

Cannabinoider til behandling af neuropatiske smerter

Lasse Østergaard Andersen, Thomas Peter Enggaard & Jette Højsted

STATUSARTIKEL

Tværfagligt Smerte-center, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V08170602

Neuropatiske smerter defineres som smerter, der er opstået som konsekvens af en skade eller sygdom i det somatosensoriske system [1]. Prævalensen af neuropatiske smerter er ukendt, men et estimat angiver en populationsprævalens på hhv. 6,9% og 10% [2]. Den hyppigst anvendte medicinske behandling er tricykliske antidepressiva, antiepileptika, serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere, lidocain- og capsaicinplaster samt opioider [1]. For de mest effektive lægemidler er det nødvendigt at behandle tre patienter, for at en patient opnår en klinisk relevant smertestillende effekt. *Number needed to treat* for 50% smertelindring er ≥ 3) [1]. Samtidig er disse lægemidler forbundet med bivirkninger i form af svimmelhed, kvalme, træthed, vægtøgning mv., hvilket ofte forhindrer effektiv behandling af neuropatiske smerter [3].

De seneste år er der kommet øget fokus på den mulige gavnlige effekt af cannabinoider til behandling af neuropatiske smerter.

Der findes tre arter af cannabisplanten, som alle indeholder > 100 cannabinoider, der frigives ved opvarmning af plantens topskud og virker på cannabisreceptorerne i organismen [4]. Størstedelen af cannabinoiderne udgøres af delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) og en mindre del af cannabidiol (CBD). Der er identificeret to cannabisreceptorer (CB1- og CB2-receptorer) [5].

THC er årsag til de psykoaktive virkninger af cannabis, men har også en appetitstimulerende, kvalmestillende og mulig smertestillende effekt. CBD har en anti-convulsiv effekt og muligvis en modulerende effekt som modvirker den psykoaktive virkning af THC.

Flere lægemidler indeholder cannabisbaseret medi-

cin, f.eks. dronabinol, nabilone, nabiximols. Heraf er kun Sativex (nabiximols indeholdende THC og CBD) godkendt i Danmark til behandling af spasmer hos patienter med multipel sklerose (MS). Marinol (dronabinol) og Syndros (dronabinol) er godkendt i USA til behandling af kvalme efter kemoterapi og til patienter, der har aids med anoreksi og vægttab, Cesamet (nabilone, et syntetisk cannabinoid) er godkendt i USA og England til behandling af kvalme efter kemoterapi. Ingen af disse præparater er godkendt til behandling af smerter. Der skal søges udleveringstilladelse i Lægemiddelstyrelsen.

Medicinsk cannabis er betegnelsen for tørrede cannabisblomster eller ekstrakter heraf, f.eks. cannabisolie. Plantedelene skal tilberedes af patienten og f.eks. inhaleres via nebulizer, indtages som te eller blandes i fødevarer. Der skelnes mellem cannabisbaseret medicin (receptpligtigt lægemiddel) og medicinsk cannabis (plantedele). Medicinsk cannabis er ingen steder i verden godkendt som et lægemiddel. I nogle lande (bl.a. Canada og Holland) er medicinsk cannabis legaliseret som led i lægeordineret behandling af eksempelvis neuropatiske smerter [6].

I metaanalyser har man dokumenteret, at den analgetiske effekt af cannabisbaserede produkter er tvivlsom og i bedste fald beskedene [7]. Trods dette har mange patienter et ønske om lægeordineret cannabis til behandling af bl.a. kroniske smertetilstande. Dette ønske har fået betydelig omtale i medierne og politisk støtte fra et flertal blandt Folketingets partier. Der er derfor indført en fireårig forsøgsordning, der startede den 1. januar 2018, hvor patienter, herunder patienter med smertetilstande, inden for fire områder skal kunne behandles med lægeordineret medicinsk cannabis.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Cannabisbaseret medicin er lægemidler, som er fremstillet af cannabinoider, men medicinsk cannabis (tørrede plantedele og olie) er ingen steder i verden godkendt som lægemidler.
- ▶ Evidens for smertestillende effekt af cannabisbaseret medicin til neuropatiske smerter er svag, og der er ingen evidens for længerevarende smertestillende effekt af inhaleret medicinsk cannabis.
- ▶ Inhaleret medicinsk cannabis kan være associeret med alvorlige bivirkninger, og behandling med medicinsk cannabis vil kræve nøje opfølgning og dokumentation af langtidseffekt og bivirkninger.

