

Der er evidens for brug af cannabinoider til symptomatisk behandling af multipel sklerose

Henadzi Basinski¹, Henrik Boye Jensen^{2,3,4} & Egon Stenager^{2,3}

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus

2) Institut for Regional Sundhedsforskning

3) Sydjysk Skleroseklinik, Sønderborg, Esbjerg, Vejle

4) Neurologisk Afdeling, Odense

Universitetshospital

Ugeskr Læger

2014;176:V09130552

Multipel sklerose (MS) er en demyeliniserende inflammatorisk sygdom i hjernen og rygmærven, hvor lymfocytinfiltration fører til skader på myelin og aksoner [1]. MS er karakteriseret ved angreb og/eller progression med fokale neurologiske udfaldssymptomer fra forskellige dele af centralnervesystemet (CNS) [2]. Hos yngre voksne er det den hyppigste invaliderende neurologiske sygdom [3]. Der findes p.t. en række sygdomsmodificerende lægemidler, der bruges til behandling af MS og kan modulere immunsystemet, men disse medikamenter lindrer ikke direkte MS-symptomerne [4]. En klasse af kemiske forbindelser kaldet cannabinoider har vist sig at have en lang række effekter i dyreforsøg. Eksogene cannabinoider ekstraheret fra *Cannabis sativa*-planten kan interagere med det endocannabinoide system. Dette system omfatter to cannabinoidreceptorer (CB1 og CB2) samt deres endogene lipidligander (endocannabinoider) [5]. CB1-receptorer findes overvejende i nerveterminaler, hvor de regulerer neurotransmitterfrigørelse. CB2-receptorer udtrykkes hovedsageligt af immunceller, og deres funktioner er modulering af cytokinfrigivelse og migration af immunceller både inden for og uden for CNS [6]. Endocannabinoider syntetiseres ud fra membranlipider som en adaptiv reaktion for at sikre normal homøostase [7]. *Cannabis sativa* indeholder mere end 60 cannabinoider [8],

hvoraf delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) har størst farmakologisk betydning. THC er det primære psykoaktive stof i planten, men det har også analgetisk, muskelrelaxerende, antiemetisk og appetitstimulerende effekt. CBD virker krampedæmpende, muskelrelaxerende, angstdæmpende, neuroprotektivt, antioxidativt og dæmpende på THC's psykoaktive virkning [7].

Nabiximolsmundhulespray er i øjeblikket det eneste cannabisbaserede lægemiddel, der er givet markedsføringstilladelse til i Danmark, og det bruges til behandling af MS-spasticitet hos patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på anden spasmolytisk medicin. Lægemidlet indeholder ekstrakter fra cannabisplanten, svarende til 2,7 mg THC og 2,5 mg CBD. Nabiximols er ikke tilskudsberettiget og må kun ordineres af speciallæger i neurologi. Derudover giver Sundhedsstyrelsen efter ansøgning udleveringstilladelser til brug af det syntetisk fremstillede THC-præparat dronabinol til behandling af neurogene smerter ved MS, hvis andre smertestillende midler ikke har virket. Både nabiximols og dronabinol kan have bivirkninger, som kan påvirke dømmekraften og evnen til at udføre komplicerede opgaver.

Patienterne bør ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller deltage i farlige aktiviteter, hvis de oplever signifikante CNS-virkninger som svimmelhed eller somnolens.

FORMÅL

Formålet med denne artikel er at beskrive den eksisterende evidens for cannabinoiders effekt og sikkerhed ved symptomatisk behandling af MS med specielt fokus på nabiximols og dronabinol.

