



Uio • Universitetet i Oslo

Cannabidiol som kosttilskudd: en scoping review

Interdisiplinær helseforskning

120 studiepoeng

Institutt for helse og samfunn

Det medisinske fakultet

Januar 2021

Forord

Sommeren 2019 gikk jeg og en venn tur i Botanisk hage, ett av mine favorittsteder i Oslo. I Vikinghagen gikk vi forbi hamplanten. Hamplanten er tydelig merket med at den ikke gir ruseffekt, men vi begynte å diskutere hva som kunne være forskjellen på den og cannabisplanter som gir rus? De ser jo helt like ut? Jeg dro hjem, googlet, så noen dokumentarer, leste noen artikler og skrev en masteroppgave. Nå vet jeg hva som er forskjellen og har lært masse om et utrolig spennende (og morsomt) forskningsfelt og tema som i utgangspunktet var helt ukjent for meg.

Jeg vil takke mine veiledere og bibliotekar for all oppmuntring og veiledning det siste året. Selv om det ikke har vært mulig å møtes har dere aldri være mer enn en e-post eller et Teams møte unna. Det er stor stas å få jobbe med flinke folk som vil henge med på min nye sære cannabisinteresse.

Takk til familie og venner for støtte og oppmuntring. Jeg skjønner godt at dere var skeptiske da jeg sa jeg ville skrive masteroppgave om *et stoff i cannabisplanten*, men dere hadde altså ingenting å frykte.

En siste takk til favorittbosnieren: Posebno hvala na svim ohrabrenjem i ljubavi.

Oslo, 2021

Sammendrag

Bakgrunn: Cannabidiol (CBD) er en ikke psykoaktiv cannabis komponent brukt til å behandle sykdommer og tilstander som epilepsi, multippel sklerose og smerte. Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA) behandler for øyeblikket flere søknader om å godkjenne registrering av CBD som ny mat. Det er ikke tidligere gjennomført scoping reviewer som ser på CBD i et kosttilskuddsperspektiv.

Formål: Målet med denne scoping reviewen er å kartlegge den tilgjengelige litteraturen for å lage en oversikt av forskning om helseeffekter relatert til forskjellige doser av CBD og identifisere kunnskapshull.

Metode: Et systematisk litteratursøk ble gjennomført i de følgende databasene: MEDLINE, Embase, PsycInfo, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials og Scopus. Søket kombinerte CBD med 14 forskjellige helseutfall som er oppgitt av brukere som årsak til bruk av CBD. Utvelgelse av studier ble gjennomført av to lesere uavhengig av hverandre. Resultatene er presentert som en deskriptiv analyse

Resultat: Litteratursøket resulterte i 4177 treff. Seksten studier ble inkludert relatert til seks forskjellige helseutfall: kronisk smerte, angst, insomnia eller annen søvnsykdom, epilepsi eller annen anfallssykdom, Parkinsons sykdom og inflammatorisk sykdom. Dosene i studiene varierte fra 20 mg/dag til over 2000 mg/dag. Fire av studiene hadde doser relevant til ny mat søknadene på 150 mg CBD eller mindre.

Konklusjon: Det ble ikke identifisert et tydelig mønster mellom dose og effekt, men 300 mg CBD kan se ut til å være en dose som bør undersøkes videre da alle studiene som testet denne hadde positivt resultat. Flere studier på relevante CBD doser i et kosttilskudd perspektiv er nødvendig for å besvare spørsmål om doser, effekt.

Nøkkelord: Cannabidiol; scoping review; ny mat; kosttilskudd

Summary

Background: Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive cannabis component that is used to treat diseases and conditions like epilepsy, Multiple sclerosis and pain. The European Food Safety Authority (EFSA) is currently processing several novel food applications for CBD. There has not been conducted scoping review who are considering CBD as a dietary supplement.

Aim: The aim of this scoping review is to map the available literature to provide an overview of research on health effects related to different doses of CBD and to identify knowledge gaps.

Methods: A systematic literature search was conducted in the following databases: MEDLINE, Embase, PsycInfo, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Scopus. The search combined CBD with 14 different outcome measures based on reasons for CBD use. The selection process was conducted by two independent reviewers and results are presented as a descriptive analysis.

Results: The literature search resulted in 4,117 hits. Sixteen studies were found relating to six different outcome measures: chronic pain, anxiety, insomnia or other sleep disorder, epilepsy or other seizure disorder, Parkinson's disease, and inflammatory disease. The dose range varied across the studies from 20 mg/day to <2,000 mg/day. Four studies had relevant doses according to the novel food applications on ≥ 150 mg CBD.

Conclusions: No clear pattern in dose and effect was identified, but 300 mg CBD appears to be a key dose. All the studies that tested this dose had a positive result. More studies on relevant doses of CBD with an angle towards dietary supplementation, are needed.

Keywords: cannabidiol; scoping review; novel food; dietary supplements

Innholdsfortegnelse

Forord	ii
Sammendrag	iii
Summary	iv
Figur- og tabell oversikt.....	1
Figurer:	1
Tabeller:	1
Begrepsforklaringer.....	2
Masteroppgavens oppbygning.....	3
Kappe.....	4
Introduksjon	4
Cannabidiol som stoff og cannabisplanten.....	4
Det endocannabinoide systemet.....	6
Toksisitet og interaksjon med andre medikamenter av CBD.....	7
Reguleringer av CBD.....	9
Kosttilskudd og CBD	11
Norge og CBD	13
Interesse for CBD	13
Formål og forskningsspørsmål	15
Teoretisk forankring og begrunnelse for valg av metode.....	16
Kunnskapsbasert praksis.....	16
Teori	17
Begrunnelse for valg av metode	18
Metode	20
Beskrivelse av metode	20
Publisering av protokoll	21
Seleksjonskriterier.....	21
Populasjon	23
Tiltak	23
Sammenligning	24
Utfall	24
Studie design, språk og tidsperiode.....	25
Revidering av seleksjonskriterier.....	25
Litteratursøk.....	27
Utvelgelse av studier.....	29
Utvelgelse av studier basert på tittel og sammendrag	30
Identifisering av studier i fulltekst	31
Utvelgelse av studier i fulltekst	32

Innhenting av data fra inkluderte studier	32
Analyse	35
Etikk.....	35
Resultater	36
Kartlegging av tilgjengelig litteratur.....	38
Hvilke helseutfall er adressert?.....	49
Hvilke doser av CBD har vært studert?	49
For hvilke CBD doser er helseeffekter rapportert, og er disse dosene relevant for kosttilskudd? ..	51
Diskusjon	55
Hovedfunn.....	55
Kartlegging av tilgjengelig litteratur.....	55
Interessekonflikt og økonomiske konflikter	56
Helseutfall	57
Studerte doser	58
Helseeffekter og CBD doser	61
Relevant for kosttilskudd	62
Styrker og svakheter ved metoden	63
Metode	63
Forskningsprotokoll og seleksjonskriterier	64
Endring i inklusjons og eksklusjonskriterier	65
Friske individer	66
Begrensning på 0,2% THC.....	67
Litteratursøk og innhenting av data	67
Mulige implikasjoner for praksis.....	68
Etikk.....	69
Konklusjon	70
Kunnskapshull og anbefalinger for videre forskning	70
Referanseliste.....	72
Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk.....	81
Vedlegg 2: Tabell med eksklusjonsgrunn fra fulltekst screening.....	86
Vedlegg 3: Forskningsprotokoll	92
Artikkel: Cannabidiol as a food supplement: A scoping review.....	103

Figur- og tabell oversikt

Figurer:

Figur 1: Cannabidiol sin kjemiske struktur	4
Figur 2: Cannabisplante av typen cannabis sativa avbildet i Kaisaniemi botanic garden i Helsinki. Foto: privat.....	5
Figur 3: Grafikken er hentet fra Google trends som tar for seg populariteten av googlesøk. Grafen viser hyppigheten av søkeordet Cannabidiol i hele verden fra jan 2004 til mars 2020 (52)	13
Figur 4: Oversikt over utvikling av publikasjoner indeksert på PubMed som inneholder emneordet «Cannabidiol» fra 2004 til 2019.....	14
Figur 5: Prisma flyt diagram med oversikt over utvelgelse av studier.....	37
Figur 6: Oversikt over antall studier funnet per utfallsmål.	49
Figur 7: Illustrasjon over hvordan doser kan variere etter kroppsvekt i Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 sine studier. De vertikalt stripedede søylene tar for seg døgndoser ved 5 mg/kg/døgn. De skrå stripedede søylene tar for seg døgndoser ved 25 mg/kg/døgn.	50
Figur 8: Oversikt over dose og studiens resultat.	52

Tabeller:

Tabell 1: Forkortelse og begrepsforklaring	2
Tabell 2: Rangering av THC styrke	5
Tabell 3: De 6 trinnene i Arksey og O'Malley sitt rammeverk for scoping review.	20
Tabell 4 PICO skjema for inklusjons og eksklusjonskriterier samt studiedesign	22
Tabell 5: PICO skjema med oppdaterte inklusjons og eksklusjonskriterier	27
Tabell 6: Demografisk beskrivelse av inkluderte studier.....	40
Tabell 7: Oversikt over inkluderte studiers dose, administrasjon, tid inntatt før testing, målemetode og resultat.....	44
Tabell 8: Doser omregnet fra mg/dag til mg/kg/dag med kroppsvekt på 80 kg.....	51
Tabell 9: Oversikt over de inkluderte studienes interesse- eller økonomiske konflikter.	53

Begrepsforklaringer

Tabell 1: Forkortelse og begrepsforklaring

Fullt ord	Forkortelse	Forklaring
Cannabidiol	CBD	Ikke-psykoaktiv substans i Cannabis sativaplanten.
Tetrahydrocannabinol/ Δ 9-tetrahydrocannabinol	THC	Psykoaktiv substans i cannabis sativa planten.
Det endocannabinoide systemet	EC-systemet	Systemet i kroppen hvor stoffer fra cannabis sativa binder seg.
Industriell hamp		Cannabis sativa plante med lavt nivå av THC. For EU <0,2 % THC, og for USA <0,3 % THC.
The European Food Safety Authority	EFSA	EU sin matmyndighet. Behandler blant annet ny mat søknader og lager retningslinjer.
Food and Drug Administration	FDA	Amerikansk etat innen det føderale Helse- og sosialdepartementet som blant annet har ansvar for kosttilskudd.
Over-the-counter	OTC	Begrepet for amerikanske produkter som selges over disk, dette være seg medikamenter eller kosttilskudd. Produktene skal være regulert av FDA.
Novel food/Ny mat		Matvarer som ikke har vært konsumert i særlig grad i EU før 15.mai 1997.
Cannabinoid 1-reseptor	CB1	Reseptor hvor CBD og THC binder seg
Cannabinoid 2-reseptor	CB2	Reseptor hvor CBD og THC binder seg

Masteroppgavens oppbygning

Masteroppgaven er skrevet som en artikkel med tilhørende kappe som er presentert i dette dokumentet. Artikkelen er skrevet på engelsk, mens kappen er skrevet på norsk. Kappen er et betydelig lengre verk som har som formål å utfylle artikkelen. Den vil inneholde de refleksjoner, begrunnelser og detaljer som det ikke er plass til i artikkelen. Artikkelen er skrevet til tidsskriftet *Nutrients*, med oppsett i henhold til tidsskriftets mal for litteraturstudier. Malen er lastet ned fra tidsskriftets nettsider. Dette innebærer at artikkelen presenteres med tidsskriftets logo, fonter, tabellutforminger, nummererte linjer og referansestil som kreves når artikler sendes inn til fagfelleevaluering. Artikkelen er en kortere versjon av kappen med beskrivelser av alle steg og presenterer de mest essensielle funnene. Artikkel og kappe kan skilles helt fra hverandre og leses som to selvstendige verker, innholdet vil derfor overlappe. Artikkelen vil følge etter kappen og ha egen referanseliste og egne vedlegg.

Valg av tidsskrift til artikkelen var basert på følgende kriterier: Tidsskriftet måtte ta imot scoping reviews, gjerne open access, ha impact factor på 3,5 eller mer, gjerne med Pubmed/Medline indeksering, og være innenfor følgende tema: ernæring, kosttilskudd, cannabis/cannabidiol eller ny mat. Tidsskriftvelger verktøyet Journal/Author Name Estimator (Jane) ble brukt til å søke etter relevante tidsskrift (1). Det ble søkt på nøkkelordene: Cannabidiol (CBD), supplement, novel food og scoping review. I tillegg ble det under lesning av inkluderte artikler vurdert om noen av tidsskriftene som allerede hadde publisert artikler om CBD kunne være aktuelle. Til slutt ble tidsskriftet *Nutrients* valgt fordi det oppfyller alle overnevnte kriterier og er rettet mot human ernæring (2). *Nutrients* publiserer artikler om hvordan ernæring innvirker på menneskers helse, og dekker blant annet emnene funksjonell mat, kosttilskudd, helsepåstander og folkehelse som alle anses som relevant for masteroppgavens hensikt og forskningsspørsmål. *Nutrients* har ikke satt begrensninger på antall ord i sine originalartikler, men krever at de er kortfattede og omfattende.

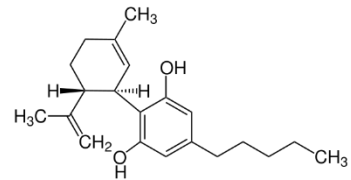
Det er skrevet forskningsprotokoll som er publisert i Center for Open Science (osf.io). Dette er et nettsted hvor man gratis kan publisere forskningsprotokoller. Begrunnelse for hvorfor osf.io er tatt i bruk følger i kappen. Her er protokollen publisert med mitt fulle navn, mine veiledere og bibliotekar. Det er lagt referanse til protokollen i både kappen og artikkelen. Referansen er anonymisert i referanselisten og markert med uthevet skrift. Den samme protokollen ligger vedlagt i dette dokumentet Vedlegg 3: Forskningsprotokoll, og det bes om at sensor under sensur av masteroppgaven leser denne fremfor referansen for å opprettholde anonymitet.

Kappe

Introduksjon

Cannabidiol som stoff og cannabisplanten

Cannabis som rusmiddel har lang historie knyttet til kultur og rekreasjonelt bruk, men har de siste årene vært brukt og forsket på til medisinske formål ut over sin ruseffekt (3). Det finnes også mye informasjon på internett om mennesker som bruker cannabis medisin og cannabidiol (CBD).



Figur 1: Cannabidiol sin kjemiske struktur

Cannabisplanten inneholder over 400 kjemiske forbindelser hvorav 80 av dem er cannabidioler (4). Det første virkestoffet som ble oppdaget i cannabisplanten var tetrahydrocannabinol/ Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). Det ble senere isolert og kjemisk fremstilt i 1964 av Gaoni og Mechoulam (5). THC anses som hovedkomponenten og det stoffet det finnes mest av i de fleste cannabisplanter. Det er også virkestoffet som gir den euforiske ruseffekten i hasj eller marihuana (6). Stoffet det som regel finnes nest mest av i cannabisplanten er CBD, strukturen er vist i Figur 1. CBD ble identifisert og kjemisk fremstilt av Mechoulam og Shvo i 1963 (7). CBD er ikke psykoaktivt og gir derfor ikke ruseffekt. En rekke andre cannabidioler som cannabinol (CBN), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin, cannabidivarin (CBDV), cannabidiolic acid, cannabigerol og cannabichromene er også identifisert og finnes som regel i mindre mengder (6). THC og CBD anses som de viktigste og mest kjente komponentene i cannabisplanten. De fleste av stoffene fra cannabisplanten er kjemisk beslektet og sterkt fettløselige (4). De har derfor affinitet for fettvevet i kroppen slik at det er mulig å finne spor av cannabis i lang tid etter bruk. Hvor lang tid det er snakk om varierer med mengden som er brukt, hyppighet samt genetik og livsstil. THC og CBD virker også som eksogene komponenter i det endocannabinoide systemet (EC-systemet) som er systemet hvor cannabidioler har effekt i kroppen (8). Ulike medikamenter har vært utviklet og testet ut med ulike kombinasjonsnivåer av THC og CBD mot blant annet epilepsi, multippel sklerose, insomnia og angstlidelser. I Norge er CBD regulert som et legemiddel (9).

Cannabisplanten ble trolig oppdaget for 5000 år siden i det som i dag er Romania (3). Det er flere ulike typer cannabisplanter, og disse har ulike nivåer av CBD og THC (10 s.3-12). Plantene har ulikt utseende med ulik mengde bladvekst, toppskudd og høyde, og deles inn i underkategorier som kalles *strains*. *Cannabis indica* har tykkere blader og en mer busket form

enn *Cannabis sativa*, som har tynnere og færre blader, er generelt tynnere og har flere toppskudd. *Cannabis sativa* er vist i Figur 2. *Cannabis hybrid* er en blanding av *indica* og *sativa*. *Indica*, *sativa* og *hybrid* har igjen ulike undertyper med ulike egenskaper og navn. Eksempelvis er *Granddaddy purple* en undertype av *indica*, *Candyland* er en undertype av *sativa* og *Super lemone haze* er en *hybrid* (11).



Figur 2: Cannabisplante av typen *cannabis sativa* avbildet i Kaisaniemi botanic garden i Helsinki. Foto: privat

Siden tidlig på 1900 tallet har de fleste land hatt forbud mot produksjon av alle typer cannabisplanter fordi de inneholder THC (12). Unntaket har vært industriell hamp produsert i Kina, som også i dag er en av verdens største produsenter av dette. Industriell hamp produseres av *sativa* planten, og betegnelsen industriell sikter til formålet og måten den er produsert på. Etter 1990 har flere land tillatt produksjon av industriell hamp. Produksjon av industriell hamp er regulert, med spesialkonsisjoner for hvem som får produsere, i hvilke land, begrensninger i plantenes THC innhold samt kontroll over hvem produsentene kan selge produktene sine til. I EU land kreves det at THC nivået er under 0,2 %, i Amerika krever Food and Drug Administration (FDA) at THC nivået er under 0,3 %

(13,14). Hampplanten som produseres som industriell hamp kan derfor beskrives som en rusfri cannabis. Til sammenligning viser Tabell 2 en rangering av THC nivået i cannabisplanter som brukes til rusformål. Hva gir euforisk effekt hos den enkelte varierer fra person til person og om toleransegrad er bygget opp. Industriell

Tabell 2: Rangering av THC styrke

Rangering	THC nivå
Lavt	1 – 10 %
Medium	11- 14 %
Høyt	15 – 20 %
Veldig høyt	21 – 26 %

hamp tilsatt i eksempelvis kosttilskudd eller mat kan ikke direkte sammenlignes med cannabis til rusformål, blant annet på bakgrunn av administrasjonsform. Cannabis i medisinsk form eller til rekreasjonell bruk inntas vanligvis gjennom munnen, pulmonalt (gjennom lungene) eller sublingualt (under tungen) (15). Til rusformål er pneumonalt og oralt til mage og tarm. Opptaksmekanismen påvirker hvor raskt substansen tas opp og gir effekt, samt hvor mye som tapes til omgivelsene eller ikke tas opp i det hele tatt. Ved oralt inntak tas cannabis opp i tarmen og fraktes direkte til lever via portalvenen. Pneumonalt skjer opp via kapillærene og sublingualt via slimhinnen til kapillærene og videre til blodbanen før det fraktes til lever. Røyking (joint, bong eller pipe) gir tap av cannabis på mellom 60 til 63 % av THC ved brenning til omgivelsene

(16). Selv om toleranse ikke er bygget opp er nivåer på 0,2 eller 0,3 % THC for lavt til å gi ruseffekt også uavhengig av administrasjonsform.