FORMÅL

Denne artikel er en narrativ gennemgang af publicerede studier, hvor man med placebo som kontrol har undersøgt den analgetiske effekt af cannabinoider til behandling af patienter med neuropatiske smerter.

RESULTATER

I alt 17 studier [8-24] blev gennemgået til denne litteraturgennemgang (**Tabel 1**).

Centrale neuropatiske smerter

Der blev påvist en signifikant analgetisk effekt af cannabinoider på centrale neuropatiske smerter i fem studier [13, 17, 20, 22, 23] og ingen analgetisk effekt i tre studier [9, 10, 16]. I de fem studier, hvor man påviste en signifikant analgetisk effekt, undersøgte man dronabinol (et studie), nabiximols (to studier), vaporiseret cannabis (et studie) og nabilone (et studie) (Tabel 1). Tre af disse studier var initieret, sponsoreret og delvist rapporteret af medicinalindustrien og var behæftet med metodologiske problemer [13, 17, 22]. Således var den gennemsnitlige slutdosis af nabiximols høj: 25,9 mg THC og 24 mg CBD/døgn (spændvidde: 5,4-67,5 mg THC og 5,0-62,5 mg CBD) uden fyldestgørende rapportering af incidensen af bivirkninger [17], mens man i et andet studie i denne gruppe rapporterede om bivirkninger i form af svimmelhed hos 62% af patienterne ved behandling med nabilone [22].

I det største studie (339 patienter) med nabiximols til behandling af centrale neuropatiske smerter som led i MS, påviste man ingen forskel mellem grupperne ved to, seks og 12 ugers behandling, men alene ved ti ugers behandling [13]. Et nyligt publiceret studie med 169 patienter med MS viste ingen analgetisk effekt ved behandling med dronabinol sammenlignet med placebo [24]. I et dansk studie ekskluderede man patienter med spasmerelaterede smerter, og de inkluderede patienters vanlige analgetiske medicin blev pauseret. I dette studie kunne man påvise en beskedent analgetisk effekt af dronabinol 10 mg/døgn efter tre ugers behandling [20].

I det eneste studie, hvor man undersøgte inhaleret cannabis, rapporteredes der om en smertestillende effekt i de første 2-5 timer efter rygning [23]. I dette studie var der inkluderet patienter med en heterogen gruppe af neuropatiske smertetilstande, og det var muligvis ikke tilstrækkeligt blindet.

Perifere neuropatiske smerter

I alt otte studier blev inkluderet. I to studier havde man undersøgt den analgetiske virkning af inhaleret cannabis, fire studier omhandlede behandling med nabiximols og to studier behandling med nabilone ved perifere neuropatiske smertetilstande (Tabel 1).

Studier af inhaleret cannabis (1-8% THC) var udført med patienter, der havde hiv-associeret neuropati, og i begge studier var behandlingsvarigheden fem dage. I begge studier rapporterede man om en smertereduktion. I det ene studie var smertereduktionen på -17 mm på en visuel analog skala (VAS) (0-100 mm). I det andet opnåede henholdsvis 34% (cannabis) og 17% (placebo) en VAS-reduktion \geq 30% [8, 11]. I det ene studie rapporterede man desuden om en øget forekomst af psykiske bivirkninger (angst, depression og konfusion) [8], og i det andet rapporterede man om al-

vorlige bivirkninger hos to patienter (7%): psykose hhv. intraktabel hoste [11].

Af de fire studier af nabiximols viste kun det ene en smertereduktion på omkring 10 mm på en VAS-skala (0-100 mm) efter fem ugers behandling [15]. I de øvrige tre studier fandt man ikke en smertereduktion ved brug af nabiximols efter hhv. to, fire, ti og 14 ugers behandling [14, 18, 19]. Der blev rapporteret om bedre søvnkvalitet i to studier, men samtidig også om forekomst af psykiske bivirkninger hos 28% af de patienter, der var behandlet med nabiximols, versus 9% af de patienter, der var behandlet med placebo, i det største af studierne med 246 patienter [19]. Dette studie havde en dropoutrate på 38% i nabiximolsgruppen, hvilket må tilskrives bivirkninger af denne behandling. De to største studier af nabiximols var initieret og sponsoreret af producenten [15, 19].

