

# Medicinsk cannabis er ikke for børn og unge

Pernille Opstrup<sup>1</sup>, Marianne Olsen<sup>2</sup>, Karsten Nysom<sup>3</sup>, Peter Vilhelm Uldall<sup>4</sup> & Søren Walther-Larsen<sup>1,2,5</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Anæstesi- og Operationsklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 2) Palliativt Afsnit for Børn og Unge, BørneUngeklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 3) Børneonkologisk Afdeling, BørneUngeklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 4) Neuropædiatrisk Afdeling, BørneUngeklinikken, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet
- 5) Videnscenter for Børnesmerter, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2017;179:V07170527

Cannabisplanten *Cannabis sativa* er en etårig, hårdfør plante, som stort set kan gro overalt. Cannabis har i årtusinder været anvendt som nytte- og lægeplante og som rusmiddel. I disse år ses der en stigende interesse for cannabis til medicinsk brug. Folketinget indgik i 2016 en aftale om etablering af en fireårig forsøgsordning for medicinsk behandling med cannabis [1]. Forsøgsordningen skal etableres ved lov i 2017 og træde i kraft fra 2018. Lægemiddelstyrelsen anbefaler, at børn og unge under 18 år ikke behandles med medicinsk cannabis.

Vi oplever, at forældre i stigende grad enten efter-spørger medicinsk cannabis eller selv behandler deres børn med cannabis, især børn med epilepsi eller kræft. Herved opstår et klinisk og etisk dilemma i forhold til barnet og familien. Ligeledes kriminaliseres forældrene, da besiddelse af ikke-lægeordineret cannabis iht. narkotikalovgivningen er forbudt.

I denne artikel gennemgås den sparsomme videnskabelige litteratur om medicinsk cannabis til børn og unge. Vi beskriver mulige indikationer samt bekymringer for anvendelse af cannabinoider til børn og unge.

## DET ENDOGENE CANNABINOIDSYSTEM OG CANNABINOIDER

Det endogene cannabinoidsystem ligner det endogene opioidsystem, dvs. endogene (anandamid og 2-arakidonylglycerol) og eksogene cannabinoider er agonister til de samme receptorer [2]. Der er identificeret to receptorer i cannabinoidsystemet: CB1- og CB2-recepto-

rer. CB1-receptorer er lokaliseret i det centrale (overvejende i den præfrontale cortex, hippocampus og cerebellum) og i det perifere nervesystem [3]. Aktivering af CB1-receptorer hæmmer udskillelsen af neurotransmittere, f.eks. dopamin. CB2-receptorer er lokaliseret i B-lymfocytter og *natural killer cells* med betydning for immunsystemet [4]. Eksogene cannabinoider kan fremstilles farmaceutisk (syntetisk) eller udvindes af cannabisplanten (botanisk). Der findes mere end 100 forskellige eksogene cannabinoider, hvor  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) i medicinske sammenhænge er de vigtigste. THC bindes til både CB1- og CB2-receptorer. THC har en psykoaktiv effekt og er primært årsag til rusmiddeleffekten. CBD har muligvis angstdæmpende og antipsykotisk effekt og betragtes som modulator af det endogene cannabinoidsystem [5].

Botanisk cannabis kan indtages ved rygning, fordampning og oralt. Biotilgængeligheden af THC ved rygning og fordampning er 10-25%, og maksimalkoncentration i blodet nås efter få minutter [6]. Førstepassagemetabolisme i leveren reducerer biotilgængeligheden til 2-20% ved oralt THC og CBD, og maksimalkoncentration nås efter 30-60 minutter [6]. THC og CBD omsættes via leverens cytokrom P450-system [7]. Både THC og CBD hæmmer cytokrom P450 type 3A4, som indgår i omsætningen af mange lægemidler [6, 7].

## CANNABINOIDER I MEDICINSK BEHANDLING AF BØRN OG UNGE

Medicinsk cannabis er enten ekstrakter fra selve cannabisplanten eller syntetisk fremstillet cannabis. Det eneste godkendte cannabisderiverede lægemiddel i Danmark er mundhulespray Sativex, som indeholder THC og CBD og er baseret på et ekstrakt af cannabisplanten (Tabel 1). De syntetiske cannabinoider (Marinol og Nabilone) kan anvendes efter udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Kapsler og dråber, som indeholder plantederiveret THC og CBD, kan også ordineres magistrelt, dvs. fremstilles på et apotek efter en læges anvisning.

