

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Medicinsk cannabis

Marie Bach Nielsen¹, Charlotte Uggerhøj Andersen² og Marlene Øhrberg Krag³

Cannabis er en samlebetegnelse for cannabisplanten og forskellige produkter udvundet af denne. Cannabisprodukter er de hyppigst anvendte illegale rusmidler i Danmark. Spørgeskemaundersøgelser har vist, at knap 45% af danskere mellem 16 og 44 år har anvendt hash eller cannabis på et tidspunkt i livet, og at 4,6 % har anvendt det inden for den seneste måned [1].

Historisk set har udtræk fra cannabisplanten også tidligere haft medicinsk anvendelse og var fra 1850-1942 beskrevet i den amerikanske farmakope [2]. I Danmark har der været et illegalt brug af cannabis blandt patienter med diverse sygdomme, og for at give disse et lovligt alternativ, blev »Forslag til lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis« fremsat af regeringen og vedtaget af Folketinget den 15. december 2017 med virkning fra den 1. januar 2018 [3]. Loven danner grundlaget for den fireårige forsøgsordning, der startede den 1. januar 2018, og giver mulighed for lægelig ordination af cannabisprodukter til medicinsk brug inden for bestemte indikationer. Herudover er der afsat midler til

forskningsprojekter, som kan øge det videnskabelige grundlag på området som bl.a. de patientsikkerhedsmæssige konsekvenser ved behandling med medicinsk cannabis (MC).

Cannabisholdige lægemidler og cannabisprodukter omfattet af forsøgsordningen

Læger har allerede før forsøgsordningen kunnet og kan stadig udskrive en række lægemidler med cannabinoider. Dronabinol (Marinol®) og nabilone (Cesamet®) er syntetisk fremstillet tetrahydrocannabinol (THC), som i 1980'erne blev godkendt i USA til indikationen kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi samt vægttab ved AIDS. Dronabinol og nabilone kan udskrives med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Udleveringstilladelsen gives oftest til onkologiske og hæmatologiske afdelinger. Nabiximols (Sativex®) er THC og cannabidiol (CBD) ekstraheret fra cannabisplanten og er godkendt i Danmark i 2011 til brug ved spasticitet ved multipel sklerose under visse forudsætninger. Nabiximols kan udskrives af neurologer. Endvidere kan alle læger i princippet udskrive magistrelt fremstillet THC eller CBD. Man har dog her ikke samme dokumentation for præparatets kvalitet, virkninger og bivirkninger, som man har ved godkendte lægemidler [4].

Loven om forsøgsordningen omfat-

ter ikke de ovenfor omtalte lægemidler med en markedsføringstilladelse i USA eller Danmark eller de magistrelt fremstillede lægemidler. Den omfatter cannabisplanteprodukter, der ikke er godkendt som lægemidler af Lægemiddelstyrelsen i Danmark eller i andre lande. For eksempel kan der være tale om tørrede cannabisblomster eller -ekstrakter. Der gælder en række lovmæssige krav til fremstillingsprocessen, og indholdet af de aktive stoffer THC og CBD skal kunne dokumenteres. Men der foreligger ikke studier med dokumentation for effekt, bivirkninger, interaktioner og farmakokinetiske forhold, der normalvis er påkrævet for at opnå en markedsføringstilladelse. Således er der ikke produktresumé eller indlægseddell, og behandling med præparaterne er derfor anderledes end den medicinske behandling, læger normalt varetager. Det skal bemærkes, at der er tale om en forsøgsordning, der giver læger mulighed for at ordinere cannabisprodukter, men at de ikke er forpligtede til det. Vælges muligheden, har lægen det fulde ansvar for behandlingen.

Lægemiddelstyrelsen har lavet en vejledning [5] til læger om MC. Vejledningen er ikke en egentlig behandlingsvejledning og indeholder ikke anbefalinger om præparatvalg, dosering, optitrering og behandlingsvarighed, men er overordnet information om MC og en uddybning af lovgivningen.

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

2) Klinisk Farmakologisk Enhed, Aalborg Universitetshospital og Klinisk Institut, Aalborg Universitet

3) Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen

I det følgende gives en kort oversigt over den aktuelle viden om cannabinoiders effekt på smerter, kvalme og spasticitet samt bivirkninger og interaktioner, der primært stammer fra forsøg med dronabinol, nabilone og nabiximols. Lægemiddelstyrelsens vejledning til lægerne opsummeres også kort.

