



UPPSALA  
UNIVERSITET

Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap

# Cannabis som smärtlindring vid långvarig smärta

En litteraturöversikt med systematisk ansats

Författare:

Sara Maleki

Andreas Sågström

Examensarbete i vårdvetenskap, 15 hp

Sjuksköterskeprogrammet, 180 hp

2019

Handledare:

Maria Carlsson

Examinator:

Lena Gunningberg

**Nyckelord:** Cannabis, livskvalité, långvarig smärta, smärtbehandling

## **SAMMANFATTNING**

**Bakgrund:** Medicinsk cannabis används vid behandling av långvarig smärta i många delar av världen, men är inte ett godkänt läkemedel för behandling av långvarig smärta i Sverige trots en efterfrågan från berörd patientgrupp. I Europa lider 19% av den vuxna befolkningen av långvarig smärta.

**Syfte:** Att undersöka om evidens finns för den analgetiska effekten av medicinsk cannabis och dess påverkan på livskvalitet hos personer lidandes av långvarig smärta.

**Metod:** Litteraturoversikt med systematisk ansats baserad på 14 kvantitativa artiklar från databaserna PubMed och CINAHL

**Resultat:** Cannabis har en smärtlindrande effekt inom patientgruppen levandes med långvarig smärta. Patienterna rapporterade bättre effekt av sin tidigare smärtbehandling och kunde i vissa fall minska sitt opioidintag. En blandning av cannabinoiderna Tetrahydrocannabinol, THC, och Cannabidiol, CBD, var mest effektiv mot smärta till skillnad från smärtbehandling med enbart THC. Viss indikation finns för cannabis positiva effekt avseende livskvalitet, primärt genom dess positiva effekt på sömnkvalitet.

### **Slutsats:**

Långvarig smärta har en negativ inverkan på individens självständighet och livskvalitet enligt Hendersons (1964) behovsteori för hälsa. Individanpassning är centralt vid behandling av långvarig smärta. Det finns indikationer för användandet av cannabis som tilläggsbehandling vid långvarig smärta. Opioider är förenade med allvarliga risker såsom dödsfall orsakat av andningssvikt, beroendutveckling och biverkningar som förstoppning. Cannabis är inte förenad med liknande risker och biverkningar samt kan bidra till att patienterna kan sänka sin opioiddos. Indikation finns för cannabis positiva effekt avseende vissa livskvalitetsfaktorer såsom sömn. I och med de stora samhälls- och vårdkostnaderna som långvarig smärta innebär tillsammans med svårighetsgraden att uppnå adekvat smärtbehandling bör cannabis inte förbises som ett alternativ för fortsatt forskning och behandling.

**Keywords:** Cannabis, quality of life, long-term pain, pain management

## **ABSTRACT**

**Background:** Medicinal cannabis is regularly used as treatment for chronic pain in different parts of the world. Cannabis is not an approved treatment for chronic pain in Sweden even though a demand is seen from the affected population. In Europe 19% of the adult population suffers from chronic pain.

**Aim:** To investigate whether scientific evidence exists for the analgesic effect of medical cannabis and its impact on the quality of life of people suffering from long-term pain.

**Method:** A literature review with a systematic approach.

**Result:** Cannabis has a pain relieving effect within the group of patients suffering from long-term pain. The patients reported a better effect of their previous pain treatment and in some cases could reduce their opioid intake. A mixture of the cannabinoids Tetrahydrocannabinol, THC, and Cannabidiol, CBD, was most effective against pain as opposed to THC alone. There is some indication that cannabis has a positive effect regarding quality of life, primarily due its positive effect on sleep quality.

**Conclusion:** Long-term pain has a negative impact on the individual's independence and quality of life according to Henderson's (1964) Need theory. Individual adjustment is central to the treatment of long-term pain. There are indications for the use of cannabis as an adjunct to long-term pain. Opioids are associated with serious risks such as deaths caused by respiratory failure, addiction, and side effects such as constipation. Cannabis is not associated with similar risks and side effects and can aid patients to lower their opioid dose. Some indication exist for the positive effects of cannabis regarding certain quality of life factors such as sleep. Given the large societal and health care costs that are associated with long-term pain, combined with the difficulties of achieving an adequate level of pain relief, cannabis should not be overlooked as an alternative for continued research and treatment.

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	2
ABSTRACT	3
Innehållsförteckning	4
BAKGRUND	1
Smärta	1
Bedömning av smärta	1
Långvarig smärta	1
Konsekvenser av långvariga smärta	2
Behandling vid långvarig smärta	2
Livskvalitet	3
Cannabis	3
Endocannabinoidsystemet	4
Omvårdnadsteori	4
Problemformulering	4
Syfte	5
Frågeställningar	5
METOD	5
Design	5
Sökstrategi	5
Inklusionskriterier	6
Exklusionskriterier	6
Tabell 1. Genomförd sökning	6
Bearbetning och analys	8
Kvalitetsanalys	8
Resultatanalys	8
Forskningsetiska överväganden	9
RESULTAT	9
Cannabis smärtlindrande effekt vid neuropatisk smärta	9
Diabetesneuropati	9
Perifer neuropatisk smärta	9
Kronisk HIV-relaterad smärta	10
Neuropatisk smärta relaterat till MS	10
Cannabis smärtlindrande effekt vid icke-neuropatisk cancersmärta	10
Cannabis smärtlindrande effekt på blandade kroniska smärttillstånd	10
Svårbehandlad långvarig smärta	10

Icke-cancerrelaterad kronisk smärta	11
Kronisk läkemedelsassocierad huvudvärk	11
Kronisk magsmärta	11
Kronisk Fibromyalgi	11
Cannabis påverkan på livskvalitet vid neuropatisk smärta	11
Kronisk diabetesneuropati	11
Perifer neuropatisk smärta	12
Kronisk HIV-relaterad smärta	12
Kronisk smärta relaterat till MS	12
Cannabis påverkan på livskvalitet vid kronisk cancersmärta	12
Icke-neuropatisk cancersmärta	12
Cannabis påverkan på livskvalitet vid olika kroniska smärttillstånd	13
Svårbehandlad långvarig smärta	13
Kronisk icke-cancerrelaterad smärta	13
Kronisk Läkemedelsassocierad huvudvärk	13
Kronisk magsmärta	13
Kronisk fibromyalgi	14
Biverkningar	14
DISKUSSION	14
Resultatdiskussion	15
Smärta	15
Livskvalitet	16
Metoddiskussion	17
Klinisk implikation	19
Slutsats	19
REFERENSER	21
BILAGOR	27
Bilaga 1.	27
Protokoll för kvalitetsbedömning av studier med kvantitativ metod, RCT och CCT.	27
Bilaga 2. <i>Tabell 2. Översikt över inkluderad litteratur</i>	29

## **BAKGRUND**

### **Smärta**

International Association for the Study of Pain (IASP) har formulerat definitionen av smärta som “en obehaglig sensorisk och emotionell upplevelse sammankopplat med vävnadsskada eller en möjlig vävnadsskada, eller beskriven i termer av sådan skada” (IASP, 2017).

Upplevelse av smärta är subjektiv och flera faktorer kan påverka den upplevda smärtan såsom omgivningens bemötande, rädslor, tidigare erfarenheter av vård och smärt- samt sjukdomstillstånd (Larsson, 2013; Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering [SBU], 2010). SBU (2010) lyfter att patientens situation bör granskas ur ett helhetsperspektiv och menar att IASPs definition av smärta är bristfällig eftersom den inte betonar smärtans påverkan på patientens tankar och beteenden.

### *Bedömning av smärta*

Vid bedömning av smärtans intensitet används ofta Visual Analog Scale (VAS) och Numeric Rating Scale (NRS), vilka ger en bild av den subjektiva smärtintensiteten i nuet. Tillsammans med specifika diagnostiska undersökningar och bedömningsinstrument som ämnar att undersöka smärtanames ges en helhetsbild av smärtproblematiken vid en mer utbredd problematik. Ett verktyg som kan användas för att bedöma smärtan och dess inverkan på den berörda individens liv är bland annat the Brief Pain Inventory (BPI), (Breivik et al., 2008). Bland en uppsjö av mätinstrument som avser att mäta smärtan i sin helhet finns även kompletterande specifika instrument som bland annat mäter fatigue, hanterbarhet, fysisk dysfunktion och sömnproblem orsakad av smärta. Avseende sömnproblem kan instrument såsom Medical outcomes studie sleep scale (MOS-SS), insomnia severity index och PROMIS sleep index användas (Turk, Fillingim, Orbach, Patel, 2016). Under kliniska prövningar av kroniska smärttillstånd rekommenderas att 7-poängsskalan, Patient/Subject Global Impression of Change (PGIC/SGIC), används för att få en helhetsbild av studiedeltagarnas förändrade symtombild över tid (Dworkin et al., 2005; Perrot & Lantéri-Minet, 2019).

### **Långvarig smärta**

Långvarig smärta definieras som en bestående smärta, eller en periodvist återkommande smärta, i 3 månader eller mer (Larsson, 2013; SBU, 2010). Långvarig smärta är en folksjukdom som 40% av den svenska befolkningen lever med (läkemedelsverket, 2017). Vid långvarig smärta försämras förmågan att tolka och reglera smärtstimuli på grund av biologiska förändringar i det perifera och centrala nervsystemet. Därmed ändras smärtans

karaktär från lättlokaliserad till diffus, utbredd, svårlokaliserad och molande (SBU, 2006; Larsson, 2013). Psykologiska och miljöbetingade faktorer påverkar upplevd smärta likväl som att smärta har en påverkan psykologiskt (SBU, 2006; 2010).

#### *Konsekvenser av långvariga smärta*

En femtedel av den vuxna europeiska befolkningen som lever med långvarig smärta insjuknar i depression (Breivik et al., 2006). Vid långvarig smärta försämras, eller förloras, förmågan att leva självständigt, bibehålla familje-, social- och sexliv, motionera, köra bil och sömnkvalitet. (Breivik et al., 2006). Tillsammans med koncentrationssvårigheter, konstant trötthet och känslor som hopplöshet, oro och ångest, medför detta konsekvenser inom sociala, psykologiska och ekonomiska områden (SBU, 2006; 2010; Breivik et al., 2006). SBU (2010) rapporterar att långvarig smärta år 2003, motsvarade en samhällskostnad av 7,5 miljarder i direkta vårdkostnader och 80 miljarder i indirekta kostnader och är enligt Läkemiddelsverket (2017) den näst vanligaste orsaken för långtidssjukskrivningar i Sverige.

#### *Behandling vid långvarig smärta*

Många ur patientgruppen är missnöjda med sin smärtbehandling upplever att vård och omgivning misstror deras smärta samt uppger en misstro till vårdens förmåga att kontrollera smärtproblematiken (SBU, 2006; Breivik et al., 2006). Långvarig smärta bör behandlas utifrån ett helhetsperspektiv med tvärprofessionell kunskap där fokus ligger på långsiktig minskning av smärta och funktionsnedsättning (SBU, 2006; 2010; 2017; Läkemiddelsverket, 2017). För att behandlingen av smärta skall uppfattas som kliniskt meningsfull krävs i många fall att interventionen har en viss effekt. Vart gränsen för den kliniskt meningsfulla smärtlindringen sätts är svår då smärta varierar (Sloman, Wruble, Rosen, Rom, 2006). Farrar, Berlin och Strom (2003) menar att en klinisk meningsfull smärtlindring motsvarar 33%-50% smärtlindring. Denna gräns sätter Sloman och medarbetare (2006) mellan 30%-70%.