Nabilone var undersøgt i to studier [12, 21]. I det ene studie sammenlignede man den analgetiske effekt af nabilone med codein og rapporterede om færre smerter blandt de patienter, der var behandlet med codein [12]. Også i dette studie var der en høj andel af patienterne, som ikke gennemførte studiet (30%). I det andet studie af nabilone havde man valgt at ekskludere nonrespondenter, altså patienter, som efter fire ugers indledende behandling med nabilone ikke kunne rapportere om en reduktion af smerterne [21]. 16% af patienterne blev ekskluderet, og de resterende blev randomiseret til at fortsætte behandling med nabilone eller placebo. I dette studie rapporterede man om en reduktion af smerter efter fem ugers behandling med nabilone og en forbedring af søvnkvaliteten. Desuden rapporterede man om alvorlige bivirkninger hos to patienter (5%), der fik hhv. delirium og konfusion [21].

DISKUSSION

Vi har i denne artikel valgt at fokusere på cannabinoider til behandling af kroniske neuropatiske smertetilstande, der betragtes som vanskeligt traktable, men hvor der eksisterer behandling med dokumenteret effekt. Kroniske smertetilstande i bevægeapparatet og cancerrelaterede smerter er ikke inkluderet i artiklen. En evt. effekt af cannabinoider på disse smertetilstande bør undersøges særskilt. Samlet set rapporterede man i ni ud af 17 studier om en analgetisk effekt af varierende typer af cannabinoider på neuropatiske smertetilstande, mens man i otte studier ikke påviste nogen smertestillende virkning.

Af de ni studier, hvor man påviste smertestillende virkning, var fem initieret af producenten [13, 15, 17, 21, 22], og af de resterende fire studier, hvor man påviste en analgetisk effekt af cannabisbaseret medicin, havde tre en behandlingsvarighed fra fem timer til fem dage [8, 11, 23]. Kun i et studie kunne der påvises en smertereduktion efter tre ugers behandling med drona-

TABEL 1

Randomiserede studier af den analgetiske effekt af cannabis til neuropatiske smerter.

Reference	Symptom	Agens: patienter, n	Studiedesign	Behandlingsvarighed
Berman et al, 2004 [9]	Central neuropatisk smerte	Sativex vs. placebo vs. THC: 48	3 perioder crossover	2 uger
Svendsen et al, 2004 [20]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Dronabinol vs. placebo: 24	Crossover	3 uger
Rog et al, 2005 [17]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Sativex vs. placebo: 64	Dobbelblindet RCT	4 uger
Abrams et al, 2007 [8]	Hiv-associeret sensorisk neuropati	Inhaleret cannabis 3,56% THC vs. placebo: 50	RCT	5 dage
Frank et al, 2008 [12]	Perifer neuropatisk smerte	Nabilone vs. codein: 73	Crossover	6 uger
Nurmikko et al, 2007 [15]	Perifer neuropatisk smerte	Sativex vs. placebo: 105	Multicenter-RCT	5 uger 52 uger ublindt followup
Conte et al, 2009 [10]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Sativex vs. placebo: 18	Crossover	3 uger
Ellis et al, 2009 [11]	Hiv-associeret sensorisk neuropati	Inhaleret cannabis 1-8% THC vs. placebo: 28	Crossover	5 dage
Selvarajah et al, 2010 [18]	Perifer diabetisk polyneuropati	Sativex vs. placebo: 29	RCT	10 uger
Rintala et al, 2010 [16]	Central neuropatisk smerte ved rygmarslæsion	Dronabinol vs. diphenhydramin: 5	Crossover	7 uger
Toth et al, 2012 [21]	Perifer diabetisk polyneuropati	Nabilone vs. placebo: 26	RCT	5 uger
Langford et al, 2013 [13]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Sativex vs. placebo: 339	RCT	14 uger
Wilsey et al, 2008 [23]	Varierende tilstande med perifer og central neuropatisk smerte	Vaporiseret cannabis 3,53% THC vs. 1,29% THC vs. placebo: 39	Crossover	5 h
Serpell et al, 2014 [19]	Perifer neuropatisk smerte	Sativex vs. placebo (246)	RCT	14 uger
Lynch et al, 2014 [14]	Kemoterapiinduceret neuropatisk smerte	Sativex vs. placebo: 16	Crossover	4 uger 6 mdr.s ublindt followup: 10 patienter
Turcotte et al, 2015 [22]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Nabilone vs. placebo: 14	RCT	9 uger
Schimrigk et al, 2017 [24]	Central neuropatisk smerte ved multipel sklerose	Dronabinol vs. placebo: 169	RCT	16 uger 32 uger ublindt followup: 100 patienter