Viden om effekt af medicinsk cannabis

Cannabis indeholder flere hundrede forskellige stoffer, hvoraf de to mest undersøgte er THC og CBD. THC virker primært ved binding til de to cannabinoidreceptorer (CB1 og CB2) og er klassificeret som euforiserende stof [6], mens CBD har ganske lav affinitet for disse og ikke anses for at være psykoaktivt [2].

Der findes en række mindre og vanskeligt sammenlignelige studier, udført med forskellige cannabinoider og tilberedninger, varierende administrationsmåder og til forskellige indikationer. Flertallet af studierne har en kort opfølgningstid og er placebokontrollerede, men ikke direkte sammenlignet med effekten af lægemidler. Dermed ved man fx ikke, hvor stor den smertestillende effekt er sammenlignet med opioider. Evidensen for MC stammer primært fra studier udført med de ovennævnte markedsførte lægemidler og kan ikke umiddelbart overføres direkte til cannabisplante-produkter eller -olier. Der er ikke lokaliseret nogen studier, der undersøger behandling med CBD alene til nedenævnte indikationer.

Kronisk smertebehandling

Til behandling af neuropatiske smerter har en del mindre studier vist, at cannabispræparater kan have en smertestillende effekt ift. placebo. Effekten er ofte ikke statistisk signifikant. Studierne er primært udført med syntetisk THC eller Sativex®, der indeholder en kombination af CBD og THC. I en mindre del af studierne er administrationsvejen rygning eller fordamning. Der er ikke evidens for en bedre effekt af cannabispræparater ift. anden konventionel smertebehandling. Et enkelt crossover studie, der sammenlignede effekten af nabilone med det svagtvirkende opioid di-

hydrocodeine, viste bedre effekt af dihydrocodeine på neuropatiske smerter, og flere bivirkninger ved nabilone [7]. Der er divergerende resultater med hensyn til effekt ved tillæg af cannabispræparater til fx opioider hos cancerpatienter. I de fleste studier er der flere bivirkninger ved cannabinoiderne end ved placebo [2, 8-10].

Multipel sklerose (MS)

Nogle studier har vist en bedre effekt af syntetisk THC eller Sativex® end af placebo på specielt patientrapporteret spasticitet ved MS. Effekten vurderes beskeden og har ikke kunnet genfindes i alle studier [2, 8-11].

Rygmarvsskade

Enkelte små placebokontrollerede studier finder en mulig effekt af THC-baserede præparater ift. spasticitet ved rygmarvsskade [2, 8, 12, 13]. I et større studie (n = 116) findes ikke signifikant bedre effekt af Sativex® end af placebo på neuropatiske smerter ved rygmarvsskade [14].

Kvalme og opkastning efter kemoterapi

Marinol®, Syndros® og Cesamet® indeholder syntetisk THC og er i USA godkendt til behandling af kvalme og opkastning efter kemoterapi [2]. De bagvedliggende studier er udført i 1970-1980'erne, og stofferne er ikke sammenlignet med moderne kvalmestillende behandling. Et lille studie finder samme effekt af Marinol® som af ondansetron, men ingen yderligere effekt af at tillægge Marinol® til ondansetron [15]. Et relativt nyt Cochrane-review konkluderer, at cannabinoider formentlig har effekt ved kemoterapi-induceret kvalme og opkastning, men hyppigt giver anledning til bivirkninger [16].

Viden om bivirkninger

For de godkendte lægemidler indeholdende cannabinoider er der viden om bivirkningsprofilen. Hyppige bivirkninger/hændelser under de kliniske forsøg fremgår af Tabel 1 [11, 17, 18]. Der udvikles formentlig tolerans ift. nogle bivirkninger, herunder træthed og svimmelhed, og hyppigheden kan mindskes ved optitrering [11]. I en metaanalyse af studier forekom bi-