EU landene som dyrket industrihamp i perioden 2009 – 2010 var Østerrike, Tsjekkia, Danmark, Tyskland, Frankrike, Litauen, Nederland, Polen og Storbritannia (13). Dyrking av industriell hamp er ikke lovlig i Norge (17). Dette lave nivået THC i industriell hamp gjør at denne er den mest relevante plantetyperen for produksjon av CBD til kosttilskudd (se senere beskrivelse av CBD som kosttilskudd). Industriell hamp brukes hyppig i kraftfor til dyr, og det er egnet til å lage tau og teppebunner da det er slitesterkt og motstandsdyktig mot vann (18). Det kan på lik linje som lin og jute brukes til å lage klær, men egner seg i mindre grad da fibrene er grove. Hampfrø brukes hyppig i kosmetikk produkter, men kan også lages olje av eller selges som hele frø. Hampfrøene er unntatt narkotikadefinisjonen så sant de ikke inneholder THC og er tilgjengelig på det norske markedet i dag (17). Det er derfor mulig å få kjøpt hampfrø og diverse kosmetikk produkter som inneholder hamp i Norge. Det er ikke tillatt å markedsføre produkter av hamp som CBD produkter, fordi CBD er regulert som et legemiddel.

Det endocannabinoid systemet

Som nevnt er det i EC-systemet at cannabinoider har effekt i menneskekroppen. Reseptorene stoffene fra cannabisplanten binder seg til, hører til i EC-systemet som finnes hos alle virveldyr (19). De to reseptorene Cannabinoid reseptor type 1 (CB1) og Cannabinoid reseptor type 2 (CB2) i EC-systemet systemet ligger i cellenes overflate flere steder i kroppen, men i ulik mengde (6). CB1 finnes i hovedsak i hjernen og sentralnervesystemet, spesielt i hjernebarken, lillehjernen, basalgangliene og hippocampus (6,20). CB2 finnes i hovedsak i perifert vev og på immunceller, men også i hjernen, lever, pankreas og bein (8). Endogene stoffer som binder seg til reseptorene i EC-systemet kalles endocannabinoider. Kroppen produserer selv endocannabinoidene N-arachidonoyl ethanolamine (AEA) og 2-arachidonoylglycerol (2-AG). THC og CBD fra cannabisplanten bindes til disse reseptorene fordi de ligner i struktur som AEA og 2-AG. THC har sterkere affinitet til CB1 og CB2 enn CBD (6). EC-systemet reagerer på omgivelsene rundt og det som skjer i kroppen og har som funksjon å opprettholde homeostase (21). Det regulerer også energibalansen og lipid- og glukosemetabolismen via både det sentrale og det perifere nervesystemet (19). Hvor stor effekt CBD gir vil variere på hvor i kroppen det er snakk om, hva man tester, og hvor mye CBD som inntas. For å vurdere dette bør de identifiserte målpunktene for CBD i kroppen testes. Ved testing av legemidlers effekt eller toksisitet lages det ofte en kurve som viser dose-respons-sammenheng (22). Dosen er satt langs

x-aksen, mens den aktuelle virkningen vises langs y-aksen. Dette tydeliggjør hvilke doser man må opp i for å få ønsket effekt, og hvilke doser som kan være toksiske. Ønsket effekt bør være satt målbart på forhånd. Dette kan eksempelvis at CBD skal redusere leddsmerter gjennomsnittlig med 3 på en 1 – 10 visual analoge scale (VAS), som er en skala som brukes til å måle smerte. Resultater av enkelte studier kan tyde på at cannabinoider og CBD har en såkalt omvendt U-formet/bjelleformet dose-responskurve (23,24). Det vil si at de mellomliggende dosene mellom de lave og høye er mer effektive enn de lave og høye. Pacher og medarbeidere åpner for at CBD sin funksjon i kroppen ikke er fullstendig forstått, da det kan være flere reseptorer involvert utenfor hjernen og sentralnervesystemet og at CBD har mulig antioksidantlignende effekt (8).

Toksisitet og interaksjon med andre medikamenter av CBD

Toksisitet er negative gift effekter av et stoff, altså effekter som er skadelige (25). Toksisitet kan oppstå akutt eller ved kronisk bruk av et stoff. Akutt toksisitet er symptomer og kliniske tegn etter å ha inntatt et stoff i en enkelt dose eller over et begrenset tidsrom (25). Kronisk toksisitet er symptomer eller kliniske tegn etter å ha inntatt et stoff kontinuerlig over tid eller ved gjentatte eksponeringer over tid. Hvor skadelige de er vil variere fra stoff til stoff, mengden som er inntatt, alder, om bruken er kronisk eller akutt og enkelte individuelle faktorer. For å vurdere om CBD er trygt må akutt og kronisk toksisitet og interaksjon med andre medikamenter vurderes. En helhetlig vurdering av dette er utenfor masteroppgavens omfang. Det vil derfor kun presenteres kort forskning på de nevnte punkter.

CBD er kjent for å ha svært lav akutt toksisitet (26). Det er ingen kjente overdoser av CBD hos mennesker, og det er ikke funnet studier om toksisitet gjort på en frisk populasjon. Studiene som finnes på mennesker er bare noen uker lange og har få deltagere. Dette gjør at de ikke nødvendigvis er egnet til å si noe om kronisk toksisitet. Det lave antall deltakere kan gi større usikkerhet til om sjeldne bivirkninger blir identifisert, og de statistiske testene som er gjennomført har lavere statistisk styrke (power) enn ved større utvalg (27). Testing av kronisk toksisitet i dyrestudier bør være lengre enn 90 dager (28). De er fleste av studiene på kronisk toksisitet er på rotter og mus. Det er også gjort en rekke *in vitro* studier på humane celler (26).

Den høyeste dosen studert hos mennesker var en studie av en tenåringsjente som fikk 1500 mg per dag over 5 uker (26). Det var ikke oppgitt om dosen var fordelt ut over dagen eller gitt som en enkeltdose. Ingen uønskede effekter ble observert. En annen studie på mennesker med tre

deltagere med behandlingsresistent schizofreni startet på dose med 40 mg om dagen og økte opp til 1280 mg om dagen over fire uker, og heller ikke her var bivirkninger observert (29). I de fleste andre humane studier er det lavere doser enn dette som er testet. Bergamaschi 2011 har oppsummert trygghet, effekt og bivirkninger av CBD *in vivo* og *in vitro* både fra humane og dyrestudier (26,30). Blant de 25 inkluderte humane studiene var det kun rapportert signifikante bivirkninger i en studie. Studien tok for seg 800 mg CBD per døgn hos 42 deltakere med schizofreni eller andre schizofreniske lidelser i et dobbeltblindet design sammenlignet med legemiddelet amisulpride. De rapporterte bivirkningene var ekstrapyramidale symptomer, økte prolaktinnivåer og vektøkning sammenlignet.

Det er funnet bivirkninger i flere studier hvor CBD er brukt som behandling for epilepsi (31). Disse studiene er publisert etter Bergamaschi og medarbeidere. De fleste av disse studiene tar for seg Dravet syndrom, Lennox–Gastaut syndrom eller andre sjeldne former for epilepsi. Studiene er ofte på barn eller i kombinasjon med barn og voksne. Grotenhermen og Müller-Vahl oppsummerte kasusstudier og registrerte bivirkninger som tretthet, diare og nedsatt matlyst (32). I en studie med varighet på over tre måneder, med 137 epileptiske barn hvor CBD medikamentet Epidiolex ble testet ut, ble det rapporterte at 21% opplevde tretthet, 17% diare og 16% redusert appetitt (26). Epidiolex er et FDA godkjent medikament for behandling av epilepsitypene Lennox-Gastaut syndrom og Dervet syndrom fra to år og oppover (33). Det er per nå det eneste CBD baserte medikamentet som ikke inneholder THC. På det europeiske markedet kalles Epidiolex for Epidyolex. Epidiolex har ikke markedsføringstillatelse som medikament i Norge (34). Epidiolex har startdose på 5 mg/kg kroppsvekt/dag og går opp til 20 mg/kg kroppsvekt/dag (33). Ifølge pakningsvedlegget er vanlige bivirkninger tap av appetitt, kvalme og oppkast, feber, følelse av uvelhet, tretthet, gulsott, kløing, formørkelse av urin og smerter eller ubehag i øvre mage. Alvorlige bivirkninger er blant annet leversvikt, selvmordstanker, angst og depresjon.

Fra Bergamaschi og medarbeideres viser resultatene av *in vivo*, *in vitro* og dyrestudier få bivirkninger (26,30). Blant bivirkninger fant de endring i cellers levetid, redusert befruktningskapasitet og hemming av metabolisme i lever og redusert hastighet på medikamenttransportører. Det er riktig nok flere ulemper med studier basert på dyr som gjør at de ikke er direkte overførbare til mennesker. Den vanligste administrasjonsformen for CBD for mennesker er ifølge Coorron og Phillips sin studie sublinguallt (30). Flere av dyrestudiene administrer CBD via injeksjon i bukhinnen eller intravenøst. I Bergamaschi og medarbeideres

oversikt var CBD gitt oralt i kun 3 av de 27 inkluderte *in vivo* dyrestudier (26). De tre studiene, to på mus og én på rotter, var med doser opp til 100 mg/kg kroppsvekt/dag. Injeksjon i bukhinne eller intravenøst gir betydelig høyere plasmakonsentrasjon av CBD enn ved oral administrasjon (30,35). Dosene i dyrestudier kan derfor være betydelig høyere enn det som er realistisk for mennesker (32). Som nevnt er ikke CBDs funksjoner i menneskekroppen forstått helt ut. CBD kan fungere på andre reseptorer enn det som er både kjent hos mennesker og dyr. CB1 og CB2 kan være plassert annerledes med steder og mengder hos dyr og mennesker. Det ønskes derfor flere studier på kronisk bruk og langtidseffekter hos mennesker, alternativt langtidsstudier på dyr med lavere dose inntatt oralt.

Det er også manglende kunnskap om hvorvidt CBD kan påvirke, eller påvirkes av andre medikamenter. Den kunnskapen som finnes ser ut til å være fra *in vitro* studier som omhandler enzymeres påvirkning på nedbrytning av CBD sammen med andre medikamenter (32). Dette er prosesser som skjer utenfor EC-systemet, men påvirker nedbrytningshastighet og derav plasmakonsentrasjon. Det mest sentrale enzymet ser ut til å være CYP3A fordi det bryter ned omtrent 60 % av alle legemidler, men også CBD. Inntaket av CBD og andre medikamenter som brytes ned via CYP3A kan føre til at enzymet mettes. Det kan føre til tregere nedbrytning og opphopning av CBD. Da vil dosen av CBD i blodet forbli lengre og ha høyere konsentrasjon. Medikamentene phenobarbital, carbamazepin og phenytoin for epilepsi og antibiotikumet rifampicin fører til lavere biotilgjengelighet av CBD igjen grunnet interaksjon med CYP3A4. Andre effekter er CBDs inaktiverende effekt på P450 isozyme, hvor den inaktiverende effekten opphører ved inntak av CBD over tid. Motsatt er vist for produksjon av mRNA for CYP3A, 2C, og 2B10 som reguleres opp etter inntak av CBD over tid. Det er også her ønskelig med flere og større studier for å kartlegge toksisitet og interaksjon med andre medikamenter ytterligere.

Reguleringer av CBD

Det er ingen internasjonale restriksjoner fra EU, FN, WHO eller lignende som definerer CBD som et narkotika. Det er lover og bestemmelser i hvert enkelt land som regulerer CBD. Flere land tillater ikke salg og markedsføring av CBD produkter fordi de inneholder THC som er definert som psykoaktivt (36). Mange av de europeiske landene bygger på EUs lovgivning rundt industriell hamp. Tjekkia er ett av få europeiske land som eksplisitt forbyr CBD (37). Storbritannia tillater salg av CBD produkter, så sant produktet er merket som kosttilskudd og ikke merket med helsepåstander (38).

I USA kan de enkelte staters selvbestemte lover gå over de nasjonale amerikanske lover, og lovgivningen rundt CBD kan derfor variere fra stat til stat. Mer enn 30 stater har per mars 2020 legalisert medisinsk cannabis, og 11 stater har legalisert cannabis for rekreasjonsbruk (39). Videre omtale av amerikanske lovbestemmelser for CBD blir omtalt på et nasjonalt nivå per mars 2020. På et overordnet nivå er det FDA som i USA regulerer medisiner og mat på et nasjonalt, herunder kosttilskudd (40). Alt som har effekt på struktur eller funksjon til kroppen regnes som medikamenter (14). Disse godkjennes enten gjennom *New Drug Application* (NDA) eller *Over-the-Counter* (OTC) Drug Review. Godkjennelsesprosessen for kosttilskudd som faller under OTC er tilsvarende EU Novel food (ny mat) godkjennelsesprosess søknader som beskrives ytterligere i avsnittet om kosttilskudd og CBD. FDA vurderer om medikamentene fungerer og i hvilke doser, om de kan påvirke eller påvirkes av andre medikamenter, eventuelle bivirkninger samt andre sikkerhetsvurderinger. Det er fire NDA godkjente reseptbelagte cannabis-derivater eller cannabis-relaterte medikamenter i USA. Det er ingen OTC godkjente CBD medikamenter. Fordi industriell hamp er lovlig å produsere og selge i Amerika, er det i alle stater lovlig å selge CBD produkter som er innenfor den amerikanske definisjonen av hamp (<0,3 % THC) (14). Som i Norge må disse markedsføres som hamp og ikke CBD. Salg av CBD kosttilskudd som markedsføres som CBD og for terapeutisk bruk eller inneholder helsepåstander, er ulovlig til tross for at dette pågår i større skala både til mennesker og dyr (14,41). Salg av CBD produkter utvunnet fra hamp ble omsatt for 170 millioner dollar i 2016 bare i USA (41). Hvor stor andel av disse produktene som følger regelverket og markedsføres som hamp versus ulovlige CBD produkter er ukjent. Brightfield Groupe, det ledende selskapet for forbrukerdata og markedsføringsinformasjon for Amerikansk CBD industri, estimerte i 2018 at det amerikanske CBD markedet kan omsette for 24,4 billioner dollar innen 2025. Dette gjelder OTC produkter som kosttilskudd, men også andre produkter som hudpleie og lignende.

I Norge er CBD regulert som et legemiddel fordi produktene inneholder THC som står på vår narkotikalist (9,42). CBD produkter er regnet som medisinsk cannabis uavhengig av mengden THC medikamentet inneholder. Alle de registrerte legemidlene i felleskatalogen som inneholder CBD både med og uten markedsføringstillatelse inneholder over 0,2 % THC. Legemiddelverket og Helsedirektoratet er enige om at noen få pasienter kan ha effekt av behandling med medisinsk cannabis. Dette kan eksempelvis gjelde pasienter med alvorlig kreft eller sterke smerter hvor andre legemidler ikke har god effekt. Leger med rett til å forskrive

legemidler i gruppe A, kan søke om godkjenning for medisinsk cannabis som inneholder inntil 1 % THC (43). Legemidler i gruppe A anses som narkotiske stoffer og er under spesielt streng omsetningskontroll (44). Godkjenning søkes på medikamenter som ikke er markedsført i Norge og krever en medisinsk begrunnelse (43). Spesialister i sykehus kan søke om godkjenning for medisinsk cannabis som inneholder mer enn 1 % THC (9). I søknaden skal legen begrunne hvorfor pasienten ikke kan behandles med et legemiddel som er godkjent i Norge, samt vise til at annen behandling ikke har gitt gunstig effekt, er uegnet eller har gitt bivirkninger.

Kosttilskudd og CBD

I EU kan man søke om godkjenning av nye kosttilskudd som CBD gjennom ny mat søknader. Ny mat er av Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA) definert som matvarer som ikke har blitt konsumert av innbyggere innenfor EU i særlig grad før 15.mai 1997 (45). Matvarene kan være nylig oppdaget eller utviklet, produsert på en ny måte, eller tradisjonelt tilhøre andre kulturer utenfor EU. Eksempel på matvarer som er registrert som ny mat er chia frø, krill, UV-behandlet mat som melk, sopp eller gjær. For å registrere en matvare som ny mat må det søkes til EFSA før dette går igjennom en godkjenningsprosess. EFSA vurderer om matvaren er trygg for forbruker, og at den er merket i henhold til retningslinjer slik at dette ikke kan vilde forbrukeren. Hvis matvaren skal erstatte en annen kan ikke denne ha noen ernæringsmessige ulemper for forbrukeren. Det er per desember 2020 flere søknader til EFSA for å registrere CBD som ny mat: Det sveitsiske selskapet Cbdol AG søker om CBD utvunnet kjemisk med øvre døgndose på 150 mg, det tsjekkiske selskapet Cannabis Pharma søker om 130 mg øvre døgndose. CBDepot, også fra Tsjekkia, søker om Trans-cannabidiol med øvre døgndose på 50 mg (46).

I Norge er det Mattilsynet som forvalter og utarbeider forslag til regelverk for kosttilskudd (47). Mattilsynet beskriver kosttilskudd som næringsmidler som er beregnet til å supplere et vanlig kosthold og skal ikke erstatte dette. Det kreves at kosttilskuddet har en fysiologisk eller ernæringsmessig effekt. Kosttilskudd inneholder vanligvis vitaminer, mineraler eller «andre stoffer». CBD vil falle under kategorien andre stoffer. Kosttilskudd er regulert i «Forskrift om kosttilskudd» som tar for seg merkeregulering, regelverk for vitamintilsetning, hygiene regelverk og regelverk for internkontroll (48). Fra 01.01.2020 ble det opprettet en positivliste for «andre stoffer» som kan tilsettes næringsmidler (49). Positivlisten inneholder vilkår for hvilke stoffer som kan tilsettes, og i hvilken mengde til ulike typer kosttilskudd. Produsenter

trenger ikke forhånds melde eller søke om tillatelse for stoffer på positivlisten så lenge de følger det som ligger av føringer i denne. Skal nye stoffer inn på listen må dette søkes om. Ved økning av dose må dette meldes, og Mattilsynet vurderer så om det skal godkjennes eller ikke. Produsenter, importører og de som selger kosttilskudd har selv ansvar for å sette seg inn i og følge regelverket. Mattilsynet fører tilsyn med dette. Dersom CBD blir fjernet fra legemiddeldefinisjonen, kan det søkes om at CBD kommer på positivlisten.

Kosttilskudd får vanligvis en øvre anbefalte døgndose, en anbefalt døgndose og eventuelle restriksjoner som at det ikke anbefales til gravide eller barn. For CBD kosttilskudd er dette per desember 2020 ikke satt da EFSA ikke har behandlet ny mat søknadene ferdig. Kosttilskudd er ofte merket med ernærings- eller helsepåstander (50). En ernæringspåstand omhandler næringsmiddelets innhold av energi, næringsstoffer eller andre stoffer. Eksempel på en ernæringspåstand er «kilde til vitamin D». En helsepåstand sier noe om den helsemessige gunstige effekten et næringsstoff eller et stoff har på kroppen. For eksempel at «kalsium bidrar til å opprettholde normale knokler». Dette er frivillige opplysninger som kan brukes i markedsføring av næringsmidler. Helse- og ernæringspåstander er forhånds formulert, men ordlyd kan varieres noe. Eksempelvis kan «høyt fiberinnhold» byttes ut med «fiberrik». Helse- og ernæringspåstander må godkjennes på forhånd av EFSA, men nye helsepåstander kan eventuelt sendes via Mattilsynet til EFSA.

