

Statusartikel

Cannabismedicin til kroniske smerter

Mia Hovgaard Jessen^{1, 2}, Merete Petersen³ & Peter Derek Christian Leutscher^{1, 2}

1) Center for Klinisk Forskning, Regionshospital Nordjylland, Hjørring, 2) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, 3) Horsted Institute

Ugeskr Læger 2024;186:V08230546. doi: 10.61409/V08230546

HOVEDBUDSKABER

- Klinisk evidens for brug af cannabismedicin til kroniske smerter er sparsom.
- RCT'er har i høj grad været baserede på eksperimentelle behandlingsprotokoller.
- International ekspertkonsensus-behandlingsvejledning foreligger nu og forventes at understøtte kvaliteten af kommende RCT'er.

Kroniske smerter er defineret som vedvarende eller tilbagevendende smerter af mindst tre måneders varighed [1] og estimeres at forekomme hos ca. 20% af den danske befolkning [2]. Der skelnes mellem forskellige smertetilstande afhængigt af de patofysiologiske smertemekanismer bag: nociceptive, neuropatiske, en blandingstilstand eller nociplastiske [1]. Til lindring af smerter anvendes en række konventionelle smertestillende lægemidler, som bruges på forskellig indikation, afhængigt af de bagvedliggende diagnoser og patofysiologiske smertemekanismer [3, 4]. Disse smertestillende lægemidler er dog behæftet med en række udfordringer og begrænsninger (**Tabel 1**). En andel af patienterne med kroniske smertetilstande oplever således ikke altid tilstrækkelig lindring ved konventionel smertebehandling eller uacceptable bivirkninger og ophører derfor med behandlingen [5]. Dette er udgangspunktet for interessen for cannabismedicin som en alternativ eller supplerende behandlingsmulighed til gruppen af patienter med behandlingsrefraktære kroniske smerter.

TABEL 1 Konventionelle smertelindrende lægemidler til lindring af nonmaligne smerter. Oversigten er udført med udgangspunkt i behandlingsvejledningen i Danmark inden for ikke-specialiseret farmakologisk smertebehandling [3]. Farmakologisk behandling af kroniske smerter kan ikke stå alene, og nonfarmakologiske tiltag bør indgå i en tværfaglig behandlingsindsats. Disse retningslinjer suppleres af specifikke retningslinjer inden for forskellige subtyper af kroniske smertetilstande, f.eks. lumbal spinalstenose, hofteartrose, knæartrose, udvalgte skulderlidelser og generaliserede smerter i bevægeapparatet [4].

Lægemiddel	Indikation	Effekt ved kronisk smertebehandling	Bivirkninger	Afhængighed og kørselsforbud
Paracetamol	Nociceptive smerter: førstevalg til akutte eller postoperative smerter samt kroniske nonmaligne smerter [3]	Ikke belyst ved behandling over 6 ugers varighed [4]	–	–
NSAID	Nociceptive smerter: førstevalg til akutte eller postoperative smerter Langtidsbehandling bør undgås [3]	Anbefales ikke til behandling af kroniske nociceptive smerter grundet bivirkningsprofil [3]	Gastrointestinale gener Kardiovaskulære hændelser Arterielle tromboser Væskeretention Nyrepåvirkning [3]	–
Opioider	Nociceptive smerter: ved akutte eller svære invaliderende smerter ved kontraindikation eller manglende effekt af anden behandling Langtidsbehandling bør undgås [3] Neuropatiske smerter: alternativt valg ved manglende effekt af anden behandling [3]	Beskedne effekt på smerter og funktionsniveau, også som supplement til anden smertebehandling Lille øgning i antal af patienter med klinisk relevant forbedring af smerter og fysisk funktion Ca. 10% opnår klinisk relevant effekt ved behandling over 3-6 mdr. ift. placebo Baseret på stærk evidens [4]	Afhængigt af type opioid Obstipation Kvalme Mundtørhed Vandladningsforstyrrelser Hudkløe Sedation Svimmelhed Respirationsdepression [3]	Risiko for udvikling af psykisk og/eller fysisk afhængighed med risiko for abstinenssymptomer ved aftrapning [3] Endvidere risiko for overdosering [3, 4] Kørselsforbud ved behandling med hurtigtvirkende opioider samt evt. ved behandlingsopstart, dosisøgning eller høj dosisbehandling med depotopioider [3]
Antikonvulsiva	Neuropatiske smerter: pregabalin, særligt indiceret ved samtidig generaliseret angst Gabapentin, særligt indiceret ved samtidig spasticitet [3]	Moderat effekt baseret på evidens af høj kvalitet [3]	Vægtøgning Svimmelhed Træthed Hovedpine Feber Ataksi [3]	Risiko for afhængighed og misbrug, særligt ved tidligere opioidmisbrug [3] Evt. kørselsforbud ved behandlingsopstart/dosisøgning [3]
TCA	Neuropatiske smerter [3]	Moderat effekt baseret på evidens af moderat kvalitet [3]	Vægtøgning Svimmelhed Mundtørhed Hjerterytmeforstyrrelser Vandladningsforstyrrelser Døsighed [3]	Evt. kørselsforbud ved behandlingsopstart/dosisøgning [3]
SNRI	Neuropatiske smerter: særligt indiceret ved samtidig depression [3]	Moderat effekt baseret på evidens af høj kvalitet [3]	Mundtørhed Kalme Træthed Hovedpine Svimmelhed Seksuel dysfunktion [3]	–

