippiebevegelsen på -60/70tallet



Hva skal jeg si noe om?

- Om cannabinoider
- Om ulike former som kan brukes i behandling
- Hvordan brukes det
- Om det finnes evidens for behandling
- Hvilke retningslinjer har vi ved HUS
- Regelverk
 - Bilkjøring
 - Forskrivning



Begreper

- ▶ Cannabis:

- ▶ Samlebetegnelse på materiale fra plantene Cannabis sativa og Cannabis indica.
- ▶ Toppskuddene og hunblomsterstanden er utgangspunkt for ulike cannabisprodukter
- ▶ >400 kjemiske forbindelser

- ▶ Cannabinoider:

- ▶ Definerte stoffer i cannabis.
- ▶ Utgjør over 100 av de kjemiske forbindelsene i planten



Cannabinoider



- Substanser fra cannabisplanten som virker på visse reseptorer i sentralnervesystemet og andre steder
- Sterkt fettløselige og skilles langsomt ut av kroppen. Dette kan ta opp til 70 dager etter stort/langvarig inntak
- De to mest kjente er
 - Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)
 - Cannabidiol (CBD)
 - Cannabisplanten inneholder også terpenener og flavonoider.



Reseptorer

- ▶ Det endocannabinoide system har reseptorer i sentralnervesystemet, bindevev, immun- og hematologiske systemet
- ▶ CB1
 - ▶ Finnes særlig i sentralnervesystemet
 - ▶ Psykoaktiv effekt
 - ▶ Endret stemningsleie
 - ▶ Endrede sanseinntrykk
- ▶ CB2
 - ▶ Mest perifert, noe i sentralnervesystemet
 - ▶ Immundempende virkning



Cannabinoider

Effekter

➤ THC:

- Inhiberer glutamatfrigjøring
- Inhiberer serotoninfrigjøring
- Øker dopaminfrigjøring

➤ CBD:

- Øker adenosin reseptor signalering
- Reduserer reaktive oksygenforbindelser, TNF og T-celleproliferasjon uten de psykoaffektive effektene som THC har

Ulike effekter

- Rus
 - Oppstemthet
 - Letthetsfølelse/svevefølelse
 - Endret tidsbegrep
 - Hallusinasjoner/endret virkelighetsoppfatning, hos disponerte fare for cannabispsykose
- Angst, mulig affektiv lidelse over tid
- Redusert psykomotorisk tempo
- Reduserte kognitive evner
- Effekten starter kort tid etter inhalasjon, eller etter gitt under tungen. Effekten er maksimal etter cirka 20-30 minutter. Den avtar igjen etter 2-3 timer og er vanligvis helt over etter 6 timer.