RESULTATER

Der blev foretaget søgning i The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE frem til den 1. januar 2013. Referencerne på alle fundne oversigtsartikler og randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier (RCT) blev gennemset. Det endelige antal RCT, der indgår i oversigten, er 16 [8-23]. I disse studier randomiserede man mellem placebo og enten nabiximols, dronabinol, cannabiscigaretter eller kapsler med *Cannabis sativa*-ekstrakt (ekstraktkaps-



Cannabis sativa er en plante, som gennem århundreder har været brugt til medicinske formål.

ler) standardiseret til 2,5 mg THC, 0,8-1,8 mg CBD og mindre end 5% andre cannabinoider pr. kapsel.

Der blev også fundet to Cochraneoversigter fra 2003 [24] og 2006 [25], hvor man ikke havde fundet statistisk signifikans.

Beskrivelse af studierne

I de 16 RCT deltog 2.846 patienter. I otte af disse studier randomiserede man mellem nabiximols og placebo [9-14, 17, 20]. I alle studierne anvendte man parallelgruppedesign. I alt 763 deltagere fik nabiximolsmundhulespray op til 48 pust pr. dag. I fem studier blev effekten af nabiximols på spasticitet undersøgt. I fire af disse studier så man en bedring vurderet på en 0-10 numerisk ratingskala (NRS), hvor 0 var lig ingen spasticitet, og 10 var lig værst tænkelig spasticitet, som primært endemål [9, 10, 12, 13]. I et studie så man en bedring på en visuel analog skala (VAS) som primært endemål [11]. Effekten af nabiximols på centrale smerter hos patienter med MS blev bedømt i fire studier. Primært endemål var NRS i to studier [14, 20] og VAS i et studie [11], desuden var NRS sekundært endemål i et studie [13]. Blæredysfunktion blev undersøgt i tre studier i form af reduktion i inkontinensepisoder [17], ved VAS [11] og ved NRS [13]. Effekten på tremor og ataksi blev undersøgt i et studie ved VAS [11] og i et studie som sekundært endemål ved NRS [13].

I alt 234 deltagere fik dronabinolkapsler i doser på op til 25 mg pr. dag. I et studie randomiserede man mellem dronabinol og placebo [21] og i tre studier mellem både dronabinol og ekstraktkapsler og placebo [8, 18, 19]. To studier omhandlede samme studiepopulation [8, 18]. I to af studierne anvendte man overkrydsningsdesign [19, 21], mens to var parallelgruppeundersøgelser [8, 18]. I to studier [8, 19] blev effekten af dronabinol på spasticitet vurderet ved Ashworths spasticitetsskala [26] som primært endemål. Effekten af dronabinol på centrale smerter hos patienter med MS blev bedømt i to studier, hvor den blev målt ved henholdsvis NRS som primært endemål [21] og VAS som sekundært endemål [8].

Blæredysfunktion i form af inkontinens som primært endemål har været vurderet i et studie [18]. Bedring i VAS for tremor [8] samt 9-Hole Peg-test [19] som sekundært endemål benyttede man med henblik på vurdering af dronabinols effekt på tremor og ataksi.

I tre studier randomiserede man mellem ekstraktkapsler og placebo [16, 22, 23], hvor i alt 442 deltagere fik ekstraktkapsler i maksimal dosis svarende til 30 mg THC pr. dag. I disse studier vurderede man effekten af cannabinoider på flere forskellige MS-symptomer.



FAKTABOKS

Cannabismedicin udøver sin effekt gennem aktivering af cannabinoidreceptorer (CB1 og CB2).

I flere studier er der påvist effekt af behandlingen med nabiximolsmundhulespray for subjektive symptomer på spasticitet.

Der er evidens for, at dronabinol er effektivt til behandling af smerter ved multipel sklerose (MS).

De hyppigste bivirkninger af cannabismedicin er relateret til centralnervesystemet (svimmelhed, træthed og hovedpine).

I Danmark er nabiximols registreret til behandling af MS-spasticitet.

Sundhedsstyrelsen kan give udleveringstilladelser til dronabinol til behandling af neurogene smerter ved MS.