virkninger signifikant hyppigere i cannabisgruppen end i placebogruppen. Hyppige bivirkninger var i overensstemmelse med produktresuméerne svimmelhed, træthed/somnolens, konfusion/forvirring, mundtørhed, gastrointestinale bivirkninger, eufori og hallucinationer [8]. Et nyt studie med CBD-olie har givet mistanke om risiko for leverpåvirkning ved relativt høje doser af CBD [19]. Rygning af cannabis er associeret med neuropsykologiske virkninger med påvirket indlæring, hukommelse, koncentration og opmærksomhed. Hvorvidt disse virkninger i nogle tilfælde kan være blivende, og i hvor høj grad dette kan overføres til MC er uklart. Formentlig er unge mere udsatte for disse bivirkninger grundet involvering af det endocannabinoid system i den cerebrale udvikling og modning [2, 20, 21]. Hallucinationer og psykose er registreret som bivirkninger til nabiximols med en forekomst hos 0,1-1% [11], og hallucinationer og paranoia reaktioner er registreret som bivirkninger med forekomst hos over 1% ved dronabinol [17]. Hyppigheden af disse bivirkninger kendes ikke ved de MC-produkter, som er omfattet af forsøgsordningen. Langtidseffekterne ved eksponering for MC er ikke kendt, ligesom afhængighedspotentialet ikke er klart. I et studie med patienter med kroniske smerter fandt man, at 10-20% udviklede afhængighed [22].

Interaktioner

THC og CBD metaboliseres i leveren af bl.a. CYP3A4, CYP2C9 og CYP2C19, og der kendes en lang række metabolitter for begge cannabinoider (> 80 for THC), heraf også aktive metabolitter [23, 24]. Samtidig behandling med stærke CYP3A4-hæmmere (fx ketokonazol) og inducere (fx rifampicin) vides at påvirke plasmakoncentrationerne af både CBD og THC [11]. In vitro-studier har vist, at THC og specielt CBD kan hæmme flere CYP-enzymmer (fx CYP1A1 og CYP2C19), men den kliniske relevans er dog ikke afklaret [24]. Enkelte studier har vist en klinisk betydende interaktion mellem CBD og benzodiazepinet clobazam samt øgning i plasmakoncentrationer af andre antiepileptika som f.eks topiramet med stigende CBD-doser [25,

Tabel 1. Bivirkninger ved godkendte lægemidler indeholdende THC og CBD [11, 17, 18].

Almindelige (1-10%) og meget almindelige bivirkninger (≥10%)

CNS	Svimmelhed, somnolens, eufori, paranoide reaktioner, ændret tankegang, amnesi, angst, ataksi, konfusion/desorientering, depersonalisering, dissociativ tilstand, hallucinationer, depression, hovedpine, påvirket koncentration, synsforstyrrelse/sløret syn
Gastrointestinalt	Mavesmerter, kvalme, opkastning, anoreksi, øget appetit, obstipation, diarré, mundulceration, ubehag/smerter i munden, mundtørhed
Kardiovaskulært	Palpitationer, takykardi, vasodilatation/flushing, hypotension
Almene symptomer/andet	Træthed, asteni, fald, følelse af beruselse, utilpashed, søvnforstyrrelser

26]. Farmakodynamisk interaktion med sederende lægemidler og alkohol forekommer [11, 17, 18]. Samlet set skal der udvises forsigtighed og være tæt opfølgning af patienten ved samtidig behandling med MC og anden medicin.

Lægemiddelstyrelsens vejledning

Relevante patientgrupper

Lægemiddelstyrelsen vurderer i »Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen« [5], hvilke patientgrupper behandling med MC kan være relevant for. Disse patientgrupper er:

- Patienter med nervesmerter, herunder cancersmerter. Det vurderes ikke at være relevant at behandle med MC ved generaliserede smerter, smerter ved inflammatoriske og degenerative ledsygdomme, smerter ved slidgigt og smerter ved knogleskørhed
- Patienter med multipel sklerose eller rygmarvsskade og centrale nervesmerter, smertefuld spasticitet eller vandladningsforstyrrelser
- Patienter med kvalme og opkastning efter kemoterapi

Af vejledningen fremgår, at ordination af MC til smerteindikation kan ordineres af enhver læge. Til spasticitet og vandladningsforstyrrelse ved multipel sklerose og kvalme og opkastning ef-

ter kemoterapi bør ordinationen foretages af henholdsvis neurologer og onkologer eller hæmatologer.