NSAID = nonsteroidal antiinflammatoriske stoffer; SNRI = serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmer; TCA = tricykliske antidepressiva.

CANNABISMEDICIN

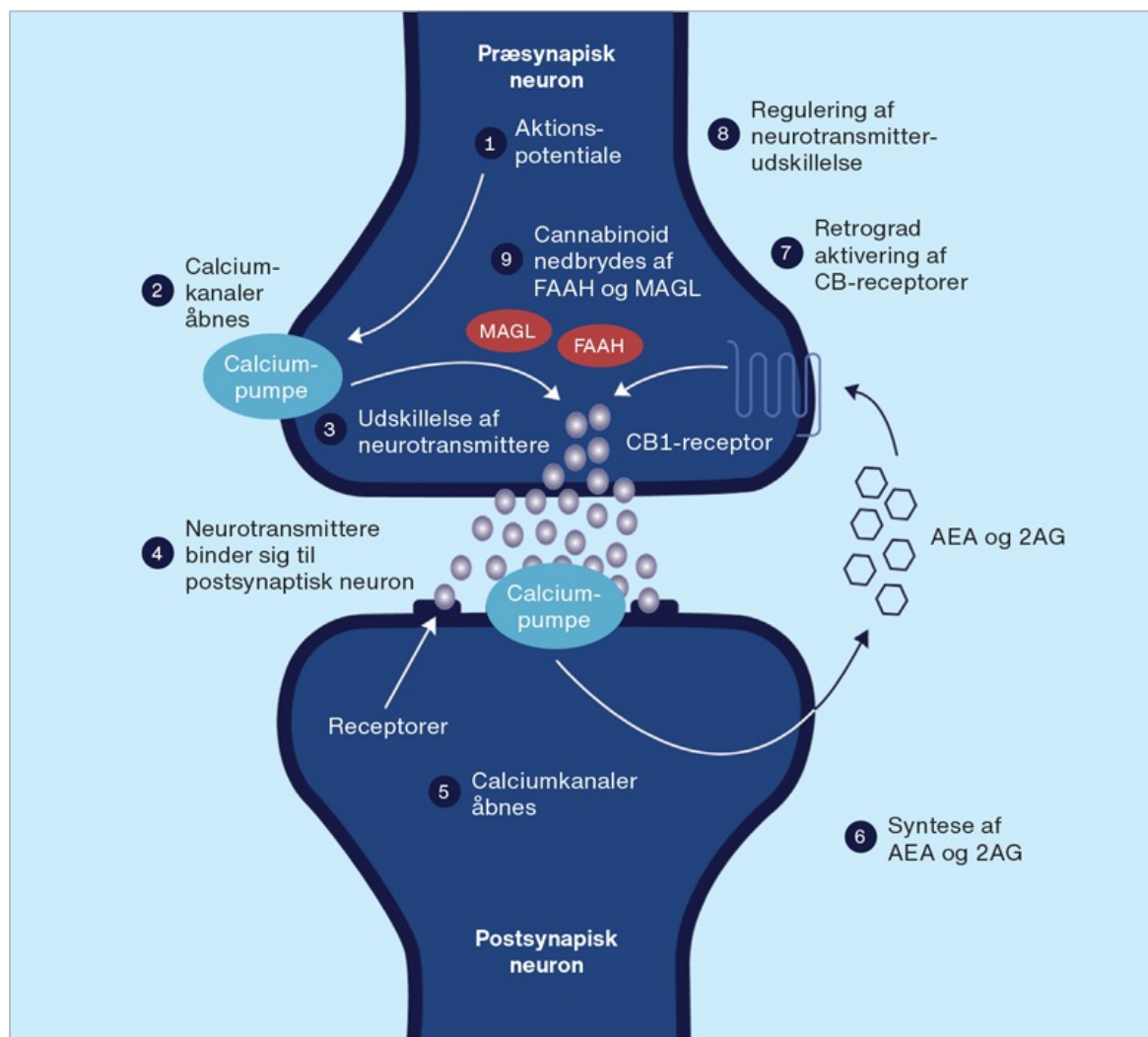
Begrebet cannabismedicin dækker over forskellige produktgrupper med overordnet skelnen mellem medicinsk cannabis (MC) og cannabisbaseret medicin (CBM). Sidstnævnte indeholder primært tetrahydrocannabinol (THC) og/eller cannabidiol (CBD), hvorimod MC-produkter er helplanteprodukter, der indeholder THC og CBD samt en lang række af øvrige komponenter fra cannabisplanten, herunder andre cannabinoider, terpener og flavonoider. THC er det primære psykoaktive stof, mens CBD er anxiolytisk og formentlig modvirker den euforiserende effekt af THC [6]. I januar 2018 indledtes i Danmark en fireårig forsøgsordning med det formål at sikre patienter adgang til lægeordineret MC. Af flere grunde er ordningen ikke forløbet helt som forventet, bl.a. pga. manglende godkendte medicinske cannabisprodukter og utilstrækkelig dataindsamling. Ordningen er derfor forlænget frem til december 2025 [7].

