



Hva vet vi om medisinsk cannabis?

ACTIS-RAPPORT 1:2021

Innhold

Introduksjon	3
Historisk blikk	4
Diskusjonene rundt medisinsk cannabis	5
Hvem er pasientene?	6
Reguleringer	7
Medisinsk bruk av cannabis i Norge	8
Medisinsk bruk i USA	9
Medisinsk cannabis i andre land	10
Økt cannabisbruk i samfunnet?	11
Opioidoverdoser og avhengighet	12
Studier på individnivå	13
Studier på delstatnivå	15
Behandling av avhengighet	16
Hva sier forskningen?	17
Cannabis mot smerter	19
Epilepsi	23
Multippel sklerose	24
Hiv/Aids	25
Kreft	25
Andre lidelser	28
Irritabel tarm og magesår	29
Glaukom	30
Psykiske lidelser	30
Angst og depresjon	30
PTSD	32
Autisme	33
Tvangslidelser	33
Livskvalitet	34
Covid-19	34
Interaksjoner med andre legemidler	35
Problematisk studie	35
Actis mener	37
Litteraturliste	38

Introduksjon

Cannabis er et avhengighets-skapende stoff. Ifølge en systematisk kunnskapsoppsummering fra 2020 opplever nesten halvparten av regelmessige brukere minst tre ulike abstinenssymptomer når de prøver å slutte (Bahji et al. 2020). Personer som har tatt cannabis for medisinske formål har ofte brukt stoffet regelmessig over lang tid. Dette skaper noen problemer når man skal vurdere effekten av cannabis. Dersom brukerne opplever at cannabis hjelper mot for eksempel søvnproblemer, angst og irritabilitet, så kan det tenkes at de simpelthen blir «friske» fra abstinenssymptomer, uten at cannabis behandler den underliggende lidelsen som de søkte å behandle i utgangspunktet.

Det finnes flere tusen studier av medisinsk bruk av cannabis, men mange av dem er små og har dårlig metodisk kvalitet. Det betyr at for de fleste tilstander er det ikke mulig å si noe sikkert om effekten. Denne usikkerheten bør ikke tolkes for langt i noen retning. Vi kan ikke uten videre anta at senere studier vil bevise at det er effektivt. Vi kan heller ikke avvise at framtidig forskning vil avdekke effekter som ikke er tilstrekkelig dokumentert i dag.

I 2017 publiserte National Academy of Sciences rapporten *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*. Rapporten oppsummerte kunnskapen om cannabis fram til da og hadde et omfattende kapittel om medisinske effekter av cannabis. Rapporten fant overbevisende dokumentasjon på effekt mot muskelkramper ved multipel sklerose, kvalme ved cellegiftbehandling og nevrologiske smerter. For andre tilstander fant de usikker eller ingen effekt.

Siden den gang har det kommet en rekke nye studier av medisinsk cannabis. Noen av disse utfordrer funnene i kunnskapsoppsummeringen fra 2017. Mange spørsmål er likevel ubesvart, og det er fortsatt mye vi ikke vet. Med den usikkerheten i mente kan

vi likevel begynne å oppsummere forskningen så langt, vel vitende om at svarene kan endre seg i framtiden.

I denne rapporten går vi gjennom en lang rekke studier som ser på effekten av cannabis på de viktigste diagnosene der det hevdes at cannabis har effekt. Dette omfatter blant annet smerter, opioidavhengighet/overdoser, kreft og psykiske lidelser.

Det er ikke mulig å ta for seg hele forskningslitteraturen i en slik rapport. Heldigvis finnes det en rekke studier av god kvalitet og en mengde oversiktsartikler og kunnskapsoppsummeringer som sammenfatter det vi vet om effekter. Konklusjonene i rapporten bygger i hovedsak på slike oppsummeringsartikler, selv om vi også ser på noen enkeltstudier som utfyller bildet eller illustrerer interessante problemstillinger.

De fleste kunnskapsoppsummeringene konkluderer med at vi hittil ikke har tilstrekkelig kunnskap til å si om cannabisbaserte medisiner er effektive mot tilstandene de brukes mot. For enkelte diagnoser ser det likevel ut til at cannabinoider kan ha en viss effekt. I mange tilfeller peker evidensen i retning av liten eller ingen effekt, og i et fåtall tilfeller ser effekten ut til å være negativ.

Forskningen tyder på at cannabisbaserte medisiner kan ha en begrenset rolle i behandlingen av enkelte lidelser, først og fremst som tillegg til konvensjonelle legemidler, eller som et alternativ for dem som ikke responderer tilfredsstillende på de mest brukte medisinene. Dette er gode nyheter for dem som opplever effekt av cannabisbaserte medisiner. Resultatene lever imidlertid ikke opp til de forhåpningene som er knyttet til cannabis som medisin. Så langt er de fleste påstander om effekt i beste fall udokumenterte.

Oslo, juni 2021

Actis - Rusfeltets samarbeidsorgan

«Dersom cannabis er effektivt mot ulike tilstander uten å gi altfor store bivirkninger, bør det godkjennes og tas i bruk.»

Historisk blikk

Medisinsk bruk av cannabis har en historie som strekker seg flere tusen år tilbake i tid. At det har lang historie er i seg selv ikke et bevis på at det er effektivt. Det gir likevel grunn til å se nærmere på de medisinske effektene av stoffene i cannabisplanten.

Cannabisplanten er ikke et legemiddel i seg selv. Det er en plante som består av en mengde ulike stoffer – deriblant cannabinoider, terpenener og flavonoider. Ulike cannabistyper har ulik sammensetning. Noen har for eksempel høyt innhold av det rusgivende stoffet THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), andre inneholder lite THC, men mye CBD (cannabidiol).

For å rydde litt i begrepene, kan vi skille mellom «medisinsk cannabis» og «legemidler med cannabis». Medisinsk cannabis er produkter som er basert på eller utvunnet av cannabisplanten. Legemidler med cannabis er produkter som inneholder cannabinoider (enten syntetisk framstilt eller utvunnet fra planter) og som har vært gjennom kliniske forsøk og godkjenningprosedyrer, slik som Sativex, Dronabinol, Cesamet og Epidyolex/Epidiolex.

En tredje kategori er cannabis som tas for rusens skyld. Selv om motivene for bruken er forskjellig, er det i realiteten liten forskjell på cannabis som brukes til medisinske formål og til rusformål. Nesten all cannabisen som selges lovlig, inneholder 15 prosent THC eller mer (Cash et al. 2020).

Det er teoretisk grunnlag for å anta at cannabisstoffer (cannabinoider) kan påvirke prosesser og strukturer i kroppen. Kroppen produserer sine egne cannabinoid-liknende signalstoff, som omtales som endocannabinoider ('endo' betyr innvortes, innvendig). Cannabis virker på cannabisreseptorer i hjernen og sentralnervesystemet. Vi kan derfor anta at tilførsel av cannabinoider utenfra kan påvirke balansen i kroppens endocannabinoidsystem, og at dette kan utnyttes til å oppnå ønskede effekter.

Dersom cannabis eller cannabisbaserte legemidler skal brukes til medisinske formål, må de underlegges de samme test- og godkjenningprosedyrene som andre medisiner. Hvis de viser seg å ha effekt, må vi sammenlikne effekten med andre behandlingsmetoder og studere hvilke pasientgrupper som eventuelt kan ha nytte av behandlingen.

I utgangspunktet skulle dette være ganske likefram. Dersom cannabis er effektivt mot ulike tilstander uten å gi altfor store bivirkninger, bør det godkjennes og tas i bruk. I motsatt fall bør det ikke godkjennes eller tas i bruk.

At cannabis står på narkotikalista, er ikke i seg selv til hinder for medisinsk bruk. En rekke av medisinerne vi bruker i dag, er klassifisert som narkotika. FNs narkotikakonvensjoner sier uttrykkelig at de regulerte stoffene er tillatt for medisinsk og vitenskapelig bruk.

Men som vanlig er det aldri helt enkelt med cannabis. For det første er cannabis en plante, ikke et enkelt stoff. Cannabisplanten inneholder mer enn 400 ulike stoffer, deriblant minst et 60-talls cannabinoider, det vil si stoffer som bare finnes i cannabisplanten (Atakan 2012). Vi vet lite om effekten av de fleste av disse cannabisstoffene, kanskje med unntak av det

FN-LISTET: At cannabis står på narkotikalista, er ikke i seg selv til hinder for medisinsk bruk.

Foto: Shutterstock



rusgivende stoffet THC og det ikke-rusgivende stoffet CBD.

Legemidler inneholder vanligvis nøye oppmålte mengder av virkestoffer. De kommer med anbefalinger om behandlingsdose, instruksjoner om hvordan og hvor ofte de skal tas, og med en omfattende oversikt over risikoer og bivirkninger. Cannabis er derimot ikke en standardisert medisin. Det finnes en rekke ulike cannabistyper (strains), og innholdet av mulige virkestoffer varierer. Noen har for eksempel høyt innhold av THC, andre inneholder nesten bare CBD. Det er mange mulige inntaksmetoder - røyking, spising og damping - som har ulike farmakologiske effekter.

Det finnes cannabisprodusenter som har utviklet standardiserte cannabistyper med et fast innhold av CBD eller THC. Det finnes også enkelte cannabisbaserte legemidler som inneholder definerte doser av de antatte virkestoffene. I Norge er begge disse typene tilgjengelig: Noen pasienter bruker legemidler som Sativex (en blanding av THC og CBD), mens et lite mindretall bruker standardiserte cannabistyper med et bestemt innhold av THC eller CBD fra den nederlandske produsenten Bedrocan.

Diskusjonen rundt medisinsk cannabis

Noen hevder at full effekt av cannabis kun kan oppnås ved å innta hele planteproduktet. De mener at den medisinske virkningen skyldes kombinasjonen av cannabinoider og andre stoffer i planten, og ikke bare et isolert virkestoff. Dette omtales ofte som en «entourage»-effekt, en slags «synergieffekt» på norsk (Wikipedia n.d.).

En slik synergieffekten ville være et argument for å tillate medisinsk bruk av cannabisplanten, enten den røykes, spises eller dampes, istedenfor å bruke legemidler som isolerer det man antar er det aktive virkestoffet. Ideen om synergieffekter er beslektet med forestillinger om «naturlig medisin» - at den naturlige, ubehandlede planten har helbredende virkning som bearbejdede og foredlede stoffer ikke har. Synergieffekten er også et argument for dem som er bekymret for at farmasøytisk industri skal gjøre profitt på overprisede legemidler som man like gjerne kunne dyrke selv. Og den er viktig for dem som ønsker lovlig tilgang til cannabis gjennom et liberalt medisinsk cannabisprogram.

Forskningen er imidlertid mer lunken til en slik synergieffekt. Tvert imot kan de mange ulike stoffene i cannabisplanten være et hinder for effektiv bruk. Det gjør det vanskeligere å studere effekten, det er vanskeligere å definere riktig dose, og brukerne får i seg mange uønskede stoffer i tillegg til de antatt effektive virkestoffene. Studier av produkter som er på markedet i dag, viser dessuten at de ofte inneholder andre mengder virkestoffer enn det produsentene oppgir (Liebling et al. 2020; Bonn-Miller et al. 2017; Hazekamp 2018; Pavlovic et al. 2018).

Vi er uansett langt unna den detaljerte kunnskapen om effekten av virkestoffer, dosering og kombinasjoner av virkestoffer på ulike lidelser. Effekten av slike synergieffekter er vanskelig å studere. Vi har derfor ikke grunnlag for å si hvordan en mulig synergieffekt skulle virke på en bestemt pasient eller en bestemt lidelse (Cogan 2020).

Politisk diskusjon

Vi kan ikke forstå diskusjonen omkring medisinsk cannabis uten også å drøfte den politiske siden av saken. Påstander om medisinske effekter har

«De mange ulike stoffene i cannabisplanten kan være et hinder for effektiv bruk.»

blitt brukt for å gi lovlig tilgang til et stoff som i utgangspunktet er ulovlig. Dette sier isolert sett ikke noe om cannabis er effektivt eller ei, men har likevel påvirket diskusjonen.

På den ene siden kan medisinsk bruk oppfattes som et forsøk på å legalisere cannabis ad omveier. Det kan skape unødig skepsis mot medisinsk bruk. På den andre siden kan ønsket om å gjøre cannabis tilgjengelig føre til overdreven optimisme rundt de medisinske effektene.

Når kunnskapsoppsummeringer ikke finner de effektene man håper på, blir det noen ganger forklart med at dagens forbud hindrer forskning, at studiene som blir gjort ikke er gode nok, eller at man har studert feil type cannabis. Det dukker dessuten opp stadig nye diagnoser og tilstander som cannabis hevdes å hjelpe mot. Når bevisene for effekt for en tilstand svekkes, så kommer påstander om effekter på en ny lidelse. Det kan noen ganger fremstå som om det er forskningens oppgave å bevise at cannabis ikke virker, heller enn å dokumentere at det virker.

Medisinsk bruk av cannabis har blitt drevet fram gjennom opinionsarbeid og folkeavstemninger, ikke gjennom forskning og formelle godkjenningprosedyrer. Dermed har det ikke vært nødvendig å gjøre de grundige vitenskapelige studiene som vanligvis kreves for å dokumentere effekt. Den vitenskapelige dokumentasjonen holder ikke følge med økningen i bruk for stadig nye diagnoser.

Nye bruksområder for medisinsk cannabis er ofte knyttet til lidelser som er i tiden. Under Aids-epidemien på 80- og 90-tallet var det fokus på cannabis i Hiv/Aids-behandling. Den første folkeavstemningen om medisinsk cannabis i California i 1996 trakk spesielt fram hensynet til kreft- og Aids-pasienter (vigarchive.sos.ca.gov). Påstandene om effekt på posttraumatisk stress (PTSD) dukket opp på 2000-tallet da mange amerikanske krigsveteraner vendte tilbake fra kriger i Midtøsten (New York Times 2011). Da opioidepidemien rammet USA, flyttet oppmerksomheten seg til cannabis mot smerter og opioidbruk (Bachhuber et al. 2014). Selv under korona-epidemien fikk vi oppslag om at cannabis kan hjelpe (merryjane.com 2020.; Shover and Humphreys 2020)

Hvem er pasientene?

En rekke studier har undersøkt hvem som bruker medisinsk cannabis. Studien finner at den typiske cannabispasienten er relativt ung, i alderen 25-45 år (Reinarman et al. 2011; (Reinarman et al. 2011; Marijuanapatient.org n.d.; CDPHE 2020.). Det er enkelte data som tyder på at det har blitt flere eldre brukere de siste årene etter hvert som cannabis er blitt lettere tilgjengelig og mer akseptert (Han and Palamar 2020; New York Times 2018). Rundt to av tre cannabispasienter er menn, men det er mulig at kjønnsforskjellene har blitt mindre de siste årene. (Reinarman et al. 2011; CDPHE 2020; Fairman 2016).

Studier fra en rekke land finner at de vanligste årsakene for medisinsk bruk av cannabis er smerter, søvnforstyrrelser og angst (Reinarman et al. 2011). Selv om argumentene for medisinsk bruk ofte kretser rundt alvorlige og sjeldne sykdommer som kreft, Hiv/Aids, epilepsi og MS, utgjør disse pasientene en liten andel av brukerne. Mange brukere oppgir at de bruker cannabis istedenfor godkjente legemidler (Nunberg et al. 2011).

De som bruker medisinsk cannabis, har ikke nødvendigvis dårligere fysisk

«Medisinsk bruk av cannabis har blitt drevet fram gjennom opinionsarbeid og folkeavstemninger, ikke gjennom forskning og formelle godkjenningprosedyrer.»



REKLAME: Markedsføringen av medisinsk marihuana i USA er svært aggressiv, som her utenfor et legekontor som skriver ut anbefalinger om medisinsk marihuana.

Foto: Mikeledray/Shutterstock.com

og psykisk helse enn andre. Derimot har en rekke studier funnet høyere sannsynlighet for medisinsk bruk blant dem som brukte cannabis hyppig fra før (E. R. Pedersen et al. 2019; Tucker et al. 2019). Dette kan tyde på at en del av dem som bruker cannabis skaffer seg en «cannabisanbefaling» for å få lettere tilgang på stoffet.

Cannabispasienter er i noen grad også en risikogruppe for rusproblemer. De har høyere sannsynlighet for å bruke cannabis daglig enn andre cannabisbrukere. De har også høyere sannsynlighet for å bruke reseptbelagte legemidler og andre ulovlige stoffer (Boyd, Veliz, and McCabe 2015; Caputi and Humphreys 2018a). Unge cannabispasienter har høyere risiko for å være avhengige av cannabis og opplever i større grad negative konsekvenser av bruken (Tucker et al. 2019; J. Kim et al. 2018; Wardell et al. 2020).

Reguleringer

Statens Legemiddelverk er ansvarlig for godkjenning av legemidler i Norge. Legemiddelverket har en etablert prosedyre for godkjenning av legemidler, som krever grundig dokumentasjon på effekt og risiko.

«Et legemiddel blir bare godkjent for salg dersom legemiddelet har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. Vurdering av nytte/risikoforholdet til et legemiddel er basert på dokumentasjon som produsenten må sende inn når de søker om markedsføringstillatelse. I søknaden må produsenten dokumentere legemidlets farmasøytiske kvalitet, sikkerhet og medisinske effekt.»

(Legemiddelverket a)

Denne dokumentasjonen må fremskaffes gjennom en rekke kli-

«Den typiske cannabispasienten er relativt ung, i alderen 25-45 år. Rundt to av tre cannabispasienter er menn.»



LEGEMIDDEL: Sativex inneholder ekstrakter fra cannabisplanten, og er godkjent for bruk i Norge. Det brukes blant annet mot spastisitet hos MS-pasienter.

Foto: Produsenten

niske studier av høy vitenskapelig kvalitet. Disse studiene skal sikre at legemidlene er trygge, de skal definere riktig dose, de skal dokumentere effekt på tilstanden de skal hjelpe mot, og de skal kartlegge bivirkninger. Et studieprogram for godkjenning av et nytt legemiddel omfatter flere tusen forsøkspersoner. (Legemiddelverket b)

Denne prosedyren er etablert for å sikre at medisiner som kommer på markedet er trygge og effektive. Dersom cannabis eller cannabisbaserte medisiner skal godkjennes for markedsføring i Norge, vil det kreve slik dokumentasjon

«Fram til 2019 hadde 150-200 pasienter fått forskrevet medisinsk cannabis i Norge.»

Medisinsk bruk av cannabis i Norge

Ifølge Legemiddelverket er det en liten gruppe pasienter som kan ha nytte av behandling med medisinsk cannabis. Myndighetene har ikke utarbeidet noen liste over hvilke tilstander som er aktuelle for slik behandling. I stedet er det en sykehuslege som vurderer behovet og søker om godkjenningsfritak for behandlingen.

Kriteriene er at pasienten kan ha nytte av cannabis, og at annen behandling ikke har tilstrekkelig effekt. Legen må dessuten oppgi dosering og varighet av behandlingen (Legemiddelverket c).

Cannabis til medisinsk bruk i Norge leveres av den nederlandske produsenten Bedrocan og har et standardisert innhold av virkestoffene THC og CBD. Pasienten henter ut stoffet på apoteket. Medisinsk cannabis er ikke omfattet av vanlige støtteordninger, og pasienten må derfor selv dekke kostnadene. Dette kan beløpe seg til flere tusen kroner i måneden (NHI.no).

Fram til 2019 hadde 150-200 pasienter fått forskrevet medisinsk cannabis. Det er også enkelte pasienter som får forskrevet cannabis av leger i Nederland og Danmark. Disse pasientene har lov til å ta med seg små mengder cannabis inn i landet (Hortemo 2019).

I tillegg til dette er det rundt 500 pasienter som får forskrevet legemiddelet

Sativex, hovedsakelig for muskelspasmer ved multippel sklerose. Sativex er en blanding av THC og CBD (Legemiddelverket c). Eldre cannabinoidbaserte legemidler, som Marinol og Cesamet, er lite brukt (Fagbladet Journalen 2019).

Medisinsk cannabis i USA

Medisinsk cannabis er tilgjengelig i store deler av verden, og det pågår forskning på medisinske effekter av cannabis i en rekke land. USA har likevel ledet an i diskusjonen rundt medisinsk cannabis, og det er her vi finner den største gruppen cannabispasienter. Ifølge lobbyorganisasjonen Marijuana Policy Project er det mer enn fire millioner medisinske brukere i USA (MMP.org). Det er derfor interessant å se litt spesielt på regelverket i USA.

Det er Food and Drug Administration (FDA) som godkjenner medisiner i USA. FDA definerer et legemiddel som et stoff som skal diagnostisere, kurere, lindre, forebygge eller behandle en sykdom, eller et produkt som sikter mot å endre kroppsstrukturer eller funksjoner. Nye legemidler må godkjennes før de kan markedsføres. Cannabis er underlagt samme de samme reguleringene som andre legemidler. Selv om medisinsk bruk av cannabis er utbredt, er ikke cannabis godkjent som legemiddel (FDA 2020).

Det er flere grunner til at cannabis ikke har fått godkjenning fra FDA. Cannabis er ikke et standardisert stoff. Ulike cannabisorter og -produkter kan ha ulikt innhold av virkestoffer, og cannabisplanten inneholder flere hundre stoffer i tillegg til de antatte virkestoffene. Vi vet ikke nok om riktig dosering for å behandle ulike lidelser, og produktene kommer ikke i tydelig angitte doser. Vi vet heller ikke hvilke virkestoffer eller kombinasjoner av virkestoffer som kan ha effekt. Leger kan derfor ikke skrive resept på cannabis. Det de kan gjøre, er å gi pasienten en «anbefaling» om å prøve ut cannabis. Slike anbefalinger sier ikke noe om hva slags produkt pasienten skal bruke, hvor mye de skal ta, eller hvor ofte det skal ta det. Pasientene må selv finne ut hvilke produkter de skal bruke og ta så mye som de mener er nødvendig for å få den effekten de ønsker. Rettspraksis tilsier at en person som har en cannabisanbefaling fra legen, ikke vil få noen straff dersom han besitter cannabis under en gitt mengdebegrensning, som varierer mellom delstatene fra 30 gram og oppover (findlaw.com n.d.).