➔ Redusert evne til å kjøre bil
Økt ulykkesrisiko



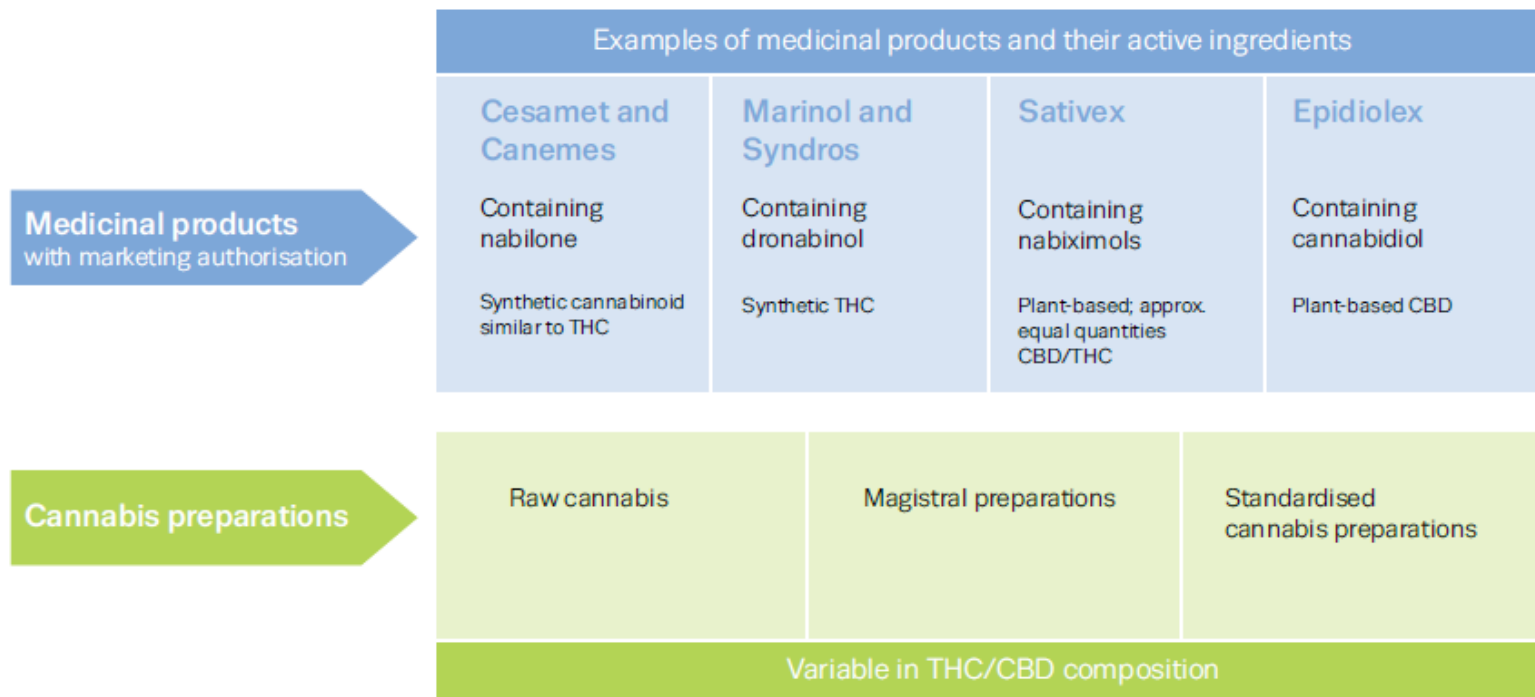
Narkotika eller medisin?

- Cannabidiol (CBD) anses i utgangspunktet som legemiddel i Norge.
- I tillegg anses CBD-produkter basert på plantemateriale og ekstrakter fra cannabisplanten som narkotika.

Ulike cannabisprodukter

FIGURE 1

Cannabis and cannabinoids used for medical purposes — a broad typology






Cannabinoider: Legemidler

- ▶ Phytocannabinoider: Ekstrakter fra selve planten
 - ▶ **Sativex** (Nabiximol): Omtrent like andeler THC (2,7 mg/dose) og CBD (2,5 mg/dose) fra to ulike planteekstrakter.
 - ▶ Godkjent i Norge. Behandling av spasmer ved MS.
 - ▶ Behandling på indikasjon dekkes over ordningen med H-resept.
 - ▶ Ulike ordninger ved utprøvende behandling ved ulike helseforetak.
 - ▶ **Epidyolex**: CBD-ekstrakt
 - ▶ Godkjent i Norge. Behandling av noen typer (barne)epilepsi
 - ▶ Behandling på indikasjon dekkes over ordningen med H-resept.