Det endocannabinoid system

Endocannabinoider produceres naturligt i kroppen og har specifik affinitet til cannabinoidreceptor 1 og 2 (CB1-receptor og CB2-receptor), som det er tilfældet med exocannabinoider i cannabismedicinske produkter. Tilsammen indgår receptorer og endocannabinoider i det endocannabinoid system (ECS) sammen med enzymer med betydning for syntese og nedbrydning af cannabinoider [6]. CB1-receptorer er primært lokaliseret i centralnervesystemet, mens CB2-receptorer hovedsageligt er til stede i det perifere væv og organerne, herunder immunsystemet [8]. Den prækliniske evidens for en smertemodulerende effekt af ECS er

veldokumenteret [9, 10]. Den analgetiske egenskab, men også psykoaktive effekt af THC kommer primært til udtryk via agonistisk binding til CB1- og CB2-receptorer [11], mens CBD udøver sin virkning via en række mere komplekse receptorunderstøttende interaktioner [12]. Virkningen ved binding af cannabinoider til disse receptorer fremgår af **Figur 1**. ECS interagerer med opioide, dopaminerge og serotonerge signalveje og udviser på den vis stor kompleksitet ift. involvering i adskillige af kroppens grundlæggende fysiologiske processer, herunder smerteoplevelse, appetitregulering og immunmodulering [13].

FIGUR 1 Virkninger på synapsniveau trin for trin (1 til 9) ved binding af cannabinoider til CB1-receptor. Udskillelse af neurotransmittere fra den præsynaptiske neuron fører til åbning af calciumkanaler i den postsynaptiske neuron og en influx af calciumioner, hvilket stimulerer syntesen af endocannabinoider som AEA og 2AG. Tilstedeværelsen af disse fører til en retrograd aktivering af CB1-receptoren, der regulerer udskillelsen af neurotransmittere fra den præsynaptiske neuron. Effekten på nervesignaler kan både være eksikatorisk og inhiberende, alt efter hvilken neurotransmitter der frigives præsynaptisk.



AEA = N-arachidonoyletanolamin (anandamid); CB = cannabinoid; CB1-receptor = cannabinoidreceptor 1; FAAH = fedtsyreamidhydrolase; MAGL = monoacylglycerollipase; 2AG = 2-arachidonoylglycerol.