Läkemedelsbehandling vid långvarig smärta består enligt SBU (2006) av; opioider, paracetamol, NSAID-preparat, tramadol, antiepileptika och antidepressiva läkemedel. Opioidbehandling vid långvarig smärta är inte evidensbaserat och effekten tveksam (SBU, 2006; Ballantyne, 2017; Läkemiddelsverket, 2017). Infertilitet, fallfrakturer, missbruk och överdos är risker kopplade till långtidsbruk av opioider (Ballantyne, 2017). Opioidbehandling på sikt har liknande bieffekter som långvarig smärta såsom nedsatt; sexlust, motivation,

kognitiv- och social funktion samt förmåga till förvärvsarbete och bilkörning. Både opioidbehandling med hög dos respektive över lång tid ökar riskerna med behandlingen, såsom fysiskt och/eller psykiskt tolerans-, beroendutveckling och minskar effektiviteten av opioidbaserade vid behovsläkemedel (Ballantyne, 2017). Därför menar Ballantyne (2017), och hänvisar även till det växande opioidmissbruket i USA, att alternativa behandlingsmetoder måste övervägas, vidareutvecklas och implementeras i kliniken för att främja patientsäker och adekvat vård.

### **Livskvalitet**

SBU (2012) beskriver livskvalitet som en sammanvägning av den egna individens subjektiva värdering i välbefinnande fysiskt, psykiskt och socialt. Den upplevda nivån av livskvalitet förändras över tid i takt med livets förändringar i bland annat hälsa, ekonomi och boende. Det finns över tusen olika formulär avsedd att mäta livskvalitet där en del utformats för specifika sjukdomar eller tillstånd och andra har en mer generell design. Inom klinisk forskning används exempelvis mätinstrumentet SF-36 för att undersöka effekten av given intervention hos studiepopulationen ur ett bredare perspektiv än om enbart biverkningar/dödsfall mättes genom att inkludera frågor om det fysiska- och psykiska välmåendet. Hälsorelaterad livskvalitet vid hälsoekonomiska jämförelser av olika behandlingar använder bland annat EQ-5D för att mäta livskvalitet där mobilitet, vardagsaktiviteter, egenomsorg, smärta eller obehag och depression eller ångest inkluderas. (SBU, 2012). Sickness impact profile (SIP) är ytterligare exempel på mätinstrument för bedömningen av livskvalitet och inbegriper fysisk funktion, begränsningar i vardagen, sömn, social funktion, matvanor, mental hälsa samt aktivitet och energi relaterat till smärta (Karimi & Brazier, 2016).

### **Cannabis**

Cannabis är enligt Nationalencyklopedien (Cannabis, i.d.) ett samlingsnamn för de preparat som framställs ur den indiska hampväxten Cannabis Sativa och subarten Indica. Cannabis innehåller över 400 kemiska substanser, ett 80-tal av dessa är cannabinioider (Cannabis, i.d.). Idag förskrivs enligt Werner (2010) Dronabinol, ett växtextrakt, samt Nabilon som är ett syntetiskt THC-extrakt, i några europeiska länder samt Kanada. Indikation till detta är personer som lider av bland annat neuropatisk smärta, cancerrelaterad smärta, MS-relaterad smärta, illamående av cytostatikabehandling eller HIV-relaterad anorexi (Werner, 2010). I



Sverige får dessa läkemedel enbart förskrivs som licensläkemedel för personer som lider av MS med måttlig eller allvarlig spasticitet (läkemedelsverket, 2017; 2016).

### **Endocannabinoidsystemet**

Enligt Nationalencyklopedien (i.d) har två typer av receptorer hittills identifierats som cannabinoider verkar på, Typ 1 eller CB1 och Typ 2 eller CB2. Både CB1 och CB2 återfinns i områden av centrala nervsystemen ansvariga för hanteringen av kroppens smärtsignaler (Guindon & Hohmann 2009). Enligt Guindon och Hohmann (2009) återfinns CB1 receptorer i fettväv, hjärna, belöningssystemets nervceller, muskler, lever och i mag- och tarmkanalen. Medan CB2-receptorer främst finns inom immunsystemets celler framförallt i mjälte, tonsiller och bräss. Guindon och Hohmann, (2009) nämner också att CB2-receptorer har upptäckts i den lumbala ryggmärgen.

### **Omvårdnadsteori**

Virginia Hendersons behovsteori baseras på främjandet av individens förmåga att självständigt tillgodose sina grundläggande mänskliga behov. De basala behoven tillgodoses enligt Henderson genom att individen klarar sig själv i en kulturell och social kontext, att denne har fysisk och psykisk kraft och förmåga att fatta självständiga beslut kring sysslor, vilka tydligt blir hindrade hos personer som lider av långvarig smärta. Henderson menar då att om individens förmåga att sörja för dessa basala funktioner är nedsatta blir personen mindre självständig och uppnår därmed inte kriterierna för hälsa, vilket även resulterar i en nedsatt livskvalitet. Individen behöver då insatser i form av stöttning av vårdpersonal för att återigen bygga upp denna förmåga och återställa sin självständighet i bästa möjliga mån. (Henderson, 1964; Kirkevold, 2000). Sjuksköterskan ska enligt Hendersons koncept av hälsa kunna identifiera och understödja dessa individer. Även lärande, aktivitetsutförande, sömn och kommunikation med andra är bärande faktorer som påverkas negativt vid långvarig smärta bland annat genom koncentrationssvårigheter (Henderson, 1964).

### **Problemformulering**

Av den vuxna europeiska befolkningen lider 19% av långvarig smärta och 40% av dessa anser inte att vården erbjuder adekvat smärtbehandling. Långvarig smärta innebär ökad risk för samsjuklighet i depression och påverkan på den drabbades sociala liv samt ekonomi. Inadekvat behandling av långvarig smärta innebär en ökad vårdtyngd och samhällskostnad. Sjuksköterskans profession inbegriper att arbeta patientsäkert och ett evidensbaserat

förhållningssätt måste användas som grund för vårdarbetet. Det ligger inom sjuksköterskans ansvarsområden att initiera åtgärder för adekvat smärtlindring. Medicinsk cannabis vid långvarig smärta är inte en godkänd behandlingsmetod i Sverige, men är godkänd i vissa andra länder. Allt fler patienter önskar att pröva denna metod men enbart ett fåtal har förskrivits cannabisbaserade läkemedel på licens i Sverige. Kunskapsluckor råder inom det kliniska vårdarbetet kring medicinsk cannabis effektivitet, hur det bör användas vid behandling av långvarig smärta, i vilka administrationsformer och vad för smärttillstånd som bör behandlas med detta. Därför anser författarna att det är viktigt att sammanställa resultatet av befintliga studier angående medicinsk cannabis påverkan på smärta och livskvalitet hos personer med långvarig smärta.

## **Syfte**

Att undersöka vilken effekt medicinsk cannabis har på livskvaliteten och smärtan hos personer som lider av långvarig smärta.

## *Frågeställningar*

- *Är medicinsk cannabis effektivt mot smärta hos patienter med långvarig smärta?*
- *Påverkar cannabis livskvaliteten hos patienter som lider av långvarig smärta?*

## **METOD**

### **Design**

Den valda designen är litteraturöversikt med systematisk ansats för att inom utsatt tidsram få överblick över det valda området med ett gott evidensunderlag (Allea, 2018).

### **Sökstrategi**

En boolesk sökstrategi användes med sökorden "*long-term pain*", *long term pain*", "*chronic pain*" "*persistent pain*", "*intractable pain*", "*refractory pain*", "*marijuana*", "*cannabis*", "*cannabinoid*", "*cannabinoids*", "*medical cannabis*", "*medical marijuana*", "*cannabis therapeutic use*" i databaserna CINAHL och PubMed, med tillägget *NOT (systematic reviews)* i PubMed. Vilka kombinationer av sökorden som använts, filter och utfall presenteras i tabell 1. Första utgällning av sökresultatet skedde genom att granska samtliga artikeltitlar. Abstrakten i de artiklar med titlar som bedömdes relevanta till studiens syfte

granskades därefter, de som inte fokuserade på cannabis smärtlindrande effekter och/eller livskvalitets påverkan hos personer med långvarig smärta exkluderades. Därefter lästes de kvarvarande artiklarna i fulltext för att säkerställa dess relevans. Sista utgallringen skedde genom att utföra en kvalitetsanalys.

### *Inklusionskriterier*

Inklusionskriterierna i föreliggande arbete har definierats som följande. Personer som lider av långvarig smärta enligt tidigare nämnd definition och  $\geq 18$  år. Studierna som inkluderas arbetet skall vara originalartiklar med medelhög eller hög gradering efter utförd kvalitetsgranskning, samt att studierna skall vara godkända av en etiskt nämnd. De inkluderade studierna skall vara tillgängliga genom Uppsala Universitetsbiblioteket och vara publicerade mellan år 2005–2019.

### *Exklusionskriterier*

Studier som har exkluderats är de som klassats med låg kvalitet efter utförd kvalitetsgranskning samt de studier som inte är relevanta till arbetets syfte.

*Tabell 1. Genomförd sökning*

Databas	Sökning nummer:	Sökord	Utfall	Filter	Lästa titlar	Granskade abstrakt	Utvalda titlar
<b>CINAHL</b>	#1	(long-term pain OR long term pain OR chronic pain OR persistent pain OR intractable pain OR refractory pain) AND (marijuana OR cannabis OR cannabinoid OR cannabinoids OR medical cannabis OR medical marijuana OR cannabis therapeutic use)	3	Booleana/phrase, apply related words, also search within the full text of the articles, år 2005-2019, peer reviewed, randomized controlled trial	3	0	0
<b>Pubmed</b>	#2	(long-term pain OR long term pain OR chronic pain OR persistent pain OR intractable pain OR refractory pain) AND (life quality OR quality of life OR health-Related Quality Of Life OR health related quality of life OR HRQOL OR EQ-5D) AND (marijuana OR cannabis OR cannabinoid OR	14	Clinical study, clinical trial, randomized controlled trial, år 2005–2019, Humans, English, Swedish	14	0	0

		cannabinoids OR medical cannabis OR medical marijuana)					
<b>Pubmed</b>	<b>#3</b>	(long-term pain OR long term pain OR chronic pain OR persistent pain OR intractable pain OR refractory pain) AND (marijuana OR cannabis OR cannabinoid OR cannabinoids OR medical cannabis OR medical marijuana OR cannabis therapeutic use) NOT (systematic reviews)	55	Observational Study, Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Pragmatic Clinical Trial, Twin Study, Multicenter Study, Publication date from 2005/01/01 to 2019/12/31, Humans, English, Swedish, Complementary Medicine, AIDS, Bioethics, Cancer, DART, History of Medicine, Toxicology, Young Adult: 19-24 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, Adult: 19-44 years, Adult: 19+ years, 80 and over: 80+ years.	55	0	0
<b>Pubmed</b>	<b>#4</b>	(long-term pain OR long term pain OR chronic pain OR persistent pain OR intractable pain OR refractory pain) AND (marijuana OR cannabis OR cannabinoid OR cannabinoids OR medical cannabis OR medical marijuana OR cannabis therapeutic use) NOT (systematic reviews)	77 (denna sökning inkluderade artiklar från tidigare pubmed sökningar nummer 2 &	Clinical Study, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative Study, Pragmatic Clinical Trial, Twin Study, Multicenter Study, Publication date from 2005/01/01 to 2019/12/31, Humans, English, Swedish,	77	58	17