Kun få kliniske studier har belyst effekten af behandling af voksne med cannabinoider [8], og først for nylig er et pædiatrisk randomiseret klinisk studie publiceret [9]. For en detaljeret gennemgang af tilgængelig

### HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hvor der for voksne er en række evidensbaserede indikationer for medicinsk brug af cannabis, er der i litteraturen meget begrænset evidens for børn og unge og specielt ingen dokumenteret cancerhæmmende virkning.
- ▶ Længerevarende brug hos børn og unge har en række biologiske, psykologiske og sociale konsekvenser og bør undgås.
- ▶ Hos børn og unge kan cannabis måske anvendes til behandling af udvalgte refraktære symptomer under nøje kontrol af effekt og bivirkning. Det drejer sig om behandlingsresistent epilepsi samt smerter og kvalme overvejende i palliativt regi.

evidens om effekter af medicinsk cannabis henvises til en nylig amerikansk rapport udarbejdet af National Institutes of Health [10]. I rapporten fastslås, at der hos voksne er nogen evidens for, at cannabis har effekt på kroniske smerter, kvalme og opkastning som følge af kemoterapi samt spasticitet ved dissemineret sklerose. Samtidig efterlyses der i rapporten studier til belysning af effekten sammenlignet med markedsførte lægemidler og til belysning af de negative effekter på både kort og lang sigt. I det følgende gennemgås evidensen for cannabis' positive og negative effekter med udgangspunkt i en pædiatrisk population.

### Epilepsi

Dyreforsøg har vist en antikonvulsiv effekt af CBD, men en konvulsiv påvirkning af THC [11].

I et retrospektivt studie af 119 børn og unge i alderen fra en måned til 18 år med svær epilepsi havde 24% af børnene mindst 50% anfaldsreduktion ved behandling med oralt cannabisekstrakt igennem knap et år (spændvidde: 0,3–57 mdr.) [12]. I alt 84 (71%) af patienterne stoppede behandlingen før afslutning af studiet pga. bivirkninger eller manglende effekt. Et åbent studie af 214 patienter i alderen 1-30 år med svær epilepsi (33 og 31 patienter med henholdsvis Dravets og Lennox-Gastauts syndrom) viste tilsvarende anfaldsreduktion ved behandling med CBD [13]. Bivirkningerne blev opgjort blandt 162 af de inkluderede patienter, og 79% rapporterede hændelser i form af somnolens (n = 41), nedsat appetit (n = 31), diarré (n = 31), *fatigue* (n = 21) og krampes (n = 18); 20 patienter havde alvorlige hændelser, hyppigst status epilepticus [13]. I et dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 120 børn og unge (medianalder 9,2 år) med Dravets syndrom havde gruppen af patienter, som blev behandlet med CBD i tre måneder, signifikant færre anfald, men også flere bivirkninger i form af somnolens, diarré, nedsat appetit og påvirkede leverenzymmer [9].

Epilepsihospitalet Filadelfia har siden januar 2017 behandlet udvalgte børn med Dravets og Lennox-Gastauts syndrom med CBD.

### Kræft

I Danmark diagnosticeres der årligt kræft hos 180-200 børn og unge under 18 år. Da fire ud af fem helbredes, er der stort fokus på at begrænse senfølger af sygdommen og behandlingen.

In vitro-studier og dyreforsøg med cellelinjer fra både voksen- og barnealderens kræftformer har vist antiproliferative, antiangiogenetiske og apoptotiske effekter af cannabinoider [14-16]. Resultaterne er dog ikke entydige, idet der i enkelte in vitro-studier er fundet en bifasisk effekt af THC på kræftceller, hvor en lav og en høj THC-koncentration førte til hhv. øget og nedsat proliferation af maligne celler [17]. Der er endnu ikke

**TABEL 1**

Oversigt over cannabinoider til medicinsk behandling.

Præparat/dispenseringsform	Indhold	Styrke	Indikation
<i>Registreret lægemiddel</i>			
Mundhulespray	THC + CBD	27 + 25 mg	Spasticitet ved multipel sklerose
<i>Udleveringstilladelse</i>			
Tablet	THC	2,5 mg	Appetitstimulering ved aids Kvalme ved kemoterapi
Kapsel	THC	1 mg	Kroniske smerter Kvalme ved kemoterapi
<i>Magistrelt fremstillet</i>			
Dråber	CBD	50 mg/ml	-
Dråber	THC	25 mg/ml	-

CBD = cannabidiol; THC =  $\Delta$ -tetrahydrocannabinol.

publiceret kliniske studier af cannabinoiders effekt på kræft hos hverken voksne eller børn. Som ved alle øvrige lægemidler bør sådanne forsøg normalt først gennemføres hos voksne før de gennemføres hos børn og unge, som ikke selv kan afgive informeret samtykke til forsøgsbehandling.