På trods af at der er udført flere RCT'er det seneste årti, er der stor variation i både kvaliteten og fundene af disse, og evidensen både for og imod cannabismedicin til lindring af kroniske smerter er fortsat mangelfuld. Flere forhold har bidraget til denne situation, heriblandt at der har manglet standardiserede behandlingsregimer med cannabismedicin ift. dosering og administration af THC og CBD. Forskellige behandlingsprotokoller har været afprøvet i tiltænkte RCT'er, og disse har snarere haft karakter af fase I- og II-forsøg, ofte uden tilstrækkelig styrke til at evaluere og konkludere på effektmål. Dertil kommer, at forsøgene har været tyngt af mangfoldige bias og typisk har været udført i klinisk heterogene patientgrupper ift. diagnoser og smertetyper samt forsøgsdesign, anvendt cannabismedicin og behandlingsprotokoller [14, 15]. Disse omstændigheder har affødt nogle betydelige begrænsninger ift. at drage konklusioner fra de enkelte forsøg om anvendelsen af cannabismedicin til lindring af kroniske smerter og særligt ift. de systematiske oversigtsartikler og metaanalyser, der er blevet publiceret med afsæt i de udførte RCT'er. Dette har vanskeliggjort sammenligning af studier og har foranlediget eksempler på ukritisk pooling af data, som ses i flere af de publicerede metaanalyser [16]. I en nyligt publiceret metaanalyse er der som eksempel herpå inddraget effektudkomme fra både behandling med lavdosis-CBD til reumatologiske smerter og behandling med højdosis-THC til neuropatiske smerter. Inden for de seneste par år (2021-2023) er der publiceret otte større systematiske oversigtsartikler og metaanalyser [17-24], hvor man har undersøgt effekten af behandling med cannabismedicin hos patienter med kroniske smerter med vekslende fund (Tabel 2). Her ses stor forskel på inklusionskravene, og hermed hvilke studier der danner grundlag for de enkelte konklusioner, som drages. Desuden er inddelingen i subgrupper ift. bl.a. smertediagnose, cannabisprodukt, dosering og administrationsvej ikke ens i metaanalyserne, hvilket kan tænkes at bidrage til en forklaring på det forskellige udkomme i både subanalyser og overordnede konklusioner.

TABEL 2 Oversigt over nyere systematiske oversigtsartikler og metaanalyser (2021-2023) omhandlende behandling med cannabismedicin til lindring af kroniske smerter. Denne tabel angiver de nyeste systematiske oversigtsartikler inklusive metaanalyser og giver overblik over systematiske oversigtsartikler, som omhandler smertelindrende behandling med cannabismedicin, deres hovedfund og forskellige karakteristika. Artiklerne er fundet ved litteratursøgning på PubMed.

Reference	Studietype(r) + kohorte(r), n	Cannabis-medicintype + smertebeskrivelse	Inklusionskriterier	Analgetisk effekt af cannabismedicinen + bivirkningerne	Kommentarer
Barakji et al, 2023 [17]	65 RCT'er 7.017	CBM Smerter: maligne, nonmaligne, kroniske og akutte	RCT sammenlignet med placebo eller ingen intervention med alle former for CBM og alle former for smerte Ingen krav til studiepopulationsstørrelse Ingen krav til behandlingsvarighed	Effekt af CBM på kroniske smerter og søvnkvalitet, men ikke nødvendigvis klinisk signifikant effekt Ingen effekt af CBM på akutte smerter eller cancerrelaterede smerter Øget risiko for ikkealvorlige bivirkninger sammenlignet med placebo, men ikke for alvorlige bivirkninger De skadelige effekter af CBM til smertebehandling vurderes at udligne den gavnlige effekt	Mindre studier, dvs. ≥ 10 patienter Analyser foretaget efter type smerte, dvs. akut, cancer- og kronisk smerte, ikke efter THC:CBD-indhold