Cannabinoider: legemidler

➤ Syntetiske cannabinoider:

- Samme affinitet for cannabinoid reseptorer som phytocannabinoider
- **Cesamet/Canemes** (Nabilon): THC-liknende
 - Godkjent i flere land. Behandling av kvalme ved kjemoterapi
- **Marinol/Syndros** (Dronabinol): Syntetisk THC
 - Godkjent i flere land. Behandling av redusert appetitt ved AIDS, kvalme ved kjemoterapi.
 - Mulig å få på godkjenningfritak i Norge



Medisinsk cannabis tilgjengelig i Norge

- Medisinsk cannabis er standardiserte produkter av cannabisplanten som brukes i behandling, men ikke er godkjent som legemiddel i noe land.
- Vanligst på det norske markedet er
 - ulike produkter fra den nederlandske produsenten Bedrocan, der produksjonen overvåkes av det nederlandske helsedirektoratet.
 - oljer med ulike konsentrasjoner av CBD og/eller THC fra Glostrup apotek (DK)
 - dråper med ulike konsentrasjoner CBD eller THC fra Stenocare (DK)

Cannabinoïden: Medisinske produkter/Bedrocan

► Produkt **Tetrahydrocannabinol/THC** **Cannabidiol/CBD**

| | | |
|-------------|-----------|--------|
| Bedrocan® | ca. 22% | <1% |
| Bedica® | ca. 14% | <1% |
| Bedrobinol® | ca. 13.5% | <1% |
| Bediol® | ca. 6.3% | ca. 8% |
| Bedrolite® | <1% | ca. 9% |

Ministry of Health, Welfare and Sports, **Office of Medicinal Cannabis, Nederland**



Cannabinoider

Medisinske produkter

► **Cannabisolje**

- Ekstrakt fra de tørkede blomstene
- **Glostrup Apotek** i Danmark driver magistrell apotekproduksjon av CBD-oljer med lavt THC nivå til den enkelte pasient etter resept fra lege
- **Stenocare** er et dansk selskap som produserer cannabisoljer som benyttes i Danmark, Sverige, Norge, de britiske øyer og australia.
 - THC-olje med 30 mg/ml THC
 - CBD-olje med 20 mg/ml CBD



Administrasjon av medisinske produkter

Oralt eller inhalasjon ved bruk av forstøver

- Oral administrasjon
 - Te: 1-2 kopper (200 ml) varm eller kald
 - Olje: 1-2 dråper, 2-3 ganger om dagen sublinguallt.
 - Inhalasjon på forstøver:
 - Startdose 1-2 ganger om dagen
- Ministry of Health, Welfare and Sports, **Office of Medicinal Cannabis, Nederland**



Er det helt uproblematisk?

Vanlige bivirkninger

- Svimmelhet
- Fatigue
- Angst
- Hallusinasjoner
- Kvalme/oppkast
- Redusert matlyst/anoreksi
- Sløvhhet/trøtthet
- Palpitasjoner



Men virker det??





Effekter

Medical use of cannabis and cannabinoids

Questions and answers for policymaking
December 2018

TABLE 1

Summary of the evidence for the medical use of cannabis and cannabinoids

| Disease/symptoms | Products tested | Strength of evidence | Limitations |
|---|---------------------------|----------------------|---|
| Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy | Cannabinoids | Weak | Few studies testing against newer, more effective anti-emetics. Newer chemotherapy regimens produce less nausea. Little evidence available about use in other types of nausea. |
| Appetite stimulant in patients with AIDS-related wasting | Dronabinol/THC | Weak | Fewer AIDS-related cases available to treat now. Little evidence available about use to stimulate appetite in people with other conditions. |
| Muscle spasm in patients with multiple sclerosis | Nabiximols | Moderate | Patients report reductions, but more limited impact on clinician ratings. |
| CNCP, including neuropathic pain | Cannabis and cannabinoids | Moderate | Small (but statistically significant) effect compared with placebo. |
| Palliative care for cancer | Cannabinoids | Insufficient | Larger, better-designed trials are needed. |
| Intractable childhood epilepsy | CBD | Moderate | Evidence for use in adjunctive therapy in people with Dravet or Lennox-Gastaut syndrome. More studies are needed to look at dosage, interactions and use in people with other forms of epilepsy. |
| Other medical uses, such as sleep disorders, anxiety disorders, depression, degenerative neurological disorders, and inflammatory bowel disease | Cannabis or cannabinoids | Insufficient | Some evidence for short-term effects in some conditions (e.g. sleep disorders) but larger, better-designed trials are needed, with longer follow-up. |