Cannabis kan overvejes som en del af støttebehandlingen ved behandlingsrefraktær kemoterapiinduceret kvalme og opkastning. I et Cochraneregisterstudie af 23 randomiserede kliniske studier med voksne fandt man, at THC er effektivt som antiemetisk behandling af kemoterapiinduceret kvalme og opkastning [18]. Alle inkluderede studier var dog udført i perioden 1975-1991, og i ingen af studierne sammenlignede man THC med nyere antiemetika som f.eks. ondansetron. Der findes ikke evidens for anvendelse af cannabis som antiemetikum hos børn.

### Smertebehandling

I en metaanalyse, som omfattede 28 randomiserede forsøg med mere end 2.000 voksne med kroniske smerter, fandt man, at oddsratio for bedre smertelindring ved behandling med THC var 1,41 (95% konfidensinterval: 0,99-2,00) [8]. Virkningsmekanismen synes at være frigivelse og modulation af en række neurotransmittere i det endocannabinoid system via THC's binding til CB1-receptorer. For at opnå en analgetisk effekt skal cannabispræparatet derfor indeholde THC med risiko for at blive »skæv« og på længere sigt udvikling af psykiske og kognitive gener.

Smerte er en subjektiv oplevelse, som skal forstås i en bio-psyko-social kontekst. CBD's angstdæmpende effekt kan derfor have en indvirkning på smerteoplevelsen, men ikke via en antinociceptiv mekanisme. Cannabinoider har ingen rolle i behandlingen af akutte smerter [19].

Der er ikke offentliggjort videnskabelige studier,

som understøtter medicinsk brug af cannabis til børn og unge som analgetikum.

## DISKUSSION

Den igangværende debat om anvendelse af medicinsk cannabis bør inddrage rusmiddelforskningens erfaringer om de sundhedsmæssige konsekvenser af cannabisbrug, specielt i forhold til børn og unge [20]. Det er et konsistent fund i de epidemiologiske misbrugsstudier, at cannabisbrug i ungdommen er forbundet med senere udvikling af psykosesyntomer eller skizofreni [20]. I en metaanalyse af syv studier fandt man, at risikoen for psykose gennemsnitligt var øget med 41% i gruppen, der havde røget cannabis mindst én gang [21]. Studierne var korrigeret for mulige konfunderende faktorer. En mulig årsagssammenhæng er THC's modificerende funktion på flere af hjernens neurotransmittere, på samme vis som det ses hos personer med psykotiske lidelser [22].

Cannabis medfører forringelse af de kognitive funktioner i forbindelse med den akutte rusvirkning [20]. Langtidseffekterne af cannabisbrug på det kognitive funktionsniveau er belyst i få studier og giver anledning til bekymring for cannabisbrug blandt børn og unge [20]. En fødselskohorte af 1.037 børn født i 1972-1973 blev kognitivt testet i 13- og 38-årsalderen [23]. De kognitive færdigheder var nedsat hos personer med regelmæssigt cannabisbrug. Funktionstab var størst hos personer, som røg cannabis, før de var 18 år, og funktionstab vedblev efter et års stoffrihed. En mulig årsag er cannabis' negative effekt på hjernens hvide substans, hvilket er mere udtalt hos personer, som påbegynder et cannabisbrug i en ung alder [24]. Endelig har cannabis misbrugspotentialer, og risikoen for afhængighed er størst ved tidlig debut og dagligt forbrug [25]. Selvom medicinsk cannabis sammenlignet med cannabis som rusmiddel nok anvendes i en lavere dosering, formodes ovenstående skadelige virkninger at være en risiko for den umodne hjerne ved længere tids eksponering.

*Devinsky et al* anvendte CBD som adjuverende behandling til børn med svær epilepsi [9]. De rapporterede bivirkninger var betydelige og alvorlige og førte for flere patienter til ophør med CBD trods anfaldsreduktion. Endvidere er der beskrevet interaktion mellem CBD og clobazam som følge af begge stoffers nedbrydning via cytochrom P450-systemet [26]. Interaktionen fører til øget plasmakoncentration af clobazam med risiko for sedation. Der mangler fortsat viden om cannabinoiders dosering, interaktioner og bivirkninger. Særligt savnes viden om oral dosering af THC. Små og nonverbale børn kan ikke selv titrere cannabis ud fra egen oplevelse af effekt og bivirkning, som det er tilfældet for voksne. Endelig bør administrationsformer som rygning og fordamning naturligvis ikke anvendes til børn og unge.