Wang et al, 2021 [18]	32 RCT'er 5.174	CBM og MC Nonmaligne og maligne kroniske smerter	RCT ≥ 20 patienter ≥ 1 md.s behandlingsvarighed	Lille effekt af noninhaleret MC og CBM sammenlignet med placebo for alle typer af smerte med moderat sikkerhed Moderat evidens for øget risiko for forbigående bivirkninger ved oralt adm. MC og CBM Stærk evidens for øget risiko for svimmelhed ved behandling < 3 mdr.s varighed sammenlignet med > 3 mdr.s varighed	Ingen studier med inhaleret cannabismedicin 2 studier med cancerrelaterede smerter 11/32 studier omhandler neuropatiske smerter
Sainsbury et al, 2021 [19]	17 RCT'er 861	CBM Kroniske neuropatiske smerter	RCT med neuropatiske smerter, hvor CBM sammenlignes med placebo Ingen krav til behandlingsvarighed Ingen krav til studiepopulationsstørrelse	Effekt af CBD/THC og THC røget, vaporiseret eller adm. som spray (sativex) med lav-moderat sikkerhed Effekt af syntetisk THC sammenlignet med placebo med meget lav sikkerhed Ingen effekt af behandling med CBD med meget lav sikkerhed Grundet lav til moderat kvalitetsevidens kan der ikke endeligt konkluderes på en effekt af THC- eller THC/CBD-behandling på neuropatiske smerter Mest almindelige bivirkninger er angst, sedation, svimmelhed, kvalme og træthed To studier rapporterede ingen alvorlige bivirkninger. I et andet studie afbrød 6 ud af 30 patienter deltagelse grundet bivirkninger	Mindre studier, dvs. ≥ 16 patienter
McDonagh et al, 2022 [20]	18 RCT'er og 7 kohortestudier 1.740 fra RCT'erne og 13.095 fra kohortestudierne	CBM og MC Kroniske non-maligne smerter, primært neuropatiske smerter	Placebokontrollerede RCT'er eller kohortestudier med tilhørende kontrolgruppe med vanligt analgetisk regime Behandlingsvarighed på ≥ 4 uger	Effekt af orale, syntetiske produkter med høj THC:CBD-ratio og sublingvale ekstraktprodukter med ligeligt THC:CBD-indhold (sativex) ved behandling af kroniske smerter Ikke muligt at sammenligne studier med MC, CBD eller andre cannabinoide Ikke muligt at konkludere på effekten ved langtidsbehandling med forskellige cannabisprodukter Syntetiske produkter med høj THC:CBD-ratio er måske forbundet med øget risiko for sedation og svimmelhed Ekstraherede produkter med høj THC:CB- ratio er måske forbundet med øget risiko for svimmelhed Sublingvale sprays med lige THC:CBD-ratio er måske forbundet med stor øget risiko for svimmelhed og sedation og moderat øget risiko for kvalme	5/7 kohortestudier med varierende former for cannabismedicin Ordning af cannabisprodukter efter THC:CBD-ratio og type, dvs. syntetisk, ekstraheret eller helplante-
Fisher et al, 2021 [21]	36 RCT'er 7.217	CBM og MC Smerter: maligne, nonmaligne, kroniske og akutte	RCT med alle former for cannabismedicin og alle former for smerte Ingen krav til type af kontrol: placebo, andre analgetika mv. Ingen krav til behandlingsvarighed ≥ 30 patienter	Analgetisk effekt af MC-behandling < 7 dages varighed og for behandling med sativex > 7 dage med meget lav sikkerhed Ingen effekt af øvrige former for cannabismedicin med lav - meget lav sikkerhed Der ses markant underrapportering af bivirkninger i inkluderede studier Større risiko for bivirkninger ved behandling med oromukosale ekstraktprodukter med ligeligt THC:CBD-indhold og THC-produkter sammenlignet med kontrolgrupper Effekten og sikkerheden ved smertelindrende behandling med cannabismedicin kan hverken støttes eller afvises	Ingen studier med MC-behandling af kroniske smerter