Begynte i California

Bølgen med medisinsk cannabis begynte i California i 1996 med en folkeavstemning om «The Compassionate Use Act». Ordet «compassionate» i tittelen signaliserte at loven viser medfølelse med mennesker som lider. Formålet var å sikre at «alvorlig syke californiere har rett til å skaffe og bruke cannabis til medisinske formål (...) i behandling av kreft, anoreksi, AIDS, kroniske smerter, spastisitet (kramper), glaukom, artritt, migrene eller en hvilken som helst annen sykdom som cannabis gir lindring for» (findlaw.com n.d.)

Lovforslaget beskyttet også de som dyrket cannabis for pasientene, såkalte «caregivers». Dette var i utgangspunktet personer som hadde en nær forbindelse til pasienten. Denne definisjonen ble imidlertid snart utvannet, og det dukket opp en mengde småprodusenter som dyrket for andre. Disse småprodusentene opererte i en juridisk gråsoner. De som vokste seg store, risikerte politiaksjoner.

«Selv om medisinsk bruk av cannabis er utbredt, er ikke cannabis godkjent som legemiddel.»

I et rundskriv i 2009 gjorde føderale myndigheter det klart at de ikke lenger ville prioritere å gripe inn mot cannabissalg i delstater som tillot medisinsk cannabis. Dette førte til at det vokste frem en rekke større produsenter, cannabisbutikker åpnet, og pasienttallet økte kraftig i mange delstater. Fram til 2008 hadde Colorado rundt 6000 registrerte pasienter. Fire år senere hadde antallet pasienter økt til 108.000, og det var 532 registrerte cannabisutsalg (RMHIDTA 2018).

I alt 37 delstater tillater nå medisinsk cannabis i en eller annen form (ProCon.org n.d.). Noen tillater bare det ikke-psykoaktive stoffet CBD, andre tillater hele planten. Enkelte steder er det bare et fåtall spesifikke diagnoser som åpner for cannabis-anbefaling, andre steder tillater cannabis for enhver lidelse legen mener det kan hjelpe mot. Det er også stor forskjell i hvor mange pasienter som får medisinsk cannabis. En studie fra 2016 fant at 14 av de 24 delstatene som tillot medisinsk cannabis på det tidspunktet sto for 99,4 prosent av cannabispasientene (Williams et al. 2016).



UTSALG: Fram til 2008 hadde Colorado rundt 6000 registrerte pasienter. Fire år senere hadde antallet pasienter økt til 108.000, og det var 532 registrerte cannabisutsalg. Foto: Shutterstock

Medisinsk cannabis i andre land

Cannabinoider brukes til medisinske formål i en rekke andre land også. Det mest utbredte cannabis-baserte produktet i Europa er cannabis-ekstraktet nabiximol (solgt under navnet Sativex). Bruken av syntetiske cannabinoider, som dronabilon og nabilone (Marinol, Cesamet) er begrenset. Plantebaserte standardiserte produkter er også lite brukt, og ingen land tillater cannabis-dyrking til eget medisinske bruk (Bramness et al. 2018). Cannabidiol (CBD) er godkjent i enkelte land under navnet (Epidiolex/Epidyolex) (Emcdda 2018).

Regelverket er i endring mange steder, ikke minst som resultat av påtrykk fra cannabisindustrien. Flere av de store canadiske selskapene har investert i virksomheter i Europa, Latin-Amerika og Afrika og arbeider aktivt for å utvide adgangen til cannabis for medisinsk bruk.

Økt cannabisbruk i samfunnet?

Lovlig tilgang til medisinsk cannabis kan gjøre det lettere å få tak i cannabis, særlig med de liberale reglene som finnes mange steder. Dette kan føre til at cannabisbruken øker. På den andre siden kan det tenkes at mange av dem som får medisinsk cannabis, allerede bruker stoffet fra før. Det kan også tenkes at koblingen mellom cannabis og medisin gjør stoffet mindre spennende for ungdom.

Reguleringen av medisinsk cannabis har endret seg betydelig de siste 20 årene, og det er store forskjeller i regelverk fra sted til sted. I noen amerikanske delstater er det mindre enn 0,1 prosent av befolkningen som er cannabispasienter, mens andre delstater ligger rundt 5 prosent eller høyere. (MPP n.d.) Noen delstater tillater medisinsk bruk av hele cannabisplanten, andre tillater bare bruk av det ikke-rusgivende stoffet CBD. Vi kan derfor ikke forvente at innføring av medisinsk cannabis slår likt ut alle steder.

Det var sterk vekst i medisinsk cannabis i USA i årene etter 2009. Fram til 2008 hadde Colorado rundt 5000 cannabispasienter, i 2012 var tallet over 100.000. Når vi studerer effekten av medisinsk cannabis må vi derfor ta hensyn til at ordningen har endret seg over tid. Fra 2014 og utover har medisinsk cannabis mange steder fått konkurranse av et lovlig og kommersielt cannabismarked.

Det finnes en rekke studier som har sett på sammenhengen mellom tilgang til medisinsk cannabis og cannabisbruk i befolkningen for øvrig. Ulike studier av ulike befolkningsgrupper viser litt sprikende resultater. De fleste tyder likevel på at cannabisbruken blant voksne øker noe, mens bruken blant ungdom er forholdsvis stabil (Harper, Strumpf, and Kaufman 2012; Wen, Hockenberry, and Cummings 2015; Mauro et al. 2017; Anderson et al. 2019; Sarvet et al. 2018).

Det er en rekke mekanismer som kan forklare økningen i cannabisbruk. Først og fremst trenger ikke brukerne og selgerne lenger frykte at de skal bli straffet. Et lovlig cannabismarked gjør det dessuten lettere å få tak i stoffet. Bruken av cannabis til medisinske formål kan påvirke folks holdninger slik at cannabis oppleves som mer legitimt og mindre skadelig. En slik effekt på holdninger er ikke nødvendigvis begrenset til de delstatene som tillater medisinsk bruk.

Studier har også funnet at markedsføring av medisinsk cannabis gir økt sannsynlighet for bruk (D'Amico et al. 2018), at områder med mange cannabisutsalg har høyere bruk (Shih et al. 2019) og flere cannabisrelaterte sykehusinnleggelser (Mair et al. 2015).

Mye tyder på at de som bruker cannabis for medisinske formål, har større sannsynlighet for å bruke stoffet daglig (Boyd, Veliz, and McCabe 2015). En studie fra 2017 fant økt dagligbruk av cannabis blant voksne (+ 26 år) i delstater som tillater medisinsk bruk av cannabis (Mauro et al. 2017). Noen data viser også økt problembruk i delstater som tillater medisinsk bruk av cannabis, men ulike regelverk på delstatsnivå ser også ut til å ha betydning (Hasin et al. 2017).

«Markedsføring av medisinsk cannabis gir økt sannsynlighet for bruk.»

En stor andel av regelmessige brukere opplever abstinenssymptomer dersom de prøver å redusere bruken (Leung et al. 2020). Dette gjelder et flertall av dem som bruker cannabis for å behandle smerter (Coughlin et al. 2021). Hvis de fortsetter å bruke cannabis, vil abstinenssymptomene avta. Brukerne kan derfor oppleve at cannabis hjelper, selv om det ikke nødvendigvis er effektivt mot de underliggende tilstandene det var ment å behandle.

Opioidoverdoser og avhengighet

Nord-Amerika har vært rammet av en opioidepidemi siden årtusenskiftet. Økt opioidbruk har ført til store problemer med avhengighet og overdosedødsfall, og har vært en viktig årsak til at forventet levealder i USA har sunket flere år på rad (Woolf and Schoomaker 2019). USA har vært hardest rammet, men bruken av opioider har økt i mange vestlige land, også i Norden (Muller, Clausen, and Skurtveit 2019).

Medisinsk cannabis har blitt foreslått som en effektiv kur mot opioidoverdoser. Dels har man hevdet at cannabis har en smertestillende effekt og derfor kan erstatte opioider i smertebehandling. Dels har det vært hevdet at cannabis kan brukes som substitusjonsmedisin ved opioidbehandling, enten som alternativ eller som supplement til metadon, subutex eller subuxone.

Det er en rekke studier og kilder som støtter en slik hypotese. Det begynte med vitnesbyrd fra brukere som fortalte at de erstattet andre medisiner med cannabis. Disse vitnesbyrdene ble styrket av mer systematiske studier som fant at brukerne hevdet at cannabis erstattet andre legemidler, inkludert opioider (Lucas, Baron, and Jikomes 2019; Boehnke, Litinas, and Clauw 2016a; Boehnke et al. 2019; Reiman, Welty, and Solomon 2017; Lake et al. 2019).

Siden 2014 har det dessuten kommet flere studier som finner lavere overdosedødelighet i delstater med tilgang til medisinsk cannabis (Bachhuber et al. 2014; J. H. Kim et al. 2016; Garin, Pohl, and Smith n.d.). Studier har også påvist lavere opioidbruk og mindre forskrivning av opioider der medisinsk cannabis er tilgjengelig (Wen and Hockenberry 2018; Bradford and Bradford 2016, 2017; Bradford et al. 2018; Boehnke, Litinas, and Clauw 2016b; Raji et al. 2019). En studie fant færre opioidrelaterte sykehusinnleggelse i delstater med medisinsk cannabis (Shi 2017). En annen fant mindre hyppig bruk av ulovlige opioider blant narkotikabrukere med kroniske smerter som brukte mye cannabis (Lake et al. 2019).

Funn fra prekliniske studier tyder på at cannabis gir redusert opioidbruk, men så langt mangler det kontrollerte kliniske studier som kan bekrefte om denne effekten er reell (Nielsen et al. 2017).

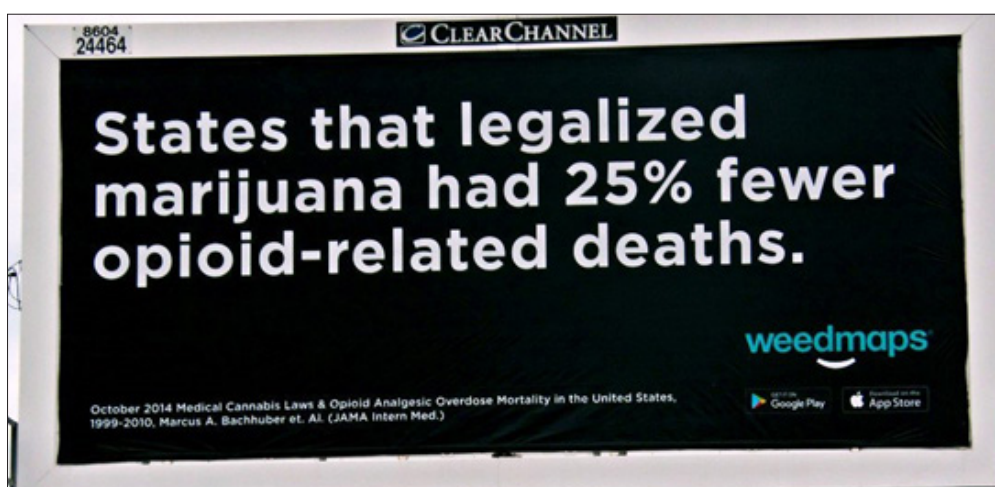
Alt i alt er det en omfattende forskningslitteratur som tyder på at cannabis fører til redusert opioidbruk, opioidskader og overdosedødsfall. Studiene som er sitert over, gir et overblikk, men listen er ikke uttømmende. Mange av dem inneholder store metodiske svakheter.

Studiene som ser på egenrapportert opioidbruk, har gjennomgående en rekke metodiske svakheter. Deltakerne er gjerne selvrekrutterte, eller de er

«Funn fra prekliniske studier tyder på at cannabis gir redusert opioidbruk, men så langt mangler det kontrollerte kliniske studier som kan bekrefte om denne effekten er reell.»

rekruttert gjennom cannabisklinikker. Man kan anta at de som fortsetter å bruke cannabis over tid, er de som opplever at det har effekt, mens de som ikke opplever effekt, vil slutte å bruke og derfor ikke blir med i studiene.

Mange av studiene er tverrsnittsstudier som ikke kan si noe om årsaks-sammenhenger. Andre er tilbakeskuende, der deltakerne blir spurt om de har redusert opioidbruken sin. Det er vanskelig å vite hvor presis slik egenrapportering er. Svarene vil også bli påvirket av hva deltakerne tror om effekten. Hvis mange tror at cannabis reduserer opioidbruk, er det sannsynlig at de svarer i tråd med dette. Mangelen på kontrollgruppe gjør det umulig å si om en eventuell reduksjon i opioidbruk er større eller mindre blant cannabisbrukere enn blant ikke-brukere.



ARGUMENT: Cannabisindustrien har brukt opioidkrisen som argument for å legalisere cannabis.
Skjermdump: Advertisingweek360.com

Studier på individnivå

Det er en rekke studier som finner høyere opioidbruk blant dem som bruker cannabis til rusformål eller selvmedisinering.

Australske data fra 1500 smertepasienter fant at de som behandlet smerter med cannabis, var yngre, rapporterte om mer smerter, dårligere smertemestring og dårligere fungering i dagliglivet enn andre, selv når forskerne kontrollerte for hvor mye smerter de hadde. De brukte opioider over lengre tid, brukte høyere doser og hadde større sannsynlighet for å misbruke opioider. Nesten halvparten hadde tidligere brukt cannabis til rusformål. 12 prosent oppfylte kriteriene for cannabisavhengighet (Degenhardt et al. 2015).

Da forskerne fulgte opp dette utvalget fire år senere, fant de at cannabisbruk var forholdsvis vanlig blant smertepasienter som fikk opioider. Analysen fant derimot ikke bevis for at cannabis bedret resultatene: De som brukte cannabis, hadde mer smerter, dårligere smertemestring, og det var ingen bevis på at cannabisbruk førte til mindre opioidbruk (Campbell et al. 2018).

En analyse av befolkningsdata fra USA fant at de som brukte cannabis til medisinske formål, hadde høyere sannsynlighet for å ha brukt reseptbelagte legemidler det siste året. De hadde også høyere sannsynlighet for å ha misbrukt legemidler. Dette er stikk i strid med hypotesen om at medisinsk cannabis fører til redusert opioidbruk (Caputi and Humphreys 2018b).

«De som brukte cannabis til medisinske formål, hadde høyere sannsynlighet for å ha brukt reseptbelagte legemidler det siste året.»

«Forskerne
konkluderte
med at
cannabis ser
ut til å øke
risikoen for
opioidmisbruk
og
-avhengighet.»

Det er også en rekke studier som indikerer en positiv sammenheng mellom cannabis og opioidbruk. Undersøkelser av bilførere som tester positivt for cannabis, viser at de har større sannsynlighet for å teste positivt på reseptpliktige opioider (Li and Chihuri 2020). En annen studie som fulgte en gruppe rusavhengige over tid, fant at sannsynligheten for at de misbrukte opioider var dobbelt så høy på de dagene da de brukte cannabis (Gorfinkel et al. 2021).

Pasienter som har mange resepter på opioider, har høyere risiko for å misbruke cannabis (Hefner, Sofuoglu, and Rosenheck 2015). De som bruker cannabis og opioider samtidig mot smerter, har høyere sannsynlighet for opioidmisbruk senere (DiBenedetto et al. 2018). En studie av et stort amerikansk datasett fant at de som brukte cannabis ved første målepunkt, hadde høyere sannsynlighet for å misbruke opioider og høyere risiko for opioidavhengighet ved oppfølging. Forskerne konkluderte med at cannabis ser ut til å øke risikoen for opioidmisbruk og opioidavhengighet (Olfson et al. 2018).

Bruk av cannabis i tillegg til opioider er assosiert med en rekke negative konsekvenser. Studier finner at slik blandingsbruk er forbundet med økte symptomer på angst og depresjon, og økt bruk av andre rusmidler (tobakk, alkohol, kokain, dempende midler), men med endring i opplevd smerte (Rogers et al. 2018). En annen studie fant mer depresjon, angst og kognitive problemer med økende cannabisbruk (Wildes et al. 2020).

Det er også en voksende forskningslitteratur som tyder på at cannabisbruk, særlig langvarig bruk, påvirker smerteterskelen slik at brukerne trenger mer opioider for å få tilstrekkelig smertelindring (Salottolo et al. 2018; Touil and Lavand'homme 2019; Liu et al. 2019). Andre har funnet at de som brukte cannabis etter skade, hadde høyere og mer langvarig bruk av opioider, stikk i strid med mange pasienters opplevelse av at cannabis reduserer smerter og opioidbruk (Bhashyam et al. 2018; Bauer 2018).

Funn fra dyreforsøk tyder på at cannabis påvirker effekten av opioider i neste generasjon. Så langt vet vi ikke om en liknende effekt også kan påvises i mennesker (Hempel et al. 2020).

BØR UNNGÅS:
Bruk av
cannabis
i tillegg til
opioider er
assosiert med
en rekke
negative
konsekvenser.
Foto:
Shutterstock



Studier på delstatsnivå

Det er en rekke svakheter ved studiene som sammenlikner tilgang på cannabis og opioider på delstatsnivå. Først og fremst kan vi ikke vite sikkert om eventuelle forskjeller skyldes tilgangen på cannabis, fordi man ikke kan kontrollere for alle andre mulige forklaringer (Harris, Humphreys, and Finney 2015).

For det andre har delstater med medisinsk cannabis svært forskjellige regelverk. Noen stater har nokså løs regulering og mange cannabispasienter, andre tillater cannabis bare for et lite antall diagnoser og et beskjedent antall pasienter (Pacula et al. 2015). Hvis cannabis reduserer bruken av opioider, må man anta at det har betydning hvor lett tilgjengelig stoffet er for potensielle brukere. Åpne salgssteder og løs regulering skulle gi mindre opioidbruk fordi det blir lettere å få tak i cannabis.

Funnene er imidlertid ikke entydige. Noen studier finner en påfallende stor effekt (Bachhuber et al. 2014; Chan, Burkhardt, and Flyr 2019), andre finner liten eller ingen effekt (Chihuri and Li 2019; Segura et al. 2019). Noen finner effekt i alle delstater med medisinsk cannabis, andre bare i delstater som tillater egne utsalg for medisinsk cannabis (Powell, Pacula, and Jacobson 2018; Chihuri and Li 2019). Noen finner reduksjon i forskrivning av enkelte opioider, men ikke i andre (Shi et al. 2019). Noen finner flere overdoser i nabolag med stor tetthet av regulære cannabisutsalg, men ikke i nabolag med mange medisinske cannabisutsalg (Liang and Shi 2019). Noen finner mindre opioidforskrivning blant de under 55 år, men ikke blant de over, og bare i delstater med medisinsk cannabis, ikke i delstater med lovlig cannabis for alle (Raji et al. 2019). Det ser dermed ikke ut til å være noen klar sammenheng mellom hvor tilgjengelig cannabis er og hvor mange overdoser det er.

En tredje innvending er at da en forskergruppe i 2019 gikk gjennom datasettet som viste nedgang i opioidoverdoser i delstater med medisinsk cannabis (Bachhuber et al. 2014) og forlenget dataserien med de mest oppdaterte tallene, fant de at effekten av cannabislovgivningen er reversert i årene som fulgte. Mens Bachhuber i 2014 fant 21 prosent lavere overdosedødelighet i delstater med medisinsk cannabis, fant forskerne 23 prosent høyere overdosedødelighet i 2019. De fant også høyere overdosedødelighet i delstater som hadde legalisert cannabis til rusformål (Shover et al. 2019).

En liknende utvikling finner vi i overdosedødelighet i Colorado, den første delstaten som legaliserte cannabis. En studie fra 2017 rapporterte om færre opioidoverdoser i Colorado det første året etter at cannabis ble tilgjengelig i butikkene (Livingston et al. 2017). I årene som fulgte, hadde Colorado imidlertid rekordhøye overdosetall (Colorado Health Institute 2020).

Shover et al (2019) konkluderer med at den reverserte trenden neppe skyldes at cannabis først førte til færre overdoser og deretter førte til flere. De peker i stedet på andre bakenforliggende forklaringer på trenden.

En slik faktor kan være at overdosetallene gjenspeiler den geografiske spredningen av den amerikanske opioidepidemien. Cannabislegaliseringen begynte i vest, mens opioidepidemien spredte seg fra midt-vesten og de midt-atlantiske statene. Nå har opioidepidemien – og ikke minst fentanyl – nådd den amerikanske vestkysten, og overdosetallene har skutt i været også i de statene som var tidlig ute med å legalisere medisinsk cannabis.

«Det ser ikke ut til å være noen klar sammenheng mellom hvor tilgjengelig cannabis er og hvor mange overdoser det er.»

Behandling av avhengighet

Cannabis har også blitt lansert som medisin mot opioidavhengighet, enten som erstatning for substitusjonsmedikamenter, eller som tillegg til eksisterende medisiner. Det hevdes at cannabis forebygger opioidmisbruk gjennom å erstatte andre smertestillende medisiner, og at cannabis demper abstinenssymptomer fra opioider og reduserer sannsynligheten for tilbakefall (Wiese and Wilson-Poe 2018). Det hevdes også at den ikke-rusgivende cannabinoiden CBD kan være nyttig i behandling av opioidproblemer fordi CBD skal redusere angst og rustrang (Hurd et al. 2019).