↔: ingen ændring; ↑: øget; ↓: formindsket. AE = *adverse event*; CBD = cannabidiol; EMG = elektromyografi; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale; KI = konfidensinterval; NRS = numerisk rangskala; QoL = *quality of life*; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg; THC = delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol); VAS = visuel analogskala

FORTSÆTTES »

 TABEL 1 FORTSAT

Outcome, cannabis- vs. kontrolgruppe: tid efter påbegyndt behandling	Kommentar
↔ smerter ↑ søvnkvalitet	Systemisk analgesi ikke standardiseret Ufuldstændig blinding af forsøgspersoner
↓ smerter, median NRS 4 vs. 5 med NRS 0-10: 3 uger ↑ AE: svimmelhed, eufori	Systemisk analgesi pauseret og erstattet med paracetamol i studieperioden Maks. dosis dronabinol 10 mg/24 h Spasmerelateret smerte ekskluderet fra studiet
↓ smerter, ændring fra <i>baseline</i> -2,4 vs. -1.3 med NRS 0-10: 4 uger ↑ søvn: 4 uger ↑ AE, 88% vs. 69%: svimmelhed, eufori, diarré, muskelsvaghed mfl. ↓ langtidshukommelse	Industrisponsoreret Høj gennemsnitlig dosis af THC omkring 27 mg THC/CBD 25 mg/døgn
↓ smerter, 34% vs. 17% reduktion i VAS: dag 1-5 ↑ psykiske AE: angst, depression, konfusion mv. ↓ hyperalgesi ↔ smerter ved varmestimulation	Kun inklusion af patienter med tidligere brug af cannabis Kort behandlingsvarighed
↓ smerter ↔ AE ↔ psykometriske testresultater	Inklusion af forskellige neuropatiske smertetilstande Systemisk analgesi ikke standardiseret Høj grad af dropout: 33 patienter
↓ smerter, 95% KI: -1,6--0,3 på 11-point-NRS: 5 uger ↑ søvn ↑ AE	Industrisponsoreret Høj gennemsnitlig daglig dosis > 27 mg THC 18% dropout i sativexgruppe vs. 3% i placebo gruppe grundet bivirkninger: primært GI-bivirkninger Ingen dosisøgning efter 52 ugers behandling
↔ smerter ↓ EMG-respons ved elektrisk stimulation af perifer nerve	Primære endpoint var elektrofysiologiske parametre
↓ smerter, VAS (0-100) -17 vs. -4: 5 dage 2 alvorlige AE: psykose, hoste	Patienter titrerede selv til tolerable THC-koncentration Kort behandlingsvarighed
↔ smerter: 10 uger ↔ QoL bedømt ved SF-36-, EuroQoL-, McGill Pain- og QoL-skalaer: 10 uger	Blindingsprocedure ikke beskrevet Data indsamling ikke beskrevet Høj risiko for bias 20% af patienter med dropout grundet uspecificerede bivirkninger: gruppe ikke beskrevet
↔ smerter: 7 uger ↔ AE	Få patienter Systemisk analgesi ens for begge grupper Ikkekonsistente målinger af smerteniveau
↓ gennemsnitlig daglig smerte målt ved NRS 0-10: 5 uger ↓ <i>sleep disruption</i> -score: 6, 8 og 9 uger ↔ HADS-score 2 alvorlige AE: 5%, konfusion, delirium ↔ smerter: 2, 6, 14 uger ↓ smerter: 10 uger	Industrisponsoreret Non-responders ekskluderet fra randomisering: 8/51 = 16% Alle randomiserede patienter behandlet med nabilone forud for randomisering Høj risiko for bias Industrisponsoreret Ingen ændringer i søvnkvalitet, gennembrudssmerter, spasticitet, tremor, træthed
↓ smerter (2-5 h), omkring 10 mm reduktion i VAS: 0-100 mm med THC: begge grupper ↓ Neuropathic Pain Scale-score: 2-5 h ↔ Heat Pain Threshold ↑ psykiske AE: ikkespecificerede	Eksklusion af patienter uden tidligere brug af cannabis Tivlsomt om studiet var tilstrækkeligt blindet for patienterne grundet psykoaktive virkninger Heterogen gruppe af neuropatiske smertetilstande
↔ smerter: 14 uger vs. <i>baseline</i> , -0.48 vs. -0.34 på NRS 0-10 ↑ søvn: 14 uger ↑ psykiske AE 28% vs. 9%	Industrisponsoreret Høj dropout (38% i cannabisgruppe) Kun analgetisk effekt af cannabis når målt som min. 30% smertereduktion
↔ smerter: 2 og 4 uger ↑ AE: træthed, svimmelhed, øget appetit mfl.	Pilotstudie/få patienter Kun 5/10 patienter gennemførte 6 mdr.s followup
↓ gennemsnitlig daglig smerte: 9 uger	Industrisponsoreret Nabilone administreret i kombination med gabapentin: ≥ 1.800 mg/døgn Høj andel af manglende data: 16% Ingen sammenligning af AE mellem grupperne men høj incidens af svimmelhed: 62% i nabilonegruppen
↔ smerter: gennemsnitlige ugentlige smerter 0-16 uger ↑ AE: 50 vs. 26%; svimmelhed, træthed, mundtørhed, kvalme, diarré mv.	Dronabinoldosis 7,5-15 mg /døgn Ingen tegn på stofafhængighed og ingen rapporterede alvorlige AE