Fortsættes >

TABEL 2 FORTSAT Oversigt over nyere systematiske oversigtsartikler og metaanalyser (2021-2023) omhandlende behandling med cannabismedicin til lindring af kroniske smerter. Denne tabel angiver de nyeste systematiske oversigtsartikler inklusive metaanalyser og giver overblik over systematiske oversigtsartikler, som omhandler smertelindrende behandling med cannabismedicin, deres hovedfund og forskellige karakteristika. Artiklerne er fundet ved litteratursøgning på PubMed.

Reference	Studietype(r) + kohorte(r), n	Cannabis-medicintype + smertebeskrivelse	Inklusionskriterier	Analgetisk effekt af cannabismedicinen + bivirkningerne	Kommentarer
Bialas et al, 2022 [22]	6 prospektive observationelle studier 2.686	CBM og MC Kroniske nonmaligne smerter	Prospektive observationelle studier med alle former for smerte undtagen cancerrelateret smerte og alle former for CBM/MC Alle sprog Behandlingsvarighed på ≥ 6 mdr.	28% patienter rapporterede ≥50% smertereduktion, og 38% rapporterede ≥30% smertereduktion ved behandling med MC med meget lav sikkerhed Behandling associeret med forekomst af gastrointestinale, neurologiske, psykiatriske og pulmonale bivirkninger Alvorlige bivirkninger virker til at være sjældne med forekomst hos 3% af patienter, men ses kun rapporteret af 4/6 inkluderede studier Meget lav kvalitetsevidens for både effekt og sikkerhed ved behandling med cannabismedicin af kroniske smerter Understøtter anbefalinger fra European Pain Federation; cannabismedicin kan bruges hos særligt udvalgte og superviserede patienter med kronisk smerte som en del af en multikomponent behandling, når andre former ikke har haft effekt	2 studier omhandler kun fibromyalgi Endvidere studier med en lille fraktion af patienter med cancerrelaterede smerter
Petzke et al, 2022 [23]	16 systematiske oversigtsartikler	CBM og MC Kroniske neuropatiske smerter	Oversigtsartikler baseret på RCT'er, der primært inkluderer neuropatiske smerter	MC og CBM vurderes både at være effektivt og ineffektivt i behandlingen af neuropatiske smerter Klinisk relevante bivirkninger ved CBM- og MC-behandling, særligt af neurologiske og psykiatriske karakter, er rapporteret af flere oversigtsartikler I to oversigtsartikler var forekomsten af alvorlige bivirkninger ikke større sammenlignet med placebo, baseret på lav eller meget lav kvalitetsevidens Mangel på viden om afhængighed, misbrug og færdselsuheld ved brug af cannabismedicin og ikke rekreativt forbrug Der er modstridende retningslinjer for behandling af neuropatiske smerter med MC/CBM	Der er ikke tilgængelige RCT'er, der berører effekt og sikkerhed ved længere behandlingsvarighed
Bilbao et al, 2022 [24]	50 RCT'er 5.401	CBM, inddelt i dronabinol (syntetisk THC), nabilon (syntetisk THC), ekstraheret CBD og ekstraheret CBD/THC som spray Kroniske smerter	RCT med kroniske smerter, hvor CBM sammenlignes med placebo eller aktivt stof Ingen krav til behandlingsvarighed eller størrelse på studiepopulation	Signifikant effekt ved behandling af kroniske smerter med syntetisk THC (dronabinol) og CBD/THC-spray sammenlignet med placebo baseret på moderat kvalitetsevidens Signifikant effekt af syntetisk THC sammenlignet med placebo baseret på lav kvalitetsevidens Ingen effekt af CBD sammenlignet med placebo eller syntetisk THC (dronabinol og nabilon) sammenlignet med aktivt stof	Mindre studier, dvs. ≥ 8 patienter Subanalyser foretaget efter type af CBM

CBD = cannabidiol; CBM = cannabisbaseret medicin; MC = medicinsk cannabis; THC = tetrahydrocannabinol.

I flere studier har man fundet en lille analgetisk effekt af udvalgte cannabismedicinske produkter sammenlignet med placebo blandt patienter med nonmaligne smerter, dog kun baseret på meget lav til moderat kvalitetsevidens [17-22]. Fundene dækker over en lille analgetisk effekt observeret ved behandling med CBM [17, 18] og noninhaleret MC [18], ved kortvarig behandling med MC af postoperative smerter [21], ved behandling med produkter overvejende indeholdende THC eller kombineret THC og CBD [19], ved kortvarig behandling med syntetisk kombinerede THC- og CBD-produkter og ved behandling af kombinerede THC- og CBD-produkter i mere end syv dage [21], for ét studie kun gældende for neuropatiske smerter [19]. Det synes dog generelt at være vanskeligt at drage en overordnet konklusion for den lindrende effekt af cannabismedicin ved kroniske smerter [19-21, 23]. I en systematisk oversigtsartikel baseret udelukkende på observationsstudier af i alt 2.686 patienter fandt man nogen effekt af cannabismedicin til langtidsbehandling af kroniske smerter ved en behandlingsvarighed på 26-52 uger [22]. Den bagvedliggende evidens var dog af lav kvalitet og uden kontrol for placeboeffekt, og som følge heraf var konklusionen, at MC potentielt kan bruges som behandling ved udvalgte patienter med særlig supervisering, hvor anden behandling ikke har virket [22].

Opiodreducerende effekt

Der har i de seneste år også været en interesse i at vurdere, om brugen af cannabismedicin til smertebehandling kan reducere forbruget af opioider. Evidensen herfor er ligeledes præget af indbyrdes modstridende resultater. Derudover har man i to nyere oversigtsartikler påpeget en generel problematik på området. RCT'er, der undersøger den smertelindrende effekt ved kombineret behandling med cannabisprodukter og opioider, stiller

ofte krav til en stabil opioiddoserings under forsøgsperioden, hvilket vanskeliggør vurderingen af, hvorvidt mængden af opioider måtte reduceres [25, 26]. Generelt tyder både prækliniske studier og observationsstudier på en opioidreducerende effekt ved behandling med cannabismedicin, men den overordnede konklusion er, at der hverken foreligger endegyldig evidens for eller imod, at smertebehandling med cannabismedicin reducerer forbruget af opioider [25, 26]. Derudover viste et nyt kohortestudie fra januar 2023 med over 8.000 forsøgsdeltagere, at behandling med MC i over 30 dage var associeret med en signifikant større reduktion i opioider end behandlingsvarighed under 30 dage [27].