Per i dag finnes det ikke bevisfor at cannabis er effektivt i behandling av opioidmisbruk. Tvert imot er det en risiko for at pasienter som erstatter godt utprøvde substitusjonsmedikamenter med cannabis, vil oppleve økt overdosedødelighet (Humphreys and Saitz 2019).



INGEN BEVIS: Per i dag finnes det ikke bevis for at cannabis er effektivt i behandling av opioidmisbruk.

Foto: Shutterstock

Som vi allerede har sett, er det uklart om cannabisbruk fører til redusert bruk av opioider. Enkelte studier finner økt opioidbruk bland dem som bruker cannabis (Olfson et al. 2018; Larkin, Madras, and Rumpel Senior n.d.; Hefner, Sofuoglu, and Rosenheck 2015), mens andre finner lavere bruk (Lake et al. 2019). Felles for mange av undersøkelsene er at de ikke kan si med sikkerhet om cannabisbruken påvirker opioidbruken, eller om det er bakenforliggende faktorer som styrer begge deler.

Cannabis er forbundet med en rekke negative bivirkninger, som psykiske problemer, kognitiv svekkelse og bruk av andre rusmidler. I tillegg er det påvist interaksjoner med blant annet buprenorfin, som brukes i substitusjonsbehandling (Vierke et al. 2020).

Selv om risikoen ved cannabisbruk er godt kjent, og selv om det ikke er dokumentert at cannabis er effektivt i opioidbehandling, er det likevel flere amerikanske delstater som anbefaler cannabis i behandlingen av opioidavhengighet. Det er høyst uvanlig at en medisin blir godkjent for behandling

av en alvorlig tilstand på grunnlag av anekdotiske bevis og funn i ukontrollerte studier, slik tilfellet er for cannabis (Shover et al. 2020).

Cannabinoider har også blitt foreslått i behandlingen av cannabis-avhengighet. Flere studier har sett på effekten av nabiximols (en blanding av cannabinoidene THC og CBD), men bare én av dem fant større effekt av cannabinoider enn av placebo (Lintzeris et al. 2019a; Trigo et al. 2018; Lintzeris et al. 2019b).

En systematisk gjennomgang fant svake bevis for at cannabinoider ikke reduserer cannabisbruk, ikke øker avholdenhet og heller ikke holder pasienter lenger i behandling (Kondo et al. 2020).

En fersk studie av god kvalitet så på CBD i behandling av cannabis-avhengighet og fant at CBD er mer effektivt enn placebo i å redusere cannabisbruk (Freeman et al. 2020). Det er imidlertid uklart om de påviste effektene har noen praktisk betydning i en behandlingssituasjon (Hjorthøj, Posselt, and Baandrup 2020).

Hva sier forskningen?

Det foreligger tusenvis av studier som ser på effekten av medisinsk cannabis for en lang rekke ulike tilstander. Studiene er av ulik karakter og kvalitet, og funnene spriker. Ulike forskergrupper har gått gjennom litteraturen, plukket ut de beste studiene og systematisert funnene. Det er gjort en rekke slike kunnskapsoppsummeringer om medisinsk bruk av cannabis de siste årene. Noen tar for seg nesten alle lidelser der cannabis brukes, andre ser mer spesifikt på bestemte tilstander eller lidelser, slik som smerter, MS eller Hiv/Aids.

I 2015 fant Whiting og kollegaer «middels gode bevis» for at cannabis kan brukes i behandling av kroniske smerter og kramper. Det var «bevis av lav kvalitet» for effekt på kvalme og oppkast ved cellegift, vektøkning ved Hiv, søvnforstyrrelser og Tourettes syndrom. På den annen side fant de også økt risiko for negative bivirkninger (Whiting et al. n.d.).

National Academy of Sciences gikk gjennom forskningen i 2017 og fant «avgjørende eller betydelig bevis» for effekt mot kvalme og oppkast ved cellegift, mot kroniske smerter, og mot kramper ved multippel sklerose. Effekten av cannabinoider ble vurdert som «moderat». De finner også enkelte studier som kan tyde på at cannabis kan hjelpe mot søvnvansker på kort sikt, vekttap ved Hiv/Aids Tourettes syndrom, angst og posttraumatisk stressyndrom. For andre lidelser og tilstander de studerte, var det utilstrekkelig kunnskap til å vurdere effekten (National Academies of Sciences 2017).

Samme år kom en kunnskapsoppsummering om bruk av cannabis ved psykiske, motoriske og nevrodegenerative lidelser (for eksempel parkinsons, alzheimer, ALS). Denne konkluderte med at studiene av cannabis mot alzheimer, anoreksi, angst, posttraumatisk stressyndrom, Tourettes m.m. hadde betydelige metodiske svakheter og at man derfor ikke kunne trekke klare konklusjoner (Lim, See, and Lee 2017).

En kunnskapsoppsummering som så på medisinsk bruk av cannabis

«Det er høyst uvanlig at en medisin blir godkjent for behandling av en alvorlig tilstand på grunnlag av anekdotiske bevis og funn i ukontrollerte studier, slik tilfellet er for cannabis.»

i behandling av barn og ungdom fant effekt på kvalme og oppkast ved cellegift, så vel som økende dokumentasjon på effekt i behandling av epilepsi. Evidensen for effekt på smerter, posttraumatisk stress og Tourettes syndrom var imidlertid utilstrekkelig (Wong and Wilens 2017).

En kunnskapsoppsummering fra 2018 konkluderte med at det er rimelig bevis for at cannabinoider hjelper mot kvalme og oppkast etter cellegift. Det er uklart om cannabinoider virker like bra som nyere kvalmestillende midler. Cannabinoider kan også redusere krampes, først og fremst ved multippel sklerose. Effekten i smertebehandling er uklar, men hvis det finnes en slik effekt, er den antakelig liten. Negative bivirkninger er svært vanlige, så det er uklart om nytten oppveier de uønskede effektene (G. M. Allan et al. 2018).

I 2019 gikk det engelske kunnskapssenteret Nice gjennom flere tusen studier av medisinsk cannabis og fant at bevisene for cannabisbaserte produkter for medisinsk bruk var svake, mye svakere enn den offentlige diskusjonen gir inntrykk av (Theconversation.com 2019).

I tillegg har det kommet en rekke kunnskapsoppsummeringer som ser



FINNER EFFEKT: THC-baserte legemidler er effektive i behandling av kvalme og oppkast ved cellegiftbehandling. Foto: Shutterstock

på temaer som smertebehandling, kreft, lindrende behandling, Hiv/Aids og psykiske lidelser.

Som det framgår av denne korte gjennomgangen, spriker funnene noe. Ett fellestrekk er likevel at for de fleste lidelser er bevisene for effekt mangelfulle eller fraværende. Studiene som er gjort, er ofte av lav kvalitet, med mange feilkilder. Per i dag har cannabinoider en svært begrenset rolle i medisinsk behandling. Det gjøres mye forskning på temaet, men fortsatt har mange av studiene metodiske svakheter. Ofte er det cannabisindustrien som finansierer eller organiserer forskningen. Dette er drøftet nærmere i kapittelet «Problematiske studier».

De fleste studiene finner at THC-baserte legemidler (nabilone, dronabinol) er effektive i behandling av kvalme og oppkast ved cellegiftbehandling.

Studiene finner gjennomgående at effekten av cannabinoider er på nivå med eldre kvalmereduserende legemidler. Det er ikke gjort studier som sammenlikner dem med mer moderne medisiner. Så langt ser det ut til at cannabinoider kan være et alternativ dersom pasienten ikke får tilfredsstillende lindring ved bruk av vanlige medisiner.

Det er også støtte for bruk av cannabinoider mot kramper ved multippel sklerose dersom andre legemidler ikke har ønsket effekt. Vanligvis vil disse pasientene få legemiddelet Sativex. Dette er den største pasientgruppen som behandles med cannabinoider i Norge i dag. Det er også kommet noe forskning som tyder på at cannabinoider (CBD/Epidiolex) kan redusere anfall hos barn med to sjeldne epilepsi-tilstander, Dravets syndrom og Lennox-Gastaut syndrom.

Flere av kunnskapsoppsummeringene finner at cannabinoider har effekt mot kroniske smerter. Dette er et potensielt viktig funn, både fordi ubehandlede smerter er et utbredt helseproblem, og fordi mange av de medisinene som i dag brukes for å behandle smerter, har alvorlige bivirkninger, for eksempel opioider. Nyere studier er imidlertid mer skeptiske til effekten av cannabinoider i smertebehandling. Dette er drøftet mer inngående i avsnittet under.

For mange av de andre tilstandene som er omtalt, er bevisene svake eller ikke-eksisterende. Det betyr ikke nødvendigvis at det ikke er en effekt, men forskningen så langt gir ikke klare svar. Mange av disse tilstandene er omtalt i kapitlene som følger.

Cannabis mot smerter

Mange av tilstandene cannabis sies å hjelpe mot, er ganske avgrensede og sjeldne diagnoser, slik som barneepilepsi, MS og Hiv/Aids. Dersom det skulle vise seg at cannabisbaserte legemidler har effekt, ville de være et verdifullt bidrag til behandlingen av disse tilstandene. De ville likevel bare gjelde et fåtall pasienter.

I så måte skiller smerter seg ut. Smerter er noe de alle fleste opplever fra tid til annen. I motsetning til mange andre diagnoser har man ikke objektive kriterier for å fastslå smerter. Mens hjerterefrekvens, kroppstemperatur, blodtrykk og åndedrett kan måles, er det pasientens egen vurdering og opplevelse som bestemmer smertenivået. Mange mennesker sliter med kroniske smerter og ubehag, og ofte er behandlingen utilstrekkelig. Det er derfor stor etterspørsel etter effektive behandlingsformer.

På 2000-tallet har det vært en kraftig økning i bruken av opioider mot kroniske smerter i mange land, spesielt i USA. Tradisjonelt har legene vært tilbakeholdne med slike legemidler på grunn av avhengighetsfaren. Opioider ble i hovedsak brukt i kreftbehandling og ved livets slutt.

Etter aggressiv markedsføring fra store legemiddelfirmaer ble opioider tatt i bruk også for andre smertetilstander, fra ledd og muskelsmerter og sportsskader til tannbehandling. Resultatet var en epidemi av avhengighet og overdosedødsfall. Siden 1999 er overdosedødeligheten i USA nesten firedoblet, og mer enn 750.000 mennesker har dødd av overdoser (CDC Injury Center 2021; Hedegaard, Miniño, and Warner 2018).

I lys av opioidepidemien leter mange etter et tryggere alternativ for å behandle smerter. Enkelte har pekt på cannabis som et mulig alternativ. Cannabis har riktignok en del skadevirkninger, men risikoen for overdose-

«Siden 1999 er overdose-dødeligheten i USA nesten firedoblet, og mer enn 750.000 mennesker har dødd av overdoser.»

«Cannabinoider har i beste fall en begrenset rolle å spille i smertebehandling.»

dødsfall er liten. Hvis cannabis er en effektiv erstatning for opioider, kunne det være et viktig bidrag til å dempe opioidkrisen i USA og andre deler av verden.

Dette avhenger imidlertid av at cannabinoider er effektive mot smerter. Det er flere typer evidens som gir belegg for en smertelindrende virkning. Når man spør cannabispasienter om hvorfor de bruker medisinsk cannabis, oppgir et stort flertall at de bruker det for å behandle smerter. En rekke dyreforsøk finner smertedempende effekt (Soliman et al., 2021). Det er også noe forskning som tyder på at cannabis kan redusere smerter i mennesker. Den store kunnskapsoppsummeringen fra National Academy of Sciences (NAS) fra 2017 hevdet at det var «avgjørende eller betydelig bevis på at cannabis er effektivt mot nevrologiske smerter», det vil si smerter som følger av skader i nervesystemet (National Academies of Sciences 2017).

Selv om NAS konkluderte med at det var sterke beviser for effekt, bygget konklusjonen på et lite antall studier med til sammen mindre enn 2500 forsøkspersoner (ibid). Mange av studiene har dessuten metodiske svakheter: studiene er ofte små, de mangler kontrollgruppe, forsøkspersonene er ikke tilfeldig utvalgt, de er ikke blindet (forsøkspersonene og forskerne vet at de får cannabinoider), eller forfatterne har interessekonflikter som sår tvil om resultatene.

Siden NAS-rapporten kom i 2017 er det publisert en rekke studier og kunnskapsoppsummeringer som tyder på at cannabinoider i beste fall har en begrenset rolle å spille i smertebehandling.

De fleste studiene er enige om at i den grad cannabinoider har en effekt, er den begrenset til nevrologiske smerter (G. Allan et al., n.d.; Nugent et al. 2017; Häuser et al. 2018a). Effektene ser ut til å være små, og det er liten forskjell på cannabinoider og placebo (G. M. Allan et al. 2018). European Pain Federation konkluderer med at cannabisbaserte medisiner bare skal vurderes som tilleggsmedisin hvis første- og andrelinjebehandlinger ikke har vært vellykket (Häuser et al. 2018b).

De små og usikre effektene som er påvist, må veies mot uønskede bivirkninger (Banerjee and McCormack 2019). Kjente bivirkninger av medisinsk cannabis inkluderer svimmelhet, tørr munn, kvalme, oppkast, utmattelse, døsighet, oppstemthet, forvirring, ubalanse og hallusinasjoner (Whiting et al. n.d.). Bivirkningene er ikke livstruende, men langvarig bruk kan resultere i avhengighet og psykiske lidelser (Amato et al. 2017).

Bivirkninger av cannabis er dessuten relativt vanlige. En studie som evaluerte ulike alternativer til opioider i smertebehandling, fant at cannabis var det stoffet som ga mest uønskede bivirkninger. Studien fant ingen klar effekt av cannabis mot nevrologiske smerter (McDonagh, Marian S. Selph et al. 2020). Selv om det skulle vise seg at det er en liten smertedempende effekt, slik enkelte studier finner, er det uklart om denne lille effekten oppveier de negative bivirkningene (G. M. Allan et al. 2018; Amato et al. 2017; Nugent et al. 2017; McDonagh, Marian S. Selph et al. 2020; Murff 2017).

En kunnskapsoppsummering fra 2018 gikk gjennom 91 studier og fant at man måtte behandle 24 pasienter for at én pasient skulle ha nytte av behandlingen. Omvendt fant man at man måtte behandle seks pasienter for at én skulle oppleve negative bivirkninger. Metaanalysen viste at cannabisbehandling ga en smertereduksjon som var tre millimeter større enn placebo på en 100 millimeter visuell smerteskala. Forskerne konkluderte med at det er lite trolig at cannabis er særlig effektivt mot kroniske smerter (Stockings et al. 2018).



LITEN EFFEKT: Utfra det vi vet i dag, ser det ikke ut til at cannabis har en vesentlig rolle å spille i smertebehandling. Den smertelindrende effekten synes å være liten, og uønskede bivirkninger er utbredt. Foto:Shutterstock

Flere av studiene viser at pasientgruppen som får cannabinoider, har høyere sannsynlighet for å avslutte behandlingen underveis enn gruppen som får placebo (McDonagh, Marian S. Selph et al. 2020). Dette kan skyldes at de ikke opplever noen effekt, eller at de opplever uønskede bivirkninger. Frafall fra studiene er en mulig feilkilde når man evaluerer effekt. De som opplever at de har effekt av behandlingen, har større sannsynlighet for å fortsette, mens de som har dårlige resultater, faller fra. De som blir igjen i studien vil derfor ikke være representative for alle deltakerne som var med fra starten av.

En forskergruppe i regi av The International Association for the Study of Pain (IASP) brukte to og et halvt år på å gå gjennom forskningslitteraturen. I mars 2021 la de fram sine konklusjoner. IASP anbefaler ikke bruk av cannabinoider i smertebehandling fordi det ikke finnes god forskning som kan slå fast om cannabis er effektivt, og fordi det er god dokumentasjon på skadevirkninger (Rice, Andrew; Arendt-Nielsen, Lars; Belton 2021). De lovende funnene fra prekliniske studier og dyreforsøk gjennom 50 år har hittil ikke resultert i effektiv smertebehandling av mennesker (Bell, Rae F.; Kalso 2020).

Forskere har også sett på effekten av cannabisbaserte medisiner i smertebehandling for mer avgrensede diagnoser, som fibromyalgi, revmatisme og fordøyelsessykdommer (for eksempel Crohns sykdom). En kunnskapsoppsummering fant ingen overbevisende dokumentasjon på at farmasøytisk framstilte cannabinoider er effektivt mot fibromyalgi. Mange pasienter opplevde dessuten negative effekter (Walitt et al. 2016; Banerjee and McCormack 2019). Det er heller ikke bevis for at cannabinoider virker bedre enn placebo/kontrollmedisin mot revmatisme eller revmatiske smerter. Derimot fant man også i denne gruppen høy risiko for uønskede bivirkninger (M.-A. Fitzcharles et al. 2016; Mary-Ann Fitzcharles, Shir, and Häuser 2019; Banerjee and McCormack 2019).

«Det er lite trolig at cannabis er særlig effektivt mot kroniske smerter.»

«Det er lite som tyder på at cannabis er effektivt mot akutte smerter.»

Forskningen gir ikke klare svar på om cannabisbaserte medisiner er effektive mot muskel- og skjelettskader, Crohns sykdom og MS (Banerjee and McCormack 2019). En kunnskapsoppsummering av studer på ortopediske pasienter konkluderer med at cannabis ikke er effektivt når det sammenliknes med andre smertemedisiner (Madden et al. 2019). Forskerne utelukker ikke at cannabinoider kan gi symptomlindring for noen pasienter, men det er risiko for både kortvarige og langsiktige skadevirkninger (Mary-Ann Fitzcharles et al. 2019).

Det er lite som tyder på at cannabis er effektivt mot akutte smerter. En systematisk kunnskapsoppsummering fant at cannabis ikke var bedre enn placebo. De fant derimot at cannabis ga mer negative bivirkninger enn placebo eller andre legemidler. Pasientene opplevde heller ikke bedre smertebehandling hvis de kombinerte cannabinoider med opioider. Forskerne konkluderte med at bevisene så langt ikke tilsier at cannabinoider har noen nytte i behandling av akutte smerter (Stevens and Higgins 2017).

Det er mulig at enkelte pasienter har nytte av cannabisbehandling selv om gjennomsnittspasienten ikke opplever bedring. Kunnskapsoppsummeringer har funnet at et lite mindretall responderer på behandlingen (Stockings et al. 2018). Per i dag vet vi ikke nok om hvilke pasienter som eventuelt kan ha nytte av smertebehandling med cannabis. Noen forskere mener likevel det kan være en liten åpning for cannabis, selv om dokumentasjonen på effekt er begrenset (Hill et al. 2017).

Det er påfallende at mange studier der pasientene vet at de får cannabis (ikke-blindede studier) finner at cannabinoider har en smertelindrende effekt, mens kontrollerte, blindede studier ikke finner noen effekt. En mulig årsak er at pasientene som vet at de får cannabis, responderer positivt på rusen, og dermed rapporterer økt velvære, selv om cannabinoidene ikke lindrer smertene. Funn fra små prekliniske studier gir gjennomgående mer positive resultater enn kontrollerte studier (Lötsch, Weyer-Menkhoff, and Tegeder 2018). Manglende blinding er for øvrig et problem i cannabisforskningen. Det er vanskelig å kamuflere rusvirkningen. Dermed skjønner både pasienten og behandleren fort om det er cannabis eller placebo. Dette er en mulig feilkilde når man evaluerer effekten av behandlingen (Casarett 2017).

LITEN EFFEKT:
Det er lite som tyder på at cannabis er effektivt mot akutte smerter, revmatiske smerter eller muskel- og skjelettskader,



En annen mulighet er at mange cannabispasienter bruker stoffet så hyppig og regelmessig at de utvikler fysisk avhengighet. Dersom de ikke bruker cannabis, vil de oppleve abstinenssymptomer, som lindres med å innta stoffet på nytt. Det kan derfor oppleves som om cannabis reduserer ubehag, selv om det i realiteten bare reduserer abstinenssymptomer uten å behandle den underliggende lidelsen (Perron et al. 2019).

Mange pasienter som får opioider mot kroniske smerter, bruker cannabis i tillegg. En hypotese er at kombinasjonsbruk gir bedre smertemestring og derfor mindre opioidbruk. En studie som fulgte smertepasienter over fire år, fant imidlertid ikke noe bevis på at tilleggsbruk av cannabis gir bedre behandlingsresultat. Cannabisbrukerne hadde mer smerter og dårligere smertemestring. Det var ikke støtte for at cannabisbruk førte til redusert opioidbruk (Campbell et al. 2018).

Det er også en rekke studier som finner at pasienter som bruker cannabis kommer dårligere ut enn andre smertepasienter. Cannabis er blant annet assosiert med dårligere søvnkvalitet, høyere smerteintensitet, følelsesmessige, fysiske og sosial problemer, mer smerter etter operasjoner, lavere smerteterskel, større forstyrrelser i dagliglivet på grunn av smerter, kognitive problemer, og høyere opioidbruk etter operasjoner (Degenhardt et al. 2015; Salottolo et al. 2018; Jamal et al. 2019; Sturgeon JA et al. 2020; Yanes et al. 2020; Wildes et al. 2020).

En mulig forklaring på de negative resultatene blant cannabisbrukere er at cannabis har negative effekter. En alternativ forklaring kan være at cannabisbrukerne var sykere eller hadde mer vondt i utgangspunktet – det vil si at de selvmedisinerte seg med cannabis. De negative resultatene kan skyldes at de startet med et dårligere utgangspunkt. En studie fra 2020 som fulgte en gruppe kroniske smertepasienter over tid, fant imidlertid ikke mer positiv utvikling blant cannabisbrukene enn andre (Sturgeon JA et al. 2020). Det er behov for mer forskning for å fastslå om de negative resultatene blant cannabisbrukerne skyldes effekten av cannabis eller om det har andre, bakenforliggende forklaringer.