Kontraindikationer

Der angives kontraindikationer i overensstemmelse med godkendte cannabisbaserede lægemidler. Kontraindikationerne er [5]:

- Kendt allergi over for indholdsstoffer.
- Svært nedsat lever- eller nyrefunktion
- Skizofreni, familieanamnese med skizofreni, alvorlige psykotiske tilstande, depression eller tidligere selvmordsforsøg

Forsigtighedsregler

Særlig forsigtighed skal udvises hos [5]:

- Patienter med svær hjerte-kar-sygdom grundet risiko for kardiovaskulære bivirkninger fx takykardi og påvirkning af blodtryk
- Ældre patienter, grundet risiko for kardiovaskulære bivirkninger, svimmelhed og fald
- Patienter med tidligere eller aktuelt misbrug
- Patienter i samtidig behandling med sovemedicin, sedativa eller andre midler med psykoaktiv virkning

Ordination af medicinsk cannabis

Pr. 1. januar 2018 er der foreløbigt optaget to cannabisbaserede produkter på Lægemiddelstyrelsens liste over

produkter omfattet af forsøgsordningen (Tabel 2) [27]. Produkterne Bedrocan Cangross og Bediol Cangross er cannabisplatemateriale, der henholdsvis indeholder 22% THC og 6,3% THC og 8% CBD målt i mg. Hash indeholder til sammenligning i gennemsnit ca. 28% THC [28]. På pro.medicin.dk findes der oplysninger om, hvorledes Bedrocan og Bediol kan koges og doseres i form af te eller inhalation via visse inhalationsystemer. Baggrunden for doseringen og administrationsformen kunne ikke findes i den videnskabelige litteratur.

Ordination af MC skal ske elektronisk i FMK, og produktet kan kun udleveres én gang efter samme recept, da der er tale om et A54-lægemiddel, hvilket også betyder, at ordination er omfattet af Styrelsen for Patientsikkerheds ordinationsovervågningssystem [3, 5, 29]. Ansvaret for behandling med MC påhviler alene den behandelende læge [5].

I Lægemiddelstyrelsens vejledning ifm. ordination af et cannabisbaseret produkt står der følgende anbefalinger [5]:

- Relevante godkendte markedsførte lægemidler bør være afprøvet, før behandling med MC forsøges
- Der bør som udgangspunkt ikke behandles med MC til indikationer, der ikke er vurderet relevante
- Børn og unge under 18 år skal ikke behandles med MC
- Udførlig begrundelse for behandling, afprøvet konventionel behandling og informeret samtykke skal altid fremgå af patientens journal
- Der anbefales opfølgning på behandlingen med specielt tæt monitorering i starten af behandlingsforløbet og monitorering af leverparametre ved behandling med CBD-holdige præparater
- Patienten skal indgå aktivt i beslutningen om behandling med MC
- Der må maksimalt ordineres til én måneds forbrug på én recept
- Der anbefales dosistitrering startende med en lav dosis
- Der er skærpet informationspligt, og lægen har pligt til at informere om, at den kliniske evidens for virkning og bivirkninger ikke er entydigt afklaret. Yderligere skal der informeres om mulige risici bl.a. risiko for

Tabel 2. Tabel over cannabisprodukter i forsøgsordningen, cannabislægemidler med markedsføringstilladelse og magistrelt fremstillede lægemidler.

Beskrivelse	Kategori/udlevering	Dispenseringsform	Styrke THC/CBD	Pakningsstørrelse	Pris i DKK/pr. pakning 10. jan. 2018	Behandlingsdage pr. pakning
Bedrocan	Medicinsk cannabis	Plantedele til te/inhalation	THC 220 mg/g	5 g	788,50 [35]	Ca. 5-10
Bediol	Medicinsk cannabis	Plantedele til te/inhalation	THC og CBD 63/80 mg	5 g	788,50 [36]	Ca. 5-10
Cannabidiol	Magistrelt	Oral væske	CBD 10 mg/ml	100 ml	993,72 ^a	Ca. 20-30
Dronabinol	Magistrelt	Orale dråber	THC 25 mg/ml	10 ml	1.467,00 ^a	Mindst 12
Marinol	Markedsført i USA, kræver udleverings-tilladelse	Kapsler	THC 2,5 mg	25 stk.	735,45 ^a	Ca. 3-10
Marinol	Markedsført i USA, kræver udleverings-tilladelse	Kapsler	THC 2,5 mg	60 stk.	2.627,03 ^a	Ca. 7,5-30
Sativex	Markedsført lægemiddel, begrænset udlevering	Mundhulespray, opløsning	THC og CBD 27/25 mg/ml	3 x 10 ml	3.664,27 ^a	Mindst 30

a) Sygehusapotekets indkøbspris.