Bivirkninger

Behandling af kroniske smerter med cannabismedicin synes at være behæftet med milde til moderate bivirkninger, særligt gastrointestinale, neurologiske og psykiatriske [17, 18, 20, 21, 28, 29]. Den bagvedliggende evidens for forekomsten af bivirkninger er dog i mange tilfælde præget af lav kvalitet, hvilket påpeges i en oversigtsartikel fra 2021 om brug af cannabismedicin til lindring af neuropatiske smerter [29]. Der er mellem de enkelte studier stor forskel på, hvordan bivirkninger rapporteres, hvilket vanskeliggør bestemmelsen af det antal patienter, der reelt oplever bivirkninger [29]. Forekomsten af alvorlige bivirkninger antages at være sjælden, men der kan ikke drages en endelig konklusion på dette område pga. generel inkonsistent rapportering [22, 29]. Generelt mangler der viden om den dosisafhængige bivirkningsprofil af cannabismedicinske produkter [28] samt den tilsvarende forekomst af afhængighed, misbrug og færdselsuheld [23].

PERSPEKTIVERING

På denne baggrund er der et tydeligt behov for at gennemføre en ny generation af RCT'er inden for cannabismedicin til lindring af kroniske smerter i bestræbelserne på at reducere omfanget af bias og desuden med anvendelse af standardiserede behandlingsprotokoller. Disse bør i langt højere grad formuleres i overensstemmelse med de internationale opdaterede konsensusguidelines inden for området [14], som en dansk behandlingsvejledning også tager afsæt i [30]. Ligeledes er det vigtigt, at man i de enkelte forsøg tilstræber at inkludere patienter med kroniske smerter af samme diagnostiske sygdomsoprindelse – og ikke som tidligere patienter med mange forskellige diagnoser og således en bred vifte af underliggende patofysiologiske smertemekanismer. Desuden bør potentialet af observationelle kohortestudier påpeges som et bidragende element, særligt til at undersøge effekt og sikkerhed ved behandling med cannabismedicin ved en mere langsigtet opfølgning [15].

KONKLUSION

Der tegner sig et billede af, at smertebehandling med cannabismedicin har sine udfordringer og begrænsninger i form af sparsom evidensbaseret viden om den lindrende effekt på kroniske smerter, potentielt manglende effekt hos nogle patientgrupper samt forekomst af bivirkninger. På denne vis adskiller cannabismedicin sig ikke nødvendigvis fra konventionelle smertestillende lægemidler, der er forbundet med flere af de samme udfordringer, det gælder særligt for opioider (Tabel 1). Derfor må den fremtidige forskning inden for det kroniske smerteområde tage afsæt i de eksisterende behandlingsvejledninger og da belyse, hvilke specifikke patientgrupper med kroniske smertetilstande der potentielt kunne have gavn af cannabismedicin som et alternativ eller supplement til konventionelle smertestillende lægemidler. Der er, som det også påpeges i den større systematiske oversigtsartikel fra 2021 udgående fra det faglige selskab International Association for the Study of Pain, et behov for at udføre af RCT'er af generelt højere kvalitet, ligesom effekten ved længere behandlingsvarighed ønskes nærmere belyst [21].

Der har været adskillige udfordringer ved indsamlingen af evidens for anvendelse af cannabismedicin til

behandling af kroniske smerter. Udfordringerne bunder overordnet set i en manglende standardisering af de kliniske studier, hvilket formentlig også skyldes, at cannabismedicin er et nyt medicinsk forskningsområde. I 2021 blev der opnået international konsensus om en række behandlingsregimer på baggrund af den eksisterende forskning, og denne vil formentlig danne grundlag for en mere ensartet forskningstilgang ift. såvel RCT'er som observationelle kohortestudier omhandlende cannabismedicin til lindring af kroniske smerter i forskellige specifikke patientpopulationer [14].

Korrespondance Peter Derek Christian Leutscher. E-mail: p.leutscher@rn.dk

Antaget 30. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 8. april 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V08230546

doi 10.61409/V08230546

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Cannabis medicine for chronic pain

Mia Hovgaard Jessen, Merete Petersen & Peter Derek Christian Leutscher

Ugeskr Læger 2024;186:V08230546. doi: 10.61409/V08230546

In the last decade, patients with chronic pain have expressed increasing interest in cannabis-derived products for adjuvant therapy when treatment is deemed refractory to conventional analgesics. At present, clinical evidence to support this treatment approach appears to be sparse. Not because clinical studies as such are lacking, but rather as a result of methodological bias in relation to study design, patient populations, and treatment protocols. In this review, research in cannabis medicine for relief of chronic pain is reviewed, mainly with reference to published meta-analytic studies.