Generelt gælder, at nye medicinske behandlinger først afprøves hos habile personer (voksne), før de eventuelt afprøves på personer, som ikke selv kan afgive informeret samtykke (børn, unge og umyndige voksne).

Som et af de første lande legaliserede Canada i 2000 anvendelse af botanisk cannabis til medicinsk brug [6]. I en nyligt offentliggjort publikation konkluderede Canadian Paediatric Society, at den tilgængelige viden om effekt og bivirkning ved medicinsk cannabis til børn og unge er utilstrækkelig. Samtidig vokser evidensen for en mere skadelig virkning af medicinsk cannabis til børn og unge [27]. American Academy of Pediatrics publicerede i 2015 en tilsvarende advarsel [28].

## KONKLUSION

Ved gennemgangen af litteraturen finder vi ingen overbevisende dokumentation for anvendelse af medicinsk cannabis til børn og unge. I behandlingen af behandlingsrefraktær epilepsi kan CBD på længere sigt være et alternativ, om end effekten er beskedent, og vi må foreløbig afvente yderligere erfaringer fra klinisk kontrollerede studier vedrørende effekt og bivirkninger. Cannabis er afhængighedsskabende, forbundet med risiko for udvikling af psykose og skizofreni og reducerer det kognitive niveau på både kort og lang sigt. Børn og unge helbredes i de fleste tilfælde for kræft og kan ofte leve mange år med livsbegrænsende sygdomme. Vi tilslutter os derfor Lægemiddelstyrelsens anbefaling om, at børn og unge ikke behandles med medicinsk cannabis, heller ikke i den kommende forsøgsordning.

## SUMMARY

Pernille Opstrup, Marianne Olsen, Karsten Nysom, Peter Vilhelm Uldall & Søren Wølther-Larsen:

Cannabis is not for children or adolescents  
Ugeskr Læger 2017;179:V07170527

The Danish parliament has decided to establish a four-year pilot scheme for medical treatment with cannabis. We increasingly experience requests from parents for medical treatment with cannabis of children and have the impression that a growing number of parents treat their children with illegally acquired cannabis products for various conditions. We summarize the sparse evidence regarding effects, side effects and long-term effects of medical treatment with cannabis in children and adolescents. At present, cannabis should very rarely be considered as part of medical treatment for children and adolescents.

**KORRESPONDANCE:** Søren Wølther-Larsen. E-mail: RH02090@RH.DK

**ANTAGET:** 3. oktober 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. oktober 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Sundhedsministeriet. Aftale om forsøgsordning med medicinsk cannabis. [www.sundhedsministeriet.dk](http://www.sundhedsministeriet.dk) (30. jun 2017).
2. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Ann Rev Psych* 2013;64:21-47.
3. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharm* 1988; 34:605-13.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-5.
5. Fasinu PS, Phillips S, ElSohly MA et al. Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents. *Pharmacotherapy* 2016;36:781-96.
6. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol* 2016;23:398-406.
7. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Met Rev* 2014;46:86-95.
8. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
9. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20.
10. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division et al. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. Washington (DC): National Academies Press (US), 2017.
11. Jones NA, Hill AJ, Smith I et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;332:569-77.
12. Treat L, Chapman KE, Colborn KL et al. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2017;58: 123-7.
13. Devinsky O, Marsh E, Friedman D et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol* 2016;15:270-8.
14. Massi P, Solinas M, Cinquina V et al. Cannabidiol as potential anticancer drug. *Br J Clin Pharm* 2013;75:303-12.
15. Oesch S, Walter D, Wachtel M et al. Cannabinoid receptor 1 is a potential drug target for treatment of translocation-positive rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Ther* 2009;8:1838-45.
16. Fisher T, Golan H, Schiby Get al. In vitro and in vivo efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma. *Curr Oncol* 2016;23:S15-S22.
17. Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett* 2009;285:6-12.
18. Smith LA, Azariah F, Lavender VT et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009464.
19. Stevens AJ, Higgins MD. A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesth Scand* 2017;61:268-80.
20. Cannabis og sundhed. Vidensråd for Forebyggelse, 2015.
21. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
22. Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Nunez L et al. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009;206:531-49.
23. Meier MH, Caspi A, Ambler A et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:E2657-E2664.
24. Zalesky A, Solowij N, Yucel M et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain* 2012;135:2245-55.
25. Volkow ND, Baler RD, Compton WM et al. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219-27.
26. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1246-51.
27. Rieder MJ. Is the medical use of cannabis a therapeutic option for children? *Paediatr Child Health* 2016;21:31-4.
28. Committee on Substance Abuse, Committee on Adolescence. The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update. *Pediatrics* 2015;135:584-7.