Spasticitet blev vurderet i to studier ved henholdsvis en 0-10-kategori-ratingskala, hvor 0 var lig meget bedre, og 10 var lig meget værre [16], og Asworths skala [22]. Tremor blev vurderet i et studie ved tremor index [23], målt ved tremor ratingskala [27] som primært endemål. I et RCT-overkrydsningsstudie sammenlignede man cannabiscigaretter og placebo med hensyn til effekt på spasticitet og smerter vurderet ved modificeret Ashworths skala og VAS [28]. I nogle studier blev der anvendt analyser af forskellige skalaer for livskvalitet og overordnet funktionsniveau som sekundære effektmål.

Studiepopulationerne var relativt heterogene. Extended Disability Status Scale [29] varierede mellem 1 og 9. Sygdomsvarigheden var mellem 0 år og 42,4 år. Demografiske data, forløbsformen af MS, evidensniveauet og en oversigt over resultaterne af studierne er anført i **Tabel 1**.

Effekt af intervention

I fire studier viste nabiximolsmundhulespray en signifikant effekt på spasticitet målt ved enten NRS eller VAS [9-12]. Et af disse studier var en metaanalyse [10], hvori der indgik data fra et enkelt studie med ikkesignifikant effekt ($p = 0,219$) [13]. Effekt af nabiximols på smerter blev påvist i to ud af fire studier. Signifikant bedring i selvrapporeret NRS for smerte fandt man i et studie [20], mens effekten ikke kunne genfindes i to andre studier, hvor der blev målt med NRS/VAS [11, 13]. I et enkelt studie blev der påvist effekt af nabiximols målt ved tid til behandlingssvigt under den randomiserede *withdrawal*-periode [14]. Der var ingen signifikant effekt af nabiximolsbehandling på blæredysfunktion, tremor og ataksi [11, 13, 17].

Der blev påvist statistisk signifikant effekt af dronabinolbehandling på centrale smerter hos patienter med MS målt ved NRS [21] samt VAS for smerte [8].

TABEL 1

Effekt af interventionen.