EFSA beskriver i sine retningslinjer for godkjenning av helsepåstander at Godkjenning av helsepåstander skjer på bakgrunn av vitenskapelig bevis og forskning med høyest mulig standard (51). Studier på mennesker over tid anses som essensielt. Unntaket gjelder urtemedisiner, disse kan gjennomgå en forenklet registreringsprosedyre i henhold til lovgivning om legemidler på mennesker. Urtemedisinene må kunne vises til å være brukt medisinsk gjennom minst 30 år. Den lange tradisjonen for bruk som medisinsk produkt reduserer behovet for kliniske studier da urtemedisinen er bedre kartlagt under langvarig bruk basert på erfaring. Det er per desember 2020 ingen registeret helsepåstander knyttet til CBD. Et annet krav for at et produkt kan få en helsepåstand er at det må spises i en slik mengde at effekt kan oppnås. Eksempelvis må det spises 8 dl persille for at det kan oppfylle kravene til bruk av påstanden «kilde til jern». Denne scoping reviewen skal ikke utrede hvilke ernærings- eller helsepåstander som kan knyttes til CBD, men for å vurdere om det kan knyttes helsepåstander til CBD må man vite om dosene som er relevante for kosttilskudd har effekt.

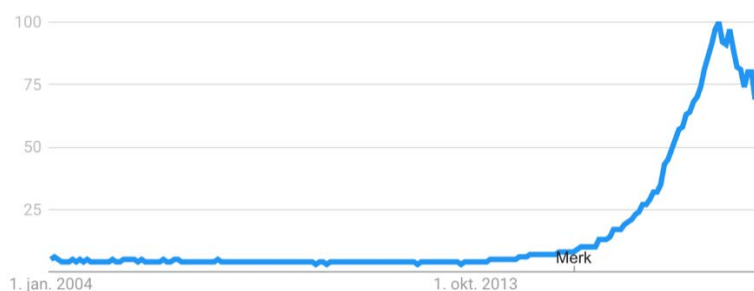
Norge og CBD

Det norske legemiddelverket ba i juni 2019 Helse- og omsorgsdepartementet komme med en presisering i regelverket om hvorvidt produkter med THC innhold på 0,2 % eller lavere skal regnes som narkotika eller ikke i Norge (52). Helse- og omsorgsdepartementet venter på en uttalelse fra EFSA om CBD i EU. Selv om en regelendring skulle føre til at CBD fjernes fra narkotikalistene slik at CBD produkter med 0,2% THC eller mindre ikke lenger anses som narkotika i EU eller Norge, er det ikke gitt at CBD produkter blir godkjent for salg i Norge. Ulike regelverk vil gjelde ut ifra hvilke produkter det er snakk om som tidligere diskutert vedrørende kosttilskudd. EFSA behandler som nevnt flere ny mat søknader. Skulle disse bli godkjent kan potensielt EU bli et stort marked for CBD kosttilskudd.

Syv av ti nordmenn bruker kosttilskudd med vitaminer, mineraler, fiskeoljer eller lignende (53). I snitt bruker hver nordmann nesten 1000 kr i året på kosttilskudd, og dette tilsvarer et totalt bruk på tre milliarder kroner. Sett sammen med de amerikanske salgstallene for CBD tilskudd kan det legges til grunn at det også potensielt er et norsk marked for CBD kosttilskudd. Uavhengig om CBD tilskudd blir tillatt i Norge, EU eller i Amerika vil det være nyttig å få kartlagt litteraturen. Både for å få en oversikt over hva som er forsket på fra før, men også for å for å gi retning til hva fremtidig forskning bør ta for seg.

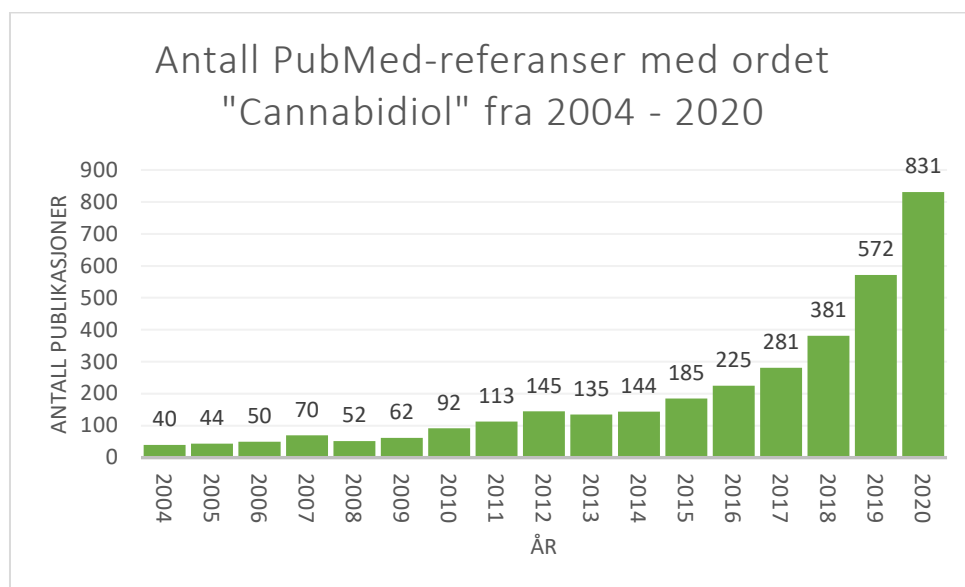
Interesse for CBD

Den generelle befolkningens interesse for CBD ser ut til å være økende. Figur 3 viser hyppigheten av Googlesøk på Cannabidiol i hele verden fra 1. januar 2004 til mars 2020. Tallene representerer søkeinteressen relativ til det høyeste punktet på diagrammet for gitt område og tidspunkt. En verdi på 100 viser stedet der termen er mest populær. Interessen har vært økende fra mars 2014 og var betydelig økende fra desember 2017. Søketoppen var mai 2019, før den har falt noe etter det.



Figur 3: Grafikken er hentet fra Google trends som tar for seg populariteten av googlesøk. Grafen viser hyppigheten av søkeordet Cannabidiol i hele verden fra jan 2004 til mars 2020 (52)

Antallet medisinske publikasjoner om CBD de siste årene har økt betraktelig. Figur 4 viser antall publikasjoner i PubMed med «cannabidiol» i tittel eller sammendrag fra 2004 til 2020. I 2004 ble 40 artikler registrert mens det i 2020 var 831 artikler. Det er ikke gitt at alle artikler er relevante, men figuren illustrerer en økende publikasjonstrend. Ut ifra forhåndssøk på tema ser det ut som at forskningslitteraturen om CBD har økt eksplosivt de siste årene og den fremstår som heterogen.



Figur 4: Oversikt over publikasjoner i PubMed som inneholder ordet Cannabidiol fra 2004 til 2020.

Formål og forskningsspørsmål

Målet med denne scoping reviewen er å kartlegge den tilgjengelige litteraturen for å lage en oversikt av forskning om helseeffekter relatert til forskjellige doser av CBD og identifisere kunnskapshull.

Forskningsspørsmålene er som følger:

1. Hvilke helseutfall er adressert?
2. Hvilke doser av CBD har vært studert?
3. For hvilke CBD doser er helseeffekter rapportert, og er disse dosene relevant for kosttilskudd?

Teoretisk forankring og begrunnelse for valg av metode

Masteroppgaven forholder seg til realisme som en teoretisk forankring hvor kvantitativ metode er en underkategori (54,55). Innenfor realisme gjøres målinger objektivt uten påvirkning fra måleprosessen eller andre ytre faktorer. Man etterstreber også å oppnå kunnskap som er allmenngyldig og pålitelig som gjør kunnskapssynet egnet til bruk i effektstudier. Ved vurdering av sykdom innenfor et klassisk realistisk perspektiv ser man på årsak, avvik fra norm eller mekanismene for sykdom. I kvantitativ metode forholder man seg til tall og objektivitet i ulike målinger. Dette kan videre føre til å utvikle teorier om ulike fenomener. Disse teoriene kan eksempelvis omhandle hvordan CBD kan virke som et kosttilskudd, eller hvilke doser som er nødvendig for å oppnå effekt. Det er ikke et formål i denne masteroppgaven å utvikle teorier i seg selv, men studere hvilke teorier som er brukt og utviklet i eksisterende studier. Dette kan videre bidra til bedre beslutningsgrunnlag i kliniske spørsmål. Når man skal vurdere kliniske spørsmål kan det brukes kunnskapsbasert praksis.

Kunnskapsbasert praksis

Kunnskapsbasert praksis består av forskningsbasert kunnskap, erfaringsbasert kunnskap og brukerkunnskap samt brukermedvirkning (56). Formålet med kunnskapsbasert praksis er å lage et nyansert beslutningsgrunnlag til kliniske spørsmål. Det tas hensyn til eksisterende forskning, pasientenes brukerkunnskap og den erfaringsbaserte kunnskapen både fra brukere, men også personellet som utfører intervensjonen.

Hva som er kilden til den forskningsbaserte kunnskapen er kommer an på problemstillingen, men under litteratursøk etter forskningsbasert kunnskap bør det tas utgangspunkt i kunnskapspyramiden (57). Nederste trinn på kunnskapspyramiden er enkeltstudier, andre trinn er systematiske oversikter, tredje trinn er kunnskapsbaserte retningslinjer, fjerde trinn er kliniske oppslagsverk og øverst er systemer. Jo høyere kunnskapstrinn man velger, desto mer oppsummert er kunnskapen. En systematisk litteraturstudie tilsvarer trinn nummer to i kunnskapspyramiden. Systematiske oppsummerte studier er litteraturstudier med formål å vurdere forskningen som allerede er gjort (58). I en tradisjonell litteraturstudie beskrives et forskningsfelt, og man samler litteraturen på en kritisk måte. Det finnes flere ulike former for litteraturstudier med ulik grad av strukturell tilnærming. Når en litteraturstudie er systematisk kjennetegnes det av at de har en standardisert metode, gjerne med en publisert protokoll for etterprøvbarehet. Litteraturen er innhentet med systematiske søk, gjerne i flere databaser. Resultatet fra søket gjennomgås systematisk og vurderes opp mot forhåndssette

seleksjonskriterier som styrer inklusjon og eksklusjon. Resultatet fra de inkluderte studiene analyseres opp mot hverandre med ulike metoder. Det kan være meta-analyser hvor resultatene fra de ulike studiene sammenfattes, deskriptiv metode hvor man, som tidligere beskrevet, beskriver de ulike studiene, eller tematisk analyse hvor man systematiserer temaene som tas opp i artikkelen eller andre analysemetoder (59).

Teori

Min bakgrunn og forforståelse er fra en bachelorgrad i ernæring. Der har jeg opparbeidet meg kunnskap om fysiologi og hvordan næringsstoffer kan på påvirke kroppen. Kunnskapstradisjonen i ernæring er sterkt knyttet til realisme. For å vurdere hvilke forståelser som finnes fra før om CBD er det sett på tidligere gjennomført forskning. Da forskningsfeltet som vist i Figur 4 har økt i publikasjoner de siste årene, er det i hovedsak sett på tidligere gjennomførte litteraturstudier om CBD. Det er sett på litteraturstudier både fordi denne masteroppgaven er skrevet som en litteraturstudie, men også fordi litteraturstudier oppsummerer primærstudier og kan si noe om omfanget av primærstudiene som anbefalt av kunnskapsbasert praksis. Det var først naturlig å vurdere om det er publisert tidligere scoping reviewer om CBD. Ved oppstart av oppgaveskrivingen var det ikke publisert noen scoping reviewer. Oppdatert søk ble gjort i januar 2021. Ved søket «Cannabidiol AND scoping review» på PubMed ble det i januar 2021 funnet to tidligere gjennomført scoping review som begge tok for seg cannabis. Den ene tok for seg kognitiv funksjon og den andre smerte (60,61). Begge undersøkte studier som både tok for seg CBD og THC.

Det ble videre søkt på “cannabidiol” med filter «Reveiw» på PubMed. Da arbeidet med masteroppgaven startet fantes det ingen litteraturstudier som tok for seg CBD som et kosttilskudd. Dette har imidlertid kommet underveis i arbeidet. I september 2020 publiserte Chesney og medarbeidere en studie som så på evidens for effekt eller sikkerhet av OTC CBD produkter. Studien konkluderer med at få har gjort studie på lavdose CBD, det er lite evidens på helseeffekter og få vurderinger av sikkerhet. Det var ikke satt begrensninger på THC i studien. En annen studie som kan ses på som relevant for temaer i denne masteroppgaven var fra Larsen og Shahinasa 2020 (62). I sin systematiske oversikt vurderte de temaer som dose, effekt og trygghet hos mennesker. Studien ekskluderte ikke på studiedesign eller dose av CBD eller THC. De inkluderte studiene hadde i hovedsak lav THC, men en av studiene hadde THC opp til 2,7%. Studien konkludere med at akutt dosering av CBD kan se ut til å ha effekt og at det generelt var lite bivirkninger. De øvrige studiene i søket på PubMed tok for seg temaer som

MS, epilepsi, smerte, hudsykdommer, autisme, kreft med mer. Studiene var både til mennesker og dyr.

Begrunnelse for valg av metode

Da masteroppgavens metode skulle bestemmes ble flere former for systematiske litteraturstudier kartlagt (58). Det var ønskelig å finne en metode med et systematisk rammeverk som kunne kartlegge litteraturen gjennom en deskriptiv analyse. Deskriptiv analyse ble ansett som mer egnet enn en statistisk analyse, da det kan være utfordrende å sammenligne resultatene. Med “deskriptiv” menes at noe er beskrivende (63). Deskriptiv metode er refleksjoner over hva som foregår og hvilke forståelser som finnes. I et fremvoksende forskningsfelt kan deskriptiv metode være en av flere gunstige analysemetoder for å vurdere forskningsfeltets helhet, retning og hvilken type forskning som er gjennomført. Det var som nevnt forventet at studiene som ble inkluderte var heterogene i studiedesign, dose, antall deltakere og metode for administrering av CBD. En deskriptiv analyse kan også brukes til å kartlegge eventuelle kunnskapshull.

Samtidig skulle det sammenlignes resultater fra inkluderte studier for å besvare forskningsspørsmålet om hvilke doser som er studert og om disse er relevant for kosttilskudd. Det måtte derfor være rom for fremstilling av resultater grafisk og i tabell. Det var ønskelig med en metode som kunne ta for seg ulike typer studiedesign, da dette var ventet å finne fra litteratursøket. Ved et lavt treff i litteratursøk ville det vurderes å gjøre kvalitetsvurdering av inkluderte studier. Det var derfor ønskelig med mulighet for dette. Metoden skulle være kvantitativ og passe masteroppgavens tidsomfang på rundt ett år.

I hovedsak ble metodene systematisk oversikt og scoping review undersøkt for å vurdere hvilken som passer best til å besvare oppgavens hensikt og forskningsspørsmål. De to metodene har mange felles trekk, som for eksempel at begge har en rigid og transparent metode for omfattende identifikasjon og analyse av all relevant litteratur til en på forhånd formulert problemstilling (64). Begge metoder kan ha deskriptiv analyse og inkluderer både kvalitative og kvantitative studier. Hovedforskjellene ligger i formålet med studiene, datauttrekk og presentasjon av resultat. Systematiske oversikter har som formål å sammenstille resultater fra ulike studier under en problemstilling (65). En scoping review har som formål å kartlegge et litteraturfelt for å undersøke størrelse, karakteristikk og feltets natur (66). Systematiske oversikter trekker som regel ut data knyttet til effektmål (65). En scoping review trekker ut data som beskriver de inkluderte studiene, hvordan de vinkler samme tema, hva som er forsket på

og man derav har kunnskap om og hvilke kunnskapshull som finnes (66). Systematiske oversikter presenterer resultater ved å sammenfalle resultatene fra de inkluderte studiene, gjerne ved å foreta en meta-analyse (65,67). Meta-analyse er en statistisk betegnelse for å sammenstille resultatene fra alle de inkluderte studiene i ett eller flere mål som kan svare på et effektspørsmål. Dette foregår gjerne i tabeller og grafer med signifikansberegninger. Det er mer åpent hvordan man skal presentere resultatene i en scoping review (66). Resultatene kan gjerne sammenlignes, men det foretas ikke meta-analyser. Det er likevel vanlig med tabeller og grafiske fremstillinger som kan vise karakteristikk og ulikheter fra de inkluderte studier. Systematiske oversikter retter seg som regel mot et fast bestemt studiedesign som vurderer effekt, herunder randomiserte kontrollerte studier (RCT) (65). En scoping review tar gjerne for seg flere studiedesign og kan også ha ulike design i samme review (66). Det er også krav om kvalitetsvurdering av inkluderte studier i systematiske oversikt og anses som et av stegene i metoden (65). I en scoping review er ikke dette et krav og er i liten grad gjennomført i praksis (64). En scoping review er også spesielt egnet for å få oversikt over et fremvoksende forskningsfelt. Scoping review oppfylte dermed alle kriterier for valg av metode og var ansett som den mest egnede metoden.

Metode

Masteroppgaven er som nevnt skrevet som en scoping review. Scoping review har ikke et rigid rammeverk, men bygger på seks punkter fra Arksey og O'Malley, som beskrevet i Tabell 3. Arksey og O'Mally lanserte sitt forslag til rammeverk fra 2005. De understreket da de publiserte metoden at de ønsket en debatt av metodens styrker og svakheter hvor andre også kunne komme med innspill. I de senere år er det publisert en rekke scoping reviews, spesielt innenfor helsefag som benytter seg av Arksey og O'Malleys rammeverk (64).

Beskrivelse av metode

Det originale seks-punkts rammeverket til Arksey og O'Mally vist i Tabell 3 er

Tabell 3: De 6 trinnene i Arksey og O'Malley sitt rammeverk for scoping review.

svært vidt og mindre systematisk enn det som forventes til systematiske oversikter. Som nevnt kan en person gjøre utvelgelsen alene, det er ikke krav til protokoll, samt at inklusjons og eksklusjonskriterier kan endres underveis. Det er derfor kommet flere

1	Identifisere forskningsspørsmålet
2	Søke etter relevant litteratur
3	Screening og utvelgelse av studier
4	De inkluderte studiene blir sortert og analysert
5	Deskriptiv presentasjon av nøkkelfunn
6	Gjøre anbefalinger for veien videre

publikasjoner med forslag til å avansere og forbedre metodologien. Disse har økte krav til systematikk og transparens. Blant annet systematiserte Peters og medarbeidere fra Joanna Briggs Institute metoden i 2015 (68). Dette ble senere utgangspunkt for at scoping reviews ble en del av Joanna Briggs reviewers manual (69). Levac og medarbeidere så i 2010 på ulike definisjoner og metoden, samt lagde en videreutvikling av Arksey og O'Malley sitt rammeverk (70). Dette var også utgangspunktet for Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) sin sjekklister for scoping reviews (PRISMA-ScR) (71). Denne inneholder 20 nødvendige og to frivillige punkter som bør oppfylles for en god og systematisk scoping review. For at masteroppgavens metode skal være en systematisk scoping review er PRISMA-ScR sjekklister og Joanna Briggs reviewer manual lagt til grunn i metoden. Det er valgt å bruke begge utvidelsene til Arksey og O'Mally rammeverk til tross for at de er forholdsvis like. Det valgte tidsskriftet Nutrients ønsker at systematiske oversikter skrives med utgangspunkt i PRISMA sine sjekklister (72). De har ikke spesifisert hva andre former for litteraturstudier som scoping reviews, rapid reviews eller short reviews skal følge, men det betyr at de er godt kjent med PRISMA fra før. Fordi PRISMA-ScR er en sjekklister gjør det prosessen

med å strukturere artikkelen enklere (71). Ved å krysse av på listen og henviser til sidetallet de ulike punktene er skrevet på vil det sikres at alle viktige elementer er med i artikkelen. Joanna Briggs reviewers manual er omfattende med lengre beskrivelser av hver del av prosessen enn PRISMA-ScR og har beskrivelse av hva protokollen bør inneholde (73).