psykose, depression, selvmord, trafikulykker, påvirkning af koncentration og hukommelse, afhængighed og mulig additiv effekt ved indtag af alkohol

- Rygning af MC frarådes

Med hensyn til priser er der endnu ikke taget stilling til, om der ydes generelt tilskud til MC. Ved vurdering af om et lægemiddel er tilskudsberettiget, vurderes vanligvis terapeutisk effekt, bivirkningsprofil og behandlingspris, hvilket ikke er belyst for MC. Der kan søges om enkelttilskud til magistrelt fremstillede produkter, Sativex samt lægemidler med udleveringstilladelse [30]. Priseksempler kan ses i Tabel 2.

Regler i forhold til indberetning af bivirkninger

Der er skærpet indberetningspligt for bivirkninger til MC, hvilket betyder, at man som læge har pligt til at indberette alle formodede bivirkninger til MC til Lægemiddelstyrelsen via den elektroniske blanket på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside. Indberetningen skal ske inden for 15 dage, hvis

der er tale om en alvorlig bivirkning. Lægemiddelstyrelsen vil løbende vurdere, om indberetningerne giver anledning til ændringer af produkternes sikkerhedsprofil [5].

Forhold vedrørende kørsel

I »Lov om ændring af færdselsloven« [31] står, at det er ulovligt at føre et motordrevet køretøj med et THC-indhold i blodet, der overstiger 0,001 mg THC pr. kilogram blod, medmindre indholdet af THC stammer fra indtag i henhold til og i overensstemmelse med en lovlig recept. Det kan altså være lovligt at køre bil med højere koncentrationer af THC i blodet. Af Styrelsen for Patientsikkerheds »Vejledning om helbredskrav til kørekort« [32] anbefales det, at der ved opstart samt ved markant dosisøgning af THC udstedes kørselsforbud af to til fire ugers varighed. Herefter er det lægens vurdering, hvorvidt der er behandlingsbivirkninger, som kan have trafikmæssig betydning. Styrelsen for Patientsikkerhed har efter udgivelse af vejledningen dog anbefalet, at læger, som ordinerer MC, samtidig udsteder lægeligt kørselsforbud i hele behandlingstiden [33].

Færdselsloven er i øvrigt pr. 8. juni 2017 ændret, således at strafudmålingen for bilkørsel med THC i blodet afhænger af, om koncentrationen er > 0,001 mg/kg, > 0,003 mg/kg eller > 0,009 mg/kg. Der er stor variation i de opnåede koncentrationer afhængigt af cannabisproduktets THC-indhold og administrationsmåde. Ved en dosis på 10 mg Marinol® to gange dagligt opnås en peakkoncentration på ca. 0,008 mg/kg [17]. I cannabisplanteprodukter er størstedelen af THC bundet til en syre og er i denne form inaktiv. Ved opvarmning fraspaltes syren, hvorfor rygning er en effektiv måde at indtage THC på. Ved rygning af joints med 3,55 % THC kan der opnås peakkoncentrationer på over 0,2 mg/kg [34]. Der er ikke fundet beskrivelser af koncentrationsforholdet for cannabis indtaget som te.