Epilepsi

Flere av de mest kjente og omtalte cannabispasientene er barn med alvorlig epilepsi. Felles for dem er at de har hatt gode resultater med å behandle sykdomstilstanden med CBD-holdig cannabisolje.

Disse og andre vitnesbyrd har skapt voldsom interesse for medisinsk bruk av cannabis, og særlig cannabidiol (CBD). Selv om slike vitnesbyrd er kraftfulle og følelsesmessig engasjerende, er ikke dette nok til å godkjenne nye medisiner. Før vi kan bruke CBD-olje på syke barn, må vi vite om oljen faktisk virker, hvilke sykdomstilstander som kan behandles, hvor store doser de må ta og om det er bivirkninger eller interaksjoner med andre medisiner som er viktige å vite om.

I den store kunnskapsoppsummeringen fra National Academies of Sciences fra 2017 konkluderte forskerne med at det ikke er tilstrekkelig forskningsmessige bevis til å si om cannabinoider er effektive i behandling av epilepsi (National Academies of Sciences 2017).

Siden den gang har det kommet flere kontrollerte studier som særlig fokuserer på to sjeldne typer alvorlig barneepilepsi: Lennox-Gastaut syndrom og Dravets syndrom.

«En mulig forklaring på de negative resultatene blant cannabisbrukere er at cannabis har negative effekter.»

«En mengde vitnesbyrd fra pasienter tyder på at cannabinoider kan ha gunstig effekt på MS-relaterte smerter.»

Legemiddelfirmaet GW Pharmaceuticals har utviklet et CBD-basert legemiddel som heter Epidiolex. Kliniske studier tyder på at Epidiolex kan være effektivt som supplement til eksisterende behandling (Neubauer, Perković Benedik, and Osredkar 2018; Szaflarski et al. 2018).

To studier av barn med Dravets syndrom fant at tilleggsbehandling med Epidiolex ga større reduksjon i anfall enn placebo, men de ga også flere uønskede bivirkninger (Devinsky et al. 2017; Miller et al. 2020). Også blant barn med Lennox-Gastaut syndrom fant man reduksjon i antall anfall når pasientene fikk Epidiolex i tillegg til standard behandling (Ebbert, Scharf, and Hurt 2018).

CBD ser ut til å virke for noen pasienter, men det er ikke noe universal-middel. En studie som fulgte pasientene over fire år, fant at ett av fire barn (26, 9 prosent) med behandlingsresistent epilepsi (det vil si epilepsi som ikke lar seg behandle tilfredsstillende) opplevde bedring. I overkant av 80 prosent opplevde negative bivirkninger, 23 prosent rapporterte om alvorlige bivirkninger (Sands et al. 2018). En studie som så på CBD-behandling av barn og unge, fant at mange opplevde bedring, men nesten én av fire pasienter (24 prosent) avsluttet behandlingen underveis, hovedsakelig på grunn av manglende effekt (Szaflarski et al. 2018).

De vanligste bivirkningene er søvnighet, nedsatt appetitt og diaré. I noen tilfeller var disse sterke nok til at pasientene trakk seg fra studiene. Et mindretall av pasientene som fikk CBD, viste tegn på leverskader. (Devinsky et al. 2018; Ebbert, Scharf, and Hurt 2018; Szaflarski et al. 2018). Leverskader er også påvist i forsøk på mus (Ewing et al. 2019). En studie fant ingen kognitive skadevirkninger av langtidsbehandling med CBD på voksne (Martin et al. 2019). Studien så ikke på kognitive effekter på barn.

Multippel sklerose

Multippel sklerose (MS) er en betennelsessykdom i sentralnervesystemet som blant annet kan føre til smertefulle muskelspasmer (Store medisinske leksikon 2018). Enkelte MS-pasienter bruker cannabis eller cannabisbaserte medisiner for å lindre disse symptomene.

En mengde vitnesbyrd fra pasienter tyder på at cannabinoider kan ha gunstig effekt på MS-relaterte smerter. Den forskningsmessige dokumentasjonen er imidlertid svak.

Flere kunnskapsoppsummeringer konkluderer med at det kan være en effekt, men studiene de bygger på, har ofte metodiske svakheter og forskjellige tilnærminger som gjør det vanskelig å sammenfatte resultatene (Rudroff 2019). Studiene finner for eksempel effekt på noen symptomer, men ikke på andre (Amato et al. 2017). En britisk studie fra 2015 fant at cannabinoider ikke bidrar til å bremse utviklingen i sykdommen. Forskerne fant heller ingen bedring i symptom bildet ved bruk av cannabinoider (Ball et al. 2015).

National Academies of Sciences-rapporten fra 2017 konkluderte med at pasientene selv rapporterer om mindre symptomer når de blir behandlet med nabiximols/sativex (en blanding av THC og CBD) eller får THC gjennom munnen. Effekten er relativt moderat. Når forskerne spør legene som behandler pasientene om deres kliniske vurdering av symptomene, finner de derimot ingen effekt av cannabinoider (National Academies of Sciences 2017).

En rekke andre studier finner moderat effekt på spastisitet, selv om de også påpeker at bivirkninger er relativt vanlige (Rice and Cameron 2017; G. M. Allan et al. 2018; Nielsen et al. 2018). Andre finner utilstrekkelig bevis på at cannabis er effektivt og trygt mot MS og etterlyser flere studier av god kvalitet (Amato et al. 2017).

Da britiske helsemyndigheter reviderte retningslinjene for bruk av cannabinoider i 2019, vurderte de imidlertid at det var tilstrekkelig bevis for at en blanding av THC og CBD (Sativex) har effekt på spastisitet, og at dette kan tilbys som tilleggsbehandling dersom annen behandling ikke har hatt tilstrekkelig effekt (NICE 2019). En del MS-pasienter i Norge får også Sativex for å redusere spasmer.

Hiv/Aids

Da forslaget om medisinsk cannabis ble lagt fram til folkeavstemning i California i 1996, ble Hiv/Aids-pasienter fremhevet som en av de viktigste målgruppene. Cannabis kan ikke behandle Hiv/Aids, men cannabis kan stimulere appetitten og ble derfor brukt for å motvirke Aids-relatert anoreksi og avmagring.

Systematiske studier sår imidlertid tvil om effekten av cannabinoider i behandlingen av anoreksi og avmagring. En Cochrane-gjennomgang fra 2013 konkluderte med at det ikke er bevis for at cannabinoider er trygge eller effektive mot Aids-relatert avmagring. Studiene som finnes, er av kort varighet, utvalgene er små, og effektmålene er kortsiktige. Det finnes ikke dokumentasjon på vedvarende effekt på Aids-relatert sykelighet og dødelighet på pasienter i behandling (Lutge, Gray, and Siegfried 2013).

En ny kunnskapsoppsummering fant «ingen overbevisende bevis av høy kvalitet som tyder på at cannabinoider er av verdi mot anoreksi eller avmagring i pasienter med kreft eller Hiv» (Mücke, Weier, et al. 2018). En studie fra 2019 fant heller ikke at medisinsk cannabis var forbundet med mindre smerter eller mindre bruk av opioider blant pasienter som lever med Hiv (Merlin et al. 2019).

Nyere medisiner gjør at Hiv-positive sjeldnere utvikler Aids. Det er derfor mindre behov for medisiner mot Aids-relatert anoreksi eller avmagring i dag.

Kreft

Kreftpasienter var en annen gruppe som ble fremhevet under folkeavstemningene om medisinsk cannabis i USA. Cannabis ble først og fremst brukt til symptomlindring – for å redusere kvalme etter cellegiftbehandling og for å lindre smerter. Enkelte mener imidlertid at cannabis også kan behandle selve kreftsykdommen.

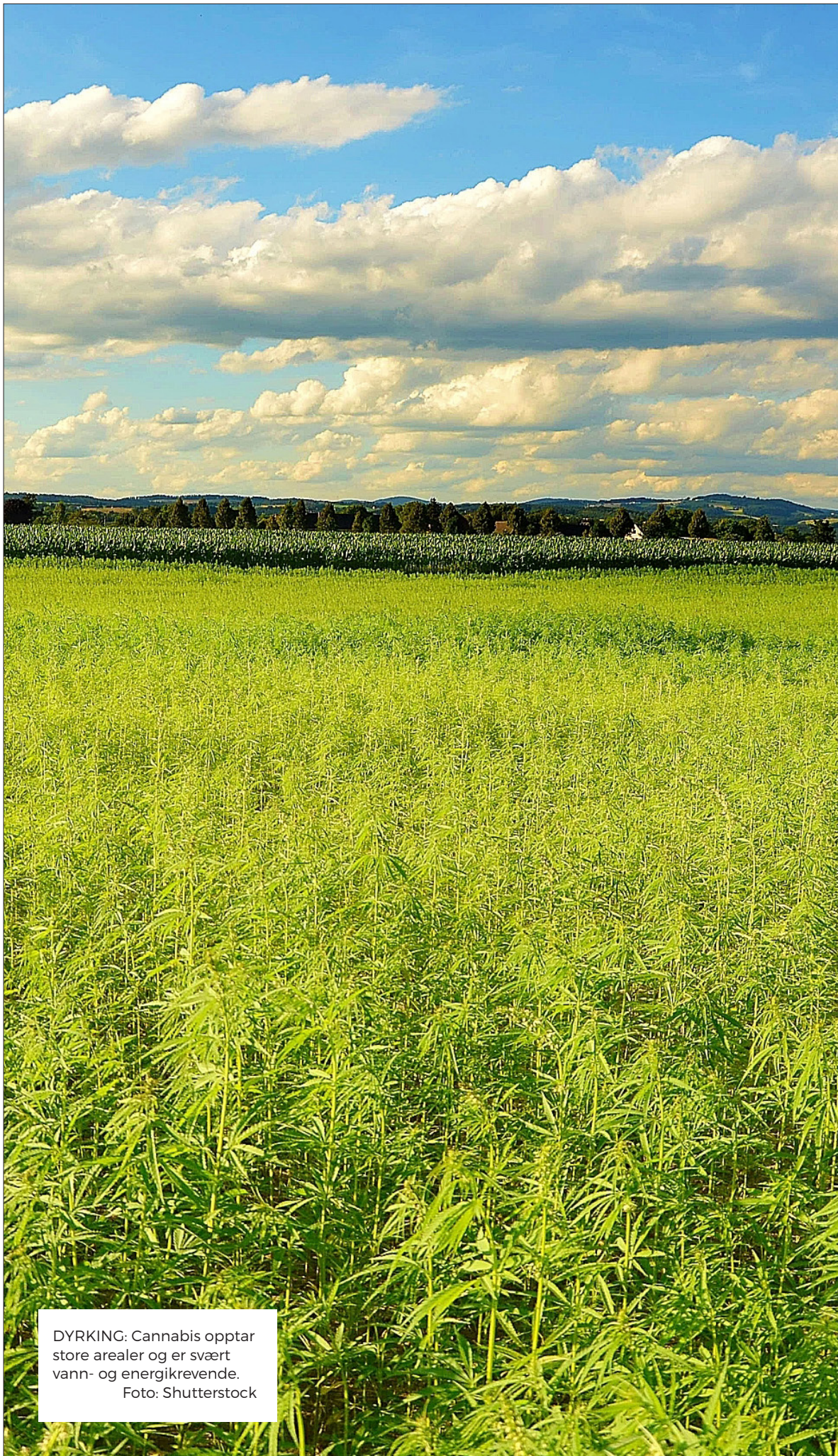
Cannabinoider mot kvalme

Det foreligger en god del dokumentasjon på at cannabinoider kan redusere kvalme etter cellegiftbehandling (Smith et al. 2015; G. M. Allan et al. 2018; National Academies of Sciences 2017).

Studiene som er gjort, sammenlikner i hovedsak cannabinoider med narremedisin eller eldre kvalmestillende midler. Funnene gjenspeiler ikke nyere behandlingsmetoder eller nyere kvalmestillende midler. Det er derfor uklart hvilken rolle cannabisbaserte medisiner kan spille i behandling i dag.

De fleste studiene som er gjort, er gjort på THC eller på cannabisbaserte

«Systematiske studier sår tvil om effekten av cannabinoider i behandlingen av anoreksi og avmagring.»



DYRKING: Cannabis opptar store arealer og er svært vann- og energikrevende.
Foto: Shutterstock

legemidler, slik som nabilone og dronabillon. Det finnes ingen randomiserte kontrollerte studier på plantebasert cannabis (røykt eller spist). Det finnes heller ikke studier som ser spesifikt på det ikke-rusgivende cannabinoidet CBD (Kruger, Kruger, and Collins 2020).

Studiene finner dessuten mange uønskede bivirkninger av cannabis og vurderer heller ikke risikoen for å utvikle misbruk eller avhengighet (Smith et al. 2015; Amato et al. 2017). Det er foreligger ikke god dokumentasjon på at cannabinoider er effektive mot vekttap og spiseforstyrrelse i kreft- og HIV-pasienter (Mücke, Weier, et al. 2018; National Academies of Sciences 2017).

Paradoksalt nok er det økende dokumentasjon på at cannabis også kan føre til magesmerter, kvalme og oppkast – såkalt cannabis hyperemesis syndrom (Chocron, Zuber, and Vaucher 2019). Symptomene lindres av varme dusjer eller bad og opphører når cannabisbruken stopper. I sjeldne tilfeller kan tilstanden være livstruende (Nourbakhsh et al. 2018).

Forskningen så langt tyder på at cannabinoider er mer effektive enn placebo i behandlingen av kvalme etter cellegift, selv om de er forbundet med flere bivirkninger. Det er behov for flere og bedre studier med større utvalg for å avklare hvilken rolle cannabinoider kan spille i fremtiden. Det er også viktig å sammenlikne cannabinoider med moderne kvalmestillende medisiner. Cannabisbaserte medisiner kan være et alternativ for pasienter som ikke responderer tilfredsstillende på annen behandling (Smith et al. 2015).

Smertebehandling av kreftpasienter

Cannabis har også blitt foreslått som smertemedisin for kreftpasienter. Forskningen ser så langt ikke ut til å finne bevis for at cannabinoider er effektive på dette området. En kunnskapsoppsummering fra 2019 fant ikke bevis på at nabiximols (blanding av THC og CBD) eller THC hadde effekt på smerter blant kreftpasienter (Häuser et al. 2019b).

En randomisert kontrollert studie fant at cannabinoider ikke hadde større effekt enn narremedisin på smerter. Forskerne fant imidlertid en positiv effekt på enkelte sekundærmål på livskvalitet (Lichtman et al. 2018). En studie blant pasienter som har overlevd tykktarmkreft, fant imidlertid ikke bedre resultater eller økt livskvalitet blant cannabisbrukere (Calcaterra et al. 2020).

Enkelte har foreslått at cannabinoider kan være en effektiv tilleggsbehandling for pasienter som ikke får tilstrekkelig smertelindring av opioider. En systematisk kunnskapsoppsummering fant ikke bevis på at cannabis reduserer smerter eller opioidbruk blant kreftpasienter som har utilstrekkelig smertelindring av opioider alene (Häuser et al. 2019b). En annen kunnskapsoppsummering fant at tilleggsbehandling med cannabinoider ikke reduserte smerter hos pasienter med langt framskreden kreft (Boland et al. 2020).

Også på dette området er det utilstrekkelig dokumentasjon på effekt. Det betyr ikke at en slik effekt ikke finnes, eller at ikke enkelte pasienter kan ha nytte av tilleggsbehandling med cannabinoider, men hittil er det begrenset forskningsmessig støtte for at cannabinoider har en vesentlig plass i smertebehandling for kreftpasienter.

Cannabis som behandling mot kreft

Per i dag er det ikke bevis for at cannabis kan behandle kreft. Det finnes enkelte studier som gir håp at cannabinoider kan ha en effekt, men også studier som viser at cannabis kan være forbundet med økt kreftrisiko og forverret sykdomsforløp.

«En systematisk kunnskapsoppsummering fant ikke bevis på at cannabis reduserer smerter eller opioidbruk blant kreftpasienter.»

Enkelte eksperimentelle studier finner at cannabinoider kan bremse veksten av kreftsvulster i laboratorier. Det er også enkelte dyreforsøk som finner en liknende effekt. Denne effekten ser ut til å variere med krefttype og dosen som gis (Dariš et al. 2019; Rocha et al. 2014).

Problemet er at slike foreløpige funn ikke uten videre kan overføres til behandling av mennesker. Så langt gir ikke forskningen klare svar på om cannabinoider kan brukes i kreftbehandling. Det er imidlertid enkelte funn fra den prekliniske forskningen som gir grunn til å studere dette nærmere (National Academies of Sciences 2017).

Cannabinoider kan påvirke kroppens immunsystem Dette kan igjen påvirke hvordan kroppen responderer på immunbehandling mot kreft. En studie fra 2019 fant at pasienter som brukte cannabis, responderte dårligere på immunbehandling, men forskerne fant ingen forskjell i overlevelse. Dette er et område som krever videre forskning (Taha et al. 2019).

Det er også noe forskning som knytter cannabis til økt forekomst av enkelte krefttyper, først og fremst noen typer testikkelkreft hos menn (Gurney et al. 2015; Callaghan et al. 2017; Lacson et al. 2012; Ghasemiesfe et al. 2019). Selv om enkelte laboratorieforsøk tyder på at cannabinoider kan dempe svulstvekst, er det også studier som finner økt svulstvekst ved tykktarmkreft (Martínez-Martínez et al. 2016).

Cannabisrøyk inneholder mange av de samme kreftfremkallende stoffene som tobakksrøyk (Oehha 2009). Det er derfor en mulig risiko for lungekreft knyttet til cannabisrøyking. Noen studier finner en slik sammenheng, andre gjør det ikke (Park and Myung 2018; Huang et al. 2015). Så langt er det ikke bevist at cannabis forårsaker lungekreft (Gracie and Hancox 2020). Vi vet imidlertid ikke nok om dette fordi mange av studiene har metodiske svakheter, og fordi det er vanskelig å kontrollere for andre faktorer som påvirker kreftrisikoen. En av utfordringene er at mange cannabisbrukere også røyker tobakk, som er en kjent risiko for lungekreft. Det kan derfor være vanskelig å skille effekten av cannabis fra effekten av tobakk.

Andre lidelser

Det hevdes at cannabis har effekt på en lang rekke lidelser, fra beinbrudd til Covid-19. I mange tilfeller finnes det en teoretisk kobling mellom kroppens cannabisreseptorer og ulike lidelser. Slike teoretiske koblinger støttes av vitnesbyrd fra brukere som opplever en positiv effekt. Dette er imidlertid ikke tilstrekkelig for å konstatere en effekt.

Mye av diskursen rundt medisinsk cannabis kretser om vitnesbyrd. Slike vitnesbyrd kan være interessante som grunnlag for videre studier, men vi kan ikke bygge medisinsk praksis på dem. Det er flere grunner til det. Den første er den såkalte «placeboeffekten». Det er kjent fra mange studier at behandling med narremedisin kan føre til at pasienter opplever bedring. Slik kan det være med cannabis også. For å håndtere placeboeffekten skal de vitenskapelige forsøkene helst ha en kontrollgruppe som får narremedisin og en eksperimentgruppe som får den virkelige medisinen. Hvis den virkelige medisinen er effektiv, vil effekten være større i eksperimentgruppen enn i kontrollgruppen.

Dersom pasientene vet at de får narremedisin, vil de i mindre grad svare at de opplever bedring. Derfor skal forsøkene ideelt sett være «blindet», det vil si at verken forskerne eller forsøkspersonene vet om de får narre-

«Så langt gir ikke forskningen klare svar på om cannabinoider kan brukes i kreftbehandling.»

medisin eller den ekte medisinen. Dette vil i mange tilfeller være vanskelig med cannabisbasert medisin fordi ruseffekten vil være merkbar, både for forsøkspersonen og forskeren. Dette kan påvirke forskningsresultatene.

En annen utfordring er frafallsproblematikk. De som ikke opplever at medisinen har effekt, vil slutte å ta den. Dermed kan man sitte igjen med en liten gruppe som opplever at den har effekt. Hvis man undersøker denne gruppen, vil resultatene overvurdere effekten.

En tredje problemstilling er at cannabis er avhengighetsskapende. Noe av den lindrende effekten folk opplever av cannabis, kan rett og slett være at bruken lindrer plagsomme abstinenssymptomer.

Den vitenskapelige dokumentasjonen på effekten av cannabis er i de aller fleste tilfeller mangelfull. Det betyr ikke at cannabis ikke har effekt. Det kan tenkes at nye studier og mer sofistikerte metoder vil avdekke en nytte. Men det kan også tenkes at videre forskning vil finne at det ikke er effektivt. Samtidig vet vi at cannabis har en rekke negative virkninger. Bruk av medisiner vil alltid være en avveining mellom nytte og risiko. Når nytten er uvis og det er kjente skadevirkninger, kan man ikke anbefale bruk.

Mange av de lovende funnene fra små studier har forsvunnet når man gjør større studier av høyere metodisk kvalitet. Selv om tilstandene som nevnes er forskjellige, er konklusjonen svært ofte den samme: «Effekten er uklar. Per i dag er det ikke mulig å si om cannabinoider er effektive eller ikke. Det er behov for flere studier av høyere kvalitet som også kartlegger langtidsvirkningene av cannabis».

Irritabel tarm og magesår

Kroppens eget endocannabinoidsystem beskytter fordøyelsessystemet mot infeksjoner og andre plager (Massa, F. and Monory n.d.). Det er derfor nærliggende å tenke at man kan tilføre cannabinoider utenfra for å oppnå samme effekt (Malfait et al. 2000). Vi har imidlertid fortsatt begrenset kunnskap om effekt og skadevirkninger av cannabinoider for pasienter med sykdommer i mage- og tarmsystemet (Hasenoehrl, Storr, and Schicho 2017; National Academies of Sciences, Engineering 2017). Det er også behov for mer kunnskap om dosering og behandlingens lengde, gitt mulige komplikasjoner og langtidskader av cannabis (Quezada and Cross 2019).