REFERENCER

1. Treede RD, Rief W, Barke A et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>
2. Sjøgren P, Ekholm O, Peuckmann V, Grønbaek M. Epidemiology of chronic pain in Denmark: an update. *Eu J Pain*. 2009;13(3):287-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.04.007>
3. Sundhedsstyrelsen. Smerteguide, 2019. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2019/Smerteguide.ashx> (22. jun 2023).
4. Sundhedsstyrelsen. Opioidbehandling af kroniske non-maligne smerter: National klinisk retningslinje, 2018. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/NKR-opioid/NKR-opioidbehandling-kroniske-non-maligne-smerter-endelig.ashx?sc_lang=da&hash=959340F77FA955F6B9F11F5C55392621 (15. jun 2023).
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
6. Pertwee RG, red. *Handbook of cannabis*. Oxford Academic, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.001.0001>
7. Lægemedelstyrelsen. Forsøgsordningen med medicinsk cannabis, 2022. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk->

cannabis/forsoegsordningen-med-medicinsk-cannabis/ (26. mar 2023).

8. Zou S, Kumar U. Molecular sciences cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>
9. Woodhams SG, Chapman V, Finn DP et al. The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology.* 2017;124:105-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.06.015>
10. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG et al. Cannabinoids, the endocannabinoid system and pain: a review of preclinical studies. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S5-S25. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002268>
11. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199-215. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>
12. Straiker A, Mitjavia J, Yin D et al. Aiming for allosterism: evaluation of allosteric modulators of CB1 in a neuronal model. *Pharmacol Res.* 2015;99:370-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.017>
13. Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(1):9-29. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
14. Bhaskar A, Bell A, Boivin M et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res.* 2021;3(1):22. doi: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00073-1>
15. Banerjee R, Erridge S, Salazar O et al. Real world evidence in medical cannabis research. *Ther Innov Regul Sci.* 2022;56(1):8-14. doi: <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00346-0>
16. Moore RA, Fisher E, Finn DP et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S67-S79. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001941>
17. Barakji J, Korang SK, Feinberg J et al. Cannabinoids versus placebo for pain: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One.* 2023;18(1):e0267420. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267420>
18. Wang L, Hong PJ, May C et al. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2021;374:n1034. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1034>
19. Sainsbury B, Bloxham J, Pour MH et al. Efficacy of cannabis-based medications compared to placebo for the treatment of chronic neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis. *J Dent Anesth Pain Med.* 2021;21(6):479-506. doi: <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.6.479>
20. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J et al. Cannabis-based products for chronic pain. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1143-1153. doi: <https://doi.org/10.7326/M21-4520>
21. Fisher E, Moore RA, Fogarty AE et al. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management: a systematic review of randomised controlled trials. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S45-S66. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001929>
22. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Häuser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain.* 2022;26(6):1221-1233. doi: <https://doi.org/10.1002/ejp.1957>
23. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS Drugs.* 2022;36(1):31-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00879-w>
24. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and metaanalysis for all relevant medical indications. *BMC Med.* 2022;20(1):259. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1>
25. Noori A, Miroshnychenko A, Shergill Y et al. Opioid-sparing effects of medical cannabis or cannabinoids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(7):e047717. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047717>
26. Nielsen S, Picco L, Murnion B et al. Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia: an updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(7):1315-1330. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01322-4>
27. Nguyen T, Li Y, Greene D et al. Changes in prescribed opioid dosages among patients receiving medical cannabis for chronic pain, New York State, 2017-2019. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2254573. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54573>
28. Mohiuddin M, Blyth FM, Degenhardt L et al. General risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine possibly relevant to patients receiving these for pain management: an overview of systematic reviews. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S80-S96. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002000>
29. Bennici A, Mannucci C, Calapai F et al. Safety of medical cannabis in neuropathic chronic pain management. *Molecules.* 2021;26(20):6257. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26206257>

30. Dansk Selskab for Klinisk Cannabismedicin . Introduktion til receptpligtig cannabismedicin - et minikompendium, 2023.
<https://rhnordjylland.rn.dk/-/media/Hospitaler/Regionshospital-Nordjylland/Klinikker-og-afsnit/Center-for-Klinisk-Forskning/Cannabis/Introduktion-til-receptpligtig-cannabismedicin-juni-2023-version-2-0.ashx?la=da> (26. feb 2024).