			3 samt CINAHL)	Complementary Medicine, AIDS, Bioethics, Cancer, DART, History of Medicine, Toxicology, Young Adult: 19–24 years, Middle Aged: 45– 64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, Adult: 19–44 years, Adult: 19+ years, 80 and over: 80+ years.			
--	--	--	-------------------	---	--	--	--

## Bearbetning och analys

### *Kvalitetsanalys*

Kvalitetsanalys utfördes med hjälp av Forsberg och Wengströms (2015) *Modifierade kvalitetsmall för kvantitativa studier granskningsmall*, bilaga 1. Med stöd av granskningsmallen graderades de insamlade studierna till låg, medelhög eller hög kvalitet. Varje artikel granskades av båda författarna enskilt med stöd av granskningsmallen för att bedöma kvaliteten och säkerställa dess relevans till ämnet. Därefter jämfördes respektive författares granskningsresultat av varje enskild artikel innan den slutgiltiga kvalitetsnivån bestämdes. Artiklar som bedömdes vara av hög eller medelhög kvalitet inkluderades i studien, och presenteras i bilaga 2. I översikten har randomiserade kontrollstudier valts primärt eftersom dessa bidrar med starkt evidensvärde. Utöver detta har även kvasi-experimentella studier valts på grund av brist utav randomiserade studier (Segesten, 2017).

### *Resultatanalys*

De inkluderade artiklarna lästes och analyserades i sin helhet enskilt av respektive författare och diskuterades därefter tillsammans. Sedan granskades artiklarnas resultat för att identifiera skillnader och likheter för att besvara föreliggande arbetes frågeställningar. De inkluderade artiklarna sammanställdes och presenterades i tabell 2 (bilaga 2), i vilken de inkluderade artiklarnas; författare, publiceringsår, vilket land, undersökningspopulation, antal studiedeltagare och bortfall, typ av intervention, hur studien utförts, resultat samt kvalitetsnivå framkommer, de presenteras även i löpande text under resultat.

## **Forskningsetiska överväganden**

Inkluderade studier var etiskt granskade och godkända. Enbart studier där deltagarna varit vuxna, givit samtycke samt fått skriftlig och muntlig information om rätten att ta tillbaka sitt samtycke inkluderades. Dessutom var de inkluderade studierna av god kvalitet och har utförts korrekt (Allea, 2018). Datainsamling och analys av insamlad data har skett objektivt under arbetet och presenterats sanningsenligt (Allea, 2018).

## **RESULTAT**

14 studier har inkluderats i föreliggande arbete, av dessa studier har 13 studier var randomiserade och blindade, varav en av de inkluderade studierna var kvasi-experimentell (Poli et al., 2018). De inkluderade studierna har genomförts i bland annat Kanada, Storbritannien, Nederländerna, Italien och Latinamerika. Tre av de inkluderade studierna har utförts vid flera olika center i olika länder och presenteras i bilaga 2 (Portenoy 2012; Schimrigk, 2017; Serpell, 2014).

### **Cannabis smärtlindrande effekt vid neuropatisk smärta**

#### *Diabetesneuropati*

Inom populationen lidandes av diabetesneuropati sågs en minskning av upplevd smärtintensitet, mätt med NRS, vid jämförelser med baslinje (Toth et al., 2012). Vid jämförelser med baslinje sågs en statistisk signifikant förbättring av upplevd smärtintensitet inom studiens första period till fördel för interventionen Nabilone. Detta återspeglades vid jämförelser mellan kontroll- och interventionsgruppen under studiens andra och randomiserade period.

#### *Perifer neuropatisk smärta*

Serpell och medarbetare (2014) fann förbättring av perifer neuropatisk smärta jämfört mot baslinje av statistisk signifikans. Inom gruppen erhållandes THC/CBD spray uppnådde 28% av deltagarna en smärtlindrande effekt på 30% eller mer kontra 16% ur kontrollgruppen.

### *Kronisk HIV-relaterad smärta*

Inom patientgruppen lidande av HIV-relaterad smärta fann Abrams och medarbetare (2007) att 52% av deltagarna i interventionsgruppen med rökt cannabis uppnått en kliniskt meningsfull smärtlindring, vilket inom kontrollgruppen var 24%. Övrigt har en statistiskt signifikant reduktion av medelvärdet i VAS återfunnits jämfört mellan grupperna där interventionsgruppen har visat en reduktion av smärtintensitet motsvarande 34% mot 17% hos placebogruppen. Även Ellis och medarbetare (2009) har studerat den effekten av rökt cannabis och presenterar i sin studie en signifikant reducering av upplevd smärta enligt DDS smärtformulär till fördel för interventionen vid jämförelse mellan interventionsgruppen kontra placebogruppen.

### *Neuropatisk smärta relaterat till MS*

Vid central neuropatisk smärta relaterat till multipel skleros återfanns en förbättring i upplevd smärta hos interventionsgruppen (Rog, Nurmikko, Friede & Young, 2005; Schimrigk et al., 2017). Rog och medarbetare (2005) fann en förbättring av statistisk signifikans till fördel för interventionen med munspray innehållandes THC/CBD. Schimrigk och medarbetare (2017) fann positiva trender till fördel för interventionen Dronabinol men ej av statistisk signifikans.

### **Cannabis smärtlindrande effekt vid icke-neuropatisk cancersmärta**

Johnson och medarbetare (2010) fann en skillnad av statistisk signifikans till fördel för interventionen THC/CBD kontra kontrollgruppen där 43% av interventionsgruppen THC/CBD uppnådde en smärtlindrande effekt  $\geq 30\%$  kontra 21% av kontrollgruppen. Portenoy och medarbetare (2012) återfann inte en skillnad av statistisk signifikans mellan kontrollgruppen och interventionsgruppen erhållandes THC/CBD gällande en smärtlindring  $\geq 30\%$ . Däremot sågs en reduktion av medelvärdet i NRS avseende upplevd smärtintensitet inom lågdos-gruppen. En post-hoc analys där data från låg- och medeldosgruppen kombinerades och jämfördes mot kontrollgruppen återfanns en positiv effekt av statistisk signifikans på 57% för interventionen respektive 43% för placebo (Portenoy et al., 2012).

### **Cannabis smärtlindrande effekt på blandade kroniska smärttillstånd**

#### *Svårbehandlad långvarig smärta*

Poli och medarbetare (2018) fann en statistisk signifikant analgetisk effekt hos gruppen som lider av svårbehandlad långvarig smärta. Även Ware och medarbetare (2010b) har efter två

veckor funnit att cannabis har en signifikant analgetisk effekt för interventionsgruppen lidande av olika typer av neuropatisk smärta jämfört med placebo (Ware et al., 2010b).

#### *Icke-cancerrelaterad kronisk smärta*

Under första och andra fasen i studien utförd av Narang och medarbetare (2008) sågs en statistiskt signifikant minskning i medelvärdet, mätt med NRS, av upplevd smärtintensitet inom båda interventionsgrupperna vid jämförelse med placebogruppen.

#### *Kronisk läkemedelsassocierad huvudvärk*

En statistisk signifikant reduktion av smärtintensitet jämfört med baslinje sågs hos studiedeltagarna lidandes av kronisk läkemedelsassocierad huvudvärk erhållandes interventionen Nabilone och kontrollgruppen erhållandes Ibuprofen ( $P < 0,01$ ). Signifikant skillnad ( $P < 0,005$ ) sågs även vid jämförelser mellan grupperna till fördel för interventionen Nabilone (Pini et al., 2012)

#### *Kronisk magsmärta*

Medelvärdet för VAS visade på en sjunkande trend hos patienter som lider av kronisk magsmärta i studien av De Vries och medarbetare (2017). Förbättringen motsvarade 37% mellan grupperna till fördel för cannabis utan statistisk signifikans.

#### *Kronisk fibromyalgi*

I studien Ware, Fitzcharles, Joseph & Shir (2010a) där personer med kronisk smärta relaterat till fibromyalgi undersökts har ingen signifikant skillnad återfunnits mellan interventions- och kontrollgruppen gällande smärtintensitet.

### **Cannabis påverkan på livskvalitet vid neuropatisk smärta**

#### *Kronisk diabetesneuropati*

I första perioden i studien av Toth och medarbetare (2012) framkommer en signifikant förbättring av sömn jämfört med baslinje ( $P < 0,05$ ) enligt mätningar från MOSSS formuläret bland patienterna som administrerats Nabilone. Även under den dubbelblinda perioden sågs en signifikant förbättring av sömn till fördel för interventionsgruppen kontra kontrollgruppen. Vidare fann Toth och medarbetare (2012) en förbättring i livskvalitet i EQ-5Ds totalpoäng av statistisk signifikans till fördel för interventionen Nabilone, vid jämförelser med placebo.



### *Perifer neuropatisk smärta*

Statistisk signifikant skillnad sågs både gällande sömnkvalitet ( $p=0,0072$ ) och allvarlighetsgraden av sjukdomstillståndet enligt SGIC ( $p=0,023$ ) jämfört mot baslinje till fördel för interventionsgruppen (Serpell et al., 2014).

### *Kronisk HIV-relaterad smärta*

Ellis och medarbetare (2009) rapporterar en förbättring i Sickness Impact Scale, hos patienter som lider av kronisk smärta relaterat till HIV. Detta har ej uppnått statistisk signifikans. Ingen signifikant skillnad har återfunnits i studien av Abrams och medarbetare (2010) gällande livskvalitet.

### *Kronisk smärta relaterat till MS*

Signifikant förbättrad sömn rapporterades i studien av Rog och medarbetare (2005), där deltagare erhållandes THC/CBD spray visade en förbättring i medelvärdet av NRS, jämfört med baslinje till fördel för interventionen. Schmirgk och medarbetare (2017) fann en förbättring av upplevd livskvalitet hos patienter lidandes av MS orsakad kronisk smärta jämfört mot baslinje till fördel för interventionen.

## **Cannabis påverkan på livskvalitet vid kronisk cancersmärta**

### *Icke-neuropatisk cancersmärta*

Johnson och medarbetare (2010) fann inga statistiska skillnader i sin studie gällande livskvalitet även om trender sågs i favör till de två interventionerna vid mätningar med QLQ-C30. Liknande resultat presenterades av Portenoy och medarbetare (2012) där ingen statistisk signifikant skillnad mellan grupperna avseende livskvalitet har återfunnits. Johnson och medarbetare (2010) fann signifikant förbättring avseende koncentrationsförmåga inom placebogruppen där en förändring i medelvärdet av NRS vid jämförelse mellan baslinje och uppföljning sågs. Försämring av koncentrationsförmågan återfanns inom gruppen erhållandes THC/CBD ( $P=0,02$ ) respektive gruppen erhållandes THC ( $P=0,003$ ) i NRS från baslinje kontra uppföljning. Inom gruppen erhållandes THC/CBD sågs en signifikant försämring avseende minne vid jämförelser med baslinje mätt med medelvärdet av NRS ( $P=0,045$ ). Inom placebogruppen återfanns ingen försämring avseende minne vid jämförelser med baslinje (Johnson et al., 2010).