En fersk metastudie fant ingen effekt av cannabinoider på tilfriskning eller biomarkører blant personer med irritabel tarm, men pasientene rapporterte symptomlindring og økt livskvalitet (Doeve et al. 2020). Flere studier finner derimot forhøyet forekomst av irritabel tarm blant pasienter som bruker cannabis (Patel et al. 2020; Adejumo et al. 2019). Videre studier må avklare hva denne sammenhengen består i.

Effekten av cannabinoider på magesår er usikker. Det er behov for videre studier av høyere kvalitet for å vurdere effekten. Det er dessuten behov for lengre oppfølging for å vurdere langtidseffektene av regelmessig cannabisbruk (Kafil et al. 2018b). Det er også uklart om cannabinoider er effektive for å behandle Crohns sykdom (Kafil et al. 2018a).

Selv om forskningslitteraturen finner en mulig sammenheng mellom cannabis og fordøyelsessystemet er det uklart om det er noen nytteverdi av cannabinoider i behandlingen (Goyal et al. 2017).

«Vi har begrenset kunnskap om effekt og skadevirkninger av cannabinoider for pasienter med sykdommer i mage- og tarmsystemet.»

«Det er sterk statistisk sammenheng mellom cannabis og en rekke psykiske lidelser.»

Glaukom

Glaukom, også kalt grønn stær, er en øyelidelse som ofte skyldes forhøyet trykk i øyet (NHI.no b). Glaukom er en av de ledende årsakene til blindhet i verden.

Studier tidlig på 1970-tallet fant at cannabis og THC kan redusere øyetrykket, og dermed forebygge glaukom. Dette vakte interesse fordi medisinerne som den gang fantes, hadde en rekke uønskede bivirkninger.

Cannabis har imidlertid også en rekke begrensninger. Effekten er kortvarig, slik at pasientene må røyke eller spise cannabis hver tredje til fjerde time, det vil si seks til åtte ganger i døgnet. I dag finnes effektive øyedråper som man kun trenger å ta én til to ganger om dagen.

I tillegg reduserer cannabis blodtrykket og kan føre til hjertebank. Dette er særlig problematisk for eldre pasienter som har risiko for hjerte-karsykdommer. Lavere blodtrykk kan dessuten redusere blodtilstrømningen til synsnerven og føre til skader på nerven. Mange opplever også psykologiske effekter, angst og ubehag etter å ha brukt cannabis (National Academies of Sciences 2000).

De ledende medisinske fagmiljøene anbefaler derfor ikke cannabis til behandling av glaukom (American Academy of Ophthalmology).

Psykiske lidelser

Det er sterk statistisk sammenheng mellom cannabis og en rekke psykiske lidelser. Isolert sett betyr ikke dette at cannabis fører til psykisk sykdom. Det kan tvert imot tenkes at personer med psykisk sykdom bruker cannabis for å lindre symptomene de opplever.

Cannabis har blitt lansert som behandling for mange ulike psykiske lidelser. Det er imidlertid grunn til å være tilbakeholden. Det er en rekke studier som tyder på at cannabis kan forårsake psykiske lidelser, forverre sykdomsforløpet eller vanskeliggjøre behandling.

Det ser dessuten ut til at ulike cannabinoider kan ha ulik virkning på samme lidelse. Mens THC er knyttet til risiko for psykose, er det for eksempel enkelte studier som finner at CBD kan ha gunstig effekt på pasienter med schizofreni (McGuire et al. 2018). Det er imidlertid for tidlig å trekke klare konklusjoner om disse effektene.

Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon på at cannabinoider er effektive i behandlingen av psykiske lidelser. Det er enkelte studier som finner positive effekter på bestemte tilstander, men mange av studiene har metodiske svakheter som gjør at konklusjonene er usikre. Det er derfor behov for flere gode studier med lengre oppfølgingstid (Black et al. 2019). Det er mulig at cannabis lindrer symptomer på kort sikt, men forverrer dem dersom bruken varer over tid (Cuttler, Spradlin, and McLaughlin 2018).

Angst og depresjon

Også her har cannabis blitt lansert som en behandling, selv om evidensen er svak. En kunnskapsoppsummering fra 2017 fant at forsøkspersoner som fikk en dose CBD var mindre nervøse for å snakke offentlig enn de som fikk narremedisin. Liknende effekter er påvist for andre cannabinoider, men studiene har metodiske svakheter som kan påvirke funnene (ibid.)

Samtidig finner den samme kunnskapsoppsummeringen statistisk



ANGST: En kunnskapsoppsummering fra 2017 fant statistisk sammenheng mellom hyppig cannabisbruk og sosial angst og andre angstsymptomer. Foto: Shutterstock

sammenheng mellom hyppig cannabisbruk og sosial angst og andre angstsymptomer (ibid.)

Ifølge kunnskapsoppsummeringen fra National Academies of Sciences er det noe bevis for at cannabinoider ikke er effektive for å redusere depresjon hos personer med kroniske smerter eller multippel sklerose (ibid.)

Derimot er det en rekke studier som finner en sammenheng mellom cannabis og økt risiko for depresjon. National Academies of Sciences konkluderer med at det er en forbindelse mellom cannabisbruk og en liten økning i risiko for depresjonslidelser, og at forbindelsen blir sterkere når bruken øker. Dette er forenlig med en årsakssammenheng.

En slik sammenheng er også påvist blant ungdom. En metaanalyse fant sammenheng mellom cannabisbruk og økt risiko for depresjon og selvmord i 20-årene (Gobbi et al. 2019; Borges, Bagge, and Orozco 2016). Sammenhengen mellom depresjon, selvmordsrisiko og cannabisbruk kan ikke forklares fullt ut med bakenforliggende faktorer (Agrawal et al. 2017).

Kombinasjonen av stemningslidelser og problematisk cannabisbruk er forbundet med høyere risiko for selvskading, høyere dødelighet og høyere sannsynlighet for å dø av overdose eller selvmord (Fontanella et al. 2021; W. Pedersen 2008).

Forskningen har også funnet dårligere behandlingsresultat for depresjon dersom pasientene bruker cannabis (Bahorik et al. 2018).

Bevisene for at cannabis er effektivt i behandlingen av angst og depresjon er svake. Samtidig finnes det en del forskning som tyder på at cannabisbruk kan være skadelig for denne pasientgruppen. En kunnskapsoppsummering fra 2019 konkluderer med at det er utilstrekkelig kunnskap om effekten av cannabinoider til å gi klare retningslinjer for bruk, og at det er behov for videre studier (Black et al. 2019).

«Sammenhengen mellom depresjon, selvmordsrisiko og cannabisbruk kan ikke forklares fullt ut med bakenforliggende faktorer.»

PTSD

På 2000-tallet vendte et stort antall amerikanske soldater hjem fra krigføring i Midtøsten. Mange av dem led av posttraumatisk stressyndrom (PTSD) etter opplevelsene de hadde vært utsatt for. Medisinsk cannabis ble snart lansert som et behandlingsalternativ for denne gruppen. 23 amerikanske delstater har oppført PTSD på lista over lidelser som kvalifiserer for cannabisbehandling.

Evidensen for effekt er imidlertid utilstrekkelig og bygger i stor grad på anekdotiske bevis, pasienthistorier og observasjonsstudier (Shishko et al. 2018; Yarnell 2015). Det vil kreve bedre og større studier for å avklare om cannabisbaserte medisiner er trygge og effektive for denne gruppen (Orsolini et al. 2019).

Cannabis er knyttet til en rekke psykiske skadevirkninger som ofte opptrer sammen med PTSD, slik som depresjon, angst, psykoser og rusmisbruk. Cannabis er også knyttet til dårligere behandlingsresultater og uhensiktsmessige mestringsstrategier som kan forverre PTSD-symptomene. En litteraturgjennomgang fra 2017 konkluderte med at den kjente risikoen ved cannabisbruk veier tyngre enn de usikre nytteeffektene for PTSD (Steenkamp et al. 2017).

En Cochrane-gjennomgang fra 2017 fant at studiene som fant positiv effekt av cannabis på PTSD var av lav kvalitet og hadde metodiske problemer. Det er behov for større studier som ser på effekter og skadevirkninger på både kort og lang sikt (Lim, See, and Lee 2017).

Det er ikke bare spørsmål om cannabis er effektivt mot PTSD. Det er også en risiko for at det er skadelig. En rekke studier finner sammenheng mellom cannabisbruk og negative helsekonsekvenser for militære veteraner med PTSD.

En observasjonsstudie fra 2015 fant at PTSD-pasienter som begynte å bruke cannabis, hadde forverrede PTSD-symptomer ved oppfølging. De



BLIR VERRE:
Cannabis er knyttet til dårligere behandlingsresultater og uhensiktsmessige mestringsstrategier som kan forverre symptomene på PTSD.

Foto: Shutterstock

som ikke brukte eller sluttet å bruke cannabis, opplevde derimot forbedring (Wilkinson, Stefanovics, and Rosenheck 2015). En longitudinell studie fra 2020 som fulgte deltakerne gjennom 12 måneder, bekreftet at cannabisbruk var forbundet med forverrede PTSD-symptomer, men også at PTSD økte risikoen for å utvikle cannabisproblemer (Metrik et al. 2020). Sammenhengen mellom PTSD og cannabisavhengighet ble også påvist i en studie fra 2019 (Bilevicius et al. 2019). Forskrivning av cannabis til personer med PTSD kan derfor medføre risiko for avhengighet og andre cannabisrelaterte problemer.

En systematisk gjennomgang av longitudinelle studier som så på sammenhengen mellom cannabisbruk og stemningslidelser, fant at cannabisbruk var forbundet med mer alvorlige symptomer og dårligere behandlingsresultater for depresjon, panikkangst, bipolare lidelser og PTSD (Mammen et al. 2018).

Flere studier har funnet sammenheng mellom cannabisbruk, selvmordstanker og selvmordsforsøk (National Academies of Sciences, Engineering 2017; Borges, Bagge, and Orozco 2016). En slik sammenheng er også påvist blant PTSD-pasienter som bruker cannabis (N. P. Allan et al. 2019).

En fersk kunnskapsoppsummering som gjennomgår 68 ulike studier av cannabisbruk blant militære veteraner, finner at cannabis overveiende er assosiert med negative helsekonsekvenser, først og fremst rusmisbruk, psykiatriske lidelser, selvskadning og selvmord (Turna and MacKillop 2021).

Disse studiene beviser ikke nødvendigvis at cannabis forårsaker disse problemene. Det vil kreve flere og bedre studier for å avklare eventuelle mekanismer og årsaksforhold som kan belyse de påviste sammenhengene. De påviste assosiasjonene mellom cannabis og ulike psykiske skadevirkninger viser imidlertid at det også er et skadepotensial ved medisinsk bruk av cannabis mot angst, depresjon og PTSD. Inntil vi vet mer om årsaks-sammenhengene kan vi derfor ikke anta at cannabinoider er trygge eller effektive mot slike tilstander.

Autisme

Cannabinoidet CBD har blitt lansert som en mulig behandling for autisme. Så langt er det ikke noen prekliniske eller kliniske data som viser at det er effektivt eller trygt i behandling av denne pasientgruppa (Poleg et al. 2019). En kunnskapsoppsummering fant foreløpig utilstrekkelig bevis for cannabisbruk mot autisme. Samtidig ble det rapportert om en rekke uønskede bivirkninger, deriblant alvorlig psykose, økt opphisselse, søvnighet, nedsatt appetitt og irritabilitet. Det er behov for større og bedre studier for å kartlegge nytte og risiko ved bruk av cannabinoider. Dette er viktig dersom man skal utvikle nye cannabisbaserte behandlingsmetoder, men også for å forhindre negative bivirkninger av ubegrunnet cannabisbruk (Agarwal, Burke, and Maddux 2019).

En ny studie fant sammenheng mellom cannabisbruk under svangerskapet og høyere forekomst av autisme hos barn. Slike observasjonsstudier kan ikke fastslå årsakssammenheng, så det er behov for å videre studier for å fastslå om cannabisbruk er en risikofaktor for autisme (Corsi et al. 2020).

Tvangslidelser

Studier tyder på at kroppens endocannabinoidsystem er involvert i utvik-

«Flere studier har funnet sammenheng mellom cannabisbruk, selvmordstanker og selvmordsforsøk.»

lingen av tvangslidelser. Mennesker med tvangslidelser har også høyere sannsynlighet for å bruke cannabis. Denne koblingen har ledet enkelte til å foreslå cannabis som en mulig behandling. Det er begrenset med forskning på feltet, men en placebo-kontrollert studie fant at cannabis hadde liten virkning på tvangslidelsessymptomer og ga mindre reduksjon i angst enn placebo (Kayser et al. 2020).

Livskvalitet

Behandling handler ikke bare om symptomlindring, men også om livskvalitet og livsmestring blant pasientene. Studier som ser på sammenhengen mellom livskvalitet og bruk av cannabinoider for medisinske formål gir motstridende svar. I noen pasientgrupper finner man økt livskvalitet, mens andre opplever redusert livskvalitet. Det er behov for studier av høyere metodisk kvalitet for å kartlegge effektene og eventuelt identifisere pasientgrupper som har nytte av behandlingen (Goldenberg et al. 2017).

Covid-19

Vi har allerede sett eksempler på at cannabis lanseres som en løsning på tiden store helseutfordringer, fra Aids på 80-tallet til opioidkrisen det siste tiåret. Da korona-pandemien var under oppseiling, var det en rekke CBD-produsenter som hevdet at produktene deres var kunne forebygge eller behandle Covid-19 (Humphreys and Shover 2020).

Også her er bevisene tynne. Grunnet for påstandene er gjerne mulige betennelsehemmende egenskaper av CBD, som teoretisk sett kan tenkes å ha betydning for sykdomsforløpet ved Covid-19. Dette er imidlertid bare hypoteser som eventuelt må studeres grundig for å bekreftes. Så langt foreligger det ikke bevis for at det finnes en slik effekt (Esposito et al. 2020).

Det føderale legemiddeltilsynet i USA (FDA) sendte ut en rekke advarsler til cannabisprodusenter om at de måtte trekke tilbake udokumenterte påstander om effekt mot Covid-19 (FDA 2021). Cannabisprodusentenes egen bransjeorganisasjon, International Association on Cannabinoid Medicines, advarte sine medlemmer mot å spre slike påstander (IACM 2020).

Interaksjoner med andre legemidler

Interaksjon innebærer at to faktorer påvirker hverandre. I medisinsk forskning vet vi at noen legemidler påvirker effekten av andre, slik at de virker sterkere eller svakere enn de skal. Dette kan i noen tilfeller skape problemer, og derfor bør man unngå å bruke dem sammen. Slike interaksjonseffekter kan også oppstå ved medisinsk bruk av cannabis.

Det er begrenset med forskning på slike interaksjoner med cannabis, men det er påvist noen farmakologiske effekter som kan ha betydning for andre medisiner, noen av dem potensielt alvorlige (Antonioni, Bodkin, and Ho 2020).

Dette er i seg selv ikke et argument mot medisinsk bruk av cannabis, men det synliggjør behovet for mer kunnskap og demonstrerer risikoen ved selvmedisinering.

«En placebo-kontrollert studie fant at cannabis ga mindre reduksjon i angst enn placebo.»

Problematiske studier

Det dukker stadig opp nyhets saker om lovende resultater av cannabisbaserte medisiner. Dette kan skape et inntrykk av stadige gjennombrudd på feltet. Nyheter om gode resultater spres raskt i sosiale medier, mens oppdateringer og rettelser ikke vekker like stor interesse. En studie fant at den mest leste nyhets historien som feilaktig hevdet at cannabis kunne kurerer kreft hadde 4,36 millioner reaksjoner i sosiale medier. Den mest leste saken som tilbakeviste en slik effekt, hadde bare 36.000 reaksjoner (S. Shi et al. 2019).

Mange av studiene på medisinsk bruk av cannabis hittil har metodiske svakheter som gjør konklusjonene usikre. Ofte har de få forsøks personer, de har ikke kontrollgruppe, de følger ikke deltakerne over tid, de er ikke «blindet» eller deltakerne er ikke tilfeldig utvalgt.

Små studier med få deltakere har en tendens til å overvurdere funn, fordi tilfeldige avvik kan gi store utslag. Hvis man ikke har kontrollgruppe, kan man ikke kontrollere hvor mye av effekten som skyldes den såkalte placebo-effekten, altså at mange pasienter opplever at de blir bedre selv om de bare får narremedisin.

Et beslektet problem er det man omtaler som «blinding». I studier av legemidler skal ideelt sett verken pasienten eller forskeren vite om pasienten får «ekte» medisin eller narremedisin. Det skyldes at forventninger hos både pasienten og forskeren kan påvirke resultatene av studien. Dette er vanskelig i studier av cannabis fordi både pasienten og forskeren kan merke at pasienten blir påvirket. Studiene kan dermed overvurdere effekten (Casarett 2017).

Når man ikke følger pasientene over tid, kan man ikke vite om observerte forskjeller skyldes forskjell i behandlingen eller om det skyldes at pasientene var forskjellige i utgangspunktet.

Tilfeldig utvalg av deltakere er viktig for å unngå at utvalget er skjevt i utgangspunktet. Hvis du går på en Taylor Swift-konsert og spør 100 personer om de liker Taylor Swift, vil du sannsynligvis få et annet resultat enn om du ringer 100 tilfeldige personer og stiller samme spørsmålet, fordi utvalget ditt var skjevt i utgangspunktet. Mange cannabisstudier er gjort ved spørreundersøkelser blant personer som bruker medisinsk cannabis. Man kan anta at de som fortsetter å bruke cannabis, gjør det fordi de opplever at det har en positiv effekt, mens de som ikke gjør det, slutter og derfor ikke blir med i studien. Dermed vil studiene overvurdere den positive effekten.

Vi ser også at cannabisindustrien i økende grad er involvert i forskningen. De finansierer studier, forskningsinstitutter, prosjekter og forskerstillinger. Dette sår tvil om forskningens uavhengighet. Det er lang erfaring med at forskning som er finansiert av økonomiske aktører har større sannsynlighet for å komme fram til resultater som støtter disse aktørenes interesser.

En gjennomgang av forskningsartikler om medisinsk bruk av cannabidiol (CBD) avdekket at studier som hadde forfattere som var ansatt i cannabisindustrien hadde mer positive konklusjoner enn andre. Dette gir grunn til bekymring for at industrien kan påvirke forskningslitteraturen med studier som støtter CBD-bruk (Deary et al. 2020).

En annen kategori av feilkilder er de såkalte økologiske studiene. Dette er studier som ser på forskjeller i resultat på delstater eller land med ulik politikk, og antar at de observerte forskjellene skyldes ulikhetene i politikk. Studiene som påviste lavere opioiddødelighet i delstater med medisinsk

«Nyheter om gode resultater spres raskt i sosiale medier, mens oppdateringer og rettelser ikke vekker like stor interesse.»



ALTERNATIV: Per i dag ser det ut til at cannabis først og fremst er et alternativ for de som ikke får tilstrekkelig behandlingseffekt av andre medisiner. Foto: Shutterstock

cannabis er et eksempel på slike studier (Harris, Humphreys, and Finney 2015). Liknende studier har funnet statistisk sammenheng mellom medisinsk cannabis og lavere alkoholbruk og mindre fedme. Effektene som er påvist er imidlertid så store at det er usannsynlig at de kan forklares med medisinsk cannabis. Et regneeksempel viser for eksempel at dersom den påviste reduksjonen i alkoholbruk skulle forklares med medisinsk cannabis, måtte hver enkelt medisinsk cannabisbruker redusere alkoholinntaket sitt med 3000 alkoholenheter i året (Caputi n.d.). Slike regnestykker motbeviser ikke at medisinsk cannabis kan bidra til endringen, men de gir sterk mistanke om at resultatene er påvirket av andre faktorer.

Enkelte studier av cannabisbaserte medisiner tilfredsstillende de strenge kravene som stilles til legemiddelforskningen. Mange av dem er omtalt i denne rapporten. Det foregår dessuten mye forskning på medisinsk bruk av cannabis, og etter hvert kan vi forvente å få større studier av høyere kvalitet som kan gi oss bedre svar på de uavklarte spørsmålene. Det er imidlertid ikke gitt at bedre studier vil gi mer positive svar.

Actis mener

Mange mennesker lider av sykdommer og tilstander som vi i dag ikke har tilstrekkelig behandling for. Derfor er det viktig at vi leter etter nye behandlingsmetoder og medisiner som kan hjelpe dem.

Mange håper at cannabisplanten er nøkkelen til nye behandlingsformer for en rekke ulike lidelser og tilstander. Så langt har vi imidlertid begrenset med bevis for at disse medisinene er effektive.

Cannabis står på narkotikalista. Dette er imidlertid ikke til hinder for at det kan brukes til medisinske formål. FNs narkotikakonvensjoner, som ligger til grunn for den internasjonale reguleringen av cannabis, åpner for medisinsk bruk dersom det er effektivt. Mange andre stoffer på narkotikalista brukes til medisinske formål allerede.

Stoffene på narkotikalista er potensielt skadelige og avhengighetskapende. Derfor er bruken begrenset til medisinske og vitenskapelige formål. I tilfeller der kontrolltiltakene er så strenge at de hindrer viktig forskning, bør vi se på regelverket for å unngå unødige hindre for medisinske studier.

Mange mennesker forteller at de opplever gunstig effekt av cannabisbruk på lidelsene sine. Slike personlige vitnesbyrd gir grunnlag for å forske videre på medisinske effekter av cannabis, men vitnesbyrdene må bekreftes av vitenskapelige studier for å sikre at nye medisiner faktisk er trygge og effektive.