Publisering av protokoll

Til systematiske oversikter og andre empiriske studier er det vanlig å forhåndspubliserer en protokoll. Det valgte tidsskriftet *Nutrients* som nevnt skriver i sine retningslinjer at systematiske oversikter skal følge PRISMA sjekkliste for systematiske oversikter hvor publisering av protokoll er ett av punktene (72). Det er ikke spesifisert om andre litteraturstudier skal følge PRISMA eller andre sjekklister. Som beskrevet er PRISMA sjekkliste for scoping review lagt til grunn som en del av metoden for masteroppgaven (71). Det samme er retningslinjer fra Joanna Briggs Institute (74). Begge rammeverk har et eget punkt for publisering av protokoll. En protokoll inneholder metoden som studien skal bruke. Ved å publisere protokollen sikres en systematisk og transparent metode, samt at man viser tidsskriftet og leser av artikkelen at metoden som er angitt på forkant er fulgt (71,74,75). Protokoller kan og bør publiseres i fagfelleurderte tidsskrifter eller i et register. Forhåndspubliserer skal hindre redelige endringer eller tilpassinger av metoden til studiens resultat i ettertid. Det er likevel mulig å endre i ettertid ved å skrive en protokollendring. Altså at man oppgir hva i metoden som avviker fra det som er publisert i protokollen. Da tidsrommet på masteroppgaven er ett år, ble det lagt til grunn at det ikke var tid til å publisere protokoll som en fagfelleurdert artikkel. Det vanligste ikke-fagfelleurderte registeret for systematiske oversikter er fra The International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (75). PROSPERO tar ikke imot scoping reviewer og det ble i samarbeid med bibliotekar funnet alternativt publiseringssted. Open Science Framework (OSF.io) ble anbefalt av bibliotekar da det er kostnadsfritt og tar imot scoping review protokoller (76). Protokollen ble derfor publisert i OSF.io (77).

Seleksjonskriterier

Seleksjonskriteriene er satt opp etter pasient, tiltak (engelsk intervention), sammenligning (engelsk comparison) og utfall (PICO) fordelt som inklusjons- og eksklusjonskriterier (78). PICO er brukt for å både klargjøre masteroppgavens hensikt og forskningsspørsmål, men også til utforming av søk og utvelgelse av litteratur. Med bakgrunn i at studiedesign er relevant ved

litteraturstudier er det lagt S i slutten av skjema. Her vil det spesifiseres spesifisere hvilke design som er være aktuelle.

Tanken bak inklusjons- og eksklusjonskriteriene (heretter omtalt som seleksjonskriteriene) var å matche årsaker til bruk av CBD mot studier som tok for seg CBD og bruksgrunn(ene). På denne måten kan man også undersøke om CBD fungerer for de tilstandene det brukes for. Årsakene til bruk er basert på en studie fra Corroon og Philips fra 2018. Dette var en selvrapporteringsstudie hvor 2409 personer, i hovedsak amerikanere (91%) rapporterte hvorfor de brukte CBD (30). Studien har ikke ekskludert på dose, om CBD var foreskrevet av lege eller CBD produktets innhold av THC. Spørreundersøkelsen ble sendt ut på internett via ulike sosiale medier og nettsider knyttet til salg av CBD produkter. Årsakene til at deltakerne brukte CBD som ble oppgitt var i synkende rekkefølge følgende: kronisk smerte, artritt/leddsmerter, angst, depresjon, insomnia eller annen søvnsykdom, migrene/cluster/tensjonshodepine, post traumatisk stresslidelse (PTSD), kvalme, kreft, allergi eller astma, epilepsi eller annen anfallssykdom, multippel sklerose (MS), kols eller annen lungesykdom, Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom eller annen ikke spesifisert grunn. Se Tabell 4 og videre beskrivelse av delene av PICO.

Tabell 4 PICO skjema for inklusjons og eksklusjonskriterier samt studiedesign

	Populasjon	Tiltak	Sammenligning	Utfall	Studiedesign
Inklusjon	Voksne over 18 år med Kronisk smerte Artritt/leddsmerter Angst Depresjon Insomnia eller annen søvnsykdom Migrene/cluster/tensjonshodepine PTSD Kvalme Kreft Allergi eller astma Epilepsi eller annen anfallssykdom Inflammatorisk sykdom	CBD i alle former, men med mindre enn 0,2 % THC	Ingen	Effekt på utfallsmål	Trials Cohort studies Case-control studies Andre studie design som måler effekt
Eksklusjon	in vitro Gravid eller ammende				Kasusstudier Review

Populasjon

Populasjonen er voksne over 18 år med følgende ulike diagnoser eller tilstander: kronisk smerte, artritt/leddsmerter, angst, depresjon, insomnia eller annen søvnsykdom, Migrene/cluster/tensjonshodepine, PTSD, kvalme, kreft, allergi eller astma, epilepsi eller annen anfallssykdom, inflammatorisk sykdom er inkludert som beskrevet i Tabell 4. Multippel sklerose, Parkinsons sykdom, kols og Alzheimers er i seleksjonskriteriene slått sammen til inflammatorisk sykdom. Dette er gjort fordi det er relativt få som har brukt CBD kosttilskudd for dette. Totalt var det <40 stykk som brukte CBD for MS, <40 stykk brukte CBD for KOLS, <10 stykk brukte CBD for Parkinsons sykdom, <10 stykk brukte CBD for Alzheimer. Det er også over 360 stykker som bruker CBD tilskudd av annen grunn uten at den er oppgitt (30). Ved å slå sammen til inflammatorisk sykdom kan disse potensielt plukkes opp. Som presentert er reseptorene CB1 og CB2 er knyttet til inflammasjon (6).

Det ble valgt å kun inkludere voksne mennesker over 18 år samt å ekskludere gravide og ammende. Det kan være aktuelt å inkludere barn da Epidiolex er godkjent medikament som epilepsibehandling for barn. Det er likevel valgt å avgrense til voksne i masteroppgaven for at arbeidet skulle være gjennomførbart innenfor den oppgitte tidsrammen. Det er også ønskelig med studier på mennesker og ikke *in vitro* da mennesker er målgruppen for kosttilskudd.

Tiltak

Tiltak er CBD i alle former, med THC <0,2 %. CBD er inkludert i alle former, med dette menes former for administrasjon. Corroon og Philips samlet inn data i sin studie om hvordan deltakerne inntok CBD preparatet (30). Den vanligste metoden var sublingualt, dette inkluderer spray, dråper eller fra pipette. Videre kom damping (inhalasjon av damp), kapsler/piller, mfl. Det er ikke gitt noen indikasjoner på i hvilken form CBD kosttilskudd kan komme i da dette ikke fremgår av ny mat søknadene. Trolig er kapsler, dråper eller spray mer relevante enn damping. Da dette er en kartleggingsstudie anses det ikke som hensiktsmessig å ekskludere på måten CBD administreres på. Som tidligere nevnt er flere søknader for Ny mat med ulike doser (45). Det er i denne scoping reviewen ikke satt en dosebegrensning på CBD med tanke på bruk i kosttilskudd. Dette er fordi EFSA som nevnt behandler flere ny mat søknader med ulike doser, og det er ikke klart hvilke doser som eventuelt godkjennes/ikke godkjennes. Dette kan også endres i ettertid ved at det eksempelvis sendes inn nye søknader med høyere dose som blir godkjent. En fordel med å ikke ha en dosebegrensning er at det vil være mulig å kartlegge hvilke

doser som er studert, og hvilke doser hvor det er dokumentert effekt. Det kan antas at det vil være lavere doser av et virkestoff i et kosttilskudd enn i et legemiddel. Det må derfor vurderes om virkestoffet i lavere doser har effekt, om man kommer opp på et dosenivå som kan gi respons. Mange av de inkluderte studiene vil trolig ha CBD doser som er relevante for legemidler og ikke kosttilskudd. Å få oversikt over dette vil være en del av kartleggingen.

Det er valgt å kun inkludere studier hvor THC nivået er <0,2 %. Denne er basert på legemiddelverkets forslag for grense om tillatt THC innhold i cannabisprodukter til Helse og omsorgsdepartementet (52). Det antas også å være relevant for hele EU da denne grensen som diskutert følger EUs anbefaling for industriell hamp (13). Kosttilskudd brukt i oppgitte doser er heller ikke ment til å kunne gi ruseffekt, verken i Norge eller andre land. Betydelig høyere THC doser kan derfor ikke anses som relevante for kosttilskudd.

Sammenligning

Under sammenligning er det satt opp ingen, altså at det ikke er krav om at CBD preparatet skal sammenlignes med placebo eller et annet preparat. Ved et effektspørsmål vil man ofte sammenligne et nytt preparat med et annet, det som er gullstandard eller placebo i en RCT studie. Scoping reviewer åpner metodisk for å inkludere flere studiedesign, også design som ikke har noen sammenligning. Eksempel på studiedesign som ikke krever sammenligning, men kan vise effekt er kohort studier (79). Hvis den inkluderte studien sammenligner CBD med andre medikamenter, bør det være mulig å hente ut data kun for CBD.

Utfall

Ettersom scoping review er en kartleggingsmetode er det ikke vanlig med rigide utfallsmål (66). Utfallsmålene vil derfor være basert på hva som blir ansett som interessant etter å ha analysert de inkluderte artiklene. På bakgrunn av forskningsspørsmålene er det naturlig at hovedutfallsmålet omhandler doser og effekt. Et annet viktig utfallsmål vil være å se på hvilke av årsakene fra Corroon og Philips sin studie om bruk av CBD som er studert (30). Det kan videre tenkes at administrasjonsmåte av CBD og etiske spørsmål rundt økonomiske interesser i de inkluderte artikler kan være relevant.

Studie design, språk og tidsperiode

Etter beskrivelse av scoping reviews metode og formålet med å kartlegge er alle studiedesign som kan kartlegge effekt inkludert. Studiedesign som kan måle effekt er design som enten tar for seg en endring fra start til slutt, som kohort studier eller mellom to grupper som ulike former for kliniske studier (80 kap.11). Den vanligste formen for kliniske studier er RCT studier, andre former kan være kasus-kontroll eller crossover design hvor deltakerne er sine egne kontroller (79). Trail design har høyere teststyrke om både de som gir og får medikamentet som testes er blindet for hverandre.

Kasusstudier ble ekskludert. Ifølge Carter og Lubinsky 2015 egner singel subject studier seg hvis behandlingen kan anses som uetisk, randomisering ikke er mulig eller at det ikke er mulig å få nok deltakere (80 kap.11). Kasusstudier gjør det vanskelig å gjennomføre statistiske tester. Ingen av de nevnte grunner anses som relevant i CBD forskningen og kasusstudier er derfor ikke egnet til å måle effekt. Unntaket er for kasus review hvor flere studier er samlet og sammenlignet. Dette foresetter en forholdsvis lik metode og demografi blant pasientene fra ulike studier. Generelle oversiktsartikler som systematiske oversikt og metaanalyser er også ekskludert, fordi det er ønskelig å kartlegge originale artikler, ikke oversiktsstudier.

Det er ansett som nødvendig å ha mulighet til å lese så mange som mulig av de inkluderte artiklene i sin helhet for å få en god forståelse og vurdere om artikkelen passer de øvrige seleksjonskriteriene. For flere språk ville dette krevd oversettelse ut over de gratis programmer som er tilgjengelig på internett. Fordi det ikke er penger til oversettelse er det kun artikler skrevet på norsk, svensk, dansk eller engelsk som inkluderes. Det er ikke satt begrensninger på tidsperiode i litteratursøket.

Revidering av seleksjonskriterier

Ved studieutvelgelse i fulltekst ble sammenslåing av helseutfall til inflammatorisk sykdom i tabellen for seleksjonskriterier opplevd som uklar. MS, KOLS, Parkinsons sykdom og Alzheimers ble slått sammen til inflammatorisk sykdom. Følgende sykdommer som eksempel på inflammatoriske sykdommer ble også lagt til: Inflammatorisk tarmsykdom, nyresvikt, diabetes mellitus, lungesykdom og kardiovaskulær sykdom. Søkeord på disse sykdommene ble spesifikt brukt i litteratursøket, som dokumentert i Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk og beskrivelse av litteratursøk. Da disse var søkt etter var det også naturlig at disse skulle inkluderes i inklusjons og eksklusjonsprosessen. Ved sammenslåing ble ikke disse spesifikt

oppført i tabellen for inklusjons og eksklusjonskriterier, de ble kun omtalt som inflammatorisk sykdom. Et annet usikkerhetsmoment var om Parkinsons sykdom kunne regnes som en inflammatorisk sykdom eller ikke. Det er klare inflammatoriske aspekter ved Parkinsons sykdom, men det kategoriseres likevel som en neurodegenerativ sykdom (81). Dette var ikke nøye nok undersøkt da sammenslåingen til inflammatorisk sykdom ble gjort. Det var derfor nødvendig å oppdatere seleksjonskriteriene for at studiene på Parkinsons sykdom ikke skulle ekskluderes, og tydeliggjøre de andre inflammatoriske sykdommene.

Gravide og ammende er også fjernet fra eksklusjonsdelen i seleksjonskriteriene og lagt som inklusjon. De var først ekskludert fordi det var vurdert til uetisk å studere CBD på gravide og ammende uten å ha tilstrekkelig kunnskap om CBD kan påvirke fosteret eller spedbarnet. Det ble senere vurdert at denne typen etiske vurderinger er det den enkelte studie som skal ta. Det ville også være interessant å se om det var gjort noen studier på området og se på hva disse eventuelt fant.

Studieprotokoller, pågående studier og studieregistreringer ble også lagt til som under eksklusjon av studiedesign. Både fordi disse ikke har en resultatdel, og fordi det heller ikke var søkt etter dette i relevante databaser. Selv om disse gjerne kan være med i en scoping review som en del av kartlegging av et litteraturfelt, ble det ansett som nødvendig at publikasjonene som inkluderes har en resultatdel for å kunne besvare forskningsspørsmålene. Protokoller hadde også blitt ekskludert i utvelgelse av litteratur basert på tittel og sammendrag samt at disse heller ikke var søkt etter i litteratursøket. Det ble også spesifisert at kasusstudie reviewer skulle inkluderes. Tabell 5 viser de nye inklusjons og eksklusjonskriteriene. For at metoden skulle holde seg konsistent ble det sendt inn en protokoll-endring med de oppdaterte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Dette kommer også frem i artikkelen. Utvelgelse av litteratur i fulltekst vil kappen og artikkelen ble gjort i henhold til de nye seleksjonskriteriene presentert i Tabell 5.

Tabell 5: PICO skjema med oppdaterte inklusjons og eksklusjonskriterier

	Populasjon	Tiltak	Sammenligning	Utfall	Studie design
Inklusjon	Voksne over 18 år med: Kronisk smerte Artritt/leddsmerter Angst Depresjon Insomnia eller annen søvnsykdom Migrene/cluster/tensjonshodepine PTSD Kvalme Kreft Allergi eller astma Epilepsi eller annen anfallssykdom Parkinson Inflammatorisk sykdom, for eksempel: inflammatorisk tarmsykdom, nyresvikt, diabetes mellitus, lungesykdom og kardiovaskulær sykdom	CBD i alle former, men med mindre enn 0,2 % THC	Ingen	Effekt på utfallsmål	Trials Cohort studies Case-control studies Andre studie design som måler effekt Kasusstudie reviews
Eksklusjon	in vitro				Kasusstudie Review Studie protokoller, pågående studier og studieregistrering

Litteratursøk

Litteratursøk er datainnhenting i litteraturstudier og gir grunnlag for resultat og videre analyse (58). Søket gjøres gjerne i samarbeid med bibliotekar, og det søkes i relevante databaser med identifiserte søkeord. Ulike databaser har ulikt oppsett og søkestrategi, denne må derfor planlegges på forhånd og tilpasses hver database for å få et konsistent, transparent og relevant søk. Det kan brukes filtre for å begrense antall treff, og det kan for eksempel gjøres for å sortere ut årstall, for å unngå dyrestudier eller om man ønsker spesifikke studiedesign.

Som forberedelse til masteroppgaven og litteratursøk ble det gjort testsøk i PubMed for å undersøke forforståelse av temaet CBD som kosttilskudd. Det ble gjort ytterligere søk i forbindelse med forberedelse til litteratursøk. Det ble vurdert å kun søke etter «cannabidiol» eller «CBD» i PubMed for å så gjennomgå alle treff fra søket. Det ble vurdert til å være for mange treff og at en betydelig del av søket ikke ville være relevant for problemstillingen. Det var også risiko for å gå glipp av relevante studier ved å kun søke i en database. Det ble videre søkt etter mer relevante termer rundt CBD som kosttilskudd. Under søket «Cannabidiol

supplement» ble artikkelen til Corron og Philips hvor utfallsmål er identifisert funnet, men ingen andre studier under dette søket som ble ansett som relevante (30). «Low dose cannabidiol» ble søkt på for å forsøke å identifisere studier på CBD som kosttilskudd da det kan som tidligere nevnt antas at kosttilskudd har lavere dose enn legemiddel. Søket gav ikke direkte treff på kosttilskudd, men blant annet en artikkel som omhandlet behandling av Crohns sykdom med lav dose CBD uten THC (24). Det ble på bakgrunn av dette ansett at det trolig ville være flere relevante artikler som tok for seg dette, muligens også på andre sykdommer eller tilstander enn Crohns. Selv om det under formulering av problemstilling ble besluttet å ikke avgrense på dose, og «low dose» ikke lengre var en relevant søketerm, var forberedende søk var nyttig. Det antydte at det burde være mulig å finne relevant litteratur selv om denne ikke rettet seg direkte mot CBD som kosttilskudd samt at artikkelen om bruksgrunner ble identifisert (30). Tanken bak seleksjonskriteriene ble som nevnt bygget på denne, og det samme ble videre litteratursøk.

Time med medisinsk bibliotekar ble booket via Medisinsk bibliotek på UiO. Bibliotekaren fikk tilsendt protokoll og problemstilling. Sammen gikk vi igjennom seleksjonskriteriene for å finne ut hvordan disse kunne brukes i litteratursøket. Bibliotekaren kom med anbefalinger til hvilke databaser som kunne passe til tema og problemstilling. Databasene som ble anbefalt og søkt i var: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane library og Scopus. Disse ble valgt fordi de til sammen dekker det meste av tidsskrifter innenfor medisin og tilgrensende felter. Søket ble gjort ved å kombinere utfallsmålene (kronisk smerte, artritt/leddsmerter, angst, depresjon, insomnia eller annen søvnsykdom, migrene/cluster/tensjonshodepine, PTSD, kvalme, kreft, allergi eller astma, epilepsi eller annen anfallssykdom eller inflammatorisk sykdom) med cannabidiol eller forkortelsen CBD.

Det ble lagt opp søk etter emne- og tekstord. Tekstord er som oftest ord som forekommer i titler og sammendrag, men kan også være artikkelforfatternes egne nøkkelord. Emneord er faste begreper fra en tesaurus, og ulike databaser bruker forskjellige tesauri. MEDLINE og Cochrane bruker Medical Subject Headings (MeSH), Embase Emtree og PsycINFO Thesaurus of Psychological Index Terms. Scopus har ikke noe emneordssystem, der bruker man kun tekstord. Det varierer også hvilke ord som finnes som emneord i de ulike databasene. Eksempelvis er «Inflammatory disease» et eget emneord i Embase, men ikke i noen av de andre databasene. De relevante emneordene som fantes ble eksplorert for å få med underliggende temaer. Det vil si at undersykdommer eller ulike typer av en sykdom ble tatt med. Eksempelvis ble revmatisme

eksplorert i MeSH slik at alle undertyper av sykdommen som blant annet Rheumatoid Arthritis og Polymyalgia Rheumatica også ble inkludert (82).

Da ett av inklusjonskriteriene var inflammatorisk sykdom, som er en stor samlebetegnelse, ble det besluttet å søke på ulike inflammatoriske sykdommer med som nevnt kun emneord i PsycINFO. Disse ble hentet fra et kapittel i en bok fra Pahwa og medarbeidere som tar for seg kronisk inflammasjon (83). Der ble inflammatorisk tarmsykdom, nyresvikt, diabetes mellitus, lungesykdom og kardiovaskulær sykdom lagt til.