binol hos patienter, hvor den vanlige analgetiske medicin var pauseret, og her var smertereduktionen kun marginal og viste et fald i median numerisk rangskala (NRS)-score fra 5 til 4 (0-10) hos 24 patienter [20].

Inhaleret cannabis var kun undersøgt i tre studier og behandlingsvarigheden strakte sig fra fem timer til fem dage. I alle tre studier rapporterede man om en umiddelbar smertereduktion på ca. 10 mm på en VAS-skala (0-100 mm) (Tabel 1). Der var en overhyppighed af psykiske bivirkninger ved inhaleret cannabis, og i et studie rapporterede man om udvikling af akut cannabinduceret psykose hos en ud af 34 patienter [11].

I de fleste studier med positive resultater administrerede man cannabinoiderne i relativt høje doser (THC > 25 mg/døgn) og havde en tilsvarende høj andel af patienter, som ikke gennemførte studierne (ca. 20%). I flere af disse studier er der metodologiske problemer som f.eks., at man kun har inkluderet patienter, som responderede på den initiale cannabisbehandling (*enriched enrollment*) [21]. Dette design er problematisk og medfører en risiko for abstinenssymptomer hos patienter i placebogruppen. I et andet studie kunne man ikke påvise smertereduktion ved måling af almindelige parametre (f.eks. med VAS-skala) men havde i stedet rapporteret en signifikant forskel i *time to treatment failure* [13], hvilket må anses som et surrogatparameter for analgetisk effekt.

I et nyligt publiceret systematisk review og meta-analyse af den analgetiske effekt af cannabisbaserede lægemidler (dronabinol, nabilone og nabiximols) ved neuropatiske smerter har man beskrevet en lille analgetisk effekt på -0,65 point på en skala fra 0 til 10 (*numerical rating scale*) [25].

Samlet set er evidensen for analgetisk effekt af cannabisbaserede lægemidler på neuropatiske smerter beskeden, og litteraturen er baseret på forskellige smertetilstande. Som man i andre studier har påvist, kan der være variation af effekten af lægemidler mellem forskellige neuropatiske smertetilstande. F.eks. har anti-ikonvulsiva vist sig at være mere effektive til smertebehandling af diabetisk polyneuropati end andre former for polyneuropatier [26]. Der er ikke foretaget denne type dataanalyse for cannabinoider.

Der er publiceret en række systematiske review om brugen af cannabis til behandling af neuropatiske smerter [7, 25, 27-29]. I enkelte af disse har man påpeget den publikationsbias, der findes for eksempelvis sativex, hvor resultaterne af ikkepublicerede studier alle har været negative (ingen smertestillende effekt) [7]. I forsøgene bag disse ikkepublicerede data har man samlet inkluderet næsten det samme antal patienter som i forsøgene bag de publicerede data. Der er ved systematisk gennemgang af disse studier rapporteret om en svag anbefaling *imod* brugen af cannabis til neuropatiske smerter som evalueret ved brug af den systematiske

metode *grading of recommendation assessment, development and evaluation* [7].