Reference	Præparat	Deltagere (mænd, kvinder), n	Evidens-niveau ^a	Spasticitet	Smerter	Blæredysfunktion	Ataksi og tremor	Andre effekter
Novotna et al, 2011 [9]	Nabiximols vs. placebo	Fase A: 572 (255, 347) Fase B: 241 (96, 145) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ib	SS effekt målt ved NRS	— ^b	— ^b	— ^b	SS effekt målt ved spasme-frekvens, søvnforstyrrelser NRS, Barthel ADL index, SGIC, CGIC, PGIC
Wade et al, 2004 [11]	Nabiximols vs. placebo	160 (61, 99) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ib	SS effekt målt ved VAS	NS effekt	NS effekt	NS effekt	SS forbedring af søvnkvalitet
Collin et al, 2007 [12]	Nabiximols vs. placebo	189 (75, 114) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ib	SS effekt målt ved NRS	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
Collin et al, 2010 [13]	Nabiximols vs. placebo	337 (130, 207) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ib	NS effekt målt ved NRS	NS effekt	NS effekt	NS effekt	— ^b
Wade et al, 2010 [10]	Nabiximols vs. placebo	666 (257, 409) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ia	SS effekt målt ved NRS/VAS	— ^b	— ^b	— ^b	SS forbedring målt ved CGIC
Killestein et al, 2002 [19]	Dronabinol, ekstraktkapsler ^c vs. placebo	16 6 havde PPMS, 10 havde SPMS	IIb	NS effekt målt ved Ashworths skala	— ^b	— ^b	NS effekt	— ^b
Vaney et al, 2004 [22]	Ekstraktkapsler ^c vs. placebo	57 (28, 29) 29 havde PPMS, 2 havde RRMS, 26 havde SPMS	IIb	NS effekt målt ved Ashworths skala	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
Zajicek et al, 2003 [8]	Dronabinol, ekstraktkapsler ^c vs. placebo	630 (217, 413) 145 havde PPMS, 33 havde RRMS, 452 havde SPMS	Ib	NS effekt målt ved Ashworths skala	SS effekt målt ved VAS	— ^b	NS effekt	SS forbedring i 10 m gangtest i dronabinol-gruppen
Zajicek et al, 2012 [16]	Ekstraktkapsler ^c vs. placebo	277 (102, 175) 66 havde PPMS, 21 havde RRMS, 190 havde SPMS	Ib	SS effekt målt ved CRS efter 4, 8 og 12 uger	SS effekt målt ved CRS efter 4, 8 og 12 uger	— ^b	— ^b	SS forbedring af søvn samt reduktion af muskelspasmer
Langford et al, 2013 [14]	Nabiximols vs. placebo	Fase A: 339 (109, 230) Fase B: 42 (17, 25) 40 havde PPMS, 157 havde RRMS, 6 havde PRMS, 136 havde SPMS	Ib	— ^b	Fase A: NS effekt målt ved antal af patienter med 30% forbedring af NRS Fase B: SS effekt målt ved tid til behandlingssvigt	— ^b	— ^b	Fase B: SS effekt målt ved smerte-NRS samt søvnkvalitets-NRS
Rog et al, 2005 [20]	Nabiximols vs. placebo	66 (14, 52) 9 havde PPMS, 24 havde RRMS, 33 havde SPMS	Ib	— ^b	SS effekt målt ved NRS	— ^b	— ^b	SS forbedring af søvn målt ved NRS
Svensen et al, 2004 [21]	Dronabinol vs. placebo	24 (10, 14) 6 havde PPMS, 9 havde RRMS, 9 havde SPMS	Ib	— ^b	SS effekt målt ved NRS	— ^b	— ^b	— ^b
Freeman et al, 2006 [18]	Dronabinol, ekstraktkapsler ^c vs. placebo	255 (81, 174) 61 havde PPMS, 14 havde RRMS, 180 havde SPMS	Ib	— ^b	— ^b	SS effekt målt ved antal af urge inkontinens-episoder	— ^b	— ^b
Kavia et al, 2010 [17]	Nabiximols vs. placebo	135 (37, 98) Ingen oplysninger om subtype af MS	Ib	— ^b	— ^b	NS effekt målt ved antal af urininkontinens-episoder	— ^b	SS effekt målt ved antal episoder af nykturi, OBC, antal af vandladninger pr. dag og PGIC



TABEL 1, FORTSAT

Reference	Præparat	Deltagere (mænd, kvinder), n	Evidens-niveau ^a	Spasticitet	Smerter	Blæredysfunktion	Ataksi og tremor	Andre effekter
Corey-Bloom et al, 2012 [15]	Cannabis-cigaretter vs. placebo	30 (11, 19) 10 havde RRMS, 10 havde SPMS	IIb	SS effekt målt ved modificeret Ashworths skala	SS effekt målt ved VAS	— ^b	— ^b	SS forværring målt ved kognitiv test PASAT
Fox et al, 2004 [23]	Ekstraktkapsler ^c vs. placebo	14 (6, 8) Ingen oplysninger om subtype af MS	IIb	— ^b	— ^b	— ^b	NS effekt	— ^b

ADL = activities of daily living; CGIC = Global Impression of Change in Function; CRS = kategoriratingskala; MS = multipel sklerose; NRS = numerisk ratingskala; NS = statistisk ikke-signifikant; OBC = overall bladder condition; PASAT = Paced Auditory serial Addition Test; PGIC = Physician's Global Impression of Change Scale; PPMS = primær progressiv MS; PRMS = progressiv-relapsing MS; RRMS = attakvis MS; SGIC = Subject Global Impression of Change; SPMS = sekundær progressiv MS; SS = statistisk signifikant ($p < 0,05$); VAS = visuel analog skala.

a) Evidensniveau 1-5 klassificeret efter Oxfordklassifikation (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford 2009, www.cebm.net).

b) Der er i studiet ikke testet for det pågældende mål.

c) Kapsler med *Cannabis sativa*-ekstrakt.