For noen tilstander foreligger det allerede dokumentasjon på effekt, slik som epilepsi, multipel sklerose og kvalme. I de fleste tilfeller finnes det imidlertid andre medisiner som har bedre effekt og mindre bivirkninger. Per i dag ser det ut til at cannabis først og fremst er et alternativ for de som ikke får tilstrekkelig behandlingseffekt av andre medisiner. For de aller fleste tilstander der cannabis hevdes å ha en effekt, er virkningen usikker.

Dersom cannabis skal brukes som medisin, må det stilles samme krav til dokumentasjon som for andre medisiner. Så langt foreligger ikke denne dokumentasjonen. Vi må også vite mer om dosering, virkestoffer, inntaksmetode, bivirkninger og interaksjoner med andre medisiner før vi vet om cannabisbaserte medisiner er et trygt og effektivt alternativ.

De fleste legemidler har uønskede bivirkninger, i noen tilfeller alvorlige. Når legene forskriver et legemiddel, gjør de en faglig vurdering av nytten ved å ta legemiddelet og risikoen for bivirkninger. Slik vil det også være for cannabisbaserte medisiner.

Vi kan ikke gå ut fra at det «ikke er noe å tape» på å bruke cannabisbaserte medisiner. Cannabis har en rekke kjente skadevirkninger, og regelmessig bruk medfører risiko for avhengighet. Mange studier finner også betydelige bivirkninger av cannabinoider. Medisinsk bruk forutsetter at nytten overstiger de negative virkningene. Dersom det foreligger god dokumentasjon på effekt, er det ikke noe prinsipielt i veien for medisinsk bruk av cannabis innenfor dagens lovverk.

Et fellestrekk i gjennomgangen av forskningen er at dokumentasjonen så langt er mangelfull, og effekten er usikker for de fleste tilstander. Det er behov for flere større studier av høyere kvalitet for å gi bedre svar på om cannabinoider er en effektiv behandling, eller om skadevirkningene er større enn de eventuelle positive effektene.

«Personlige vitnesbyrd må bekreftes av vitenskapelige studier for å sikre at nye medisiner faktisk er trygge og effektive.»

Litteraturliste

- Adejumo, Adeyinka C., Tokunbo O. Ajayi, Oluwole M. Adegbala, and Terence N. Bukong. 2019. "Higher Odds of Irritable Bowel Syndrome among Hospitalized Patients Using Cannabis: A Propensity-Matched Analysis." *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 31 (7): 756–65. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001382>.
- Agarwal, Rumi, Shanna L. Burke, and Marlaina Maddux. 2019. "Current State of Evidence of Cannabis Utilization for Treatment of Autism Spectrum Disorders." *BMC Psychiatry* 19 (1): 328. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2259-4>.
- Agrawal, Arpana, Elliot C Nelson, Kathleen K Bucholz, Rebecca Tillman, Richard A Grucza, Dixie J Statham, Pamela Af Madden, Nicholas G Martin, Andrew C Heath, and Michael T Lynskey. 2017. "Major Depressive Disorder, Suicidal Thoughts and Behaviours, and Cannabis Involvement in Discordant Twins: A Retrospective Cohort Study." *The Lancet. Psychiatry* 4 (9): 706–14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30280-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30280-8).
- Allan, G. Michael, Caitlin R. Finley, Joey Ton, Danielle Perry, Jamil Ramji, Karyn Crawford, Adrienne J. Lindblad, Christina Korownyk, and Michael R. Kolber. 2018. "Systematic Review of Systematic Reviews for Medical Cannabinoids: Pain, Nausea and Vomiting, Spasticity, and Harms." *Canadian Family Physician* 64 (2): e78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964405/>.
- Allan, GM., CR. Finley, J. Ton, D. Perry, J. Ramji, and K. Crawford. n.d. "Systematic Review of Systematic Reviews for Medical Cannabinoids: Pain, Nausea and Vomiting, Spasticity, and Harms." *Canadian Family Physician* 64 (2): e78–94.
- Allan, Nicholas P., Lisham Ashrafioun, Kateryna Kolnogorova, Amanda M. Raines, Charles W. Hoge, and Tracy Stecker. 2019. "Interactive Effects of PTSD and Substance Use on Suicidal Ideation and Behavior in Military Personnel: Increased Risk from Marijuana Use." *Depression and Anxiety*, September. da.22954. <https://doi.org/10.1002/da.22954>.
- Amato, Laura, Silvia Minozzi, Zuzana Mitrova, Elena Parmelli, Rosella Saulle, Fabio Cruciani, Simona Vecchi, and Marina Davoli. 2017. "[Systematic Review of Safeness and Therapeutic Efficacy of Cannabis in Patients with Multiple Sclerosis, Neuropathic Pain, and in Oncological Patients Treated with Chemotherapy]." *Epidemiologia e Prevenzione* 41 (5–6): 279–93. <https://doi.org/10.19191/EP17.5-6.AD01.069>.
- American Academy of Ophthalmology. n.d. "Does Marijuana Help Treat Glaucoma or Other Eye Conditions?" Accessed February 12, 2021. <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/medical-marijuana-glaucoma-treatment>.
- Anderson, D. Mark, Benjamin Hansen, Daniel I. Rees, and Joseph J. Sabia. 2019. "Association of Marijuana Laws with Teen Marijuana Use: New Estimates from the Youth Risk Behavior Surveys." *JAMA Pediatrics*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1720>.
- Antoniou, Tony, Jack Bodkin, and Joanne M.-W. Ho. 2020. "Drug Interactions with Cannabinoids." *Canadian Medical Association Journal* 192 (9): E206–E206. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191097>.
- Atakan, Zerrin. 2012. "Cannabis, a Complex Plant: Different Compounds and Different Effects on Individuals." *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. SAGE Publications. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>.
- Bachhuber, Marcus A., Brendan Saloner, Chinazo O. Cunningham, and Colleen L. Barry. 2014. "Medical Cannabis Laws and Opioid Analgesic Overdose Mortality in the United States, 1999–2010." *JAMA Internal Medicine* 174 (10): 1668. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4005>.

- Bahji, Anees, Callum Stephenson, Richard Tyo, Emily R. Hawken, and Dallas P. Seitz. 2020. "Prevalence of Cannabis Withdrawal Symptoms Among People With Regular or Dependent Use of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Network Open* 3 (4): e202370. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2370>.
- Bahorik, Amber L., Cynthia I. Campbell, Stacy A. Sterling, Amy Leibowitz, Adam Travis, Constance M. Weisner, and Derek D. Satre. 2018. "Adverse Impact of Marijuana Use on Clinical Outcomes among Psychiatry Patients with Depression and Alcohol Use Disorder." *Psychiatry Research* 259 (January): 316–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.10.026>.
- Ball, Susan, Jane Vickery, Jeremy Hobart, Dave Wright, Colin Green, James Shearer, Andrew Nunn, et al. 2015. "The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory Brain Disease (CUPID) Trial: A Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Parallel-Group Multicentre Trial and Economic Evaluation of Cannabinoids to Slow Progression in Multiple Sclerosis." *Health Technology Assessment* 19 (12): 1–188. <https://doi.org/10.3310/hta19120>.
- Banerjee, Srabani, and Suzanne McCormack. 2019. "Medical Cannabis for the Treatment of Chronic Pain: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines."
- Bauer, Frank. 2018. "Marijuana's Influence on Pain Scores, Initial Weight Loss, and Other Bariatric Surgical Outcomes." *The Permanente Journal*. <https://doi.org/10.7812/TPP/18-002>.
- Bell, Rae F.; Kalso, Eija A. 2020. "Cannabinoids for Pain or Profit?" *PAIN*, no. May 16, 2020.
- Bhashyam, Abhiram R., Marilyn Heng, Mitchel B. Harris, Mark S. Vrahas, and Michael J. Weaver. 2018. "Self-Reported Marijuana Use Is Associated with Increased Use of Prescription Opioids Following Traumatic Musculoskeletal Injury." *The Journal of Bone and Joint Surgery* 100 (24): 2095–2102. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01400>.
- Bilevicius, Elena, Jordana L Sommer, Gordon J G Asmundson, and Renée El-Gabalawy. 2019. "Associations of PTSD, Chronic Pain, and Their Comorbidity on Cannabis Use Disorder: Results from an American Nationally Representative Study." *Depression and Anxiety* ePub (ePub): ePub-ePub. <https://doi.org/10.1002/da.22947>.
- Black, Nicola, Emily Stockings, Gabrielle Campbell, Lucy T Tran, Dino Zagic, Wayne D Hall, Michael Farrell, and Louisa Degenhardt. 2019. "Cannabinoids for the Treatment of Mental Disorders and Symptoms of Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Psychiatry*, October. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8).
- Boehnke, Kevin F., Evangelos Litinas, and Daniel J. Clauw. 2016a. "Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain." *The Journal of Pain* 17 (6): 739–44. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.03.002>.
- . 2016b. "Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain." *The Journal of Pain* 17 (6): 739–44. <https://doi.org/10.1016/J.JPAIN.2016.03.002>.
- Boehnke, Kevin F., J. Ryan Scott, Evangelos Litinas, Suzanne Sisley, David A. Williams, and Daniel J. Clauw. 2019. "Pills to Pot: Observational Analyses of Cannabis Substitution Among Medical Cannabis Users With Chronic Pain." *The Journal of Pain*, January. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.010>.
- Boland, Elaine G., Michael I. Bennett, Victoria Allgar, and Jason W. Boland. 2020. "Cannabinoids for Adult Cancer-Related Pain: Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ Supportive and Palliative Care* 10 (1): 14–24. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002032>.
- Bonn-Miller, Marcel O., Mallory J.E. Loflin, Brian F. Thomas, Jahan P. Marcu, Travis Hyke, and Ryan Vandrey. 2017. "Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 318 (17): 1708–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11909>.
- Borges, Guilherme, Courtney L. Bagge, and Ricardo Orozco. 2016. "A Literature Review and Meta-Analyses of Cannabis Use and Suicidality." *Journal of Affective Disorders* 195 (May): 63–74. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2016.02.007>.

- Boyd, Carol J., Philip T. Veliz, and Sean Esteban McCabe. 2015. "Adolescents' Use of Medical Marijuana: A Secondary Analysis of Monitoring the Future Data." *Journal of Adolescent Health* 57 (2): 241–44. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.04.008>.
- Bradford, Ashley C., and W. David Bradford. 2016. "Medical Marijuana Laws Reduce Prescription Medication Use In Medicare Part D." *Health Affairs* 35 (7): 1230–36. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1661>.
- . 2017. "Medical Marijuana Laws May Be Associated With A Decline In The Number Of Prescriptions For Medicaid Enrollees." *Health Affairs* 36 (5): 945–51. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.1135>.
- Bradford, Ashley C., W. David Bradford, Amanda Abraham, and Grace Bagwell Adams. 2018. "Association Between US State Medical Cannabis Laws and Opioid Prescribing in the Medicare Part D Population." *JAMA Internal Medicine* 178 (5): 667. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0266>.
- Bramness, Jørgen G., Geert Dom, Antoni Gual, Karl Mann, and Friedrich Martin Wurst. 2018. "A Survey on the Medical Use of Cannabis in Europe: A Position Paper." *European Addiction Research* 24 (4): 201–5. <https://doi.org/10.1159/000492757>.
- Calcaterra, Susan L., Andrea N. Burnett-Hartman, J. David Powers, Douglas A. Corley, Carmit M. McMullen, Pamala A. Pawloski, and Heather Spencer Feigelson. 2020. "A Population-Based Survey to Assess the Association between Cannabis and Quality of Life among Colorectal Cancer Survivors." *BMC Cancer* 20 (1): 373. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06887-1>.
- Callaghan, Russell C., Peter Allebeck, Olof Akre, Katherine A. McGlynn, and Anna Sidorchuk. 2017. "Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and 2011." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 26 (11): 1644–52. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0428>.
- Campbell, Gabrielle, Wayne D Hall, Amy Peacock, Nicholas Lintzeris, Raimondo Bruno, Briony Larance, Suzanne Nielsen, et al. 2018. "Effect of Cannabis Use in People with Chronic Non-Cancer Pain Prescribed Opioids: Findings from a 4-Year Prospective Cohort Study." *The Lancet Public Health* 3 (7): e341–50. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30110-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30110-5).
- Caputi, Theodore L., and Keith Humphreys. 2018a. "Medical Marijuana Users Are More Likely to Use Prescription Drugs Medically and Nonmedically." *Journal of Addiction Medicine*, April, 1. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000405>.
- . 2018b. "Medical Marijuana Users Are More Likely to Use Prescription Drugs Medically and Nonmedically." *Journal of Addiction Medicine*, April, 1. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000405>.
- Caputi, Theodore L. n.d. "Medical Marijuana, Not Miracle Marijuana: Some Well-Publicized Studies about Medical Marijuana Don't Pass a Reality Check." Accessed March 5, 2019. <https://doi.org/10.1111/add.14580>.
- Casarett, David. 2017. "The Achilles Heel of Medical Cannabis Research—Inadequate Blinding of Placebo-Controlled Trials." *JAMA Internal Medicine*, November. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5308>.
- Casey, Sherelle, Christopher Vaughan, Sherelle L. Casey, and Christopher W. Vaughan. 2018. "Plant-Based Cannabinoids for the Treatment of Chronic Neuropathic Pain." *Medicines* 5 (3): 67. <https://doi.org/10.3390/medicines5030067>.
- Cash, Mary Catherine, Katharine Cunnane, Chuyin Fan, and E Alfonso Romero-. 2020. "Mapping Cannabis Potency in Medical and Recreational Programs in the United States," 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230167>.
- CDC Injury Center. 2021. "Data Overview: Drug Overdose." 2021. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/index.html>.
- CDPHE. 2020. "Medical Marijuana Statistics and Data." 2020. <https://www.colorado.gov/pacific/cdphe/medical-marijuana-statistics-and-data>.

- Chan, Nathan W., Jesse Burkhardt, and Matthew Flyr. 2019. "THE EFFECTS OF RECREATIONAL MARIJUANA LEGALIZATION AND DISPENSING ON OPIOID MORTALITY." *Economic Inquiry*, August, ecin.12819. <https://doi.org/10.1111/ecin.12819>.
- Chihuri, Stanford, and Guohua Li. 2019. "State Marijuana Laws and Opioid Overdose Mortality." *Injury Epidemiology*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40621-019-0213-z>.
- Chocron, Yaniv, Jean Philippe Zuber, and Julien Vaucher. 2019. "Cannabinoid Hyperemesis Syndrome." *The BMJ*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4336>.
- Cogan, Peter S. 2020. "The 'Entourage Effect' or 'Hodge-Podge Hashish': The Questionable Rebranding, Marketing, and Expectations of Cannabis Polypharmacy." *Expert Review of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1721281>.
- Colorado Health Institute. 2020. "Colorado's 2019 Overdose Data Already Looked Bad, 2020 Could Be Worse." 2020. <https://www.coloradohealthinstitute.org/blog/colorados-2019-overdose-data-already-looked-bad-2020-could-be-worse>.
- Corsi, Daniel J., Jessy Donelle, Ewa Sucha, Steven Hawken, Helen Hsu, Darine El-Chaâr, Lise Bisnaire, Deshayne Fell, Shi Wu Wen, and Mark Walker. 2020. "Maternal Cannabis Use in Pregnancy and Child Neurodevelopmental Outcomes." *Nature Medicine*, August, 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1002-5>.
- Coughlin, Lara N., Mark A. Ilgen, Mary Jannausch, Maureen A. Walton, and Kipling M. Bohnert. 2021. "Progression of Cannabis Withdrawal Symptoms in People Using Medical Cannabis for Chronic Pain." *Addiction*, January, add.15370. <https://doi.org/10.1111/add.15370>.
- Cuttler, Carrie, Alexander Spradlin, and Ryan J. McLaughlin. 2018. "A Naturalistic Examination of the Perceived Effects of Cannabis on Negative Affect." *Journal of Affective Disorders* 235 (August): 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.054>.
- D'Amico, Elizabeth J., Anthony Rodriguez, Joan S. Tucker, Eric R. Pedersen, and Regina A. Shih. 2018. "Planting the Seed for Marijuana Use: Changes in Exposure to Medical Marijuana Advertising and Subsequent Adolescent Marijuana Use, Cognitions, and Consequences over Seven Years." *Drug and Alcohol Dependence* 188 (July): 385-91. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.03.031>.
- Dariš, Barbara, Mojca Tancer Verboten, Željko Knez, and Polonca Ferk. 2019. "Cannabinoids in Cancer Treatment: Therapeutic Potential and Legislation." *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 19 (1): 14-23. <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2018.3532>.
- Deary, Emma C., Joseph S. Ross, Kate Nyhan, and Joshua D. Wallach. 2020. "Conflicts of Interest Among Authors of Published Cannabidiol Articles, 2014-2019." *Annals of Internal Medicine*, March. <https://doi.org/10.7326/m19-3650>.
- Degenhardt, Louisa, Nicholas Lintzeris, Gabrielle Campbell, Raimondo Bruno, Milton Cohen, Michael Farrell, and Wayne D. Hall. 2015. "Experience of Adjunctive Cannabis Use for Chronic Non-Cancer Pain: Findings from the Pain and Opioids IN Treatment (POINT) Study." *Drug and Alcohol Dependence* 147 (February): 144-50. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.11.031>.
- Devinsky, Orrin, J Helen Cross, Linda Laux, Eric Marsh, Ian Miller, Rima Nabbut, Ingrid E Schef-fer, Elizabeth A Thiele, Stephen Wright, and Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. 2017. "Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome." *The New England Journal of Medicine* 376 (21): 2011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
- Devinsky, Orrin, Anup D. Patel, J. Helen Cross, Vicente Villanueva, Elaine C. Wirrell, Michael Privitera, Sam M. Greenwood, et al. 2018. "Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome." *New England Journal of Medicine* 378 (20): 1888-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.

- DiBenedetto, David J, Valerie F Weed, Kelly M Wawrzyniak, Matthew Finkelman, Jenelle Paolini, Michael E Schatman, David Herrera, and Ronald J Kulich. 2018. "The Association Between Cannabis Use and Aberrant Behaviors During Chronic Opioid Therapy for Chronic Pain." *Pain Medicine* 19 (10): 1997–2008. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx222>.
- Doeve, Benthe H., Maartje M. van de Meeberg, Fiona D.M. van Schaik, and Herma H. Fidder. 2020. "A Systematic Review With Meta-Analysis of the Efficacy of Cannabis and Cannabinoids for Inflammatory Bowel Disease." *Journal of Clinical Gastroenterology*, July. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001393>.
- Ebbert, Jon O., Eugene L. Scharf, and Ryan T. Hurt. 2018. "Medical Cannabis." *Mayo Clinic Proceedings* 93 (12): 1842–47. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.005>.
- Emcdda. 2018. "Questions and Answers for Policymaking Medical Use of Cannabis and Cannabinoids." http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TDO618186ENN_PDF.pdf.
- Esposito, Giuseppe, Marcella Pesce, Luisa Seguella, Walter Sanseverino, Jie Lu, Chiara Corpetti, and Giovanni Sarnelli. 2020. "The Potential of Cannabidiol in the COVID-19 Pandemic." *British Journal of Pharmacology* 177 (21): 4967–70. <https://doi.org/10.1111/bph.15157>.
- Ewing, Laura E., Charles M. Skinner, Charles M. Quick, Stefanie Kennon-McGill, Mitchell R. McGill, Larry A. Walker, Mahmoud A. ElSohly, Bill J. Gurley, and Igor Koturbash. 2019. "Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model." *Molecules* 24 (9): 1694. <https://doi.org/10.3390/molecules24091694>.
- Fagbladet Journalen. 2019. "Dette Er Medisinsk Bruk Av Cannabis i Norge." <https://fagbladetjournalen.no/dette-er-medisinsk-bruk-av-cannabis-i-norge/>.
- Fairman, Brian J. 2016. "Trends in Registered Medical Marijuana Participation across 13 US States and District of Columbia." *Drug and Alcohol Dependence* 159. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.015>.
- FDA. 2020. "Cannabis and Cannabis-Derived Compounds: Quality Considerations for Clinical Research Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE." <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>.
- . 2021. "Fraudulent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Products." 2021. <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams/fraudulent-coronavirus-disease-2019-covid-19-products>.
- findlaw.com. n.d. "Medical Marijuana Laws by State." Accessed August 20, 2020. <https://public.findlaw.com/cannabis-law/cannabis-laws-and-regulations/medical-marijuana-laws-by-state.html>.
- Fitzcharles, M.-A., C. Baerwald, J. Ablin, and W. Häuser. 2016. "Efficacy, Tolerability and Safety of Cannabinoids in Chronic Pain Associated with Rheumatic Diseases (Fibromyalgia Syndrome, Back Pain, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis)." *Der Schmerz* 30 (1): 47–61. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0084-3>.
- Fitzcharles, Mary-Ann, Omid Zahedi Niaki, Winfried Hauser, Glen Hazlewood, and Canadian Rheumatology Association. 2019. "Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases." *The Journal of Rheumatology* 46 (5): 532–38. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181120>.
- Fitzcharles, Mary-Ann, Yoram Shir, and Winfried Häuser. 2019. "Medical Cannabis: Strengthening Evidence in the Face of Hype and Public Pressure." *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 191 (33): E907–8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190509>.
- Fontanella, Cynthia A., Danielle L. Steelesmith, Guy Brock, Jeffrey A. Bridge, John V. Campo, and Mary A. Fristad. 2021. "Association of Cannabis Use With Self-Harm and Mortality Risk Among Youths With Mood Disorders." *JAMA Pediatrics*, January. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5494>.