I et andet systematisk review og metaanalyse har man konkluderet, at cannabis medførte en mindre analgetisk effekt hos patienter med kroniske neuropatiske smerter, men påpegede samtidig at den tilgængelige litteratur er heterogen, ligesom incidensen af bivirkninger er ukendt [25].

Den analgetiske effekt, der observeres ved metaanalyser, er lille og næppe klinisk relevant, og cannabis er formentligt mindre effektivt til smertelindring end codein. Omvendt har cannabis hyppige psykiske bivirkninger som påvist i de fleste studier, men den kan muligvis medføre en forbedring af søvnkvaliteten.

Medicinsk cannabis er begrænset undersøgt og giver risiko for alvorlige bivirkninger i form af delirium, psykose og konfusion, og den tilgængelige litteratur er begrænset, ligesom behandlingsvarigheden har været kort. Derfor er det ikke muligt at udtale sig om bivirkninger ved længere tids inhalation af medicinsk cannabis, ligesom den potentielle afhængighed af cannabis ikke er belyst tilstrækkeligt. I et studie fra 2017 fandt man, at 21,2% af de kroniske smertepatienter vurderet ud fra DSM-IV kriterier havde et afhængighedsproblem med medicinsk cannabis [30]. Den af regeringen foreslåede forsøgsordning med medicinsk cannabis til behandling af neuropatiske smerter er derfor behæftet med risiko for alvorlige bivirkninger, og der er ikke evidens i litteraturen for en overbevisende effekt ved behandling af neuropatiske smertetilstande.

SUMMARY

Lasse Østergaard Andersen, Thomas Peter Enggaard & Jette Højsted:

Cannabinoids for neuropathic pain management
Ugeskr Læger 2018;180:Vo8170602

Pharmacological treatment of neuropathic pain is associated with side effects and limited efficacy. Recently, the interest in cannabis-based medicine has led to legalisation of medical cannabis in some countries. The aim of this review is to evaluate the evidence of cannabinoids in neuropathic pain. Seventeen trials were identified; eight reported an analgesic efficacy of cannabis-based medicine, and the remaining trials showed no analgesic efficacy. Conclusions were limited by design of studies and short duration of treatment. Overall, the reduction in pain was minimal.

KORRESPONDANCE: Lasse Andersen. E-mail: lasse.oestergaard.andersen.01@regionh.dk

ANTAGET: 30. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. februar 2018

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

LITTERATUR

1. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157:1599-606.
2. van HO, Austin SK, Khan RA et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155:654-62.
3. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
4. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain* 2016;17:654-68.
5. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016;79:516-25.
6. Ko GD, Bober SL, Mindra S et al. Medical cannabis – the Canadian perspective. *J Pain Res* 2016;9:735-44.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
8. Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21.
9. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112:299-306.
10. Conte A, Bettolo CM, Onesti E et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009;13:472-7.
11. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:672-80.
12. 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.
13. Langford RM, Mares J, Novotna A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:984-97.
14. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166-73.
15. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
16. Rintala DH, Fiess RN, Tan G et al. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:840-8.
17. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9.
18. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ et al. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128-30.
19. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 2014;18:999-1012.
20. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? *BMJ* 2004;329:253.
21. Toth C, Mawani S, Brady S et al. 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* 2012;153:2073-82.
22. Turcotte D, Doupe M, Torabi M et al. Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med* 2015;16:149-59.
23. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A et al. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9:506-21.
24. Schmirgk S, Marziniak M, Neubauer C et al. Dronabinol is a safe long-term treatment option for neuropathic pain patients. *Eur Neurol* 2017;78:320-9.
25. Meng H, Johnston B, Englesakis M et al. Selective cannabinoids for chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;125:1638-52.
26. Sindrup SH, Holbech J, Demant D et al. Impact of etiology and duration of pain on pharmacological treatment effects in painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 2017;21:1443-50.
27. Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil 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.
28. Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K et al. Medical cannabis and mental health: a guided systematic review. *Clin Psychol Rev* 2017;51:15-29.
29. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
30. 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.