Litteratursøk ble gjennomført 6. februar 2020, se Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk for søkeord og dokumentasjon av søk i alle baser. Det ble lagt på filter for å fjerne studier med dyr i databaser hvor det er mulig. I Embase ble det lagt på filter for å fjerne duplikater fra MEDLINE. Når søket var gjennomført, ble duplikatfjerning gjennomført i EndNote i samarbeid med bibliotekar etter Bramer og medarbeideres metode (84).

Utvelgelse av studier

Utvelgelse av studier ble gjort av to uavhengige lesere. Studiene fra litteratursøket ble håndtert i Rayyan QCRI web app for systematiske oversikter (85). Rayyan QCRI ble valgt da flere lesere kan bruke programmet samtidig, det har også har funksjon for blinding, markering av emneord samt at arbeidet blir lagret i sky underveis. Utvelgelse av studie ble først gjort basert på tittel og sammendrag, før studiene ble gjennomgått på nytt i fulltekst. Den første utvelgelsen av studier basert på tittel og sammendrag ble gjort sammen med en medstudent som gjennomfører litteraturstudie i sin masteroppgave. Det var avklart på forhånd at hvis det oppsto konflikt om studiene under utvelgelse på tittel og sammendrag skulle de aktuelle studiene diskuteres. Hvis det ikke kom til noen enighet, skulle tvilen komme til gode og de aktuelle studiene inkludert til lesing i fulltekst. Hvis det oppsto konflikt under utvelgelse i fulltekst, skulle en tredje person hentes inn med en rådgivende funksjon. Utvelgelsen ble gjort blindet. En blindet utvelgelse sørger for at leserne ikke blir påvirket av hverandres valg underveis og utvelgelsen gjøres selvstendig.

I henhold til Arksey og O'Malley sitt rammeverk for scoping review er det ikke krav om at to personer velger ut studier (66). Det gjør imidlertid både PRISMA sjekklister for scoping review og Joanna Briggs review manual (71,73). Ved litteratursøk som gir mange hundre eller tusen

treff er det lett å se seg blind på litteraturen. To uavhengige lesere vil derfor redusere risiko for at relevante artikler blir oversett eller forbigått. Ved at to uavhengige personer velger ut litteratur sikrer man også at inklusjons- og eksklusjonskriteriene tolkes likt som igjen sikrer at samme prosess kan reproduseres senere. Leserne av litteratur bør være to personer som kjenner godt til prosjektet, har god kunnskap om den aktuelle metoden og har satt seg godt inn i problemstilling og inklusjons og eksklusjonskriterier (73). Lesernes vurderinger skal være likeverdige. Hvis det oppstår uenighet om hvorvidt en artikkel skal inkluderes eller ekskluderes bør man ha en likeverdig diskusjon hvor begge parter legger frem sine argumenter. Hvis uenigheten vedvarer kan man vurdere å hente inn en tredje person som har en rådgivende makt. Hele prosessen med utvelgelse av litteratur dokumenteres og legges frem i litteratursidens resultat del.

Under utvelgelse av studier viste det seg at CBD også blir brukt som forkortelse for en rekke andre tilstander. Eksempelvis omhandlet 653 av artiklene Common bile duct, 605 artikler om Corticobasal degeneration, 110 stykk om Chronic beryllium disease, da disse sykdommene og tilstandene forkortes også som CBD. Ved videre screening av de siste 2000 artiklene ble det identifisert 43 ulike forkortelser for CBD som ikke sto for cannabidiol. Verken bibliotekar som gjennomførte søket, veiledere eller jeg hadde nok kjennskap til forskingsfeltet fra før til å vite om dette. Søket ville vært mer presist om det kun ble søkt på Cannabidiol, men det viste seg likevel å være nyttig å søke på CBD som forkortelse. En av de gjennomgåtte studiene hadde skrevet Cannabidiol på den alternative måten «Canna-bidiol». Denne studien ville ikke blitt plukket opp av søket uten å søke på CBD som forkortelse.

Utvelgelses av studier basert på tittel og sammendrag

Før litteraturutvelgelsen fikk medstudenten tilsendt studieprotokoll slik at hun kunne sette seg inn i tema samt bibliotekets brukerguide til Rayyan. Før utvelgelsen startet ble det arrangert møte for en uformell samtale om masteroppgavens tema og gjennomgang av seleksjonskriteriene for å sikre felles forståelse. Det ble videre sikret at medstudenten kom seg inn i Rayyan og hadde tilgang til screeningen. Medstudenten ble observert under utvelgelse av de 25 første studiene for å sjekke at hun mestret programvaren samt å operasjonalisere seleksjonskriteriene.

Medstudenten fikk informasjon om at svært mange av studiene hadde brukt forkortelsen CBD for andre tilstander. Fulltekst ord for forkortelser som ikke hadde noe med cannabidiol å gjøre

var lagt inn i inklusjons eller eksklusjonsord funksjonen til Rayyan. Det ble også klarert at i underkant av 200 av studiene tok for seg medikamentet Sativex. Sativex har for høy dose THC og kunne ekskluderes umiddelbart (86). Det ble også avtalt frist for når tittel og sammendrag screeningen skulle være fullført. Medstudenten ble oppfulgt ukentlig på melding for å svare på eventuelle spørsmål og for å holde motivasjon oppe. Da utvelgelse basert på tittel og sammendrag var gjennomført ble studiene i konflikt gjennomgått over telefon da det ikke var mulig å møtes grunnet pågående covid-19 pandemi. Totalt ble 57 studier tatt videre til lesing i fulltekst.

Identifisering av studier i fulltekst

Ved innhenting av studier i fulltekst ble det først forsøk å hente inn fra «fulltekst søk»-funksjon i Endnote. En rekke fulltekstartikler ble identifisert, men mange manglet fortsatt. Videre ble de som ikke ble funnet søkt opp med tittel og eventuelt forfatter i Universitetsbibliotekets søketjeneste Oria. Innlogging fra universitets sider ble brukt for å øke tilgang til tidsskrifter. Her ble ytterligere artikler identifisert, men det var fortsatt en del som ikke ble funnet. Det ble der videre søkt først direkte i databasen de var hentet fra, og så ved å gå direkte til tidsskriftets nettside. Til slutt ble det gjennomført et generelt søk i Google scholar hvor det i hovedsak ble søkt etter forfattere. Etter denne kartleggingsprosessen var det fortsatt noen artikler som ikke var mulig for meg å finne i fulltekst. Da ble Universitetsbibliotekets tjenester og bibliotekarer forespurt om de kunne undersøke om de aktuelle artiklene var mulig å finne på andre måter eller bestille. Ved artikler med kun sammendrag hvor biblioteket ikke kunne skaffe fulltekst ble de aktuelle forfatterne kontaktet, og fulltekst ble etterspurt.

Under innhenting av fulltekst artikler ble det oppdaget at flere av de som var vanskelig å finne i fulltekst allerede var inkludert, men med endret tittel og rekkefølge på forfattere. Disse var enten sammendrag eller notater fra konferanser publisert før selve artikkelen eller fra samme studie. Studiene som hadde eksempelvis ett sammendrag og en fulltekstversjon ble ansett som duplikater og artikkelen i fulltekst valgt og inkludert. Disse ble ikke medregnet som duplikater i Figur 5 fordi de ikke er identiske duplikater, men lagt til under «Sammendrag hvor allerede fulltekst er inkludert eller ekskludert» som eksklusjonsgrunn. For studiene med sammendrag og fulltekst som var ulike i eksempelvis problemstilling, ble den med mest relevant problemstilling for masteroppgavens problemstilling valgt. Dette var med bakgrunn i at studien var utført på det samme utvalget.

Utvelgelse av studier i fulltekst

Medstudenten som deltok på artikkellesningen på tittel og sammendrag hadde ikke anledning til å delta videre med fulltekstscreening da hun hadde en samfunnskritisk jobb under covid-19 pandemien og måtte prioritere denne. Screening ble derfor overtatt av en som kjente prosjektet godt og som hadde gode metodekunnskaper.

Som tidligere beskrevet ble seleksjonskriteriene revidert under fulltekstlesing (Revidering av seleksjonskriterier). PICO-skjema med seleksjonskriterier ble brukt for å inkludere og ekskludere studier, se Vedlegg 2: Tabell med eksklusjonsgrunn fra fulltekst screening for referanser og eksklusjonsgrunner til studiene som ble ekskludert i fulltekst. En artikkel kan ha flere eksklusjonsgrunner enn det som er oppgitt i vedlegget. Det er kun oppgitt en grunn til hver studie. Det ble brukt fast rekkefølge av seleksjonskriterier når studiene skulle vurderes. Det ble først sett på studiedesign, videre tiltak, populasjon og til slutt utfall. Eksempelvis vil det si at så snart en artikkel ble identifisert som en systematisk oversikt ble det ikke videre sett på om tiltakene eller populasjonen passet med kriteriene. En del av artiklene i fulltekst screeningen var sammendrag eller protokoller for studier som allerede var inkludert eller ekskludert i fulltekst. Disse ble identifisert ved lik tittel, like forfattere eller ved at tiltak, antall deltakere, mengde CBD eller andre kjennetegn ved studien ble matchet opp mot en annen. Selv om dette ikke nødvendigvis kan anses som duplikater da samme studier kan ha flere artikler ble de ansett som like nok til at den artikkelen som var presentert i fulltekst ble valgt. Ved tilfeller av dette er det oppgitt som eksklusjonsgrunn. Til slutt ble 16 studier inkludert.

Innhenting av data fra inkluderte studier

Første del av resultater er et PRISMA inspirert flyt skjema for systematiske oversikter og meta-analyser. Det er tatt utgangspunkt i skjemaet for systematiske oversikter og meta-analyser fordi det ikke finnes et eget for scoping review. Stegene i litteraturutvelgelse er stort sett de samme for systematiske oversikter og scoping reviewer, men skjemaet er tilpasset scoping review. I skjemaet vises resultat av litteratursøket og dokumentasjon av utvelgelser av studier.

I henhold til metode litteratur fra PRISMA for scoping review og Joanna Briggs bør som tidligere nevnt to personer sammen bestemme hvilke variabler som skal hentes ut fra de inkluderte studiene og utforme tabeller (71,73). I denne scoping reviewen ble dette kun gjort av masteroppgavens forfatter. Variablene i tabellene for de uthentede dataene ble utviklet under masterprogrammets analysekurs og lagt frem som en del av eksamensbesvarelsen i dette kurset.

Innholdet i tabellene var derfor bearbeidet og gitt tilbakemeldinger på av både medstudenter, veiledere og eksaminator.

Innhenting av data fra de inkluderte studiene anbefales også av PRISMA for scoping review og Joanna Briggs at utføres av to uavhengige personer (71,73). Ifølge det originale forslaget til scoping review rammevark fra Arksey og O'Malley kan innhenting utføres av én person (66). Innhenting av data ble utført av hovedforfatter av masteroppgaven alene, ved spørsmål eller usikkerhet ble veiledere kontaktet for rådgivning. Innhentede data fra de inkluderte studiene har som formål å besvare forskningsspørsmålene. Dataene fra de inkluderte studiene ble håndtert i excel. I alle tabeller og grafer er artiklene sortert alfabetisk etter utfallsmål. Alle grafiske fremstillinger er laget i excel og tabeller er laget i word. For å sikre at riktige tall ble hentet ut fra studiene ble studiene gjennomgått to ganger. Først ble alle data lagt inn i et excel skjema. Da tabeller skulle lages i word ble studien hentet frem igjen for å dobbeltsjekke at tallene som var lagt inn i excel skjemaet var riktig.

For å besvare forskningsspørsmål 1 om hvilke helseutfall som er adressert er det laget en figur som viser hvilke utfallsmål det var søkt etter, og hvor mange artikler som ble inkludert per utfallsmål. Tabell 1 er en del av kartleggingen av den tilgjengelige litteraturen. Denne tar for seg de karakteristiske demografiske dataene fra de inkluderte studiene. Dette være seg publiseringsår, land studien er utført i, design, antall deltakere med eventuell fordeling i tiltaks- og placebogruppe, deltakernes gjennomsnittsalder og studiens hensikt. Studiens hensikt vil hentes fra studienes egen beskrivelse av formål før eventuelle forskningsspørsmål. Dette er ofte beskrevet i studienes bakgrunn/introduksjon eller i begynnelsen av metoden. Forskningsspørsmålet om hvilke doser som har vært studert og hvilke helseeffekter som er rapportert besvares i resultattabell nummer 2. Denne tabellen inneholder dose, administrasjonsform, tid inntatt før testing, studiens målemetode og resultat. Dose, administrasjonsform, tid før testing og studiens målemetode hentes fra metoden i de inkluderte studiene. Navn på ulike skjema og målemetoder vil skrives slik de omtales i studiene, og vil derfor i de fleste tilfeller skrives på engelsk. Dette gjøres for å sikre at det er nøyaktig samme målemetode som omtales, og at metodens navn ikke endres eller faller bort i en oversettelse. Selv om skjemaet eller målemetoden kan forkortes, vil hele navnet skrives ut knyttet til hver studie. Dette er for å sikre at ikke samme forkortelse kan ha ulike meninger. Data om resultat vil hentes fra studiens resultat og eventuelt konklusjonsdel.

Tre av de inkluderte studiene har beregnet dose som mg/kg/dag, de øvrige dosene var oppgitt som mg/dag. For å illustrere hva mg/kg/dag ville tilsvart i mg/dag er det laget en Figur 7. I figuren er det tatt utgangspunkt i 80 kg som medianvekt. 80 kg er basert på amerikansk gjennomsnittsvekt da de inkluderte studiene som tar for seg doseberegning på mg/kg/dag er amerikanske. Gjennomsnittsvekt til amerikanske menn og kvinner er 83,53 kg, Figur 7 er den rundet til nærmeste hele tier (87). I tillegg er 60 kg, 70 kg, 90 kg og 100 kg tatt med for å illustrere hvilke doser vektklasser over og under 80 kg kan gi.

Hvilke CBD doser som gir helseeffekter vil også oppsummeres i et grafisk søylediagram hvor studienes doser er markert med rød eller grønn farge. Grønn vil si at CBD hadde effekt. Rød vil si at det ikke var effekt. Med effekt tas det utgangspunkt i studienes egne konklusjoner. Ved RCT og Crossover studier vurderes effekt etter forskjell mellom intervensjon og placebogruppen. Ved kohort studier vurderes endring fra baseline. Hvorvidt en studie har effekt eller ikke hentes ut fra studienes egen omtale. Hovedsakelig vil studiens egen konklusjon legges til grunn. I studier som har mål på signifikans vil dette tas utgangspunkt i, men det er ikke krav om signifikansberegning for at studien skal klassifiseres som grønn (positiv effekt). Det er ikke krav om effekt på alle utfallsmål i studien. Utfallsmål som er relevante for masteroppgavens hensikt og forskningsspørsmål vektlegges. Ved studier som eksempelvis også måler blodtrykk og puls under testing hvor CBD ikke har effekt på nevnte mål vil ikke studien få negativt resultat. En dobbel oppsummering i form av denne grafiske fremstillingen av dose og resultat gjøres for at det skal være lettere å sammenligne og se resultatet i sammenheng med dose og om andre studier har samme resultat. Studier som oppgir doser i mg/kg/dag vil i denne figuren regnes om til mg/dag.

De øvrige dosene som er oppgitt i mg/dag er også beregnet om til mg/kg/dag for å illustrere hva dette ville tilsvart i en tabell. I tabellen er det tatt utgangspunkt i de inkluderte studienes laveste dose oppgitt i mg/kg og andre eksempeldoser med intervaller på 100 mg til høyeste dose.

Som en del av kartleggingen av den tilgjengelige litteraturen vil studienes omtale av interessekonflikter eller økonomiske konflikter presenteres i en tabell. Dette være seg om studien er sponset, har fått preparat donert, eller om forfatterne har andre interessekonflikter. Data om dette vil hentes inn fra studienes avsnitt om interessekonflikter eller løpende i teksten. Eksempelvis under beskrivelse av preparat i metode.

Analyse

Masteroppgavens analyseform er deskriptiv. Det vil først og fremst gis en overordnet oppsummering av funn og forskningen på området i tillegg til innhenting av data fra de inkluderte artiklene (66,68,88). Det vil videre gis en oppsummering av de inkluderte studiene hvor blant annet data om frekvens som hyppighet av land hvor studier er utført, studiedesign og studiers lengde oppsummeres. Data om tendens som gjennomsnitt og median vil presenteres for alder og antall deltakere. Dataene som ble innhentet fra de inkluderte studiene vil ses opp mot hensikt og forskningsspørsmål. Dosene brukt i de inkluderte studiene vil diskuteres opp mot dosene i EFSA's ny mat søknader for å vurdere om dosene som er studert er relevante for kosttilskudd (45). Metodene i de inkluderte studiene vil diskuteres. Det vil også forsøkes å identifisere og diskutere kunnskapshull i utfallsmålene (68). Eksempelvis ved å se på hvor mange av utfallsmålene det er funnet artikler til og beskrivelse av disse studiene. Noen av faktorene for gode effektstudier er antall deltakere og studienes lengde. Ulike doser fra studiene vil også vurderes opp mot effekt. Dette vil bli fremstilt i diagram hvor dosene med effekt er markert. Til slutt vil det bli foreslått anbefalinger for videre forskning.