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

Simon Haroutounian^{a,*}, Lars Arendt-Nielsen^b, Jolenta Belton^c, Fiona M. Blyth^d, Louisa Degenhardt^e,
Marta Di Forti^{f,g,h}, Christopher Ecclestonⁱ, David P. Finn^j, Nanna B. Finnerup^k, Emma Fisher^l, Alexandra E. Fogarty^m,
Ian Gilronⁿ, Andrea G. Hohmann^o, Eija Kalso^p, Elliot Krane^q, Mohammed Mohiuddin^r, R. Andrew Moore^s,
Michael Rowbotham^t, Nadia Soliman^u, Mark Wallace^v, Nantthasorn Zinboonyahoon^w, Andrew S.C. Rice^u

Abstract:

The President of the International Association for the Study of Pain established a task force on cannabis and cannabinoid analgesia to systematically examine the evidence on (1) analgesic pharmacology of cannabinoids and preclinical evidence on their efficacy in animal models of injury-related or pathological persistent pain; (2) the clinical efficacy of cannabis, cannabinoids, and cannabis-based medicines for pain; (3) harms related to long-term use of cannabinoids; as well as (4) societal issues and policy implications

- ▶ Systematisk review og metaanalyse av 374 **prekliniske** studier (dyremodeller for smerte) indikerer evidens for cannabinoidindusert analgesi i dyremodeller (med alle de svakheten som finnes her)
- ▶ Et bredt utvalg av cannabinoider og endocannabinoide systemmodulatorer har vært testet for antinociseptive effekter i dyremodeller. **Det er ikke gjort tilsvarende undersøkelser på pasienter.**



For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: J W Busse
bussejw@mcmaster.ca

Additional material is published online only. To view please visit the journal online

Cite this as: *BMJ* 2021;374:n2040
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2040>

RAPID RECOMMENDATIONS

Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline

Jason W Busse,^{1,2,3,4} Patrick Vankrunkelsven,^{5,6} Linan Zeng,^{2,7} Anja Fog Heen,⁸ Arnaud Merglen,⁹ Fiona Campbell,¹⁰ Lars-Petter Granan,¹¹ Bert Aertgeerts,^{12,13} Rachelle Buchbinder,^{14,15} Matteo Coen,^{16,17} David Juurlink,^{18,19} Caroline Samer,^{20,21} Reed A C Siemieniuk,² Nimisha Kumar,²² Lynn Cooper,²³ John Brown,⁴ Lyubov Lytvyn,² Dena Zeraatkar,^{2,24} Li Wang,^{2,3} Gordon H Guyatt,² Per O Vandvik,⁸ Thomas Agoritsas^{2,25}

ABSTRACT

CLINICAL QUESTION

What is the role of medical cannabis or cannabinoids for people living with chronic pain due to cancer or non-cancer causes?

UNDERSTANDING THE RECOMMENDATION

The recommendation is weak because of the close balance between benefits and harms of medical cannabis for chronic pain. It reflects a high value placed on small to very small improvements in self

Svak evidens for utprøving av cannabinoider (ikke-inhalert form) når standard tilnærming ikke er tilstrekkelig



Men hva tenker pasientene?



BMJ Open Values and preferences towards medical cannabis among people living with chronic pain: a mixed-methods systematic review

Linan Zeng ^{1,2}, Lyubov Lytvyn,² Xiaoqin Wang,³ Natasha Kithulegoda ^{4,5},
Silvana Agterberg,⁶ Yaad Shergill,² Meisam Abdar Esfahani,² Anja Fog Heen,⁷
Thomas Agoritsas ^{2,8}, Gordon H Guyatt,² Jason W Busse ^{2,9,10,11,12}