## **Cannabis påverkan på livskvalitet vid olika kroniska smärttillstånd**

### *Svårbehandlad långvarig smärta*

Ware och medarbetare (2010b) fann statistisk signifikant förbättring i livskvalitet enligt formuläret EQ-5D hos patienter lidande av neuropatisk smärta. Utöver detta återfanns även en signifikant förbättring avseende sömn i sin studie, där en interventionsgrupp rapporterade snabbare och lättare insomning samt att de vaknade färre antal gånger under natten ( $P < 0.05$ ) (Ware et al., 2010b). I studien av Poli och medarbetare (2018) återfanns signifikant förbättring i HADS gällande ångest och depression. Även förbättring i mätningar med pain disability index noterades vid jämförelser mot baslinjemätningar och medianen reducerades den tredje månaden ( $P < 0,01$ ), sjätte månaden ( $P < 0,01$ ) och vid den tolfte månaden ( $P < 0,01$ ) (Poli et al., 2018).

### *Kronisk icke-cancerrelaterad smärta*

Vid olika typer kronisk icke-cancerrelaterad smärta har Narang och medarbetare (2008) noterat liknande resultat. Signifikant skillnad i BPI gällande hur mycket smärtan stör sömnen återfanns med en minskning i medelvärdet till fördel för interventionen jämfört med baslinje ( $P < 0.05$ ). Signifikant förbättring sågs även enligt MOSSS-formuläret gällande sömnproblem till fördel för Dronabinol. Vidare återfanns en signifikant förbättring av livskvalitet i RAND-36 gällande social funktion ( $P < 0,01$ ), och energi/fatigue ( $P < 0,05$ ) (Narang et al., 2008).

### *Kronisk Läkemedelsassocierad huvudvärk*

I artikeln av Pini och medarbetare (2012) sågs en statistisk signifikant förbättring gällande livskvalitet i HIT-6 samt SF-36 för fysisk och psykisk livskvalitet. I HIT-6 identifierades en signifikant förbättring i livskvalitet hos Nabilonegruppen vid uppföljning ( $P < 0,05$ ). Även resultaten från SF-36 visade en signifikant förbättring till fördel av Nabilonegruppen jämfört med baslinje ( $P < 0,05$ ), däremot sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

### *Kronisk magsmärta*

De Vries och medarbetare (2017) fann en positiv trend till fördel för THC-interventionen gällande livskvalitet enligt SF-36 mätningen utan statistisk signifikans.

### *Kronisk fibromyalgi*

I studien av Ware och medarbetare (2010a) undersöktes sömnkvalitet hos patienter lidande av fibromyalgi. Insomnia Severity Index (ISI) talade för en förbättring gällande sömn hos intervention samt kontrollgruppen vägt emot baslinje. Signifikant skillnad till fördel för Nabilone vid jämförelse med placebo gällande sömnkvalitet. Ingen signifikant skillnad sågs i LSEQ-mätningen mellan de två interventionerna även om trend noterades till fördel för Nabilone gällande sömnkvalitet. Nabilone föredrogs av 41% av studiedeltagarna och 32% föredrog Amitriptyline (Ware et al., 2010a).

### **Biverkningar**

Av de inkluderade studierna har samtliga återfunnit biverkningar av signifikans hos studiepopulationen som administrerats cannabis. Majoriteten av de biverkningar som rapporterades bedömdes vara lindriga eller måttliga och inbegrep bland annat; sömnlighet, yrsel och dåsighet, ängslighet, muntorrhet och sedation (Abrams et al., 2007; Johnson et al., 2010; Narang et al., 2008; Poli et al., 2018) Vissa få studier rapporterade allvarliga biverkningar som kunde kopplas till interventionsläkemedlet bland annat en studie där en studiedeltagare beskrevs få en akut psykos som var snabbt övergående utan bestående men (Ellis et al., 2009). I studien utförd av Ware och medarbetare (2010a) har en deltagare administrerad Nabilon rapporterat otålig yrsel och en deltagare som administrerats Amitriptyline har avbrutit deltagandet från studien på grund av biverkningar såsom; smärtsamma blåsor, yrsel och minskad koncentration. Även försämrat minne och koncentrationssvårigheter har återfunnits av signifikans mellan interventionsgruppen och placebogrupper till fördel av placebogrupper (Pini et al., 2012; Serpell et al., 2014).

### **DISKUSSION**

De inkluderade studierna i föreliggande arbete har utvärderat en variation av interventioner som administrerats till studiedeltagarna från fem dagar till tolv månader. Den vanligaste förekommande interventionen var kombinationen var THC/CBD. Två studier har använt sig av tablett med växtextrakt (Narang et al., 2008; Schimrigk et al., 2017). Tre studier har undersökt effekten av rökt cannabis (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009; Ware et al., 2010b). Fyra studier har undersökt effekten av munspray innehållandes THC/CBD (Johnson et al., 2010; Portenoy et al., 2012; Rog et al., 2005; Serpell et al., 2014). Studien utförd av

Johnson och medarbetare (2010) studerade även effekten av munspray innehållandes enbart THC. Tabletter innehållandes enbart THC har undersökts av fyra studier (De Vries et al., 2017; Pini et al., 2012; Toth et al., 2012; Ware et al., 2010a). Poli och medarbetare (2018) studerade effekten av THC i form av en te-mixtur. Medicinsk cannabis, i olika administreringsformer, har haft en smärtlindrande effekt vid långvariga smärttillstånd av signifikans. Indikationer finns för användandet av medicinsk cannabis som tilläggsbehandling till sedvanlig behandling vid långvarig smärta. Avseende livskvalitet har positiva trender återfunnits då patientgruppen har rapporterat förbättrad sömnkvalitet och/eller att de vaknat färre gånger per natt efter erhållandet av medicinsk cannabis.

## **Resultatdiskussion**

### *Smärta*

Cannabis smärtlindrande effekt av statistisk signifikans har identifierats i elva av fjorton studier. Av de studier som inte har återfunnit en statistisk signifikant är bland annat studien som undersöker kronisk magsmärta samt vid cancersmärta, där en positiv trend har setts till fördel av interventionen (Portenoy et al., 2012; De Vries et al., 2017). Även studien som undersökte fibromyalgi och cannabis jämfört mot sedvanlig behandling återfann ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Generellt gällande vilka cannabispreparat som har störst positiv effekt på smärta visade föreliggande studie att en blandning av till majoriteten THC och minoritet CBD är att föredra över enbart smärtlindring med THC. Indikationer för medicinsk cannabis i de länder där läkemedlet lagligt kan förskrivas är bland annat neuropatisk smärta, cancerrelaterad smärta och MS-relaterad smärta (Werner, 2010). I föreliggande arbete har en signifikant god effekt, till fördel för cannabisbaserade preparat, återfunnits inom grupperna lidandes av neuropatisk smärta genom positiva förändringar avseende upplevd smärtintensitet. I led med detta sågs även en god effekt av cannabis bland patientgruppen diagnostiserade med kronisk cancerrelaterad smärta och i patientgruppen diagnostiserade med multipel skleros genom en sänkning av bland annat NRS-spasticitet (Rog, Nurmikko, Friede & Young, 2005; Schimrigk et al., 2017). Trots dessa resultat kan inte definitiva slutsatser dras huruvida cannabis har en kliniskt meningsfull smärtlindring samt hur det ställer sig mot sedvanlig behandling. Däremot indikerar detta att mer rigorös forskning krävs inom området cannabis och långvarig smärta.

Nabilone presterade likvärt med läkemedlet Amitriptyline gällande smärtintensitet i studien utförd av Ware och medarbetare (2010a). THC/CBD baserade läkemedel hade god smärtlindrande effekt vid fibromyalgi (Ware et. al., 2010a; Portenoy et al., 2012). Nabilon föredrogs av en mindre majoritet av studiedeltagarna över Amitriptyline som är ett godkänt och vanligt förekommande läkemedel vid behandling av fibromyalgi (Ware et. al., 2010a). Att ingen statistisk signifikans sågs i studien av De Vries och medarbetare (2017) har med stor sannolikhet att göra med valet att administrera interventionen med tabletter hos en patientgrupp med konstaterade gastrointestinala-besvär. Faktorer som kan ha påverkat resultaten negativ gällande brukandet av cannabis som smärtlindring är att de inkluderade artiklarna studerat svårt sjuka patientgrupper med en samtidig stor andel patienter med terapiresistens problematik.

### *Livskvalitet*

Hälsa enligt Virginia Henderson innebär att en person kan sörja för sig själv och utföra de mest väsentliga aktiviteterna för att ta sig igenom vardagen. Bland annat kan värdet av hälsa påverkas av långvarig smärta, då inte minst en person upplever ett ständigt eller återkommande lidande som sedan påverkar dennes funktion både fysiskt och psykiskt. I föreliggande arbete har en statistisk signifikant förändring av livskvaliteten setts i nio studier varav fem studier ej har funnit signifikanta resultat. Statistisk signifikant förbättring i sömn har framkommit i de inkluderade studierna (Rog et al., 2005; Ware et al., 2010b). utöver detta har även en förbättring setts i fysisk-, mental- och social funktion i de standardiserade livskvalitetsmätningarna SF-36, EQ-5D och PDI (Pini et al., 2012; Poli et al., 2018; Schimrigk et al., 2016; Ware et al., 2010). Även ett reducerat hospital anxiety depression scale har återfunnits till fördel av cannabis (Poli., et al, 2018).

Studien utförd av Breivik och medarbetare (2006) har funnit att vissa av de som lever med långvarig smärta inte har hög tillit till vårdens förmåga att behandla deras smärtproblematik samtidigt som de möts med fördomar att de enbart är ute efter droger. Detta kan leda till en ond cirkel då en patient inte vill söka vård medan denne enligt Hendersons definition av hälsa är i behov av vård. Då smärtproblematiken kan hindra människor att köra bil, jobba, utföra aktiviteter, väcka känslor av hopplöshet eller oro/ångest (SBU, 2010; Breivik et al., 2006). Vid dessa tillfällen krävs det att denne ska ha tillit till vården och förtroende för att vårdpersonalen har övervägt alla alternativ. En kvalitativ artikel som har undersökt patienters

upplevelser av att behandlas med medicinsk cannabis fann att det deltagarna tyckte var det tredje mest negativa med medicinsk cannabis var stigmat kring cannabisbruk från samhället och vården (Piper et al., 2017). Detta går enligt författarna emot Hendersons omvårdnadsteori som trycker på vikten av att vårdpersonalens arbete ska främja patientens självständighet bland annat genom att informera patienten och stötta deras förmåga att fatta egna beslut. Opioider används än idag som en del av smärtbehandling av långvariga smärtan, trots att ny evidens talar emot detta bland annat på grund av bristande effektivitet, beroendutveckling och risken för dödliga överdoser (SBU, 2006; Ballantyne, 2017; Läkedemedelsverket, 2017). Att ha ett psykiskt och/eller fysiskt beroende av ett läkemedel anser författarna inskränker på patientens självständighet och därmed försvåras patientens förmåga att uppnå kriterierna för hälsa enligt Hendersons definition. Särskilt då de inkluderade artiklarna inte rapporterade svåra abstinensbesvär, enbart milda och snabbt övergående bieffekter, vid cannabisbruk i relation till riskerna vid opioidbehandling. Efter Storbritannien och Norge är Sverige det land inom Europa som mest frekvent förskriver svaga opioider, såsom tramadol, till patienter lidande av långvarig smärta (Breivik et al., 2006). Samtidigt rapporteras ett ökat problem med missbruk av smärtstillande läkemedel såsom Tramadol i Sverige (Thurfjell, 2018; Sandow, 2018). I de fall patienterna tillfrågades kring om de skulle vilja fortsätta med cannabisbaserade preparatet eller ej och/eller om de var nöjda med det cannabisbaserade preparatet var utfallen till mindre majoritet i favör till cannabis. Sjuksköterskan ska enligt lag bedriva vård med respekt för patienten, efter bästa tillgängliga evidens och i största möjliga mån utforma vården i samråd med patient (SFS2010:659). Även att vården ska utformas enligt patientens förmåga och önskemål (SFS2014:821).