Etikk

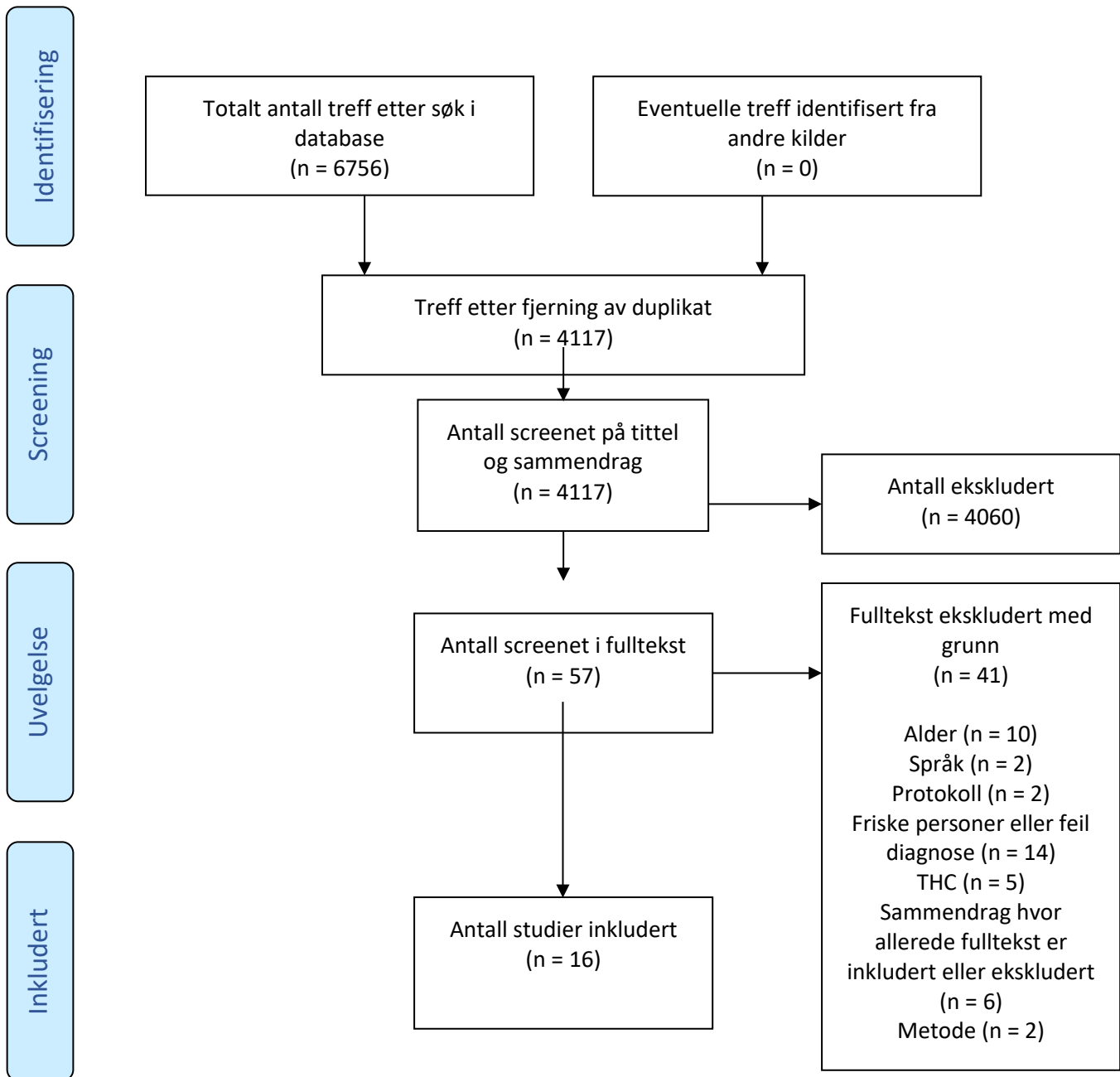
Masteroppgaven er basert på eksisterende publisert forskning, det er derfor ikke behov for å søke til Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) eller Norsk senter for forskningsdata (NSD) (89,90). Da dette er en litteraturstudie basert på eksisterende og publisert forskning vurderes dataene som grønne data i henhold til UiO sin klassifisering av informasjon (91). Dataene vil derfor kunne lagres på privat datamaskin, og det vil ikke søkes til Tjenester for sensitive data (TSD). Det var heller ikke nødvendig å søke TSD om tillatelse for lagring av data. En av de etiske utfordringene rundt oppsummerende forskning er at man kan inkludere uetiske studier (92). For å hindre at dette skjer bør studiens etikk vurderes. Etikk er ikke nødvendigvis lett å vurdere, men metodisk transparens er et nøkkelord. Studiene må ha åpenhet rundt rekrutterings og innhenting av samtykke samt følge Nuremberg koden/Helsinki deklarasjonen. Dataene oppgaven tar for seg er ikke rådata, men aidentifiserte data slik at de ikke kan kobles tilbake til hvem som er deltagerne. Det jobbes på et overordnet nivå, og jeg tar ikke for meg individuelle data eller deltagere. Jeg må også reflektere rundt mitt eget ståsted og objektivitet i oppgavens diskusjonsdel.

Resultater

Proessen for utvelgelse av studier er vist i Figur 5. Totalt ble 6756 studier identifisert i litteratursøket. Etter fjerning av duplikater ble 4117 studier screenet basert på tittel og sammendrag. Dette førte til eksklusjon av 4060 studier. Som beskrevet under utvelgelse av studier ble forkortelsen for cannabidiol, CBD, brukt om svært mange andre sykdommer, tilstander og ting enn cannabidiol. 57 artikler ble screenet i fulltekst. 41 artikler ble ekskludert på bakgrunn av alder, språk, protokoller, friske personer eller feil diagnose, THC nivå, de var sammendrag hvor fulltekst allerede var inkludert eller ekskludert, metode. Som nevnt viser «Vedlegg 2: Tabell med eksklusjonsgrunn fra fulltekst screening» en oversikt over artikler som ble ekskludert i fulltekst sammen med årsaken. Til slutt ble 16 studier inkludert.

Figur 5: Prisma flyt diagram med oversikt over utvalgelse av studier

PRISMA 2009 Flyt skjema



Inspirert av:

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Kartlegging av tilgjengelig litteratur

De inkluderte studiene er presentert i Tabell 6 og Tabell 7. I tabellene er det også gjort oppsummering med frekvenser og tendenser for de inkluderte studiene. Som vist i Tabell 6 er alle de inkluderte studiene publisert de siste 11 årene (24,93–107). De eldste studiene er fra 2009, og den nyeste studien er publisert i 2020. 6 av 16 studier er publisert i Brasil, og 5 av 16 studier er publisert i USA. Flere av de brasilianske studiene er utført på Universitetet Sao Paulo og har de samme artikkel-forfatterne. de Faria 2020 beskriver i sin studie at Universitetet Sao Paulo har avtale med Prati-Donaduzzi om å utvikle et farmasøytisk produkt som inneholder syntetisk cannabidiol, teste sikkerhet, terapeutisk effekt i behandling av epilepsi, schizofreni, Parkinsons sykdom og epilepsi (103). Det er derfor etablert et forskningsmiljø for CBD i Brasil. Tilsvarende har den amerikanske staten Alabama delt ut forskningsmidler til studiene fra Gaston 2019 og Martin 2019 (97,98).

Som det kommer frem av Tabell 6 har 8 av de 16 studiene RCT studiedesign og dette var dermed det vanligste studiedesignet (24,93–107). RCTene fulgte enten klassisk design med parallelle grupper eller crossover design hvor deltakerne er sine egne kontrollere. Fem av de 16 studiene er kohort studier som følger deltakerne over tid, samt 2 av studiene er case reviewer. Gjennomsnitt antall deltakere for alle studiene er 55,5 deltakere, median antall deltakere i studiene er 28 (24,93–107). Antall deltakere varierer fra 3 i Leehey 2017 sin case review om Parkinsons sykdom til 314 i Hunter 2018 sin RCT om knesmerter som følge av osteoartrose (101,104).

Studiens lengde varierer fra en sesjon på en dag til ett år (24,93–107). Alle studiene som er gjort på en eller to sesjoner er på angst (93–95). De lengste studiene på ett år eller opp imot ett år er på epilepsi (97,98). De øvrige utfallsmålene har stort sett studier på noen uker.

Gjennomsnittsalderen for alle deltakerne er 45,6 og median alder er 39,1 (24,93–107). Gaston 2019 har ikke oppgitt gjennomsnittsalder i sin studie og er derfor ikke med i utregningen (97). Gjennomsnittsalder varierer naturlig fra utfallsmål til utfallsmål. For studiene på angst er gjennomsnittsalderen 22,8 år, og samtlige av deltakerne i disse studiene er studenter. Motsatt trekkes gjennomsnittsalderen på studiene om Parkinsons sykdom opp, dette er naturlig da Parkinsons sykdom er en sykdom som rammer i 50 – 70 årene.

Bergamaschi 2011, Crippa 2011 og Hundal 2018 har alle gjort studien over en eller to sesjoner, og har oppgitt hvor lang tid før testing CBD ble gitt før testing (93–95). Dette er også gjort i studien av de Faria 2020 til tross for at denne går over 15 dager (103). Inntak før testing varierer fra 80 til 150 minutter.

Den vanligste administrasjonsformen av CBD i studiene har vært gjennom kapsel eller gelatin kapsel (26,94,95,97,98,103,105,107). Studiene beskriver at kapslene består av pulverisert CBD som er lagt direkte i kapsler, eller først løst i ulike oljer og så lagt i kapsel. Bergamaschi 2011, Crippa 2011, de Faria 2020, Chagas 2014b og Zuardi 2009 har beskrevet i sine artikler at CBD har vært løst i maisolje, mens Naftali 2017 løste CBD i olivenolje (24,26,94,102,103,105). Messenheimer 2018 og Hunter 2018 har administrert CBD som gel til å smøre på hud. Chagas 2014a, Cunetti 2017 og Leehey 2017 har ikke beskrevet hva CBD eventuelt er løst i (99–102,104,106). Samtlige studier med placebogruppe har beskrevet placebopreparatet som identisk på smak og lukt som tiltaksmedikamentet (24,93–96,99,102,103). Eksempelvis har Crippa 2011, Bergamaschi 2011, Zuardi 2009, de Faria 2020, Chagas 2014b, og Naftali 2017 beskrevet at placebokapsel har inneholdt tilsvarende olje (mais/oliven) (24,26,94,102,103).

Tabell 6: Demografisk beskrivelse av inkluderte studier.

	Førsteforfatter	År	Land	Design	Studiens lengde	n.	Gj.snitts alder	Studiens hensikt
Angst	Bergamaschi et al (93)	2011	Brasil	RCT	En sesjoner	n. 36 Interven: 12 Kontroll: 12 Friske-kontroll: 12	23,6 år	Måle subjektiv og psykologisk effekt av «Simulation public speaking test» (SPST) hos friske kontroller og behandlingsnaive pasienter som lider av sosial angst, som mottar en enkeltdose av CBD eller placebo i et dobbelblindet design.
	Crippa et al (94)	2011	Brasil	RCT/Crossover	To sesjoner	n. 10	24,2 år	Anvende funksjonell billediagnostiske verktøy for å undersøke de nevropsykologiske effekter av CBD på pasienter som lider av sosial angst.
	Hundal et al (95)	2018	England	RCT	En sesjon	n. 32 Interven: 16 Kontroll: 16	25,5 år	Vurdere effekt av en enkeltdose CBD på paranoid tekning og angst hos pasienter med paranoide pasienter.
	Masataka (96)	2019	Japan	RCT	4 uker	n.37 Interven: 17 Kontroll: 20	18,5 år	Vurdere effekt av CBD ved sammenligne «Fear of negative evaluation questionere» (FNE) og «Liebowitz social anxiety scale» (LSAS) skår mål hos pasienter som lider av sosial angst før og etter en fire ukers lang tiltaksperiode. En gruppe får CBD og en får placebo.
Epilepsi	Gaston et al (97)	2019	USA	Kohort	1 år	n. 53	< 25 år: 28 26-35 år: 13 36-45 år: 6 > 45: 6	Vurdere «Quality of life in epilepsy-89» (QOLIE-89)-skår hos voksne epilepsipasienter behandlet med CBD før og etter en prospektiv ublindet studie med ett års varighet ved universitetet i Alabama i Birmingham.

	Martin et al (98)	2019	USA	Kohort	48 uker	n. 90	33 år	Vurdere langtids kognitive effekter av CBD hos voksne med behandlingsresistent epilepsi som en del av en pågående åpen sikkerhetsstudie.
	Messenheimer et al (99)	2018	USA	RCT	6 uker	n. 171 Tiltak: 111 Kontroll: 60	39,1 år	Evaluere sikkerhet og effektivitet av ZYN002 (Transdermal cannabidiol [CBD] gel) som tilleggsbehandling for behandling av fokal epilepsi.
Inflammatorisk sykdom	Naftali et al (24)	2017	Israel	RCT	8 uker	n. 19 Tiltak: 10 Kontroll: 9	38,6 år	Evaluere effekt av lav-dose CBD på aktiv Crohns sykdom.
Insomnia/annen søvnsykdom	Chagas et al (100)	2014	Brasil	Kasustikk	6 uker	n. 4	62 år	Beskrive kliniske utfall relatert til pasienter med Parkinsons sykdom som har tidligere diagnose med REM sleep behavior disorder (RBD) etter Parkinson diagnose.
	Shannon et al (107)	2019	USA	Case review	3 mnd	n. 72	36,2 år	Fastslå om CBD er hjelpsomt for å forbedre søvn og/eller angst i en klinisk populasjon. Studien ser også på toleranse og sikkerhetsbekymringer. Som en del av endring av Cannabis sin juridiske status undersøkes også pasientenes aksept.
Kronisk smerte	Cunetti et al (83)	2017	Ungarn	Kohort	3 uker	n. 7	64,5 år	Evaluere klinisk relevant farmakokinetikk interaksjoner mellom CBD og kalsineurinhemmer. Nest å evaluere (1) CBD sikkerhetsprofil hos nyretransplanterte pasienter, (2) CBD effekt i

									smertekontroll og (3) CBD toleranse hos nyretransplanterte pasienter.
Parkinsons sykdom	Hunter et al 2018 (101)	Australia	RCT	12 uker	n. 314 Tiltak: 211 Kontroll: 103	62 år			Evaluere sikkerhet og effekt av ZYN002 (Transdermal syntetic CBD gel) som behandling av knesmerter hos voksne med osteoartrose.
	Chagas et al 2014 (102)	Brasil	RCT	6 uker	n. 21 Tiltak: 14 Kontroll: 7	65,5 år			Vurdere effekt av CBD på Parkinson globalt, inkludert nevrologisk vurdering av motoriske og funksjonelle symptomer, en psykiatrisk vurdering og komplimentære tester (hjerneavledet neurotrofisk plasmanivå H-MRS).
	de Faria et al 2020 (103)	Brasil	RCT/Crossover	15 dager	n. 24	64,1 år			Evaluere effekter av akutt CBD administrasjon med dose på angstsmål (subjektive og psykologiske) og skjelvninger induert av simulated public spaking test (SPST) hos individer med Parkinsons sykdom.
	Leehey et al 2017 (104)	USA	Kohort	27 dager	n. 3	69,8 år			Vurdere om CBD er tolerert og effektivt ved Parkinson sykdom og dosen som er nødvendig for en fase 2 RCT studie.
	Zuardi et al 2009 (105)	Brasil	Kohort	4 uker	n. 6	58,8 år			Evaluere førstegangs effekt, toleranse og sikkerhet av CBD på Parkinsons sykdom pasienter med psykose symptomer i en åpen pilot studie med fleksible doser.

Oppsummering	Variasjon	5/16	9/16 RCT	Variasjon	Gj.snitt:	Gj.snitt 45,6
	2009	- USA	5/16 Kohort	1 dag – 1	55,5	Median:
	2020	6/16	2/16 Case	år	Median: 28	39,1
		Brasil	reviw			
		5/16				
	øvrige					

*I tilfeller der gjennomsnittsalder er oppgitt for ulike grupper og ikke hele utvalget er disse gruppene slått sammen og regnet gjennomsnitt av.
a & b - To av studiene har Chagas et al som førsteforfatter, omhandler Parkinsons sykdom og er publisert i 2014. De er derfor merket med a og b for å kunne skille dem fra hverandre i videre omtale. Studie a er knyttet til utfallsmålet søvn fordi den har søvn som utfallsmål. Studie b er knyttet til utfallsmålet Parkinsons sykdom fordi den har Parkinsons sykdom som utfallsmål*

Tabell 7: Oversikt over inkluderte studiers dose, administrasjon, tid inntatt før testing, målemetode og resultat

	Førsteforfatter	Døgn-dose CBD	Administrasjon	Tid inntatt før testing	Målemetode	Resultat
Angst	Bergamaschi et al (93)	600 mg	Gelatin kapsel	80 min	Skjema: Visual analogue Mood scale (VAMS), Negative self-statement scale (SSPS-N). Fysiologiske mål: blodtrykk, puls og hudledningsevne	Behandling med CBD før testing signifikant reduserte angst, kognitiv svikt, og ubehag og nervøsitet før og under testing slik at pasientene med SAD ble tilsvarende de friske kontrollene. Det var ingen signifikant forskjell mellom CBD gruppen og friske kontroller i SSPS-N skår eller i kognitiv svekkelse, ubehag eller VAMS. SSPS-N skår økte signifikant for placebo gruppen under testing.
	Crippa et al (94)	400 mg	Gelatin kapsel	110 min	Skjema: Visual analogue Mood scale (VAMS). Fysiologiske mål: Regional cerebral blood flow (rCBF)	CBD var assosiert med signifikant redusert subjektiv angst ($p < 0,001$), redusert ECD opptak i venstre parahippocampal gyrus, hippocampus og inferior temporal gyrus og økt ECD opptak i høyre posterior cingulate gyrus ($p < 0,001$). CBD påvirker angst i limbisk og paralimbisk hjerneområder.
	Hundal et al (95)	600 mg	Gelatin kapsel	130 min	Skjema: Presecutory ideation and psychotic-like experiences (SSPS), Community Assessment of psychic experiences (CAPE), The university of Wales mood adjective checklist (UMACL), Becks anxiety inventory (BAI) Fysiologiske mål: Puls, blodtrykk og cortisol fra salvia	BAI, puls, blodtrykk og cortisol økte under testing. Det var ingen signifikante forskjeller mellom tiltak- og placebo gruppen på noen av målemetodene, SSPS, CAPE, UMACL eller BAI.

Epilepsi	Masataka (96)	300 mg	Olje	Ikke relevant	Skjema: Fear of negative evaluation questionere (FNE) og Liebowitz social anxiety scale (LSAS)	Tiltaksgruppen hadde signifikant redusert skår på FNE og LSAS etter å ha mottatt CBD. LASA skår placebogruppen pre tiltak var 69,9 ($\pm 10,3$) og post tiltak 66,8 ($\pm 11,2$). LSAS skår for tiltaksgruppen var pre tiltak 74,2 ($\pm 7,5$) og post tiltak 62,1 ($\pm 8,7$) endringen er signifikant ($p = 0,03$). Ingen bivirkninger var registrert.
	Gaston et al (97)	5 - 50 mg/kg/dag	Kapsel	Ikke relevant	Skjema: Quality of life in epilepsy-89 (QOLIE-89), Chalfond seizure severity scale (CSSS), Profile of moods states (POMS), Adverse event profile (AEP)	Gjennomsnittlig QOLIE-89 skår økte, ved baseline var den 49,4 (± 19) og ved endt tiltak 57 ($\pm 21,3$), endringen var signifikant ($p = 0,004$). Det var også forbedring i anfalls frekvens, POMS, AEP og CSSS alle med $p \leq 0,01$. Forbedring i livskvalitet etter CBD behandling er assosiert med bedre humør, men ingen endring i anfalls frekvens, alvorlighetsgrad av anfall, eller AEP.
	Martin et al (98)	5 - 50 mg/kg/dag	Kapsel	Ikke relevant	Skjema: Chalfond seizure severity scale (CSSS), NIH Toolbox cognition battery (NIHTB-CB), Crystallised and fluid: Dimensional change coord sort (DCCS), Flanker inhibitory control and attention test, picture sequence memory test, pattern comparison proxessing speed test, list sorting working memory test, oral reading recognition test, picture vocabulary test.	Longitunell analyse fant ingen signifikante gruppeforskjeller ved målinger før og etter tiltak. Endring i resultat på de kognitive testene var ikke assosiert med endring i alvorlighetsgrad på anfall.