- Administrasjonsform:
Et stort flertall foretrekker po adm form, piller, dråper, tilsetning til mat, mens bare 15 % foretrekker røyking
- Pasientene er mest bekymret for bivirkninger, avhengighet, toleranse, tap av kontroll eller adferdsendringer.
- Menn er mer bekymret enn kvinner vedr. avhengighet og om dette kan føre til bruk av andre og sterkere stoffer.
- Eldre er mer skeptisk enn yngre
- Pasienter med kort levetidsutsikt er mer villig enn de med langvarig non-cancer pain til å prøve

Systematiske reviews av cannabinoider for smerte

➤ **Konklusjon:**

➤ Forskningen har dårlig kvalitet

- Mangel på gode studier som dokumenterer effekt og sikkerhet ved langvarig behandling av smerter med cannabis
- Studier er generelt små, av kort varighet (uker – få måneder) og pasientgruppene som er undersøkt, er heterogene
- Bivirkninger er for dårlig undersøkt
- Mangler oversikt over hva som disponerer og hva som beskytter mot uheldige virkninger
- Vitenskapelig dokumentasjon om langtidseffekter av cannabis er for en stor del basert på bruk av cannabis som rusmiddel

➤ Mangelfullt grunnlag for å komme med klare anbefalinger vedr. bruk og behandling

Values and preferences

The weak recommendation reflects a high value placed on small to very small improvements in self reported pain intensity, physical functioning, and sleep quality, and willingness to accept a small to modest risk of mostly self limited and transient harms

Anbefaling for smerteklinikker om bruk av cannabis i behandling av pasienter med langvarige smerter

SMERTENETTVERK.no

OPPDATERT, FAGLIG FORANKRET
KVALITETSSIKRET INFORMASJON
OM SMERTE OG SMERTEBEHANDLING

TROMSØ OSLO BERGEN TRONDHEIM

SISTE NYTT / AKTUELT

HELSEPERSONELL

- Kronikk: Vi må støtte og spille fastlegene gode*
27 Mar 2020
- Nasjonalt fagseminar for smertesentre og smerteklinikker 15. og 16. oktober 2019*
5 Nov 2019
- Anbefaling for smerteklinikker om bruk av cannabis i behandling av langvarig smerte*
18 Dec 2018

PASIENTER OG PÅRØRENDE


- Helseministeren vil gi bedre helsetilbud til smertepasienter*
21 Apr 2020
- Smertepasienter svarer digitalt på smerteskjema*
2 Jan 2020
- Forskningsmidler til studie på mestring for langvarig smerte*
29 Nov 2018
- Norsk smerteprofessor på radio til 30 millioner amerikanere*
13 Mar 2018



Inklusjonskriterier/indikasjoner for bruk av cannabispreparater i smertebehandling

➤ **Alle kriteriene:**

- Langvarig moderat- alvorlig smerte
- Avklart smerteårsak
- Alle andre relevante medikamentelle og ikke-medikamentelle mestrings- og behandlingstiltak er forsøkt eller seriøst vurdert



Inklusjonskriterier/indikasjoner for bruk av cannabispreparater i smertebehandling

➤ **Minst ett av kriteriene 4-6:**

- Vedvarende betydelig smerterelatert funksjonsnedsettelse til tross for pkt. 3 forrige slide
- Individuelle forhold gjør behandling med andre medikamenter spesielt risikofyllt
- Kontrollert bruk av cannabinoider i stabil dosering har hos den aktuelle pasienten ført til vesentlig reduksjon eller seponering av opioider, benzodiazepiner og/eller z-hypnotika.