Ingen af de to udførte studier viste effekt på spasticitet [8, 19]. I et enkelt studie fandt man effekt på inkontinensepisoder [18]. Ingen studier viste effekt på tremor eller ataksi.

Kun et ud af fire studier viste effekt af ekstraktkapsler på spasticitet [16], to studier viste effekt på smerte [8, 16]. Ingen af de tre udførte studier viste effekt på tremor og ataksi [8, 19, 23]. I et enkelt studie, hvor man randomiserede mellem cannabiscigaretter og placebo [15], blev der påvist signifikant effekt på spasticitet og smerter. Rygning af cannabis var forbundet med akutte kognitive effekter [15].

Yderligere fandt man effekt på søvnkvalitet, nykturi, timetersgangtest, livskvalitet og funktionsniveau. For detaljeret gennemgang af endemålene se Tabel 1.

Bivirkninger

Et hundrede deltagere (3,5%) fuldførte ikke studierne enten på grund af bivirkninger eller forværring i den kliniske tilstand. De fleste af dem var fra ekstraktkapselgruppen (7,9%) og cigaretgruppen (16,7%). I 15 studier var det anført, hvor mange deltagere der oplevede hvilke bivirkninger. I det studie, hvor man ikke anførte, hvor mange der oplevede bivirkninger, blev der nævnt lignende bivirkninger [23].

Der forekom 71 tilfælde af alvorlige bivirkninger [30] i cannabisgruppen (3,5%) og 33 tilfælde af alvorlige bivirkninger i placebogruppen (2,7%). Ingen patienter døde på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger, og de fleste bivirkninger remitterede kort efter behandlingsophør eller dosisreduktion. Antallet af patienter, der havde bivirkninger, var højere ved behandling med dronabinol og ekstraktkapsler samt



TABEL 2

Procentandele af patienter med bivirkninger.

	Nabiximols	Dronabinol	Ekstraktkapsler	Cigaretter	Placebo
Fuldførte ikke studie på grund af bivirkninger eller forværring	5,6	2,8	7,9	16,7	2,7
Alvorlige bivirkninger	2,7	7,3	4,5	0	3,0
≥ 1 bivirkning	70,7	94,3	91,7	96,7	68,5

hos dem, der røg cannabiscigaretter, end i nabiximols- og placebo grupperne (Tabel 2).

Cannabis og forskellige cannabinoidreceptoragonister har meget ens bivirkninger, om end ikke identiske. De fleste bivirkninger var milde til moderate. De hyppigste bivirkninger var relateret til CNS (svimmelhed, træthed og hovedpine). Langsom optitrering af nabiximols over en tidagesperiode var forbundet med et lavere antal bivirkninger, og der var færre alvorlige bivirkninger [9]. I studier, hvor man har randomiseret mellem nabiximolsmundhulespray og placebo blev der rapporteret om bivirkninger, som er relateret til medicinens administrationsvej (ændret smagssans, smerter i tungen og munden samt ulcerationer i munden) [11, 12]. Det var dog ingen signifikant forskel mellem nabiximols og placebo. Svimmelhed, mundtørhed og eufori forekom signifikant oftere hos patienter, der var randomiseret til behandling med dronabinol og ekstraktkapsler, end hos patienter, der var randomiseret til behandling med nabiximols. Selvom cannabis generelt var veltålt af patienterne i studiet, hvor man randomiserede mellem cannabiscigaretter



TABEL 3

De hyppigste bivirkninger. Værdierne er anført som %.