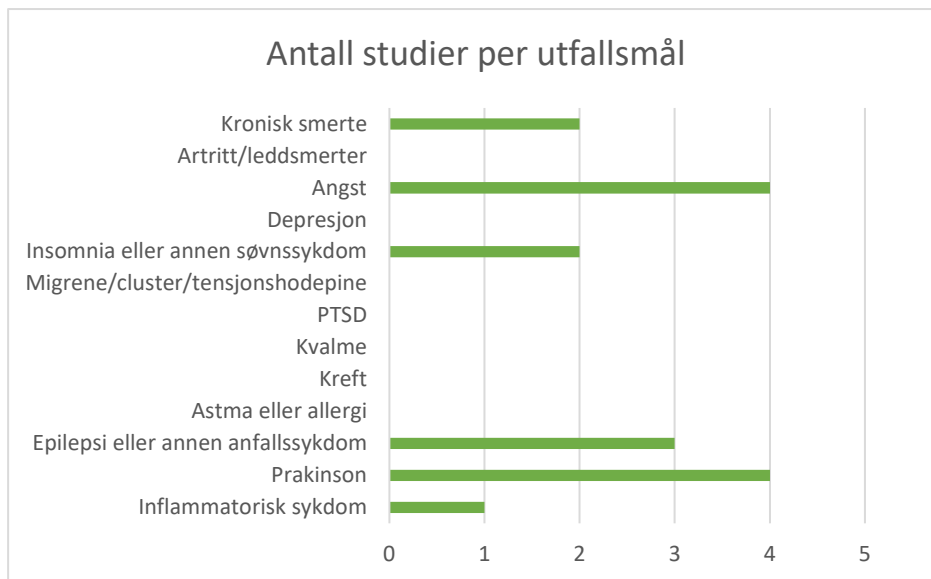
	Messenheimer et al (99)	195 mg 390 mg	Gel	Ikke relevant	Ukjent målemetode for anfallsrate	Det var ingen signifikant forskjell mellom tiltak- og placebogruppen i hyppighet av anfall. CBD var godt tolerert, også på hud, 15 uønskede hendelser var rapportert: 3 etter 8 uker og 1 etter at pasienten hadde hoppet av studien. De uønskede hendelsene tok for seg, infeksjon i respirasjonssystemet, hodepine, utmattelse og stråling.
Inflammatorisk sykdom	Naftali et al (24)	20 mg	Olje	Ikke relevant	Skjema: Crohns disease activity index (CDAI)	Gjennomsnittlig CDAI ved baseline hos tiltaks gruppen var 337 (\pm 108) og 308 (\pm 96) hos placebo gruppen. Etter 8 uker med tiltak var CDAI 220 (\pm 122) hos tiltaks gruppen og 216 (\pm 121) Endringene fra før og etter tiltak eller mellom gruppene er ikke signifikante. Mål på hemoglobin, albumin og nyre og leverfunksjoner var uendret. Ingen bivirkninger var observert.
Insomnia/annen søvnsykdom	Chagas et al (100)	75 - 300 mg	Ikke beskrevet	Ikke relevant	Ikke beskrevet	De fire pasientene behandlet med CBD hadde umiddelbar og betydelig reduksjon i sleep behavior disorder relaterte hendelser uten bivirkninger.
	Shannon et al (107)	25 mg 50 mg 75 mg	Kapsel	Ikke relevant	Skjema: Pittsburg Sleep Quality index, Hamilton Anxiety rating scale	Angst skår var redusert hos 79,2 % av deltakerne. Søvnskår forbedret seg i den første måneden for 66,7% av pasientene, men flatet ut over tid. CBD var godt tolerert hos alle bortsett fra 3 pasienter.
Kronisk smerte	Cunetti et al (106)	300 mg	Ikke beskrevet	Ikke relevant	Skjema: Pain score index. Fysisk undersøkelse	CBD var tolerert bra, bivirkningene som var registrert var kvalme, tørr munn, svimmelhet, trøtthet og periodevise hetebølger, ingen av

						Prøver: Kreatin, full blodtelling, lever funksjon, lever enzymer, og medisin nivåer, kalseurinhemmere målt i plasma.	bivirkningene regnes som alvorlige. Plasmanivåer av takrolimus varierte. To av pasientene hadde total bedring i smerte, fire hadde delvis bedring de første 15 dagene, en pasient hadde ingen endring.
	Hunter et al (101)	250 mg 500 mg	Gel	Ikke relevant		WOMAC physical function sub scale	Baseline gjennomsnittlig knesmerter var 6,9. Etter 12 uker var gjennomsnittlig endring -2,64 for pasientgruppen som mottok 250 mg og - 2,83 for pasientgruppen som mottok 500 mg CBD. For placebo gruppen var endringen -2,37. Pasienter som brukte 250 mg/dag signifikant bedring sammenlignet placebogruppen for responsanalyse.
	Chagas et al (102)	75 mg 300 mg	Ikke beskrevet	Ikke relevant		Skjema: Motor and general symptoms score (UPDRS). Well-being and quality of life (PDQ-39) Fysiologiske mål: Plasma nivå av BDNF og H1-MRS via proton magnetisk resonans.	Det var ingen signifikant forskjell i UPDRS skår, plasma BDNF nivå eller H1-MRS målinger. Gruppen som var behandlet med 300 mg CBD hadde signifikant forskjellig gjennomsnittsskår på PDQ-39 (p = 0,05) mot placebo gruppen.
Parkinson	De Faria et al (103)	300 mg	Gelatin kapsel	90 min		Skjema: Visual analog mood scale (VAMS), Self-statement during public speaking scale Fysiologiske mål: Puls, systemisk blodtrykk, og frekvens av skjelvninger målt ved akselerometer og amplitude	Det var statistisk signifikant forskjell i angstfaktorer målt ved VAMS for tiltaksgruppen mot placebo. ANOVA testing viste signifikant forskjell i antall skjelvninger målt med akselerometer.
	Leehey et al (104)	25 mg/kg/dag			Ikke relevant	Skjema: MDS Unified PD Rating Scale (UPDRS), SCOPA-SLEEP	Alle deltakere rapporterte bivirkninger: diaré (n = 4 [67%]), tretthet (n = 4 [67%]), søvnighet (n = 3 [50%]), svimmelhet (n = 3 [50%]), magesmerter (n

						= 2 [33%]) forhøyede leverenzzymer (n = 2 [33%]) Bivirkningene var hyppigere ved høyere dose. Deltakerne som fullførte studien hadde forbedring i UPDRS og SCOPA-SLEEP skjelvninger, angst, smerte, men det var ingen signifikante funn knyttet til effekt.
	Zuardi et al (105)	400 mg	Gelatin kapsel	Ikke relevant	Skjema: Parkinson psychosis questionnaire (PPQ), Brief psychiatric rating scale (BPRS) og Unified Parkinson disease rating scale (UPDRS)	PPQ og BPRS viste signifikant reduksjon under CBD behandling (PPQ p= 0,001 og BPRS p=<0,001). CBD gjorde ikke motor funksjoner verre og reduserte total skår på UPDRS (p = 0,046). Ingen uønskede effekter var observert under behandling.
Oppsummering		Variasjon	8/16 kapsel	Variasjon		
		20 mg –	2/16 olje	80 - 130		
		50mg/kg/dag	2/16 gel	min		
			4/16 ukjent	Gj.snitt		
				105 min		

Hvilke helseutfall er adressert?

Oppsummering av hvor mange studier som er inkludert per utfallsmål er vist i Figur 6. Stolpene beskriver hvilke utfallsmål det ble funnet studier av og hvor mange studier det var av de ulike utfallsmålene. Det var flest artikler knyttet til angst og Parkinsons sykdom med fire studier hver (102,102–104). Ingen artikler knyttet til artritt, depresjon, migrene/cluster/tensjonshodepine, PTSD, kvalme, kreft eller astma eller allergi ble inkludert.



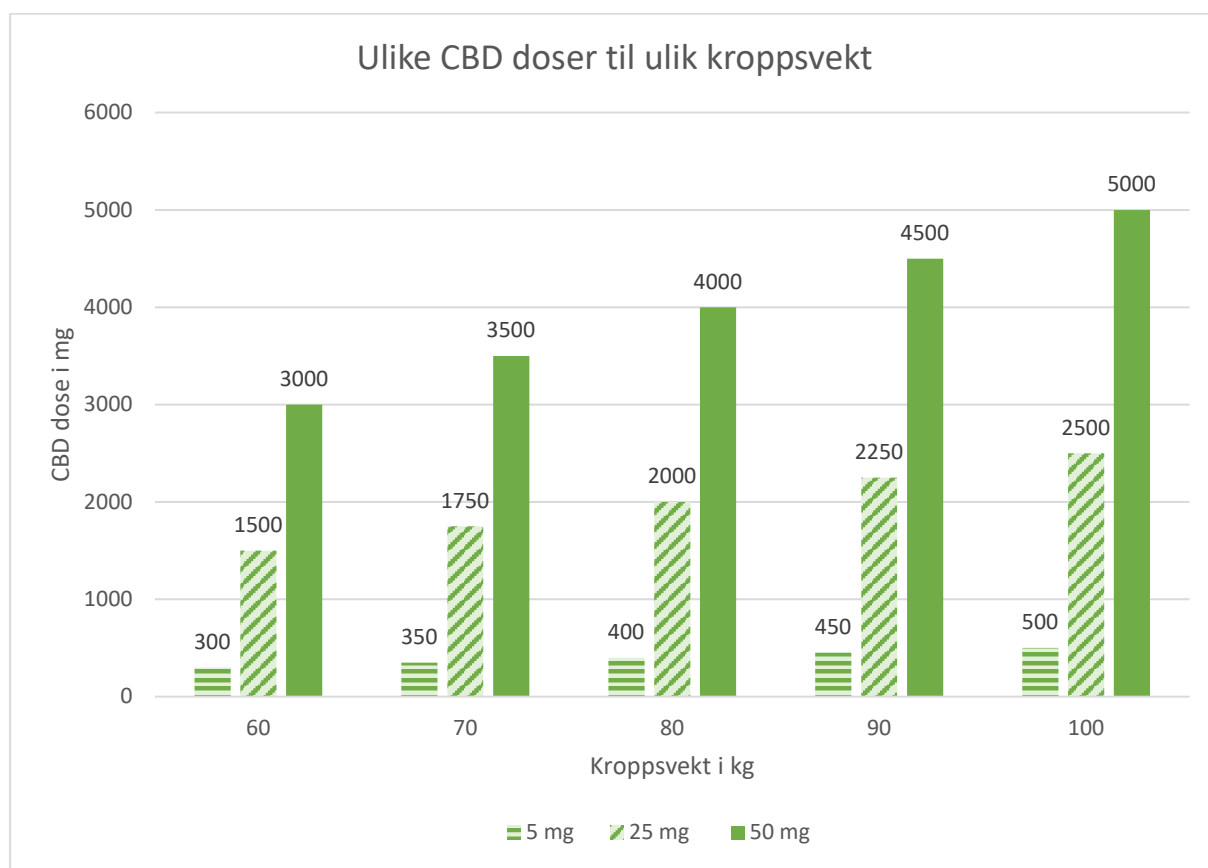
Figur 6: Oversikt over antall studier funnet per utfallsmål.

Studiene om kronisk smerte tok for seg smerte hos nyretransplanterte og knesmerter ved osteoartrose (101,106). Studiene om angst tok for seg sosial angst og paranoid tenkning (26,94–96). Den første studien om søvn tok for seg søvn hos Parkinsons sykdom pasienter, mens den andre hos pasienter med angst (100,107). Studiene om epilepsi tok alle for seg reduksjon i hyppighet av anfall, livskvalitet og kognitiv funksjon (97–99). Studiene på Parkinsons sykdom tok for seg livskvalitet, angst, toleranse, effektivitet og psykose (102,102–104). Studien om inflammatorisk sykdom tok for seg livskvalitet hos pasienter med Crohns sykdom (24).

Hvilke doser av CBD har vært studert?

Tabell 7 viser hvilke doser som er studert i de ulike studiene. Messenheimer 2018, Chagas 2014a, Shannon 2019, Hunter 2018 og Chagas 2014b har gitt ulike døgndoser til ulike behandlingsgrupper (99–102,107). Det vil si at det er gitt flere doser per studie slik at det er mulig å undersøke om det er forskjell i dosene med tanke på effekt. Den laveste dosen som er studert er 20 mg/dag (24), mens den høyeste dosen er 50 mg/kg/dag (97,98).

Som vist i Tabell 7 oppgir studiene fra Bergamaschi 2011, Crippa 2011, Hundal 2018, Masataka 2019, Messenheimer 2018, Naftali 2017, Chagas 2014a, Shannon 2019, Cunetti 2017, Hunter 2018, Chagas 2014b, de Faria 2020 og Zuardi 2009 en CBD døgndose i mg/døgn (100,101,103,105). Tre av studiene, Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 oppgir døgndoser for CBD i mg/kg kroppsvekt (97,98,104). Gaston 2019 og Martin 2019 har startdose på 5 mg/kg/døgn og kan økes opptil 50 mg/kg/døgn (97,98). Leehey 2017 har startdose på 5 mg/kg/døgn og øker opptil 25 mg/kg/døgn (104). Som vist i Figur 7 varierer dosene fra Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 sine studier etter kroppsvekt (97,98,104). Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 har ikke oppgitt data om kroppsvekt for deltakerne i sine studier. Dette er heller ikke vanlig i de andre studiene, kun Crippa 2011 og Hundal 2018 har data om kroppsvekt eller BMI (94,95).



Figur 7: Illustrasjon over hvordan doser kan variere etter kroppsvekt i Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 sine studier. De vertikalt stripede søylene tar for seg døgndoser ved 5 mg/kg/døgn. De skrå striped søylene tar for seg døgndoser ved 25 mg/kg/døgn.

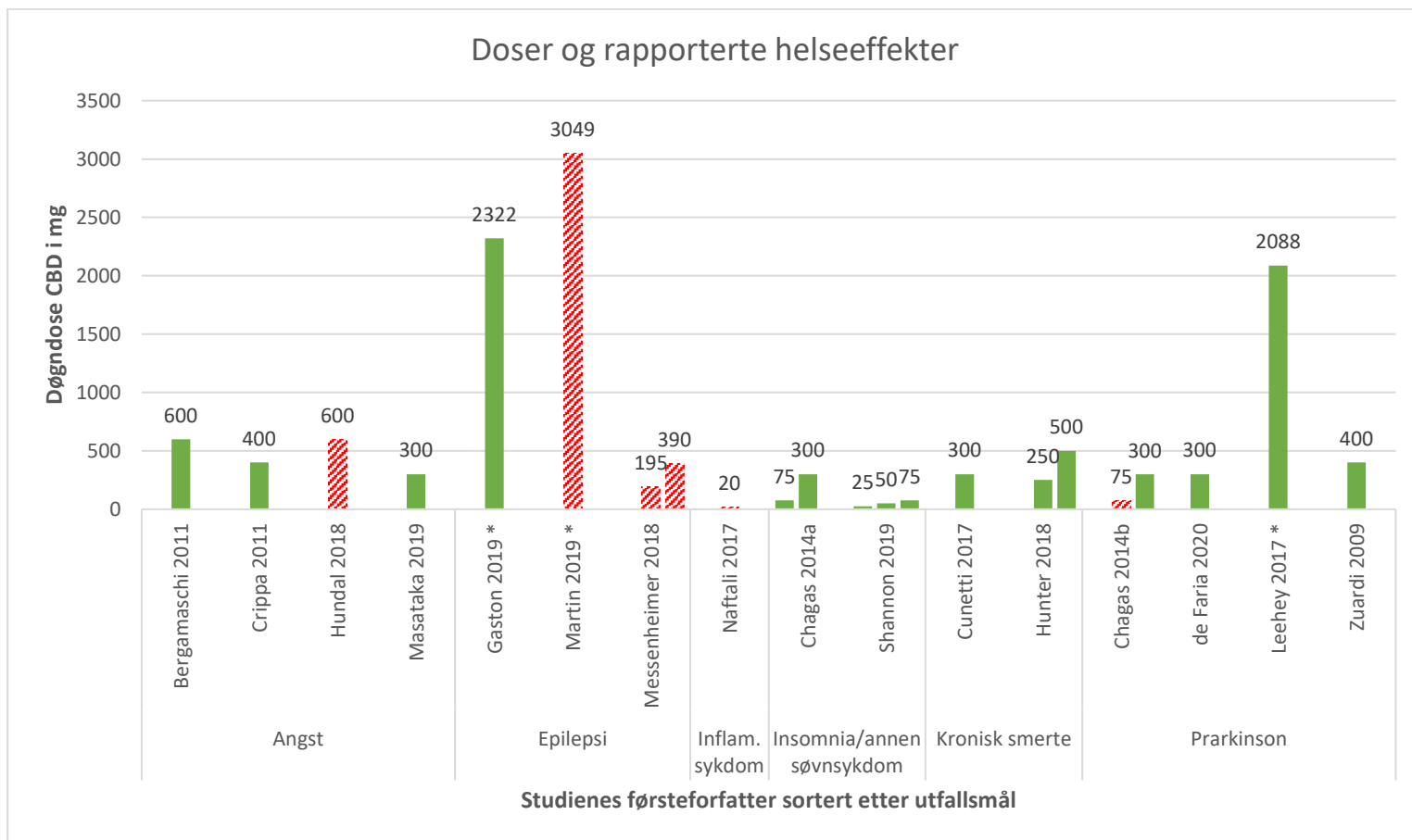
Tabell 8 viser eksempel på omregning av doser fra mg/dag til mg/kg/dag med utgangspunkt i dosene gitt i studiene som oppgir dose i mg/dag.

Tabell 8: Doser omregnet fra mg/dag til mg/kg/dag med kroppsvekt på 80 kg

mg/dag	mg/kg/dag
20	0,25
100	1,25
200	2,50
300	3,75
400	5,00
500	6,25
600	7,50

For hvilke CBD doser er helseeffekter rapportert, og er disse dosene relevant for kosttilskudd?

Figur 8 tar for seg alle de inkluderte studienes doser og hvilke studier som viste effekt. Som nevnt har Messenheimer 2018, Chagas 2014a, Shannon 2019, Hunter 2018 og Chagas 2014b ulike doser til ulike behandlingsgrupper. Disse har derfor flere stolper per forfatter. For Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 sine studier er det presentert i døgndose per kg kroppsvekt (97,98,104). I Figur 8 er det tatt utgangspunkt i gjennomsnittsdosene gitt i Gaston 2019 og Martin 2019 sine studier beregnet på gjennomsnittsvekt for amerikanske menn og kvinner (97,98). Gjennomsnittsvekt for amerikanske menn og kvinner er 83,53 kg (87). Gjennomsnittsdosen fra Gaston 2019 sin studie er 27,8 mg/kg/døgn (97). Gjennomsnittsdosen i Martin 2019 sin studie er 36,5 mg/kg/døgn (98). I Leehey 2017 sin studie er det ikke oppgitt gjennomsnittsdose, derfor er det beregnet basert på øverste dose og gjennomsnittsvekt for amerikanske menn og kvinner (104).



Figur 8: Oversikt over dose og studiens resultat.

*Studier som beregner døgnose med mg/kg/døgn. De øvrige har fast døgnose altså mg/døgn

Tabell 9: Oversikt over de inkluderte studienes interesse- eller økonomiske konflikter.

	Førsteforfatter	Forfatternes interessekonflikter eller økonomiske konflikter
Angst	Bergamaschi et al (93)	En av forfatterne har mottatt forskningsmidler fra flere organisasjoner og er styremedlem i ulike organisasjoner. STI-Pharm og THC-Pharm har donert CBD preparat. Studien mottok midler fra FAPSEP.
	Crippa et al (94)	Studien har fått tilskudd fra Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico og São Paulo Research Foundation. Studien var også sponset av THC-pharma og STI-Pharm som sørget for CBD.
	Hundal et al (95)	Prosjektet var finansiert av British Medical Association. En av forfatterne mottok finansiering i form av uregistrerte økonomiske tilskudd og konsulentvirksomhet for GW Pharmaceuticals.
	Masataka (96)	Studien har mottatt tilskudd fra Excellent Graduate Schools program fra minister for Utdanning, forskning, sport og kultur i den japanske regjeringen. Finansieringen hadde ingen rolle i studiedesign, datainnhenting, analyse, publisering eller utarbeidelse av manuskript.
Epilepsi	Gaston et al (97)	Studien var finansiert av State of Alabama, UAB Epilepsy center og GW Research som også donerte CBD medikamentet Epidiolex. Flere av forfatterne har fått finansiell støtte av ulike institusjoner og selskaper, deriblant Greenwich Bioscience, GW Research, NeuroPace. En av forfatterne er også rådgiver for en rekke tidsskrifter og selskaper.
	Martin et al (98)	Studien var finansiert av State of Alabama, UAB Epilepsy center og GW Research. En av forfatterne er styremedlem i Epilepsy Currents. Flere av forfatterne har fått økonomisk støtte av State of Alabama og Greenwich Bioscience i tillegg til å sitte i ulike styre og være rådgiver for en rekke tidsskrifter og selskaper.
	Messenheimer et al (99)	Hovedforfatter er betalt konsulent av Zynerva, andre har fått støtte fra samme selskap og to av forfatterne er ansatte i selskapet.
Inflam. sykdom	Naftali et al (24)	Forfatterne erklærer ingen interessekonflikt.
Insomnia/ annen søvnsykdom	Chagas et al (100)	Studien har ikke mottatt noen spesifikk støtte fra noen finansierings selskaper.
	Shannon et al (107)	Forfatterne erklærer ingen interessekonflikt.
Kronisk smerte	Cunetti et al (106)	Ikke oppgitt.
	Hunter (101)	Ikke beskrevet – Studien er ikke funnet i fulltekst.