Ekksklusjonskriterier/ kontraindikasjoner

- **Graviditet. Amming.** Kvinner i fertil alder må bruke antikonsepsjon.
- **Problematiske bruk** av vanedannende legemidler, pregabalin, gabapentin, alkohol eller illegale rusmidler.
- **Alder < 25 år.** (Unntak: 18 års aldersgrense for Sativex® på godkjent indikasjon)
- **Langvarig uforklart smerte** som f.eks. generalisert smerte (CWP), uforklart ryggsmerte (LBP), spenningshodepine, irritabel tarm og uforklarte viscerale smertetilstander
- **Alvorlig psykiatrisk sykdom** (psykose, bipolar lidelse). Alvorlig angst, post-traumatisk stresslidelse (PTSD), ustabil personlighetsforstyrrelse og autismespekterforstyrrelser som Asperger syndrom.

Er det bare å sette i gang?

- **Sativex ved MS** og **Epidyolex** ved enkelte former for **epilepsi hos barn**, dekkes over **ordningen med H-resept**.
- **All annen bruk** av cannabinoider regnes som **utprøvende behandling**
- Dersom **lege ved offentlig sykehus tilbyr behandling** med cannabis, skal **sykehuset også dekke utgiftene til behandlingen**.
- Dersom **leger utenfor offentlig sykehus tilbyr utprøvende behandling** med cannabisprodukter, må **pasienten betale for behandlingen selv**.
- **HELFO gir ikke individuell stønad til behandling med cannabisprodukter**.



Fremgangsmetode ved seksjon for smertebehandling ved HUS

- Vi forutsetter en grundig vurdering der alle relevante tiltak er prøvd ut eller begrunnet ikke forsøkt, dvs at man følger anbefalinger gitt av norsk smertenettverk
- Saksvurdering ved to overleger
- Dersom man etter nøye overveielse finner grunnlag for utprøving av cannabinoider vil det bli sendt søknad til fagdirektør og en egen vurderingskomite om utprøving av valgt preparat. Plan for dosering og evaluering må legges nøye frem.
- Vi har kun mulighet til å søke for pasienter tilhørende Helse Bergen
- **Dersom søknad om utprøvende behandling blir godkjent får pasienten refusjon og medikamentet blir skrevet ut på H-resept fra første dag.**



Mange pasienter?

- ▶ **1 kvinne med Bedrolite + Bediol (sarcoidose og multiallergi)**
- ▶ **1 mann med Bedrolite + Bediol (tverrsnittslesjon)**
- ▶ **1 mann med Bedrolite + Bediol (traumatisk skade arteria + vena femoralis)**
- ▶ **1 mann med Sativex (sacralcyste/ tethered cord etter kirurgi)**
- ▶ **1 mann med Sativex (traumatisk skade arteria + vena femoralis)**
- ▶ **1 mann med Sativex (tMS: Nevrolog forskriver, u.t. følger opp)**

- ▶ **3 palliative**
- ▶ **1 som ikke ville ha mer Sativex etter 1 års bruk, ubehag (traumatisk nerveskade hånd)**
- ▶ **1 som avsluttet sativex etter nesten et år. Helt trappet ned på opioider. Tilnærmet smertefri også etter nedtrapping av Sativex.**
- ▶ **Inne en søknad for en pasient med nevropatiske smerter etter prosedyre**

Hvem kan skrive dette ut?

▶ Godkjente cannabislegemidler: Sativex og Epidyolex:

- ▶ Alle leger med forskrivningsrett for legemidler i gruppe A kan skrive resept

▶ Uregistrerte cannabisprodukter som ikke har markedsføringstillatelse i Norge

- ▶ leger må søke legemiddelverket om godkjenningfritak via e-resept i forkant av oppstart med behandling
- ▶ Når det er gitt godkjenningfritak, leverer apoteket produktet til pasienten. Apotekgrossisten må søke Legemiddelverket om importtillatelse.
- ▶ **Produkter med <1% THC:**
 - ▶ Bedrolite fra Bedrocan
 - ▶ CBD-olje fra Glostrup Apotek
 - ▶ **Alle leger som har forskrivningsrett for legemidler i gruppe A kan søke**
- ▶ **Produkter med >1% THC:**
 - ▶ Bedrocan, Bedrobinol, Bedica, Bediol
 - ▶ TCH-olje fra Glostrup
 - ▶ **Bare spesialister på sykehus kan søke**

Er det gratis?