## **Metoddiskussion**

Föreliggande arbete utformades som en litteraturöversikt med systematisk ansats för att få god och bred kunskap inom ämnet inom given tidsram. Under litteratursökningen användes flera olika termer för cannabis och smärta för att säkerställa att relevanta artiklar inte förbisågs. De fjorton artiklar som inkluderats har alla bedömts till hög eller medelhög kvalitet med hjälp av kvalitetsmall av Forsberg och Wengström (2015), artiklar av låg kvalitet inkluderades ej. En styrka med denna studie är att alla artiklar har granskats av båda författarna, först enskilt och sedan tillsammans, för att motverka partiskhet.

Inklusionskriterierna för denna studie är artiklar som senast publicerats år 2005 för att säkerställa att relevanta artiklar inte föll bort. Artiklar äldre än tio år kan innehålla inaktuell

information, vilket är en svaghet. En ytterligare svaghet är författarnas bristande erfarenhet av att genomföra litteraturöversikter.

Samtliga artiklar bedömdes ha en acceptabel bortfallsnivå. Majoriteten av de inkluderade studierna var randomiserade kontrollstudier där adekvata placebopreparat använts, vilket ökar trovärdigheten av resultaten då risken för partiskhet är minimal på grund av blindning. Däremot hade artiklar med kvalitativ metodik givit en mer nyanserad bild över hur interventionen kan ha påverkat livskvalitet då kvantitativ data samlas genom förbestämda frågor medan kvalitativ data baseras på patienternas egna uttryck. Samtliga studier har använt sig av standardiserade och testade mätinstrument. På grund av att kronisk smärta är bred och spelar in på många olika domäner hos personen som lider krävs mätinstrument som är standardiserade och testade i kliniken. Detta är av vikt då smärtans helhet är en samling av smärta, fysisk funktionsnedsättning, känslomässig påverkan och nedsatt social förmåga. Med mätinstrument som är beprövade och omfattar hela smärtan kommer en god reliabilitet och validitet upprättas (Dansie & Turk 2013; Fillingim, Loeser, Baron & Edwards, 2015). Att långvarig smärta undersöktes i sin helhet gör att resultaten är mer heterogena än om en avsmalning till enbart ett fåtal kroniska smärtsjukdomar hade gjorts. Däremot har de inkluderade artiklarna använt sig av olika mätinstrument och är en svaghet med föreliggande arbete.

De inkluderade artiklarna studerade olika interventionsmetoder och såg på olika typer av långvarig smärta, vilket försvårar möjligheten att utifrån detta arbete dra definitiva slutsatser då evidensunderlaget hade behövt vara större. Vissa studier hade inklusions- och exklusionskriterier som uteslöt patienter som redan brukar cannabis och får god effekt av det eller som har brukat cannabis. Enligt de etiska principerna, att inte skada och om rättvisa, har personerna som lider av kronisk smärta haft sin redan etablerade smärtbehandling vid behov utifall interventionen inte skulle ha någon verkan. Detta på grund av att man inte kan undanhålla verksam smärtbehandling för de som undersöks och kan ha en negativ inverkan till fördel av medicinsk cannabis.

En majoritet av de inkluderade studierna visar att medicinsk cannabis har en smärtlindrande effekt vid kroniska smärttillstånd. Effekten jämfört med de sedvanliga läkemedlen visar ofta likvärdig smärtlindring. Av den anledningen kan det vara aktuellt att studera huruvida biverkningar av cannabisbaserade läkemedelspreparat ställer sig mot redan etablerad

behandling såsom NSAID, Paracetamol och/eller opioider. Om läkemedlet har god effekt och bidrar med färre biverkningar kan eventuellt samhällskostnader och kostnader för vården minska. Medicinsk cannabis som inkluderar även både THC och CBD enskilt eller kombinerat bör därför undersökas ytterligare.

### **Klinisk implikation**

Enligt Henderson (1964) förväntas sjuksköterskan agera när en individ inte kan vara fullt självständig enligt behovsteorin. Cannabis är ett narkotikaklassat läkemedel i Sverige och därmed förbjudet enligt lag. Cannabisbaserade läkemedel kan därför inte rekommenderas av vårdpersonal och används enbart i vissa unika patientfall. Sjuksköterskans profession inbegriper att kunna informera patienter om vilka fördelar och risker som finns bland tillgängliga behandlingar samt varför vissa behandlingar erbjuds och inte andra. Cannabis som läkemedel är omdiskuterat när det gäller dess effekt mot framförallt smärta och livskvalitet vid diverse sjukdomstillstånd. Om mer forskning utförs där specifika typer av interventionen undersöks för enstaka smärttillstånd, kan det i sin tur vara underlag för att cannabis antingen förkastas eller implementeras i kliniken. Patientens frågor angående cannabis måste kunna besvaras med aktuell forskning därför är det viktigt för sjuksköterskan att kunna ge adekvat information inom ämnet för en säker patientvård. Forskning tyder på att THC i kombination med CBD har en smärtlindrande effekt. Men som med all läkemedelsbehandling är inte en och samma behandling optimal för hela befolkningen. Cannabis som ett alternativ vid smärtbehandling av långvarig smärta innebär en möjlighet att anpassa vården för individen. Ett alternativ för de som inte får adekvat smärtlindring av sedvanlig behandling eller inte kan använda övriga läkemedel bör finnas. Inte enbart då långvarig smärta innebär ett lidande för individen utan även då det kostar samhället och vården att inte adekvat behandla denna population.

### **Slutsats**

För att förebygga lidande och främja hälsa krävs det att en sjuksköterska har kunskap och förståelse kring hur långvarig smärta kan påverka de olika dimensionerna av hälsa. Långvarig smärta är ett svårbehandlat tillstånd och påverkar livskvaliteten negativt för de som drabbas. Det är av vikt att sätta patienten i centrum och ta hänsyn till dennes smärta, livskvalitet, psykiska välmående och funktionsförmåga. Det finns därför ett behov av olika alternativ vid smärtbehandling för patientgruppen lidandes av långvarig smärta. Föreliggande arbete



indikerar att cannabis har en smärtlindrande effekt vid långvarig smärta. Även att cannabis kan bidra till viss förbättring i livskvalitet i form av bland annat sömn och fysisk funktion vid kronisk smärta. Medicinsk cannabis har även visat god effekt vid tillägg till sedvanlig behandling och kan därför betraktas som ett adekvat tillägg. Cannabis kan vara en lösning för den terapiresistenta patientgruppen som tidigare inte uppnått tillfredsställande effekt av sedvanlig behandling. Definitiva och specifika slutsatser kan ej dras från föreliggande arbete då ett brett spektrum av olika kroniska smärttillstånd inkluderats, samt att olika administrationsformer och doser av medicinsk cannabis studerats i de inkluderade artiklarna. Dessa resultat bör därför tolkas varsamt. Resultatet visar däremot behovet av ökad kunskap inom området medicinsk cannabis mot långvarig smärta, bland annat inom specifika kroniska tillstånd såsom fibromyalgi.

## REFERENSER

\*Abrams, D.I., Jay, C.A., Shade, S.B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., . . . Peterson, K.L. (2007) Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 68(7), 515–521. doi:10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c

Ballatyne, J. (2017). Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesthesia & Analgesia*, 125(5), 1769–1778. doi: 10.1213/ANE.0000000000002500

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10(4), 287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009

Dansie, E.J. & Turk, E.J. (2013). Assessments of patients with chronic pain. *British Journal of anaesthesia*, 111(1), 19–25. doi: 10.1093/bja/aet124.

\*De Vries, M., Van Rijckevorsel, D.C.M, Vissers, K.C.P., Wilder-Smith O.H.G. & Van Goor, H. (2017). Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(7). 1079–1086. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.147

Dworkin, R.H., Turk, D.C., Farrar, J.T., Haythornthwaite, J.A., Jensen, M.P., Katz, N.P, . . . Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *International Association for the Study of Pain*, 113(1), 9–19. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.012

\*Ellis, R.J., Toperoff, W., Vaida, F., Van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, Bentley, H & Hampton Atkinson, J. (2009). Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*, 34(3): 672–680. doi: 10.1038/npp.2008.120

Farrar, J., Berlin, J. & Strom, B. (2003). Clinically Important Changes in Acute Pain Outcome Measures. *Journal of Pain and Symptom management*, 25(5). 406-411. doi: 10.1016/S0885-3924(03)00162-3

Filligim, R.B., Loeser, J.D., Baron, R. & Edwards, R.R. (2015). Assessments of chronic Pain: Domains, Methods, and mechanisms. *The Journal of Pain*, 17(9), 10-20. doi: 10.1016/j.jpain.2015.08.010

Forsberg, C. & Wengström, Y. (2015). *Att göra systematiska litteraturstudier värdering, analys och presentation av omvårdnadsforskning*. Johanneshov: MTM.

Henderson, V. (1964). The Nature of Nursing. *The American Journal of Nursing*, 64(8), 62-68. doi:10.2307/3419278

International Association for the Study of Pain (i.d.). *IASP Terminology: Pain*. Iasp-pain.org. Hämtad 14 Januari, 2019, från <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain>

\*Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M.T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(2), 167–179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008

Karimi, M & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645-649. doi:10.1007/s40273-016-0389-9.

Larsson, O. (2013). Smärta. I N. Grefberg (Red.). *Medicinboken: Orsak, symptom, diagnostik, behandling* (5. uppl., s. 657–670). Stockholm: Liber.

Läkemedelsverket. (2017). *Läkemedelsbehandling av långvarig smärta hos barn och vuxna – behandlingsrekommendation*. Uppsala: Läkemedelsverket. Hämtad den 20 Februari, 2019, från [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Information\\_fran\\_lakemedelsverket\\_nr\\_3\\_2017\\_behandlingsrekommendation.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Information_fran_lakemedelsverket_nr_3_2017_behandlingsrekommendation.pdf)

Läkemedelsverket. (2016). *Användning av cannabis i läkemedel*. Uppsala: Läkemedelsverket. Hämtad den 20 februari, 2019, från <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Att-anvanda-lakemedel/Narkotikaklassade-lakemedel/Cannabis/>

\*Narang, S., Gibson, D., Wasan A.D., Ross., E.D., Michna, E., Nedeljkovic, S.S., Jamison, R.N. (2008). Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. *The Journal of Pain*, 9(3), 254–264. doi: 10.1016/j.jpain.2007.10.018

Nationalencyklopedin. (i.d). *Cannabis*. Hämtad den 20 Februari 2019 från: <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/cannabis>.