Korrespondance

Charlotte Uggerhøj Andersen, cua@biomed.au.dk

Habilitetserklæring

Se forfatternes habilitetserklæringer på www.irf.dk

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen I Danmark 2017 – Nationale data. www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~media/AA63B6154AEA4587A773FC6DDDD7FDA12.ashx (11. jan 2018).
2. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press, 2017.
3. Folketingstidende. Forslag til lov om forsøgsordning med medicinsk cannabis. L 57. http://www.folketingstidende.dk/RIPdf/samling/20171/lovforslag/L57/20171_L57_som_vedtaget.pdf (8. jan 2018).
4. Lægemiddelstyrelsen. Medicinsk brug af cannabis, 3. udgave. 2015. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2014/medicinsk-brug-af-cannabis/~media/F48758E07FFC4FAFAF4F6CFC2F6009B7.ashx> (19. jan 2018).
5. Vejledning om lægers behandling af patienter med medicinsk cannabis omfattet af forsøgsordningen. VEJ nr. 9000 af 21/12/2017. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=196792> (8. jan 2018).
6. Vejledning om euforiserende stoffer. BEK nr. 557 af 31/05/2011. <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=137169> (15. jan 2018).
7. Frank B, Serpell MG, Hughes J et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336:199-201.
8. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
9. Hill KP. Medical marijuana for treatment of chronic pain and other medical and psychiatric problems: a clinical review. *JAMA* 2015;313:2474-83.
10. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neill ME et al. The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167:319-31.
11. Sativex, mundhulespray, opløsning (2care4). Summary of Product Characteristics. Danish Medicines Agency. <http://www.prodoktresume.dk> (8. jan 2018).
12. Pooyania S, Ethans K, Szturm T et al. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:703-7.
13. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N et al. The treatment of spasticity with Δ9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;45:551-62.
14. GW Pharmaceuticals Ltd. A study of cannabis based medicine extracts and placebo in patients with pain due to spinal cord injury. *ClinicalTrials.gov*. <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606202> (8. jan 2018).
15. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007;23:533-43.
16. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD007786.
17. Marinol – dronabinol capsule. Summary of Product Characteristics. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5bbac0b1-ddc2-400b-8e0d-1e1d484720ca> (9. jan 2018).
18. Cesamet – nabilone capsule. Summary of Product Characteristics. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bb582d64-0f51-11df-8a39-0800200c9a66> (9. jan 2018).
19. Devinsky O, Cross HJ, Laux L et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20.
20. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry* 2016;73:292-7.
21. Meier MH, Caspi A, Ambler A et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:E2657-E2664.
22. Feingold D, Goor-Aryeh I, Bril S et al. Problematic use of prescription opioids and medicinal cannabis among patients suffering from chronic pain. *Pain Med* 2017;18:294-306.
23. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007;4:1770-804.
24. Zundulka O, Dovrtělová G, Nosková K et al. Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr Drug Metab* 2016;17:206-26.
25. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:1246-51.
26. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR et al. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2017;58:1586-92.
27. Lægemiddelstyrelsen. Liste over optagne cannabisprodukter. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/virksomheder/forsoegsordningen/liste-over-optagne-cannabisprodukter/> (9. jan 2018).
28. Stevnhøj H. Dansk hash er stærkere end nogensinde. Aarhus Universitet. <http://newsroom.au.dk/nyheder/vis/artikel/dansk-hash-er-staerkere-end-nogensinde/> (19. jan 2018).
29. Bekendtgørelse om recepter og dosisdispensering af lægemidler. Bek nr. 1108 af 29/09/2017. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=193759> (9. jan 2018).
30. Lægemiddelstyrelsen. Spørgsmål og svar om medicinsk cannabis. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/medicinsk-cannabis/borgere/spoergsmaal-og-svar-om-medicinsk-cannabis/> (18. jan 2018).
31. Lov om ændring af færdselsloven (Ændring af sanktionerne for kørsel i THC-påvirket tilstand og af regler om alkoholåse). Lov nr. 695 af 08/06/2017.
32. Vejledning om helbredskrav til kørekort. VEJ nr. 9693 af 31/07/2017. <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=192374> (9. jan 2018).
33. Styrelsen for Patientsikkerhed. Tilsyn med forsøgsordning med medicinsk cannabis. <https://stps.dk/da/nyheder/2017/tilsyn-med-forsoegsordning-med-medicinsk-cannabis/> (15. jan 2018).
34. Huestis Marilyn A, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;16:276-82.
35. Medicinpriser.dk. Bedrocan "CannGros". <http://www.medicinpriser.dk/> (11. jan 2018).
36. Medicinpriser.dk. Bediol "CannGros". <http://www.medicinpriser.dk/> (11. jan 2018).