	Nabiximols	Dronabinol	Ekstraktkapsler	Cigaretter	Placebo
Svimmelhed	22,8	67,4	49,3	26,7	9,6
Mundhulegener	7,7	0	0	3,3	9,7
Mundtørhed	6,6	25,2	18,9	0	4,1
Kvalme	9,6	12,5	7,0	13,3	5,5
Træthed	10,9	4,1	13,0	23,3	7,0
Kraftløshed	9,1	0	13,0	0	4,2
Urinvejsinfektioner	6,6	0	16,9	0	6,9
Hovedpine	4,1	22,5	0	23,3	8,0
Psykiatriske forstyrrelser	12,2	12,5	19,3	6,7	7,3
Eufori	2,9	7,5	17,8	6,7	2,3
Depression	2,5	0	0	0	0
Somnolens	7,8	41,7	8,2	0	2,8

og placebo, rapporterede de om flere bivirkninger i den aktive behandlingsfase end i placebo-fasen [15]. For de hyppigste bivirkninger ved forskellige administrationsformer se **Tabel 3**.

KONKLUSION

Der er klar evidens for, at cannabinoider har effekt ved symptomatisk behandling af MS. Statistisk signifikant effekt af behandlingen med nabiximolsmundhulespray blev påvist for subjektive symptomer på spasticitet (evidensniveau Ia-Ib). Der er også evidens for, at dronabinol er effektivt til behandling af neurogene smerter ved MS (evidensniveau Ib). Yderligere studier med evidensniveau Ia kunne være ønskværdige for at give en entydig konklusion vedrørende nabiximols effekt på centrale smerter hos patienter med MS og cannabismedicins effekt på MS-relateret blæredysfunktion. De andre cannabisprodukter viste sig at være effektive i nogle enkelte studier, men behandlingen var forbundet med flere bivirkninger, blandt andet akut påvirkning af de kognitive funktioner. I de fleste studier påviste man dog god tolerabilitet af farmaceutisk anvendte cannabinoider og ingen signifikant forskel i antallet af alvorlige bivirkninger hos de behandlede patienter i forhold til kontrolgruppen.

Den eksisterende behandlingsordning i Danmark stemmer således overens med de nuværende data, og der er ikke evidens nok til at udvide eller ændre den.

KORRESPONDANCE: Henadzi Basinski, Torvegade 59, st., 6700 Esbjerg.
E-mail: basinskg@yahoo.com

ANTAGET: 3. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. marts 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
- Paulson O, Gjerris F, Sørensen PS et al. Klinisk neurologi og neurokirurgi. 5. udg. København: FADL's Forlag, 2010:535-54.
- Murray TJ. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *BMJ* 2006;332:525-7.
- Solaro C, Uccelli MM. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 2010;70:1245-54.
- Di Marzo V. Endocannabinoid pathways and their role in multiple sclerosis-related muscular dysfunction. *Expert Rev Neurother* 2011;11(suppl 1):9-14.
- Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol* 2007;36:45-59.
- Pertwee RG. Neuropharmacology and therapeutic potential of cannabinoids. *Addict Biol* 2000;5:37-46.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:1122-31.
- Wade DT, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2010;16:707-14.
- Wade DT, Makela P, Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis* 2004;10:434-41.
- Collin C, Davies P, Mutiboko IK et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European J Neurology* 2007;14:290-6.
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research* 2010;32:451-9.
- Langford RM, Mares J, Novotna A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:984-97.
- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ* 2012;184:1143-50.
- Zajicek JP, Hobart JC, Slade A et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1125-32.
- Kavia RB, de Ridder D, Constantinescu CS et al. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1349-59.
- Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR et al. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:636-41.
- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002;58:1404-7.
- Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
- Svensden KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? *BMJ* 2004;329:253.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P et al. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. *Multiple Sclerosis* 2004;10:417-24.
- Fox P, Bain PG, Glickman S et al. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:1105-9.
- Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001332.
- Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005029.
- Ashworth B. Preliminary trial of carisopodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540-2.
- Alusi SH, Worthington J, Glickman S et al. Evaluation of three different ways of assessing tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:756-60.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-7.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Bekendtgørelse om bivirkningsovervågning af lægemidler; §2, stk. 5. København: Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2012.