Perrot, S. & Lantéri-Minet, M. (2019). Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. *European Journal of Pain*, 23(6), 1117-1128. doi: 10.1002/ejp.1378

\*Pini, L.A., Guerzoni, S., Cainazzo, M.M., Ferrari, A., Sarchielli, P., Tiraferri, I., Ciccarese, M & Zappaterra, M. (2012). Nabilone for the Treatment of medication overuse Headache: results of a preliminary Double-blind, Active-controlled, Randomized trial. *The Journal of Headache and Pain*, 13(8), 677–684. doi: 10.1007/s10194-012-0490-1

Piper, B. J., Beals, M. L., Abess, A. T., Nichols, S. D., Martin, M. W., Cobb, C. M., & DeKeuster, R. M. (2017). Chronic pain patients' perspectives of medical cannabis. *Pain*, 158(7), 1373–1379. doi:10.1097/j.pain.0000000000000899

\*Poli, P., Crestani, F., Salvadori, C., Valenti, I. & Sannino C. (2018). Medical cannabis in patients with chronic pain: effect on pain relief, pain disability, and psychological aspects. A prospective non randomized single arm clinical trial. *Clinica Terapeutica*, 169(3), 102-107. doi: 10.7417/CT.2018.2062

\*Portenoy, R. K., Ganae-Motan, E. D., Allende, S., Yanagihara, R., Shaiova, L., Weinstein, S., . . . Fallon, M. T. (2012). Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *Journal of Pain*, 13(5), 438–449. doi: 10.1016/j.jpain.2012.01.003

\*Rog, D.J., Nurmikko, T.J., Friede, T. & Young, C.A. (2005). Randomized, Controlled-trial of Cannabisbased Medicine in Central Pain in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 65(6), 812–819. doi: 10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b

Sandow, E. (2018). *Allt vanligare att knarka läkemedel*. Uppsala Nya Tidning. Hämtad 19 februari, 2019, från <https://www.unt.se/nyheter/upsala/allt-vanligare-att-knarka-lakemedel-4891702.aspx>

SBU. (2006). *Metoder för behandling av långvarig smärta: En systematisk litteraturöversikt*. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Hämtad den 28 januari, 2019 från [https://www.sbu.se/contentassets/81ea041f1bc2441aa09868a4f29d3f1a/smarta\\_fulltext.pdf](https://www.sbu.se/contentassets/81ea041f1bc2441aa09868a4f29d3f1a/smarta_fulltext.pdf)

SBU. (2010). *Rehabilitering vid långvarig smärta: en systematisk litteraturöversikt*. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Hämtad den 28 januari, 2019 från [https://www.sbu.se/contentassets/f0f1e57fb7b14f1fbdd18382eeda7ab0/rehab\\_smarta\\_2010\\_fulltext.pdf](https://www.sbu.se/contentassets/f0f1e57fb7b14f1fbdd18382eeda7ab0/rehab_smarta_2010_fulltext.pdf)

SBU. (2012). *Viktigt men svårt mäta livskvalitet*. Statens beredning för medicinsk utvärdering hämtad den. Hämtad 5 mars, 2019, från <https://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap-och-praxis/viktigt-men-svart-mata-livskvalitet>

SBU. (2017). *Samordnad behandling bäst vid långvarig smärta*. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Hämtad den 20 februari, 2019, från <https://www.sbu.se/sv/pressmeddelanden/tidigare-pressmeddelanden/pressmeddelanden/samordnad-behandling-bast-vid-langvarig-smarta/>

\*Schimrigk, S., Marziniak, M., Neubauer, C., Kugler, E.M., Werner, G. & Abramov-Sommariva, D. (2017). Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology* 78(5–6), 320–329. doi: 10.1159/000481089

Segesten, K. (2017). Att bidra till evidensbaserad omvårdnad med grund i analys av kvantitativ forskning. I F. Friberg (Red.), *Dags för uppsats: vägledning för litteraturbaserade examensarbeten* (3. uppl., s. 119–127). Lund: Studentlitteratur.

\*Serpell, M., Ratcliffe, S., Hovorka, J., Schofield, M., Taylor, L., Lauder, H. & Ehler, E. (2014). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD

spray in peripheral neuropathic pain treatment. *European Journal of Pain*, 18(7), 999–1012, doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x

SFS 2010:659. *Patientsäkerhetslag*. Stockholm: Socialdepartementet. Hämtad från [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659\\_sfs-2010-659](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientsakerhetslag-2010659_sfs-2010-659)

SFS 2014:821. *Patientlag*. Stockholm: Socialdepartementet. Hämtad från [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821\\_sfs-2014-821](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/patientlag-2014821_sfs-2014-821)

Slovan, R., Woloski Wruble, A., Rosen, G. & Rom, M. (2006). Determination of Clinically Meaningful Levels of Pain Reduction in Patients Experiencing Acute Postoperative Pain. *Pain Management Nursing*, 7(4), 153-158. doi: 10.1016/j.pmn.2006.09.001

Svensk sjuksköterskeförening, & International council of nurses. (2014). *ICN:S etiska kod för sjuksköterskor*. Stockholm: Svensk sjuksköterskeförening. Hämtad 17 februari, 2018, från [https://www.swenurse.se/globalassets/01-svensk-sjukskoterskeforening/publikationer-svensk-sjukskoterskeforening/etik-publikationer/sjukskoterskornas\\_etiska\\_kod\\_2017.pdf](https://www.swenurse.se/globalassets/01-svensk-sjukskoterskeforening/publikationer-svensk-sjukskoterskeforening/etik-publikationer/sjukskoterskornas_etiska_kod_2017.pdf)

Thurfjell, K. (2018). *Opioid bakom knarkepidemi ökar kraftigt i Sverige*. Svenska Dagbladet. Hämtad 20 februari, 2019, från <https://www.svd.se/medicin-bakom-knarkepidemi-okar-kraftigt-i-sverige>

\*Toth, C., Mawani, S., Brady, S., Chan, C., Liu, C., Mehina, E., . . . Korngut, L. (2012). An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 153(10), 2073–2082. doi: 10.1016/j.pain.2012.06.024

Turk, DC., Fillingim, RB., Orbach, R & Patel, KV. (2016). Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. *Journal of Pain*, 17(9), 21-49. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.006.

\*Ware, M.A., Fitzcharles, M-A., Joseph, L. & Shir, Y. (2010a). The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*, 110(2), 604–610. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c76f70

\*Ware, M.A., Wang, T., Shapiro, S., Robinson, A., Ducruet, T., Huynh, T., Gamsa, A., Bennett, G.J & Collet, J-P. (2010b). Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*, 182(14), 694–701. doi: 10.1503/cmaj.091414

## **BILAGOR**

### **Bilaga 1.**

*Protokoll för kvalitetsbedömning av studier med kvantitativ metod, RCT och CCT.*

*Beskrivning av studien*

*Forskningsmetod*

RCT:

CCT:

Multicenter, antal center:

Kontrollgrupp/er:

*Patientkaraktäristiska*

Antal:

Ålder:

Man/kvinna:

*Kriterier för inkludering/exkludering*

Adekvat inkludering/exklusion?: Ja/nej

*Intervention:*

*Vad avsåg studien att studera? (dvs. vad var dess primära resp. sekundära effektmått):*

*Urvalsförfarandet beskrivet?: Ja/Nej*

*Representativt urval?: Ja/Nej*



Randomiseringsförfarande beskrivet?: Ja/Nej/Vet ej

Likvärdiga grupper vid start?: Ja/Nej/Vet ej

Analyserade i den grupp som de randomiserades till?: Ja/Nej/Vet ej

Blindning av patienter?: Ja/Nej(Vet ej

Blindning av vårdare? Ja/Nej/Vet ej

Blindning av forskare? Ja/Nej/Vet ej

### *Bortfall*

Bortfallsanalysen beskriven?: Ja/Nej

Bortfallsstorleken beskriven?: Ja/Nej

*Adekvat statistisk metod? Ja/Nej*

*Etiskt resonemang? Ja/Nej*

*Hur tillförlitligt är resultatet?*

Är instrumenten valida?: Ja/Nej

Är instrumenten reliabla?: Ja/Nej

Är resultatet generaliserbart?: Ja/Nej

*Huvudfynd (hur stor var effekten, hur beräknades effekten? NNT, Konfidensintervall, statistisk signifikans, klinisk signifikans, powerberäkning):*

Sammanfattande bedömning av kvalitet: Hög/Medel/Låg

Kommentar:

Granskare sign:

## Bilaga 2.

Tabell 2. Översikt över inkluderad litteratur

Författare, Land, År	Design	Undersökningsgrupp	Studiedeltagare (Bortfall)	Intervention	Metod	Resultat	Kvalitet
Abrams, Jay, Shade, Vizoso, H Reda, Press, Kelley, Peterson, USA, 2007	Dubbelblind, Randomiserad, Placebokontrollerad studie.	<p>Patienter som lider av kronisk neuropatisk smärta relaterat till HIV.</p> <p>Patienter med en daglig VAS 30mm av en 100mm skala, som har följt en regelbunden behandling för HIV i 8 veckor, samt haft smärta i åtminstone 2 veckor.</p>	55 (5)	0,9g cannabis (3,5% THC) administrerat i rökt form.	Patienter har randomiserats till rökt Cannabis grupp (27) och Placebo (27).	<p><u>Primära utfall:</u> Interventionens effekt mättes genom medelvärdet av VAS. Och visade på en reduktion på 34% för interventionsgruppen och 17% för placebogruppen. Skillnaden mellan interventionsgrupp och placebogruppen visade på en statistisk signifikant skillnad på 18% (P=0,03).</p> <p>52% av deltagare inom interventionsgruppen, jämfört med 24% inom placebogruppen uppnådde en smärtlindrande effekt &gt;30% vid jämförelse med baslinje. (P=0,04).</p> <p><u>Sekundära utfall:</u> Ingen signifikant skillnad återfanns gällande livskvalitet.</p> <p><u>Biverkningar:</u> Ängslighet, sedation, disorientering, konfusion, yrsel, illamående.</p>	Hög