► **Sativex:** 3x10 ml (ca 1 mnd forbruk ved maksdose): 4815,-

► **Bedrocan**

► Bedrocan® 106 kr. pr gram, selges i forpakning 400 g

► Bedica®, Bedrobinol®, Bediol® 169,80 pr gram, selges i forpakning 5 g

► Bedrolite® 164,6 kr pr gram, selges i forpakning 5 g

► **Glostrup**

► Cannabidiol dråper

► 100 mg/ml, 30 ml: 5212,-

► 50mg/ml 30 ml: 4700,-

► 300 mg/ml, 30 ml: 22299,-

► **Stenocare**

► THC: 30 ml: 3855,-

► CBD: 30 ml: 2705,-

Cannabinoider og bilkjøring

- ▶ **Registrerte cannabinoid-legemidler kan være forenlig med føring av motorvogn i førerkortgruppe 1 under forutsetning av at:**
 - ▶ behandlingen er innenfor godkjent dosering og instituert av en legespesialist i spesialisthelsetjenesten som har relevant kompetanse til å gjøre en forsvarlig vurdering.
 - ▶ Ved oppstart bør det ilegges muntlig kjørekares i 2 uker
 - ▶ sykdommen i seg selv ikke gjør søkeren uskikket til å føre motorvogn
 - ▶ det ikke benyttes cannabinoider i tillegg til behandlingen med det registrerte cannabinoid- legemiddelet.
- ▶ Det bør ikke brukes **mer enn ett legemiddel opplistet i førerkortforskriften sammen med cannabinoid-legemidler.**
- ▶ Ved samtidig bruk av et cannabinoid-legemiddel og andre legemiddel omfattet av førerkortforskriften, bør angitt maksimal døgndose for det sistnevnte legemiddelet reduseres med 50 %



Cannabinoider og bilkjøring

- **All annen bruk av cannabinoid-legemidler er uforenlig med føring av motorvogn** uavhengig av hvordan legemiddelet er anskaffet.
 - Derfor er cannabinoid-legemidler kjøpt eller forskrevet av lege i utlandet eller tatt inn i Norge på registreringsfritak, **uforenlig med føring av motorvogn.**
- **Bruk av cannabinoider er ikke forenlig med førerett i førerkortgruppe 2 og 3.**



Spørsmål?



Takk for oppmerksomheten





Kilder

- [CBD og cannabis - import, omsetning og medisinsk bruk - Legemiddelverket](#)
- [Prosedyre for behandling med cannabis innenfor dagens regelverk - Legemiddelverket](#)
- https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf
- <https://english.cannabisbureau.nl/medicinal-cannabis/grounds-for-use>
- https://www.actis.no/files/docs/hortemo_det_norske_regelverket_rundt_med_disinsk_cannabis.pdf
- <https://sml.snl.no/cannabis>
- <https://cannabismedisin.no/nyheter/hva-blir-prisen-pa-bedrocan-i-norge/>
- <https://bedrocan.com/products-services/healthcare/prescribing-cannabis/>
- Bill Laws : «Femti planter som har endret historiens gang»



Kilder

- ▶ [Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ▶ [Long-term and serious harms of medical cannabis and cannabinoids for chronic pain: a systematic review of non-randomised studies - PubMed \(nih.gov\)](#)
- ▶ [Values and preferences towards medical cannabis among people living with chronic pain: a mixed-methods systematic review - PubMed \(nih.gov\)](#)



Kilder



- [Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies - PubMed \(nih.gov\)](#)
- [Medicinsk cannabis - Ordineres på recept af en læge - STENOCARE](#)
- <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/forerkortveilederen>
- [Legemidler på reise inn til Norge - Legemiddelverket](#)
- [- Akershus universitetssykehus HF](#)
- Medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a clinical practice guideline, BMJ, Jason W Busse et al.