- Freeman, Tom P, Chandni Hindocha, Gianluca Baio, Natacha D C Shaban, Emily M Thomas, Danica Astbury, Abigail M Freeman, et al. 2020. "Cannabidiol for the Treatment of Cannabis Use Disorder: A Phase 2a, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised, Adaptive Bayesian Trial." *The Lancet Psychiatry* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30290-X).
- Friedman, Daniel, Jacqueline A French, and Mauro Maccarrone. 2019. "Safety, Efficacy, and Mechanisms of Action of Cannabinoids in Neurological Disorders." *The Lancet. Neurology* 18 (5): 504–12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30032-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30032-8).
- Garin, Julio, R Vincent Pohl, and Rhet A Smith. n.d. "The Effect of Medical Cannabis Dispensaries on Opioid and Heroin Overdose Mortality." Accessed May 14, 2019. <https://ssrn.com/abstract=3270101>.
- Ghasemiesfe, Mehrnaz, Brooke Barrow, Samuel Leonard, Salomeh Keyhani, and Deborah Korenstein. 2019. "Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Network Open* 2 (11): e1916318. <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2019.16318>.
- Gobbi, Gabriella, Tobias Atkin, Tomasz Zytynski, Shouao Wang, Sorayya Askari, Jill Boruff, Mark Ware, et al. 2019. "Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500>.
- Goldenberg, Matthew, Mark William Reid, Waguih William IsHak, and Itai Danovitch. 2017. "The Impact of Cannabis and Cannabinoids for Medical Conditions on Health-Related Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Drug and Alcohol Dependence* 174 (May): 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.030>.
- Gorfinkel, Lauren R., Malki Stohl, Eliana Greenstein, Efrat Aharonovich, Mark Olfson, and Deborah Hasin. 2021. "Is Cannabis Being Used as a Substitute for Non medical Opioids by Adults with Problem Substance Use in the United States? A Within person Analysis." *Addiction* 116 (5): 1113–21. <https://doi.org/10.1111/add.15228>.
- Goyal, Hemant, Umesh Singla, Urvashi Gupta, and Elizabeth May. 2017. "Role of Cannabis in Digestive Disorders." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 29 (2): 135–43. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000779>.
- Gracie, Kathryn, and Robert J. Hancox. 2020. "Cannabis Use Disorder and the Lungs." *Addiction*, April, add.15075. <https://doi.org/10.1111/add.15075>.
- Gurney, J., C. Shaw, J. Stanley, V. Signal, and D. Sarfati. 2015. "Cannabis Exposure and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." *BMC Cancer* 15 (1): 897. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1905-6>.
- Han, Benjamin H., and Joseph J. Palamar. 2020. "Trends in Cannabis Use among Older Adults in the United States, 2015-2018." *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7517>.
- Haroutounian, Simon, Yael Ratz, Yehuda Ginosar, Karina Furmanov, Fayez Saifi, Ronit Meidan, and Elyad Davidson. 2016. "The Effect of Medicinal Cannabis on Pain and Quality-of-Life Outcomes in Chronic Pain." *The Clinical Journal of Pain* 32 (12): 1036–43. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000364>.
- Harper, Sam, Erin C. Strumpf, and Jay S. Kaufman. 2012. "Do Medical Marijuana Laws Increase Marijuana Use? Replication Study and Extension." *Annals of Epidemiology* 22 (3): 207–12. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEPIDEM.2011.12.002>.
- Harris, Alex H.S., Keith Humphreys, and John W. Finney. 2015. "State-Level Relationships Cannot Tell Us Anything about Individuals." *American Journal of Public Health*. American Public Health Association Inc. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302604>.
- Hasenoehrl, Carina, Martin Storr, and Rudolf Schicho. 2017. "Cannabinoids for Treating Inflammatory Bowel Diseases: Where Are We and Where Do We Go?" *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 11 (4): 329–37. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1292851>.

- Hasin, Deborah S, Aaron L Sarvet, Magdalena Cerdá, Katherine M Keyes, Malka Stohl, Sandro Galea, and Melanie M Wall. 2017. "US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder, and Medical Marijuana Laws: 1991-1992 to 2012-2013." *JAMA Psychiatry* 74 (6): 579-88. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0724>.
- Häuser, Winfried, David P. Finn, Eija Kalso, Nevenka Krcevski-Skvarc, Hans-Georg Kress, Bart Morlion, Serge Perrot, Michael Schäfer, Chris Wells, and Silviu Brill. 2018a. "European Pain Federation (EFIC) Position Paper on Appropriate Use of Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Pain Management." *European Journal of Pain* 22 (9): 1547-64. <https://doi.org/10.1002/ejp.1297>.
- . 2018b. "European Pain Federation (EFIC) Position Paper on Appropriate Use of Cannabis-Based Medicines and Medical Cannabis for Chronic Pain Management." *European Journal of Pain* 22 (9): 1547-64. <https://doi.org/10.1002/ejp.1297>.
- Häuser, Winfried, Patrick Welsch, Petra Klose, Lukas Radbruch, and Mary-Ann Fitzcharles. 2019a. "Efficacy, Tolerability and Safety of Cannabis-Based Medicines for Cancer Pain." *Der Schmerz*, May. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3>.
- . 2019b. "Efficacy, Tolerability and Safety of Cannabis-Based Medicines for Cancer Pain." *Der Schmerz*, May. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0373-3>.
- Hazekamp, Arno. 2018. "The Trouble with CBD Oil." *Medical Cannabis and Cannabinoids* 1 (1): 65-72. <https://doi.org/10.1159/000489287>.
- Hedegaard, H., AM. Miniño, and M. Warner. 2018. "Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2017." NCHS Data Brief No. 329. 2018. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db329.htm>.
- Hefner, Kathryn, Mehmet Sofuoglu, and Robert Rosenheck. 2015. "Concomitant Cannabis Abuse/Dependence in Patients Treated with Opioids for Non-Cancer Pain." *The American Journal on Addictions* 24 (6): 538-45. <https://doi.org/10.1111/ajad.12260>.
- Hempel, Briana J., Madeline E. Crissman, Aikerim Imanalieva, Mariam Melkumyan, Tania D. Weiss, Chloe A. Winston, and Anthony L. Riley. 2020. "Cross-Generational THC Exposure Alters Heroin Reinforcement in Adult Male Offspring." *Drug and Alcohol Dependence*, April, 107985. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107985>.
- Hill, Kevin P., Matthew D. Palastro, Brian Johnson, and Joseph W. Ditre. 2017. "Cannabis and Pain: A Clinical Review." *Cannabis and Cannabinoid Research* 2 (1): 96-104. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0017>.
- Hjorthøj, Carsten, Christine Merrild Posselt, and Lone Baandrup. 2020. "Cannabidiol for Cannabis Use Disorder: Too High Hopes?" *The Lancet Psychiatry* 7 (10): 838-39. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30378-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30378-3).
- Hortemo, Sigurd. 2019. "Medisinsk Bruk Av Cannabis. Regelverk Og Praksis i Norge." In . https://www.actis.no/files/docs/hortemo_det_norske_regelverket_rundt_medisinsk_cannabis.pdf.
- Huang, Y.-H. J., Z.-F. Zhang, D. P. Tashkin, B. Feng, K. Straif, and M. Hashibe. 2015. "An Epidemiologic Review of Marijuana and Cancer: An Update." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 24 (1): 15-31. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1026>.
- Huestis, Marilyn A., Renata Solimini, Simona Pichini, Roberta Pacifici, Jeremy Carlier, and Francesco Paolo Busardò. 2019. "Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity." *Current Neuropharmacology* 17 (June). <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>.
- Humphreys, Keith, and Richard Saitz. 2019. "Should Physicians Recommend Replacing Opioids with Cannabis?" *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0077>.
- Humphreys, Keith, and Chelsea L. Shover. 2020. "Recreational Cannabis Legalization Presents an Opportunity to Reduce the Harms of the US Medical Cannabis Industry." *World Psychiatry* 19 (2): 191-92. <https://doi.org/10.1002/wps.20739>.

- Hurd, Yasmin L., Sharron Spriggs, Julia Alishayev, Gary Winkel, Kristina Gurgov, Chris Kudrich, Anna M. Oprescu, and Edwin Salsitz. 2019. "Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals with Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial." *American Journal of Psychiatry* 176 (11): 911-22. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101191>.
- IACM. 2020. "IACM: Statement of the Board on Current Corona Virus Pandemic and the Use of Cannabinoids." 2020. http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/ww_en_db_cannabis_artikel.php?id=584.
- Jamal, Noreen, Jennifer Korman, May Musing, Archana Malavade, Brenda L. Coleman, Naveed Siddiqui, and Zeev Friedman. 2019. "Effects of Pre-Operative Recreational Smoked Cannabis Use on Opioid Consumption Following Inflammatory Bowel Disease Surgery." *European Journal of Anaesthesiology* 36 (9): 705-6. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001044>.
- Kafil, Tahir S, Tran M Nguyen, John K MacDonald, and Nilesh Chande. 2018a. "Cannabis for the Treatment of Crohn's Disease." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (November): CD012853. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012853.pub2>.
- . 2018b. "Cannabis for the Treatment of Ulcerative Colitis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (November): CD012954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012954.pub2>.
- Kayser, Reilly R., Margaret Haney, Marissa Raskin, Caroline Arout, and Helen Blair Simpson. 2020. "Acute Effects of Cannabinoids on Symptoms of Obsessive compulsive Disorder: A Human Laboratory Study." *Depression and Anxiety*, May, da.23032. <https://doi.org/10.1002/da.23032>.
- Kim, Janet, Marilyn E Coors, Susan E Young, Kristen M Raymond, Christian J Hopfer, Tamara L Wall, Robin P Corley, Sandra A Brown, and Joseph T Sakai. 2018. "Cannabis Use Disorder and Male Sex Predict Medical Cannabis Card Status in a Sample of High Risk Adolescents." *Drug and Alcohol Dependence* 183 (February): 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.11.007>.
- Kim, June H, Julian Santaella-Tenorio, Christine Mauro, Julia Wrobel, Magdalena Cerdà, Katherine M Keyes, Deborah Hasin, Silvia S Martins, and Guohua Li. 2016. "State Medical Marijuana Laws and the Prevalence of Opioids Detected Among Fatally Injured Drivers." *American Journal of Public Health* 106 (11): 2032-37. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303426>.
- Kondo, Karli K., Benjamin J. Morasco, Shannon M. Nugent, Chelsea K. Ayers, Maya E. O'Neil, Michele Freeman, and Devan Kansagara. 2020. "Pharmacotherapy for the Treatment of Cannabis Use Disorder." *Annals of Internal Medicine*, March. <https://doi.org/10.7326/M19-1105>.
- Kruger, Daniel J., Jessica S. Kruger, and R. Lorraine Collins. 2020. "Cannabis Enthusiasts' Knowledge of Medical Treatment Effectiveness and Increased Risks From Cannabis Use." *American Journal of Health Promotion*. <https://doi.org/10.1177/0890117119899218>.
- Lacson, John Charles A., Joshua D. Carroll, Ellenie Tuazon, Esteban J. Castela, Leslie Bernstein, and Victoria K. Cortessis. 2012. "Population-Based Case-Control Study of Recreational Drug Use and Testis Cancer Risk Confirms an Association between Marijuana Use and Nonseminoma Risk." *Cancer* 118 (21): 5374-83. <https://doi.org/10.1002/cncr.27554>.
- Lake, Stephanie, Zach Walsh, Thomas Kerr, Ziva Cooper, Jane Buxton, Evan Wood, and Mark Ware. 2019. "Frequency of Cannabis and Illicit Opioid Use among People Who Use Drugs and Report Chronic Pain: A Longitudinal Analysis." *PLOS Medicine* 16 (11): e1002967. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002967.t002>.
- Lakin, Paul J, Bertha K Madras, and Victoria Rumpel Senior. n.d. "Opioids, Overdoses, and Cannabis: Is Marijuana an Effective Therapeutic Response to the Opioid Abuse Epidemic." Accessed April 23, 2019. <https://www.law.georgetown.edu/public-policy-journal/in-print/volume-17-number-2-summer-2019/opioids-overdoses-and-cannabis-is-marijuana-an-effective-therapeutic-response-to-the-opioid-abuse-epidemic/>

- Legemiddelverket a. n.d. "Slik Godkjennes Legemidler." Accessed August 21, 2020. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/godkjenning-av-legemidler/slik-godkjennes-legemidler>.
- Legemiddelverket b. n.d. "Faser i Legemiddelutvikling." Accessed August 20, 2020. <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klinisk-utproving/faser-i-legemiddelutvikling>.
- Legemiddelverket c. n.d. "Prosedyre for Behandling Med Medisinsk Cannabis Innenfor Dagens Regelverk." Accessed August 18, 2020. <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-helsepersonell/behandling-med-medisinsk-cannabis-innenfor-dagens-regelverk>.
- Leung, Janni, Gary C.K. Chan, Leanne Hides, and Wayne D. Hall. 2020. "What Is the Prevalence and Risk of Cannabis Use Disorders among People Who Use Cannabis? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Addictive Behaviors*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106479>.
- Li, Guohua, and Stanford Chihuri. 2020. "Is Marijuana Use Associated with Decreased Use of Prescription Opioids? Toxicological Findings from Two US National Samples of Drivers." *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy* 15 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s13011-020-00257-7>.
- Liang, Di, and Yuyan Shi. 2019. "The Associations of Neighborhood Availability of Marijuana Dispensaries and DATA-2000 Waivered Providers with Hospital Stays Related to Opioids." *Substance Use & Misuse*, August, 1-11. <https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1650775>.
- Lichtman, Aron H., Eberhard Albert Lux, Robert McQuade, Sandro Rossetti, Raymond Sanchez, Wei Sun, Stephen Wright, Elena Kornyeveva, and Marie T. Fallon. 2018. "Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain." *Journal of Pain and Symptom Management* 55 (2): 179-188.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>.
- Liebling, Jonathan Paul, Nicholas James Clarkson, Blair William Gibbs, Andrew Stephen Yates, and Saoirse Elizabeth O'Sullivan. 2020. "An Analysis of Over-the-Counter Cannabidiol Products in the United Kingdom." *Cannabis and Cannabinoid Research*, April. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0078>.
- Lim, Keane, Yuen Mei See, and Jimmy Lee. 2017. "A Systematic Review of the Effectiveness of Medical Cannabis for Psychiatric, Movement and Neurodegenerative Disorders." *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 15 (4): 301-12. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.4.301>.
- Lintzeris, Nicholas, Anjali Bhardwaj, Llewellyn Mills, Adrian Dunlop, Jan Copeland, Iain McGregor, Raimondo Bruno, et al. 2019a. "Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence." *JAMA Internal Medicine*, July. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1993>.
- . 2019b. "Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Internal Medicine* 179 (9): 1242-53. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1993>.
- Liu, Christopher W., Anuj Bhatia, Arlene Buzon-Tan, Susan Walker, Dharini Ilangomaran, Jamal Kara, Lakshmikummar Venkatraghavan, and Atul J. Prabhu. 2019. "Weeding Out the Problem: The Impact of Preoperative Cannabinoid Use on Pain in the Perioperative Period." *Anesthesia and Analgesia* 129 (3): 874-81. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003963>.
- Livingston, Melvin D, Tracey E Barnett, Chris Delcher, and Alexander C Wagenaar. 2017. "Recreational Cannabis Legalization and Opioid-Related Deaths in Colorado, 2000-2015." *American Journal of Public Health* 107 (11): 1827-29. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2017.304059>.
- Lötsch, J., I. Weyer-Menkhoff, and I. Tegeder. 2018. "Current Evidence of Cannabinoid-Based Analgesia Obtained in Preclinical and Human Experimental Settings." *European Journal of Pain* 22 (3): 471-84. <https://doi.org/10.1002/ejp.1148>.

- Lucas, Philippe, Eric P. Baron, and Nick Jikomes. 2019. "Medical Cannabis Patterns of Use and Substitution for Opioids & Other Pharmaceutical Drugs, Alcohol, Tobacco, and Illicit Substances: Results from a Cross-Sectional Survey of Authorized Patients." *Harm Reduction Journal* 16 (1): 9. <https://doi.org/10.1186/s12954-019-0278-6>.
- Lutge, Elizabeth E, Andy Gray, and Nandi Siegfried. 2013. "The Medical Use of Cannabis for Reducing Morbidity and Mortality in Patients with HIV/AIDS." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4 (April): CD005175. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005175.pub3>.
- Madden, Kim, Annie George, Niek J. van der Hoek, Felipe Moreira Borim, George Mammen, and Mohit Bhandari. 2019. "Cannabis for Pain in Orthopedics: A Systematic Review Focusing on Study Methodology." *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie* 62 (6): 001018. <https://doi.org/10.1503/cjs.001018>.
- Mair, Christina, Bridget Freisthler, William R Ponicki, and Andrew Gaidus. 2015. "The Impacts of Marijuana Dispensary Density and Neighborhood Ecology on Marijuana Abuse and Dependence." *Drug and Alcohol Dependence* 154 (September): 111-16. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.06.019>.
- Malfait, A. M., R. Gallily, P. F. Sumariwalla, A. S. Malik, E. Andreaskos, R. Mechoulam, and M. Feldmann. 2000. "The Nonpsychoactive Cannabis Constituent Cannabidiol Is an Oral Anti-Arthritic Therapeutic in Murine Collagen-Induced Arthritis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (17): 9561-66. <https://doi.org/10.1073/pnas.160105897>.
- Mammen, George, Sergio Rueda, Michael Roerecke, Sarah Bonato, Shaul Lev-Ran, and Jürgen Rehm. 2018. "Association of Cannabis with Long-Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies." *Journal of Clinical Psychiatry. Physicians Postgraduate Press Inc.* <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11839>.
- Marijuanapatient.org. n.d. "Average Age of a Medical Marijuana Patient." Accessed August 20, 2020. <https://marijuanapatient.org/average-age-medical-marijuana-patient/>.
- Martin, Roy C, Tyler E Gaston, Matthew Thompson, Steve B Ampah, Gary Cutter, E Martina Bebin, and Jerzy P Szaflarski. 2019. "Cognitive Functioning Following Long-Term Cannabidiol Use in Adults with Treatment-Resistant Epilepsy." *Epilepsy & Behavior : E&B* 97 (June): 105-10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.044>.
- Martínez-Martínez, Esther, Asunción Martín-Ruiz, Paloma Martín, Virginia Calvo, Mariano Provençio, and José M García. 2016. "CB2 Cannabinoid Receptor Activation Promotes Colon Cancer Progression via AKT/GSK3 Signaling Pathway." *Oncotarget* 7 (42): 68781-91. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11968>.
- Massa, F. and Monory, K. n.d. "Endocannabinoids and the Gastrointestinal Tract - PubMed." *J. Endocrinol. Invest.* Accessed February 12, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751708/>.
- Mauro, Christine M., Paul Newswanger, Julian Santaella-Tenorio, Pia M. Mauro, Hannah Carliner, and Silvia S. Martins. 2017. "Impact of Medical Marijuana Laws on State-Level Marijuana Use by Age and Gender, 2004-2013." *Prevention Science*, November, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11121-017-0848-3>.
- McDonagh, Marian S. Selph, Shelley S., David I. Buckley, Kimberly Holmes, Rebecca S. Mauer, Shaun Ramirez, Frances C. Hsu, Tracy Dana, Rochelle Fu, and Roger Chou. 2020. "Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet] - PubMed." Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338847/>.
- McGuire, Philip, Philip Robson, Wieslaw Jerzy Cubala, Daniel Vasile, Paul Dugald Morrison, Rachel Barron, Adam Taylor, and Stephen Wright. 2018. "Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial." *American Journal of Psychiatry* 175 (3): 225-31. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
- Merlin, Jessica S., Dustin Long, William C. Becker, Edward R. Cachay, Katerina A. Christopolous, Kasey R. Claborn, Heidi M. Crane, et al. 2019. "Marijuana Use Is Not Associated with Changes in Opioid Prescriptions or Pain Severity Among People Living with HIV and Chronic Pain." *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, February, 1. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001998>.

- merryjane.com. 2020. "Cannabis Extracts Could Help Treat COVID-19 or Reduce Chance of Infection, Study Suggests." Merry Jane. 2020. <https://merryjane.com/news/cannabis-may-stop-coronavirus-from-infecting-people-study-finds>.
- Metrik, Jane, Jane Metrik, Angela K. Stevens, Rachel L. Gunn, Brian Borsari, Brian Borsari, and Kristina M. Jackson. 2020. "Cannabis Use and Posttraumatic Stress Disorder: Prospective Evidence from a Longitudinal Study of Veterans." *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S003329172000197X>.
- Miller, Ian, Ingrid E. Scheffer, Boudewijn Gunning, Rocio Sanchez-Carpintero, Antonio Gil-Nagel, M. Scott Perry, Russell P. Saneto, Daniel Checketts, Eduardo Dunayevich, and Volker Knappertz. 2020. "Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome." *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>.
- MPP. n.d. "Medical Marijuana Patient Numbers." Accessed August 20, 2020. <https://www.mpp.org/issues/medical-marijuana/state-by-state-medical-marijuana-laws/medical-marijuana-patient-numbers/>.
- Mücke, Martin, Tudor Phillips, Lukas Radbruch, Frank Petzke, and Winfried Häuser. 2018. "Cannabis-Based Medicines for Chronic Neuropathic Pain in Adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (March). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>.
- Mücke, Martin, Megan Weier, Christopher Carter, Jan Copeland, Louisa Degenhardt, Henning Cuhls, Lukas Radbruch, Winfried Häuser, and Rupert Conrad. 2018. "Systematic Review and Meta-Analysis of Cannabinoids in Palliative Medicine." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 9 (2): 220–34. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12273>.
- Muller, Ashley Elizabeth, Thomas Clausen, and Svetlana Skurtveit. 2019. "Observational Study Prescribed Opioid Analgesic Use Developments in Three Nordic." *Scand J Pain* 19 (2): 2006–17. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2018-0307>.
- Murff, Harvey J. 2017. "Review: Weak Evidence of Benefits of Cannabis for Chronic Neuropathic Pain; Moderate to Weak Evidence of Adverse Effects." *Annals of Internal Medicine* 167 (12): JC62. <https://doi.org/10.7326/ACPJC-2017-167-12-062>.
- National Academies of Sciences. 2000. "Marijuana and Glaucoma." In *Marijuana as Medicine? The Science Beyond the Controversy*, edited by A. Mack and J. Joy. National Academies Press (US). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224386/#__NBK224386_dtls__.
- National Academies of Sciences. 2017. "The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>." <https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>.
- Neubauer, David, Mirjana Perković Benedik, and Damjan Osredkar. 2018. "Cannabidiol for Treatment of Refractory Childhood Epilepsies: Experience from a Single Tertiary Epilepsy Center in Slovenia." *Epilepsy & Behavior* 81 (April): 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.02.009>.
- New York Times. 2011. "Marijuana for Post-Traumatic Stress Disorder May Be Studied - The New York Times." NYT, 2011. <https://www.nytimes.com/2011/07/19/us/19pot.html>.
- New York Times. 2018. "Older Americans Are Flocking to Medical Marijuana - The New York Times." 2018. <https://www.nytimes.com/2018/12/07/health/seniors-marijuana-cannabis-pain.html>.
- nhi.no. n.d. "Medisinsk Cannabis." Accessed August 20, 2020. <https://nhi.no/forskning-og-intervju/medisinsk-cannabis/?page=15>.
- Nhi.no. b "Grønn Stær, Glaukom - NHI.No." Accessed February 12, 2021. <https://nhi.no/sykdommer/oye/gronn-og-gra-star/gronn-star-glaukom/>.
- NICE. 2019. "Recommendations: Cannabis-Based Medicinal Products - Guidance." 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/Recommendations#spasticity>.