De Vries, Van Rijckevorsel, Vissers, Wilder-Smith, Van Goor, Nederländerna, 2017	RCT, dubbelblind, placebokontrollerad. fas-2 studie.	<p>Patienter med kronisk magsmärtor, smärta i <math>\geq 3</math> månader och <math>\geq 3</math> enligt NRS 0–10, orsakad av kronisk pankreatit eller förvärvad efter bukoperation</p> <p>Patienter med dagligt cannabisbruk senaste tre åren exkluderades.</p>	65 (15)	Tablett innehållandes THC.	<p>THC i tablettform eller tabletter innehållandes placebo gavs under 50 eller 52 dagar.</p> <p><u>Fas 1:</u> Dostritrering 3 mg (dag 1–5), 5 mg (dag 6–10).</p> <p><u>Fas 2:</u> 8 mg (dag 11–52). Deltagarna kunde sänka dosen till minst 5 mg.</p>	<p><u>Primära utfall:</u> Ingen statistisk signifikant skillnad i smärtskattning med VAS fanns mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp jämfört med baslinje och studiens slut.</p> <p><u>Sekundära utfall:</u> ingen statistisk signifikans vid jämförelse mellan interventions- och kontrollgrupp gällande: deltagarnas upplevda förändring i sjukdomstillstånd, smärtorsakad och generell ångest, depression, livskvalitet och hur nöjda patienterna var med behandlingen.</p> <p><u>Biverkningar:</u> sju patienter ur interventionsgruppen (erhållandes 5mg THC) kontra två patienter ur kontrollgruppen avbröt interventionen på grund av biverkningar, ingen av dessa var högrisk biverkningar.</p>	<b>Medelhög</b>
Ellis, Toperoff, Vaida, Vandenberg, Brande, Gonzales,	RCT Fas 2, placebokontrollerad, dubbelblind,	Patienter med neuropatisk smärta orsakad av HIV som bedömts terapieresistenta	34 (6)	Rökt cannabis.	fem studiefaser pågick över sju veckor. <i>Vecka 1:</i> baslinjemätning av smärta och	<u>Primära utfall:</u> Signifikant reduktion av smärtintensitet, mätt med DDS, (p=0.016) vid jämförelse mot baslinje	<b>Medelhög</b>

Gouaux, Bentley, Hampton Atkinson.  USA  2009	överkorsningsstudie.	mot minst två tidigare analgetika och ett smärtmedelvärde $\geq 5$ i Descriptor Differential Scale, DDS. Effekten av rökt cannabis som korttidssmärtilindrig undersöktes. De patienter som exkluderades var de som redan brukar cannabinoider, har ett aktivt eller historia av missbruk enligt DSM-IV och de som fått positiva resultat vid urin-drogscreening, inklusive cannabinoider, under vecka ett.			neuropsykologisk funktion  <i>Vecka 2:</i> fem dagar grupp 1 får intervention och grupp 2 placebo <i>vecka 3:</i> wash-out period. <i>vecka 4:</i> grupp 1 får placebo. Grupp 2 intervention.  <i>Vecka 5:</i> två veckor wash-out innan studieavslut.	till fördel för interventionen.  <u><i>Sekundära utfall:</i></u> Signifikant skillnad till interventionens fördel i andel deltagare som uppnådde en smärtreduktion $\geq 30\%$ (P=0.043). Signifikant skillnad sågs även vid mätning av livskvalitet, humör och funktionshinder vid jämförelse med baslinje men data presenteras ej.  <u><i>Biverkningar:</i></u> En patient upplevde en akut psykos vid första interventionstillfälle. En patient fick rethosta.	
Johnson, Burnell-Nugent, Lossignol, Ganæ-	RCT, multicenter, dubbelblind,	Effekten av THC/CBD och THC extrakt jämfört med placebo hos	177 (33; varav 23 dödsfall)	Munspray innehållandes, per dos, antingen placebo,	THC/CBD extrakt och THC extrakt	<u><i>Primära utfall:</i></u> Vid jämförelse mot baslinje sågs signifikanta skillnader för gruppen mottagandes THC/CBD vid jämförelse	<b>Hög</b>

<p>Motan, Potts, Fallon, Storbritanien 2010</p>	<p>parallel-gruppstudie ut</p>	<p>patienter lidande av avancerad cancer med medelsvår till svår cancersmärta som trots opioidbehandling som skattar smärtan till <math>\geq 4</math> på NRS 0–10.</p>		<p>THC 2,7mg/CBD 2,5mg eller THC 2,7mg. Max dos var 48 doser/dygn, minst 15 minuter mellan varje dos tillfälle och inte fler än 8 doser varje 3 timmars period. Varje deltagare randomiserades till en av tre grupper; 60 deltagare till gruppen THC/CBD, 58 deltagare till THC, 2,7 och 59 deltagare till placebo.</p>	<p>administrerat som munspray.</p>	<p>med baslinje där 43% en upplevde en <math>\geq 30\%</math> förbättring av sitt smärttillstånd. Signifikant skillnad sågs även vid jämförelser mellan THC/CBD och placebo (<math>p=0.006</math>) till förmån för THC/CBD.  <i>Sekundära utfall:</i> Inga skillnader av statistisk signifikans sågs vid jämförelser mellan THC och placebo eller livskvalitet för någon grupp.  <i>Biverkningar:</i> De mest frekvent inrapporterade biverkningar av interventionsläkemedel var förvirring och sedering. Inga av dödsfallen bedömdes kunna kopplas till intervention utan handlade om sjukdomsprogress.</p>	
<p>Narang, Gibson, Wasan, Ross, Michna,</p>	<p>Dubbelblind, randomiserad, crossoverstudie.</p>	<p>Patienter med icke-cancerrelaterad kronisk smärta av 4 på</p>	<p>RCT 30(2)</p>	<p>5-20mg Dronabinol</p>	<p>Under tre dagar har 30 deltagare, vid tre behandlingstillf</p>	<p><i>Primära utfall:</i> Under RCT har signifikant minskning av den totala smärtintensiteten efter 8 timmar hos 10mg och</p>	<p><b>Medelhög</b></p>

Nedeljkovic & Jamison, USA, 2008	en 10 skalig smärtmätning. Patienter skall även ha haft en stadig opioidbehandling de senaste 6 månaderna.	Open-Label, 28(4)	<p>även, randomiserats till 10mg och 20mg Dronabinol, samt placebo. Detta har följts upp med fyra veckor open-label period, under vilken patienter har fått administrera 5–20 mg Dronabinol per dag.</p> <p>Primärt har föreliggande studie avsett undersöka smärta mätt i en numerisk skala, 0–10. Sekundärt har bland annat biverkningar och livskvalitetsmätningar gjorts.</p>	<p>20mg grupperna setts, jämfört med placebogruppen.</p> <p>Under open-label har en signifikant smärtlindring skett motsvarande NRS 1,7 (P=0,01) i jämförelse med baslinje.</p> <p>Total pain relief, mätningar påvisar en minskning av smärta från baslinje i alla grupper, vilket för placebo var 31,1, för 10mg gruppen 39,7 (P&lt;0,05), samt interventionsgruppen var 20mg 41,7 (P&lt;0.01).</p>	<p>Minskning i smärtintensitet utifrån Summed Pain Intensity Difference mätningar sågs vid jämförelse mellan interventionsgrupperna och placebo. Skillnaden i SPID från baslinje var för interventionsgruppen administrerade 10mg -17,4 (P&lt;0.01), och 20mg -19,7 (P&lt;0.01). Jämfört med placebogruppen som mättes till -6,4.</p> <p><u>Sekundära utfall:</u> Inga signifikanta sekundära utfall har återfunnits.</p>
----------------------------------	--	-------------------	---	---	---

						<p>Under open-label perioden har signifikant förbättring setts i sömn och livskvalitetsmätningar.</p> <p><i>Biverkningar:</i> Vanligaste biverkningar var dåsighet, trötthet, muntorrhet och yrsel.</p> <p>Under Open-label perioden har två patienter rapporterat att de har känt sig ängslig och yrselig.</p>	
<p>Pini, Guerzoni, C, ainazzo, Ferrari, Sarchielli, Tiraferri, Ciccarese &amp; Zappaterra, Italien, 2012</p>	<p>Dubbelblind, randomiserad, Crossover-Studie</p>	<p>Inkluderade var patienter som har lidit av Kronisk läkemedelsinducerad huvudvärk i åtminstone fem år.</p>	<p>30 (4)</p>	<p>0,5mg Nabilon</p>	<p>I denna dubbelblinda studie har under 20 veckor, Nabilon som intervention jämförts med Ibuprofen som behandling mot kronisk huvudvärk. Behandlingsperioderna har varat åtta veckor med en vecka läkemedelsuppehåll efter crossover.</p> <p>Det primära målet var att studera om Nabilon minskar frekvens,</p>	<p><i>Primära utfall:</i> En signifikant förbättring av smärta har identifierats i Nabilonegruppen jämfört med kontrollgruppen (P=0,01). VAS vid baslinje motsvarade 7,9 för samtliga deltagare. Vid uppföljning mättes detta till 5,7 för Nabilonegruppen samt 6,6 för kontrollgruppen.</p> <p><i>Sekundära utfall:</i> Signifikant förbättring av livskvalitet i formulären SF-36 samt HIT-6 har upptäckts för Nabilongruppen från baslinje, vilket är ickesignifikant för kontrollgruppen.</p> <p><i>Biverkningar:</i> Biverkningar rapporteras</p>	<p><b>Medelhög</b></p>

					duration och intensitet av läkemedelsinducerad huvudvärk. Sekundärt har bland annat Livskvalitet och tillvänjning av läkemedel undersökts.	som milda och upphörde efter avslutad behandling. En patient upplevde obehag i magen samt en patient som fick försämrat minne och koncentrationsförmåga.	
Poli, Crestani, Salvado, Valenti & Sannino, Italien, 2018.	Prospektiv, klinisk studie.	Patienter med kronisk smärta som varat i minst 3 månader och som inte fått adekvat smärtlindring med sedvanlig behandling och/eller anser att sedvanlig behandling orsakat för besvärande biverkningar i relation till effekten.  Olika sjukdomstillstånd inom långvarig smärta inkluderas; 37% övriga former av	338 (124; 79 ineffektiva; 33 biverkningsgar)	THC mixtur, te gjord på cannabis, Bedrocan, bestående av 19% THC, ≤1% CBD.	Studiedeltagarna följs över 12 månader för att undersöka cannabis analgetiska effekt och dess effekt gällande ångest, depression och funktion. Uppföljningsvariabler jämförs med baslinje. Vid studiestart får patienterna diagnos och interventionsläkemedel förskrivet till sig. Uppföljningar skedde vid månad 1, 3, 6, och 12 mån.	<u>Primära utfall:</u>  En signifikant skillnad i VAS återfanns till interventionens fördel vid samtliga uppföljningar jämfört mot baslinje. Median för VAS vid baslinje motsvarade 8,63, 6,56 efter en månad (p<0,01), 6,11 efter tre månader (p<0,001), 5,66 efter sex månader 5,33 (p<0,001) och efter tolv månader 5,37 (p<0,001).  <u>Sekundära utfall:</u> Statistiskt signifikant förbättring avseende reducerad upplevd ångest jämfört med baslinje sågs vid tre månader (p<0,05); sex månader (p<0,01); tolv månader (p<0,05)  Statistisk signifikant förbättring avseende	<b>Medelhög</b>



		neuropatisk och långvarig smärta; 20% fibromyalgi, 16% radikulopati, 12% huvudvärk.				<p>depression jämfört med baslinje sågs vid tre månader (P&lt;0,05); samma siffror sågs vid sexmånadersuppföljningen som vid tolv månadersuppföljningen (P&lt;0,01).</p> <p>Statistisk signifikant förbättring enligt PDI jämfört med baslinje vid uppföljning vid tre månader (P&lt;0,01); sex månader (P&lt;0,01); tolv månader (P&lt;0,01).</p> <p><i>Biverkningar:</i> Sömnighet och förvirring var de mest frekvent inrapporterade biverkningarna (50%).</p>	
Portenoy, Ganae-Motan, Allende, Yanagihara, Shaiova, Weinstein, McQuade, Wright & Fallon, Multicenter studie screening skedde vid 84 centers inom Nordamerika, Europa,	RCT, dubbelblind, placebokontrollerad.	Patienter diagnosticerade med avancerad cancer och kronisk smärta NRS 0–10 $\geq$ 4 och $\leq$ 8 som inte ändrats med mer än 2 poäng över tre sammanhängande dagar. Stabil opioidbehandling. Patienter som brukat	360 (97)	Nabiximol THC/CBD-spray	Patienter randomiserades till låg-, mellan- eller högdosgrupp och därefter till antingen placebo eller intervention.	<p><i>Primära utfall:</i> Ingen statistisk signifikans sågs mellan kontrollgrupp och interventionsgrupperna gällande smärtlindring <math>\geq</math> 30%.</p> <p><i>Sekundära utfall:</i> Statistik signifikans, till fördel för Nabiximol, vid jämförelse av upplevd daglig smärta vid studiens slut jämfört med baslinje (P = 0.035). Grupp lågdos (P = 0.008). Mellandos (P = 0.039).</p> <p><i>Biverkningar:</i> enbart vid jämförelse mellan</p>	<b>Medelhög</b>