- Nielsen, Suzanne, Rada Germanos, Megan Weier, John Pollard, Louisa Degenhardt, Wayne Hall, Nicholas Buckley, and Michael Farrell. 2018. "The Use of Cannabis and Cannabinoids in Treating Symptoms of Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Reviews." *Current Neurology and Neuroscience Reports* 18 (2): 8. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0814-x>.
- Nielsen, Suzanne, Pamela Sabioni, Jose M Trigo, Mark A Ware, Brigid D Betz-Stablein, Bridin Murnion, Nicholas Lintzeris, et al. 2017. "Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neuropsychopharmacology* 42 (9): 1752–65. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.51>.
- Nourbakhsh, Mahra, Angela Miller, Jeff Gofton, Graham Jones, and Bamidele Adeagbo. 2018. "Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Reports of Fatal Cases." *Journal of Forensic Sciences*, May. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13819>.
- Nugent, Shannon M., Benjamin J. Morasco, Maya E. O'Neil, Michele Freeman, Allison Low, Karli Kondo, Camille Elven, et al. 2017. "The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms." *Annals of Internal Medicine* 167 (5): 319. <https://doi.org/10.7326/M17-0155>.
- Nunberg, Helen, Beau Kilmer, Rosalie Liccardo Pacula, and James R Burgdorf. 2011. "An Analysis of Applicants Presenting to a Medical Marijuana Specialty Practice in California." *Journal of Drug Policy Analysis* 4 (1). <https://doi.org/10.2202/1941-2851.1017>.
- Oehha. 2009. "EVIDENCE ON THE CARCINOGENICITY OF Marijuana Smoke California Environmental Protection Agency." <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/chemicals/finalmjsmokehid.pdf>.
- Olfson, Mark, Melanie M. Wall, Shang-Min Liu, and Carlos Blanco. 2018. "Cannabis Use and Risk of Prescription Opioid Use Disorder in the United States." *American Journal of Psychiatry* 175 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040413>.
- Orsolini, Laura, Stefania Chiappini, Umberto Volpe, Domenico De Berardis, Roberto Latini, Gabriele Duccio Papanti, and And John Martin Corkery. 2019. "Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review." *Medicina* 55 (9): 525. <https://doi.org/10.3390/medicina55090525>.
- Pacula, Rosalie L., David Powell, Paul Heaton, and Eric L. Sevigny. 2015. "Assessing the Effects of Medical Marijuana Laws on Marijuana Use: The Devil Is in the Details." *Journal of Policy Analysis and Management* 34 (1): 7–31. <https://doi.org/10.1002/pam.21804>.
- Park, S., and S.-K. Myung. 2018. "Cannabis Smoking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies." *Journal of Global Oncology*, no. 4_suppl_2 (October): 196s-196s. <https://doi.org/10.1200/jgo.18.79302>.
- Patel, Rikinkumar S., Hemant Goyal, Ritvij Satodiya, and William E. Tankersley. 2020. "Relationship of Cannabis Use Disorder and Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Analysis of 6.8 Million Hospitalizations in the United States." *Substance Use and Misuse* 55 (2): 281–90. <https://doi.org/10.1080/10826084.2019.1664591>.
- Pavlovic, Radmila, Giorgio Nenna, Lorenzo Calvi, Sara Panseri, Gigliola Borgonovo, Luca Giupponi, Giuseppe Cannazza, and Annamaria Giorgi. 2018. "Quality Traits of 'Cannabidiol Oils': Cannabinoids Content, Terpene Fingerprint and Oxidation Stability of European Commercially Available Preparations." *Molecules* 23 (5). <https://doi.org/10.3390/molecules23051230>.
- Pedersen, Eric R., Joan S. Tucker, Rachana Seelam, Anthony Rodriguez, and Elizabeth J. D'Amico. 2019. "Factors Associated With Acquiring a Medical Marijuana Card: A Longitudinal Examination of Young Adults in California." *Journal of Studies on Alcohol and Drugs* 80 (6): 687–92. <https://doi.org/10.15288/jsad.2019.80.687>.
- Pedersen, W. 2008. "Does Cannabis Use Lead to Depression and Suicidal Behaviours? A Population-Based Longitudinal Study." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118 (5): 395–403. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01259.x>.

- Perron, Brian E., Katlyn R. Holt, Emily Yeagley, and Mark Ilgen. 2019. "Mental Health Functioning and Severity of Cannabis Withdrawal among Medical Cannabis Users with Chronic Pain." *Drug and Alcohol Dependence* 194 (January): 401-9. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2018.09.029>.
- Poleg, Shani, Pavel Golubchik, Daniel Offen, and Abraham Weizman. 2019. "Cannabidiol as a Suggested Candidate for Treatment of Autism Spectrum Disorder." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.030>.
- Powell, David, Rosalie Liccardo Pacula, and Mireille Jacobson. 2018. "Do Medical Marijuana Laws Reduce Addictions and Deaths Related to Pain Killers?" *Journal of Health Economics* 58 (March): 29-42. <https://doi.org/10.1016/J.JHEALECO.2017.12.007>.
- ProCon.org. n.d. "Legal Medical Marijuana States and DC - Medical Marijuana." Accessed August 21, 2020. <https://medicalmarijuana.procon.org/legal-medical-marijuana-states-and-dc/>.
- Quezada, Sandra M., and Raymond K. Cross. 2019. "Cannabis and Turmeric as Complementary Treatments for IBD and Other Digestive Diseases." *Current Gastroenterology Reports* 21 (1): 2. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0670-0>.
- Raji, Mukaila A., N. Ogechi Abara, Habeeb Salameh, Jordan R. Westra, and Yong Fang Kuo. 2019. "Association between Cannabis Laws and Opioid Prescriptions among Privately Insured Adults in the US." *Preventive Medicine* 125. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.012>.
- Reiman, Amanda, Mark Welty, and Perry Solomon. 2017. "Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report." *Cannabis and Cannabinoid Research* 2 (1): 160-66. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0012>.
- Reinarman, Craig, Helen Nunberg, Fran Lanthier, and Tom Heddleston. 2011. "Who Are Medical Marijuana Patients? Population Characteristics from Nine California Assessment Clinics." *Journal of Psychoactive Drugs* 43 (2): 128-35. <https://doi.org/10.1080/02791072.2011.587700>.
- Rice, Andrew; Arendt-Nielsen, Lars; Belton, Joletta. 2021. "International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia Position Statement." *PAIN*, no. March 15.
- Rice, Jessica, and Michelle Cameron. 2017. "Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence." *Current Neurology and Neuroscience Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x>.
- RMHIDTA. 2018. "The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact Vol 5." www.RMHIDTA.org.
- Rocha, Francisco Carlos Machado, Jair Guilherme Dos Santos Júnior, Sergio Carlos Stefano, and Dartiu Xavier Da Silveira. 2014. "Systematic Review of the Literature on Clinical and Experimental Trials on the Antitumor Effects of Cannabinoids in Gliomas." *Journal of Neuro-Oncology*. *J Neurooncol*. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1277-1>.
- Rudroff, Thorsten. 2019. "Cannabis for Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis-High Expectations, Poor Data." *Frontiers in Pharmacology* 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01239>.
- Salottolo, Kristin, Laura Peck, Allen Tanner II, Matthew M. Carrick, Robert Madayag, Emmett McGuire, and David Bar-Or. 2018. "The Grass Is Not Always Greener: A Multi-Institutional Pilot Study of Marijuana Use and Acute Pain Management Following Traumatic Injury." *Patient Safety in Surgery* 12 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/s13037-018-0163-3>.
- Sands, Tristan T., Shahryar Rahdari, Michael S. Oldham, Eduardo Caminha Nunes, Nicole Tilton, and Maria Roberta Cilio. 2018. "Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US." *CNS Drugs*, November, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0589-2>.

- Sarvet, Aaron L., Melanie M. Wall, David S. Fink, Emily Greene, Aline Le, Anne E. Boustead, Rosalie Liccardo Pacula, et al. 2018. "Medical Marijuana Laws and Adolescent Marijuana Use in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Addiction* 113 (6): 1003–16. <https://doi.org/10.1111/add.14136>.
- Segura, Luis E., Christine M. Mauro, Natalie S. Levy, Nicole Khauli, Morgan M. Philbin, Pia M. Mauro, and Silvia S. Martins. 2019. "Association of US Medical Marijuana Laws With Non-medical Prescription Opioid Use and Prescription Opioid Use Disorder." *JAMA Network Open* 2 (7): e197216. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.7216>.
- Shi, Yuyan. 2017. "Medical Marijuana Policies and Hospitalizations Related to Marijuana and Opioid Pain Reliever." *Drug and Alcohol Dependence* 173 (April): 144–50. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2017.01.006>.
- Shi, Yuyan, Di Liang, Yuhua Bao, Ruopeng An, Mark S. Wallace, and Igor Grant. 2019. "Recreational Marijuana Legalization and Prescription Opioids Received by Medicaid Enrollees." *Drug and Alcohol Dependence* 194 (January): 13–19. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2018.09.016>.
- Shih, Regina A., Anthony Rodriguez, Layla Parast, Eric R. Pedersen, Joan S. Tucker, Wendy M. Troxel, Lisa Kraus, Jordan P. Davis, and Elizabeth J. D'Amico. 2019. "Associations between Young Adult Marijuana Outcomes and Availability of Medical Marijuana Dispensaries and Storefront Signage." *Addiction*, July, add.14711. <https://doi.org/10.1111/add.14711>.
- Shishko, Ilona, Rosana Oliveira, Troy A Moore, and Kenneth Almeida. 2018. "A Review of Medical Marijuana for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Real Symptom Re-Leaf or Just High Hopes?" *The Mental Health Clinician* 8 (2): 86–94. <https://doi.org/10.9740/mhc.2018.03.086>.
- Shover, Chelsea L., Corey S. Davis, Sanford C. Gordon, and Keith Humphreys. 2019. "Association between Medical Cannabis Laws and Opioid Overdose Mortality Has Reversed over Time." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116 (26): 12624–26. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1903434116>.
- Shover, Chelsea L., Noel A. Vest, Derek Chen, Amanda Stueber, Titilola O. Falasinnu, Jennifer M. Hah, Jinhee Kim, et al. 2020. "Association of State Policies Allowing Medical Cannabis for Opioid Use Disorder With Dispensary Marketing for This Indication." *JAMA Network Open* 3 (7): e2010001. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10001>.
- Shover, Chelsea L., and Keith Humphreys. 2020. "Debunking Cannabidiol as a Treatment for COVID-19: Time for the FDA to Adopt a Focused Deterrence Model?" *Cureus* 12 (6). <https://doi.org/10.7759/cureus.8671>.
- Smith, Lesley A., Fredric Azariah, Verna Tc Lavender, Nicola S. Stoner, and Silvana Bettiol. 2015. "Cannabinoids for Nausea and Vomiting in Adults with Cancer Receiving Chemotherapy." *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009464.pub2>.
- Steenkamp, Maria M., Esther M. Blessing, Isaac R. Galatzer-Levy, Laura C. Hollahan, and William T. Anderson. 2017. "Marijuana and Other Cannabinoids as a Treatment for Posttraumatic Stress Disorder: A Literature Review." *Depression and Anxiety* 34 (3): 207–16. <https://doi.org/10.1002/da.22596>.
- Stevens, A. J., and M. D. Higgins. 2017. "A Systematic Review of the Analgesic Efficacy of Cannabinoid Medications in the Management of Acute Pain." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 61 (3): 268–80. <https://doi.org/10.1111/aas.12851>.
- Stockings, Emily, Gabrielle Campbell, Wayne D. Hall, Suzanne Nielsen, Dino Zagic, Rakin Rahman, Bridin Murnion, Michael Farrell, Megan Weier, and Louisa Degenhardt. 2018. "Cannabis and Cannabinoids for the Treatment of People with Chronic Non-Cancer Pain Conditions." *PAIN*, May, 1. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001293>.
- Store Medisinske Leksikon. 2018. "MS – Multippel Sklerose." 2018. https://sml.sn.no/MS_-_multippel_sklerose.

- Sturgeon JA, Khan J, Hah JM, Hilmoe H, Hong J, Ware MA, and Mackey SC. 2020. "Clinical Profiles of Concurrent Cannabis Use in Chronic Pain: A CHOIR Study." *Pain Med*, March.
- Szaflarski, Jerzy P., Elizabeth Martina Bebin, Anne M. Comi, Anup D. Patel, Charuta Joshi, Daniel Checketts, Jules C. Beal, et al. 2018. "Long-Term Safety and Treatment Effects of Cannabidiol in Children and Adults with Treatment-Resistant Epilepsies: Expanded Access Program Results." *Epilepsia* 59 (8): 1540–48. <https://doi.org/10.1111/epi.14477>.
- Taha, Tarek, David Meiri, Samira Talhamy, Mira Wollner, Avivit Peer, and Gil Bar Sela. 2019. "Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies." *The Oncologist* 24 (4): 549–54. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0383>.
- Theconversation.com. 2019. "Drug Experts on the New Guidance for Medicinal Cannabis." 2019. <https://theconversation.com/drug-experts-on-the-new-guidance-for-medicinal-cannabis-124650>.
- Touil, Nassim, and Patricia Lavand'homme. 2019. "Cannabis Hyperalgesia." *European Journal of Anaesthesiology* 36 (9): 623–24. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001025>.
- Trigo, Jose M., Alexandra Soliman, Lena C. Quilty, Benedikt Fischer, Jürgen Rehm, Peter Selby, Allan J. Barnes, et al. 2018. "Nabiximols Combined with Motivational Enhancement/Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Cannabis Dependence: A Pilot Randomized Clinical Trial." *PLoS ONE* 13 (1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190768>.
- Tucker, Joan S., Anthony Rodriguez, Eric R. Pedersen, Rachana Seelam, Regina A. Shih, and Elizabeth J. D'Amico. 2019. "Greater Risk for Frequent Marijuana Use and Problems among Young Adult Marijuana Users with a Medical Marijuana Card." *Drug and Alcohol Dependence* 194 (January): 178–83. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.028>.
- Turna, Jasmine, and James MacKillop. 2021. "Cannabis Use among Military Veterans: A Great Deal to Gain or Lose?" *Clinical Psychology Review*, January, 101958. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.101958>.
- Vierke, Christopher, Brigitte Marxen, Michael Boettcher, Christoph Hiemke, and Ursula Havemann-Reinecke. 2020. "Buprenorphine–Cannabis Interaction in Patients Undergoing Opioid Maintenance Therapy." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, January. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-01091-0>.
- vigarchive.sos.ca.gov. n.d. Text of Proposition 215. Accessed August 18, 2020. <http://vigarchive.sos.ca.gov/1996/general/pamphlet/215text.htm>.
- Walitt, Brian, Petra Klose, Mary-Ann Fitzcharles, Tudor Phillips, and Winfried Häuser. 2016. "Cannabinoids for Fibromyalgia." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (July): CD011694. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011694.pub2>.
- Wardell, Jeffrey D., Sergio Rueda, Tara Elton-Marshall, Robert E. Mann, and Hayley A. Hamilton. 2020. "Prevalence and Correlates of Medicinal Cannabis Use Among Adolescents." *Journal of Adolescent Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.07.032>.
- Wen, Hefei, Jason M. Hockenberry, and Janet R. Cummings. 2015. "The Effect of Medical Marijuana Laws on Adolescent and Adult Use of Marijuana, Alcohol, and Other Substances." *Journal of Health Economics* 42. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2015.03.007>.
- Wen, Hefei, and Jason M Hockenberry. 2018. "Association of Medical and Adult-Use Marijuana Laws With Opioid Prescribing for Medicaid Enrollees." *JAMA Internal Medicine* 178 (5): 673–79. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1007>.
- Whiting, Penny F, Robert F Wolff, Sohan Deshpande, Marcello Di Nisio, Steven Duffy, Adrian V Hernandez, J Christiaan Keurentjes, et al. n.d. "Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA* 313 (24): 2456–73. Accessed February 19, 2018. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>.
- Wiese, Beth, and Adrienne R. Wilson-Poe. 2018. "Emerging Evidence for Cannabis' Role in Opioid Use Disorder." *Cannabis and Cannabinoid Research* 3 (1): 179–89. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0022>.
- Wikipedia.org. n.d. "Entourage Effect." Accessed August 18, 2020. https://en.wikipedia.org/wiki/Entourage_effect.

- Wildes, Megan, Teresa L. Bigand, Matthew E. Layton, and Marian Wilson. 2020. "Cannabis Use and Cognition in Adults Prescribed Opioids for Persistent Pain." *Pain Management Nursing* 21 (1): 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.06.014>.
- Wilkinson, Samuel T., Elina Stefanovics, and Robert A. Rosenheck. 2015. "Marijuana Use Is Associated With Worse Outcomes in Symptom Severity and Violent Behavior in Patients With Posttraumatic Stress Disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry* 76 (09): 1174–80. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09475>.
- Williams, Arthur Robin, Mark Olfson, June H. Kim, Silvia S. Martins, and Herbert D. Kleber. 2016. "Older, Less Regulated Medical Marijuana Programs Have Much Greater Enrollment Rates Than Newer 'Medicalized' Programs." *Health Affairs* 35 (3): 480–88. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.0528>.
- Wong, Shane Shucheng, and Timothy E. Wilens. 2017. "Medical Cannabinoids in Children and Adolescents: A Systematic Review." *Pediatrics* 140 (5): e20171818. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1818>.
- Wolf, Steven H., and Heidi Schoomaker. 2019. "Life Expectancy and Mortality Rates in the United States, 1959-2017." *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16932>.
- Yanes, Julio Alejandro, Meredith Reid, Lauren Yvette Atlas, Jarred Younger, Raul Gonzalez, and Jennifer Robinson. 2020. "Regular Cannabis Use Associated With Lower Pain Tolerance and Greater Pain-Related Interference: Results from Laboratory and Ecologically Relevant Assessments." <https://doi.org/10.31234/osf.io/2azef>.
- Yarnell, Stephanie. 2015. "The Use of Medicinal Marijuana for Posttraumatic Stress Disorder." *The Primary Care Companion For CNS Disorders* 17 (3). <https://doi.org/10.4088/PCC.15r01786>.

En mer opplyst debatt

Medisinsk cannabis fremstilles ofte i den offentlige debatten som et slags vidundermiddel som hjelper mot alt fra kreft til grå stær. Det forskningsmessige belegget for effekten av medisinsk cannabis på ulike tilstander er imidlertid svært usikker. I denne rapporten gjennomgår vi tilgjengelig forskning på feltet for å bidra til en mer opplyst og kunnskapsbasert debatt.

Actis - Rusfeltets samarbeidsorgan er en paraply for organisasjoner som jobber med rusfeltet. Vi representerer 35 organisasjoner. Våre medlemmer jobber med ruspolitikk, forebygging, behandling og oppfølging av mennesker som har eller har hatt avhengighetsproblemer, og flere driver med pårørendearbeid.

Actis jobber for å redusere skadene ved bruk av alkohol, narkotika og pengespill. Våre medlemmer er: Arbeiderbevegelsens rus- og sosialpolitiske forbund (AEF), Atrop støtte- og ettervernssenter, Barn av rusmisbrukere (BAR), Basecamp, Blå Kors, Det hvite bånd, DNT - Edru livsstil, Familieklubbene i Norge, Fondet for forskning og folkeopplysning om edruskap, Forbundet mot rusgift (FMR), FORUT - solidaritetsaksjon for utvikling, Frelsesarmeens rusomsorg, Havang brukerstyrte senter, Helseutvalget, Internasjonal helse og sosialgruppe, IOGT Norge, Ja, det nytter, Juba, Juvente, Stiftelsen Retretten, MA Rusfri trafikk og livsstil, Ung i trafikken, Minotenk, N.K.S. Veiledningssenter, NM hotels, Norsk helse- og avholdsforbund, Norske jernbaners avantgarde (NJA), Norsk narkotikapolitiforening, Rusfri oppvekst, Samarbeidsforum for norske kollektiver, Skeiv verden, Trasoppklinikken og Ungdom mot narkotika (UMN).

Les mer på www.actis.no