Latinamerika och Sydafrika, 2012		cannabis 30 dagar innan studiens start och var ovilliga att avstå från cannabisbruk under studiens gång exkluderades.				högdos- och kontrollgrupp sågs en statistisk signifikans till fördel för placebo.	
Rog, Nurmikko, Friede & Young, Storbritannien, 2005	Fem veckor lång, dubbelblind, RCT.	Patienter som har levt med diagnosen MS i sex månader samt haft bestående smärta i åtminstone tre månader.	66 (2)	Munspray som innehåller 2,5mg CBD och 2,7mg THC per spray.	Patienter har randomiserats till en THC/CBD grupp eller placebo för att undersöka vilken effekt cannabis har gällande smärtlindring vid MS. primärt NRS-11. Sekundärt även långvarig smärta i NPS, sömn, impression of change (PGIC), samt biverkningar.	<u>Primära utfall:</u> Signifikant förbättring av NPS och NRS-11 till fördel av CBM gruppen. <u>Sekundära utfall:</u> Färre sömnuppehåll från baslinje, -1.39 (CI, -2,27 till -0,50, $p= 0,003$ ) i NRS-11. Utöver detta rapporterade Nabilonggruppen sig vara förbättrade i en grad 3,9 gånger större än placebo.	<b>Hög</b>

Toth, Mawani, Brady, Chan Liu, Mehina, Garven, Bestard, Korngut, Kanada, 2012	Dubbelblind RCT	Kronisk smärta vid Diabetesneuropati, inkluderade patienter med smärta av VAS $\geq 4$ som varat i tre månader eller mer.  Patienter som tidigare har brukat Nabilone, samt som aktivt brukar cannabis har exkluderats.	Del 1 37 (6)  Del 2 26 (0)	0,5mg Nabilone/dag	Studien påbörjades med att de 37 blindade deltagarna har fått Nabilone under fyra veckor. De patienter som uppnådde smärtlindring av $< 30\%$ inkluderades sedan i en 5 veckor lång placebokontrollerad studie. Primärt har NRS smärta och sömn undersökts. Sekundärt har data om livskvalitet, och biverkningar av läkemedlet	<u>Primära utfall:</u> Under första fasen sågs en signifikant reduktion i NRS för interventionen, vilket vid baslinje var $6,6 \pm 1,6$ och vid uppföljning $3,6 \pm 2,0$ .  Under den placebokontrollerade delen av studien uppkom en signifikant skillnad av $3,0 \pm 1,2$ i NRS till fördel av Nabilongruppen.  <u>Sekundära utfall:</u> Studieförarna fann signifikant skillnad enligt EQ-5D indexmätningen för Nabilongruppen i slutet av den andra perioden. Utöver detta har signifikant reduktion i VAS, samt MOSSS indikerar lägre smärta samt sömnproblem.  <u>Biverkningar:</u> Har uppfattats som milda/måttliga, två patienter har avslutat studien för konfusion, utöver detta var yrsel och dåsighet vanligt.	<b>Medelhög</b>
Serpell, Ratcliffe, Hovorka, Schofield, Taylor, Lauder	15 veckor multicenter RCT.	Patienter med neuropatisk smärta relaterat till hyperalgesi.	240 (71)  ITT: 240	THC/CBD Spray innehållande 2,7mg THC och 2,5mg	Patienter har randomiserats till att få antingen intervention eller placebo	<u>Primära utfall:</u> fynd var att 28% av interventionsgruppen jämfört med 16% från placebo uppnådde smärtlindring $\geq 30\%$ , detta	<b>Hög</b>

<p>&amp; Ehler, Storbritannien, Tjeckien, Rumänien och Kanada, 2014</p>			<p>PP: 163</p>	<p>CBD per spray. Max 24 spray/dag</p>	<p>vid 39 olika center. Studiens första vecka mätte baslinje medan följande 14 veckor var för intervention med en uppföljning efter 28 dagar efter avslutad studie.</p> <p><u>Primärt</u> har smärtintensitet mätts enligt NRS, detta för att undersöka hur många som uppnår 30% smärtlindring från baslinje.</p> <p><u>Sekundärt</u> har den kroniska smärtans påverkan på livskvalitet (SGIC, EQ-5D, BPI) och sömnkvalitet (NRS 1-10) mätts. Utöver detta har även biverkningar noterats.</p>	<p>motsvarar oddsen 1,98 (P=0,038), till fördel av THC/CBD.</p> <p><u>Sekundära utfall:</u> Resultat av signifikans var förbättrad sömnkvalitet enligt NRS mätningar för studiedeltagare erhållandes interventionsläkemedel. Inga övriga resultat av signifikans.</p> <p><u>Biverkningar:</u> De vanligaste biverkningarna i föreliggande studie var yrsel, förändrad smak, huvudvärk och koncentrationssvårigheter .</p>	
<p>Schimrigk, Marziniak, Neubauer, Kugler,</p>	<p>Klinisk, multicenter,</p>	<p>Patienter diagnosticerade kronisk neuropatisk</p>	<p>Period 1: dubbelblind, kontroll</p>	<p>Tablett Dronabinol</p>	<p>Period 1: pågick under 16 veckor. Deltagare</p>	<p>Inga mätningar av statistisk signifikans men författarna rapporterar tydliga trender till fördel</p>	<p><b>Medelhög</b></p>

<p>Werner &amp; Abramov-Sommariva, Multicenter, 2017</p>	<p>studie uppdelad i tre perioder.</p> <p>Period 1: RCT, dubbelblind, parallell-gruppstudie.</p> <p>Period 2: Oblindad, uppföljningsstudie</p> <p>Period 3: Oblindad uppföljningsstudie. subgrupp ur period 2 följs.</p>	<p>smärta orsakad av multipel skleros, där smärtan skattas till NRS <math>\geq 4</math> och varat i minst 3 månader.</p> <p>Inkluderade patienter var stabila i sitt sjukdomstillstånd och hade inte perifer, svåra kardiovaskulära sjukdomar, missbruksproblematik eller psykosjukdom.</p>	<p>rad: 240 (31)</p> <p>Period 2: 209 (40)</p> <p>Period 3: 100 (15)</p>		<p>randomiserades till antingen kontroll- eller interventionsgruppen. Period 2 pågick under 32 veckor, period 3 i 96 veckor.</p> <p>Period 1 och 2 påbörjades med en 4 veckors titreringsfas där dos optimerades för varje enskild individ.</p> <p>Dosökning skedde var femte dag med 2,5mg tills inom dosintervall 7,5mg-15mg. Studien avsåg undersöka NRS 0-10 för smärtintensitet samt SF-36 för att undersöka livskvalitet.</p>	<p>för thc/cbd gällande sänkt smärtnivå, minskat behov av vid behovsmedicin samt livskvalitet och menar att det skillnaderna är klinisk signifikanta.</p>	
<p>Ware, Fitzcharles, Joseph, Shir, Kanada, 2010a</p>	<p>Randomiserad, kontrollerad, crossoverstudie.</p>	<p>Har inkluderat vuxna män och kvinnor som lider av fibromyalgi och kronisk insomna.</p>	<p>32 (29)</p>	<p>0,5-1mg Nabilone jämfört med 10-20mg Amitriptyline</p>	<p>Deltagarna randomiserades till att få antingen Nabilone eller Amitriptyline under 14 dagar period. Dosen dubblerades efter sju dagar.</p>	<p><u>Primära utfall:</u> Signifikant förbättring av sömn kunde ses i ISI formuläret till fördel av gruppen som har administrerats Nabilone. LSEQ var förbättrat till Nabilongruppens fördel</p>	<p><b>Medelhög</b></p>

		Studien har exkluderat patienter som visat positiv vid drogscreening, har hjärtsjukdom, cancersmärta, schizofreni och mani bland annat.			Efter 14 dagar av antingen Nabilone eller kontrolläkemedel skedde en två veckor läkemedelsuppehåll innan övergång till det andra läkemedlet. Studien varade totalt tio veckor och avsåg primärt att undersöka sömn, Insomnia Severity Index (ISI) och Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ). Sekundärt har kronisk smärta undersökts med McGill Pain Questionnaire, även livskvalitet i Fibromyalgia Impact.	men kunde inte visa signifikans. <u>Sekundära utfall:</u> ingen signifikant förbättring mellan grupperna angående livskvalitet. Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna gällande den smärtlindrande effekten, däremot har deltagarna i studien tenderat att föredra Nabilone till högre grad än behandling med Amitriptyline, där 41% föredrog Nabilone och 32% föredrog Amitriptyline. <u>Biverkningar:</u> yrsel, illamående, muntorrhet och dåsighet.	
Ware, Wang, Shapiro, Robinson, Ducruet, Huynh Gamsa,	Randomiserad kontrollerad, crossoverstudie.	Patienter som lider av neuropatisk smärta med fyra på VAS skala samt har varat i tre	23 (2)	Rökt cannabis innehållande olika halter THC; 0%,	Studien bestod av fyra perioder som har varat fem dagar. Under dessa har deltagarna randomiserats	<u>Primära utfall:</u> Den dagliga smärtintensiteten hos gruppen med 9,4% THC innehar en signifikant minskning i jämförelse med placebo i slutet av studien.	<b>Medelhög</b>

<p>Bennett &amp; Collet, Kanada, 2010b.</p>		<p>månader eller mer.</p>		<p>2,5%, 6% och 9,4%</p>	<p>till att ta emot interventionen tre gånger dagligen. Övergången mellan perioder har varit nio dagar utan läkemedel. <i>Primära</i> utfallsmått var att undersöka smärtintensiteten med NRS. <i>Sekundärt</i> har livskvalitet, kronisk smärta och sömn utvärderats.</p>	<p><i>Sekundära utfall:</i> inkluderar förbättrad sömn för 9,4% THC gruppen mätt i EQ-5D jämfört med placebo. <i>Biverkningar:</i> Vanligaste biverkningar i 9,4% THC gruppen var huvudvärk, torra ögon, yrsel, hosta och försämrad känsel.</p>	
---	--	---------------------------	--	--------------------------	--	---	--