Parkinsons sykdom	Chagas et al (102)	Tre av forfatterne har amerikansk patent på cannabis derivater.
	De Faria et al (103)	Studien var finansiert av CNPq (National council for scientific and technological development). Flere av forfatterne er medinvestorer til patenten "Fluorinated CBD compounds". En av forfatterne har fått støtte til reise fra BSPG-Pharm. Universitetet i San Paulo utvikler CBD medikament og skal teste dette for sikkerhet og terapeutisk effekt for epolepsi, scizofreni, Parkinsons sykdom og angstlidelser. I dette arbeidet har de medisinsk rådgiver fra BSPG-Pharm.
	Leehey et al (104)	Ikke beskrevet – Studien er ikke funnet i fulltekst.
	Zuradi et al (105)	THC-Pharma sponset studien og STI-Pharm donerte CBD medikamentet. Studien fikk tilskudd av CNPq (National council for scientific and technological development), to av forfatterne var også stipendiater hos CPNq.

Data i Tabell 9 er hentet fra de inkluderte studiene. Det er både hentet data fra gjennomlesning av metoden, feks at det nevnes at preparatet er sponset, fra erklæring om interessekonflikt, fra eventuelle annerkjennelser, klareringer om finansiering eller andre steder informasjon om interessekonflikter eller økonomi måtte komme frem. Enkelte av studiene var kun tilgjengelig i sammendrag eller som presentasjon. Hvor dette er tilfelle er det påpekt i tabellen.

Diskusjon

Hovedfunn

Det systematiske litteratursøket identifiserte 16 studier som møtte inklusjonskriteriene. En rekke av studiene var fra forskningsgrupper i USA og Brasil. Ingen av de inkluderte studiene så på CBD i et kosttilskuddsperspektiv. Studiene som var inkludert adresserte de følgende utfallsmålene: kronisk smerte, angst, insomnia eller annen søvnsykdom, epilepsi eller annen anfallssykdom, Parkinsons sykdom eller inflammatorisk sykdom. Døgndoser fra 20 mg til over 2000 mg var studert. Det var ikke identifisert i et klart mønster på dose og effekt. Fire studier studerte seks relevante doser i henhold til høyeste dose i ny mat søknadene som behandles av EFSA.

Kartlegging av tilgjengelig litteratur

Som det fremgår av Tabell 6 var alle av de inkluderte studiene av nyere karakter, noe som ikke var overraskende da CBD og THC først ble isolert på 60-tallet (5,7). I tillegg har interessen for bruk i medisinske formål vært økende de siste årene og lovgivning har flere steder blitt liberalisert. Seks av de 16 inkluderte studiene kom fra to forskningsmiljøer på CBD, ett i den amerikanske delstaten Alabama og ett ved Universitetet i Sao Paulo i Brasil (29,97,98,100,102,103).

Av de inkluderte studiene hadde 11 av 16 færre enn 40 deltakere. Et lavt antall deltakere vil ikke kunne brukes til å generalisere på populasjonsnivå, men kan være egent som pilotstudier til å teste metoder og foreløpige resultater kan brukes til å vurdere om det bør gjøres større studier (108). Hvor mange deltakere som er nødvendig i en studie avhenger av flere faktorer som størrelse på populasjon, variasjon i populasjon og studiedesign (109). Riktig antall deltakere i studien er viktig for å redusere risiko for statistiske feil, men har også etiske og økonomiske perspektiver. Tre av studiene skilte seg ut ved å ha høyere antall deltakere og med varighet opp mot et år. Dette var studier som tok for seg epilepsi og testet det godkjente medikamentet Epidiolex/Epidyolex. Årsaken til lengre varighet og høyere antall deltakere kan være at dette har vært medikamentstudier som en del av godkjennelsesprosessen av Epidiolex/Epidyolex.

Som beskrevet i Tabell 6 er de inkluderte studiedesignene RCT studier, kohort studier og case reviewer. Alle de tre studiedesignene kan brukes for å besvare hensikt og forskningsspørsmål i masteroppgaven. Ulike forskningsdesign er egnet til å besvare ulike forskningsspørsmål (79).

RCT studier er egnet til å besvare spørsmål om effekt av tiltak og hvordan man kan forebygge eller behandle en sykdom eller tilstand. Kohort studier er egnet til å se på prognoser og hvordan det går med noen som har et problem. I dette tilfellet hvordan det går med deltakere som får CBD. Case reviewer er en form for litteraturoppsummering, men av kasuser og enkeltstudier. Disse som ofte består av pasienthistorier fra en eller få pasienter. Case reviewer er ofte skrevet av behandlere som prøver ut ny behandling. Hvilke spørsmål de er egnet til å besvare avhenger av studiedesignene til de inkluderte enkeltstudiene. Studiene vil sjeldent være blindet, og kan være korte kohorter. Oppsummeringer har større tyngde enn enkeltstudier fordi de oppsummerer funnene fra flere. De er egnet til å predikere hvorvidt det kan være en mulig sammenheng mellom effekt og et tiltak. Case reviewer legges ofte til grunn for å gjennomføre større studier på den aktuelle problemstillingen.

Interessekonflikt og økonomiske konflikter

Tabell 9 tar for seg interessekonflikt eller annen økonomisk konflikt. Det er relevant å vurdere studienes oppgitte interesse- og økonomiske konflikter da det kan ha påvirket studienes resultat. Interessekonflikter er omstendigheter som skaper risiko for at profesjonelle vurderinger eller handlinger blir påvirket av en sekundær interesse (110). Dette skal i utgangspunktet ikke påvirke studien, men en rekke rapporter indikerer at studier som har vært sponset av legemiddelindustrien er sterkt assosiert med mer gunstige resultater mot legemiddelet (111). Finansiering av studien skal derfor alltid klareres, som regel på slutten av studien (110). Flere av de inkluderte studiene har kommentert dette i metodekapittelet når preparatet som testes beskrives. Eksempelvis har Bergamaschi et al. beskrevet «CBD (600 mg) in powder ~ 99,9% pure (kindly supplied by STI-Pharm, Brentwood, UK and THC-Pharm, Frankfurt Germany)» (93). Et annet eksempel på interessekonflikter kan være at forskerne selv har investert i legemiddelet de forsker på. Dette er tilfellet hos blant annet de Faria 2020 sin studie hvor enkelte av forfatterne er medinvestorer til patent på Fluorerte CBD komponenter (103).

Interessekonflikter er ikke nødvendigvis økonomiske. Dette kan være ønske om å publisere forskningsresultater som fører til anerkjennelse, politiske synspunkter eller være representant for potente sekundærinteresser (110). Et annet eksempel er at legemiddelfirmaet som har produsert og donert preparatet som skal testes i studien også bidrar med konsulentvirksomhet. I Hundal et al. sin studie var en av medforfatterne PD Morrison betalt konsulent fra legemiddelfirmaet GW Pharmaceuticals UK (95). I mange tilfeller kan dette også være med å styrke studien ved at konsulenter i legemiddelselskapet innehar inngående metodekunnskap om

hvordan studier på legemidler skal gjennomføres (110). De kan også være eksperter på hvordan legemiddelet skal håndteres og kan derfor være svært egnede rådgivere i forskningsprosessen. Dette må likevel klareres tydelig i studien da ikke-finansielle interessekonflikter kan ha like stort bias potensiale som de finansielle. Det var ingen klar trend om at de inkluderte studiene med positivt resultat har fått økonomisk støtte eller har interessekonflikt og at studiene med negativt resultat ikke hadde økonomisk støtte eller har interessekonflikt. Forskning om cannabis er et fagfelt hvor det er lett å tenke seg at både økonomiske og politiske interesser kan påvirke forskningen. Dette er derfor noe som bør tas hensyn til og vektlegges i fremtidig forskning.

Helseutfall

Kartleggingen av helseutfall som ble adressert i studiene var interessant også fordi denne kunne bidra til å vurdere om bruksgrunnene for CBD var basert på forskning. Som vist i Figur 6 ble det funnet studier knyttet til utfallsmålene kronisk smerte, angst, insomnia eller annen søvnsykdom, epilepsi eller annen anfallssykdom, Parkinsons sykdom og inflammatorisk sykdom. Det høyeste antallet studier knyttet til et utfallsmål er fire og det laveste er én. Det kan se ut til å være et stort behov for forskningsbasert kunnskap om CBD formidlet til forbrukere. Studien fra Wheeler 2020, som tok for seg 340 unge voksnes kunnskap og holdninger om CBD bruk, rapporterer at mange tror CBD har helseeffekter som ikke er bekreftet gjennom forskning (112), spesielt knyttet til angst og stress. Av de spurte var det 135 stykker som brukte CBD selv. Mange brukte brukerkunnskap for å få kunnskap om CBD produkter: 49,6% av de spurte brukte en venn eller et familiemedlem som kunnskapskilde til CBD, 23,7% brukte internett, 9,6% brukte helsepersonell, 5,9% brukte sosiale medier og 11,1% brukte andre kilder.

Som vist i Figur 6 ble det ikke funnet studier knyttet til artritt/leddsmerter, depresjon, migrene/cluster/tensjonshodepine, kvalme, kreft, astma eller allergi. Bruksgrunner det ikke er publisert forskning på kan det være bruker- eller erfarings basert kunnskap om, men dette kan ikke alene brukes som beslutningsgrunnlag når CBD skal vurderes som kosttilskudd. Det bør heller ikke brukes som eneste kunnskapskilde av forbrukere. Ved studier som har negativt resultat, som fra Hundal 2018, Messenheimer 2018, Naftali 2017, Chagas 2014b og de Faria 2020, kan man implisere om CBD virker for det man tester det for eller ikke (24,95,99,102,103). Man kan si at disse eksisterende studiene på dette utfallsmålet hadde negativt resultat. I tilfellene hvor det ikke er funnet studier knyttet til bruksgrunn står man helt uten forskningsbasert kunnskap.

Studerte doser

13 av de inkluderte studiene beregnet dose i mg/dag som beskrevet i Tabell 7. Naftali 2017 hadde den laveste studerte døgndosen av CBD med 20 mg (24). Bergamaschi 2011 og Hundal 2018 studerte den høyeste dosen på 600 mg CBD (93,95).

De tre studiene som beregnet dose per mg/kg/dag skiller seg ut ved å studere betydelig høyere doser enn de andre, dette er Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 (97,98,104). Alle disse tre studiene tar for seg det tidligere omtalte godkjente medikamentet for epilepsi, Epidiolex (33). Gaston 2019 og Martin 2019 gjør sine studier på epilepsi, mens Leehey 2017 bruker medikamentet i lavere dose enn det som er anbefalt for epilepsi på Parkinsons sykdom pasienter (97,98,104). Årsaken til at disse studiene ligger så mye høyere i dose enn de andre er nok at de bruker et godkjent medikament.

Figur 7 er ment som illustrasjoner for å vise hvilke doser som kan ha blitt gitt til ulike kroppsvekter. Det er flere momenter som gjør at det knyttes stor usikkerhet til hvordan dataene fra studiene til Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 er presentert i Figur 7 og senere i Figur 8 (97,98,104). Som presentert regner Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 ut sine doser basert på studiedeltakernes kroppsvekt, men oppgir ikke data om kroppsvekt og de andre studiene har fast dose på mg/dag. Medianvekt på 80 kg er som nevnt rundet ned fra selvrappertert gjennomsnittsvekt for amerikanske menn og kvinner (87). Dosene rapportert fra Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 i Figur 7 og Figur 8 er derfor ikke direkte rapporter som i fra de øvrige studiene (97,98,104). Gjennomsnittsvekten brukt til å regne ut dosene vil diskuteres ytterligere i tilknytning til Figur 8. I Figur 8 som viser effekt på ulike doser er studier hvor det var studert flere doser som hos Messenheimer 2018, Chagas 2014a, Shannon 2019, Hunter 2018 og Chagas 2014b er det gitt flere søyler for å faktisk vise hvilke doser av CBD som har vært studert (99–102,107). Til Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 er det kun gitt en søyle per studie (97,98,104). For Gaston 2019 og Martin 2019 er gjennomsnittsdose CBD gitt i studiene regnet sammen med gjennomsnittskroppsvekt for amerikanske menn og kvinner (97,98). Det ble vurdert at gjennomsnitts CBD dose gav et mer riktig bilde av dosene som ble gitt enn øvre dose i Gaston 2019 og Martin 2019. At dosene varierer etter vekt og øvre dosene er illustrert i Figur 7. I Gaston 2019 sin studie er både gjennomsnitt på 27,8 mg/kg/døgn og median på 30 mg/kg/døgn oppgitt (97). Med bakgrunn i at det er 2,2 mg/kg/døgn CBD som skiller gjennomsnitt og median ses dette på som at det er liten spredning i dataene og gjennomsnittet gir et tilfredsstillende bilde av dosene som ble gitt. Det spesifiseres riktignok at

høyeste dose på 50 mg/kg/døgn ble gitt i Gaston 2019 sin studie. I Martin 2019 sin studie var kun gjennomsnittsdose oppgitt, det var derfor ikke mulig å si noe om spredning i dosene (98). Leehey 2017 oppgav ikke gjennomsnittsdose gitt (104). Det er derfor tatt utgangspunkt i høyeste dose gitt på 25 mg/kg/døgn.

Det ble brukt selvrapportert gjennomsnittsvekt fra Center for disease controll and prevention (CDC) fordi de aktuelle studiene som nevnt ikke hadde rapportert deltakernes vekt i Figur 7 og Figur 8. Dette ble sett på som overraskende da dosene i studiene er regnet ut på vekt. Vekt rapportert fra studiene ville gitt et bedre bilde på hvilke doser som faktisk ble gitt til deltakerne enn ved å regne ut fra en gjennomsnittsvekt. Da vekt ikke ble oppgitt måtte en tenkt gjennomsnittsvekt hentes fra en annen kilde. Denne tenkte gjennomsnittsvekten burde representere deltakerne i studiene og være basert på et større datagrunnlag. Først ble gjennomsnittsvekt til norske kvinner og menn regnet ut. Dette ble gjort ved å se på gjennomsnittsvekt målt ved oppmøte fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT-studien) (113). Denne ble beregnet til å være 72,32 kg. Dette ble sett opp mot EFSA sin veiledning for vekt hos europeiske borgere (114). EFSA bruker 70 kg som en standardverdi for betegnelser på europeisk populasjon. Da denne litteraturstudien er rettet mot et norsk og eventuelt europeisk marked for CBD ble det vurdert å bruke både den norske eller den europeiske gjennomsnittsverdien på vekt. Å regne med denne ville gitt svaret på hvilke doser norske eller europeiske borgere i de aktuelle studiene kunne fått. Deltakerne i studiene til Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 er trolig knyttet til amerikanske delstaten Alabama, da det er Universitetet i Alabama som gjennomfører alle de tre studiene (97,98,104). Det ble derfor undersøkt om det fantes noen gjennomsnittsvekt for amerikanske kvinner og menn. Dette ble ansett som en mer solid og representativ referansevekt for de aktuelle studiene. CDC baserer gjennomsnittsvekt for amerikanske menn og kvinner på en selvrapporтерings studie med 45 047 respondenter (87). Alle deltakere i rapporten er fra 20 år og oppover. Rapporten tar for seg vektutvikling fra 1999 – 2016. Tallet for gjennomsnittsvekt brukt her er det nyeste fra 2016. Gjennomsnittsvekten for amerikanske menn og kvinner som er presentert er 83,5 kg. Den amerikanske gjennomsnittsvekten er altså rundt 10 kg høyere enn den norske og europeiske.

Det er både fordeler og ulemper med å bruke en gjennomsnittsvekt som referansevekt for å regne ut dosene. Den første ulempen er at kroppsvekt til både menn og kvinner er slått sammen. Menn veier statistisk sett mer enn kvinner. Vekten fra CDC er i utgangspunktet kjønnsdelt, men den ble slått sammen for bruk i Figur 8 da det var ønskelig å forholde seg til en søyle per studie.

En annen ulempe med gjennomsnittsvekt er at den ikke nødvendigvis gir en representativ vekt for deltakerne i en aktuell studiene. Deltakerne kan ha både høyere og lavere vekt. Enkelte tilstander og diagnoser er også knyttet til endring eller avvikende vekt fra den øvrige befolkningen. Enkelte medikamenter kan også påvirke vekt. Leehey 2017 rapporterer blant annet i sin studie at deltakere har rapportert redusert appetitt som en bivirkning (104). Studien varte i 27 dager, da data om vekt ikke er oppgitt er det ukjent om deltakernes vekt ble påvirket av CBD. Det kan likevel tenkes at dette er noe som kan påvirkes over tid. Når deltakernes vekt ikke oppgis i noen av de aktuelle studiene er det beste alternativet å bruke en gjennomsnittsvekt. Gjennomsnittsvekt data fra CDC gir et godt bilde av amerikanske borgeres vekt på landsbasis med bakgrunn i det høye antallet respondenter. Det er likevel svakheter ved et mål på landsbasis. Det kan tenkes at gjennomsnittsvekt kan variere mellom ulike amerikanske delstater, dette er ikke tatt hensyn til i CDC sin rapport (87). De har sortert data om vekt etter alder og etnisitet. Det samme dilemmaet ville vært ved bruk av EFSA sine standardvekt da borgere i EU varierer med både høyde og vekt mellom ulike land. EFSA spesifiserer at det bør brukes vektdata fra landet i beregning eller studien utføres. CDC sin rapport er som nevnt sortert etter aldersgrupper. Aldersgruppene det er inndelt i er 20 – 38 år, 40 – 59 år og 60 og over. Det er vist høyest vekt i aldersgruppen 40 – 59 år. Dette viser at vekten kan svinge gjennom livet. Deltakerne i Leehey 2017 sin studie har en gjennomsnittsalder på 69,8 år (104). Deltakerne i Martin 2019 sin studie er 33 år (98). Gaston 2019 har ikke oppgitt gjennomsnittsalder, men en fordeling i ulike grupper < 25 år: 28 deltakere, 26-35 år: 13 deltakere, 36-45 år: 6 deltakere > 45 år: 6 deltakere (97). Det kan tenkes at det ville vært mer nøyaktig å regne ut gjennomsnittsvekt basert på alderen til deltakerne i studiene og inndelingen fra CDC. Dette ble imidlertid ikke gjort da det i utgangspunktet er så stor usikkerhet til tallene. Det er i hovedsak ikke gjennomsnittsvekten fra CDC som gir usikkerhet til figuren. Hoved usikkerheten ligger i at de aktuelle studiene fra Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 ikke oppgir data om vekt samtidig som de regner ut doser basert på vekt (97,98,104).

Dosene i de inkluderte studiene er i utgangspunktet oppgitt som mg/dag. Et alternativ ville vært å presentere alle doser som mg/kg/dag samt å regne om dosene som er oppgitt i mg/dag. Det er valgt å presentere dosene i mg/kg fordi dette anses som mest naturlig hvis CBD skal gis som et kosttilskudd. Forbrukeren skal enkelt ut ifra beskrivelse på pakning kunne beregne dose selv (47). Mye tyder på at det er behov for tydelig informasjon til forbrukere om doser. I en studie om CBD kunnskap blant unge voksne rapporteres det om at kunnskapen om dose sjeldent kommer fra helsepersonell (112). 37,9% beregnet dose basert på anbefaling på produktet,

21,2% tok CBD «til de følte noe», 15,2 % tippet, 7,6 % brukte internett som kilde, 15,2 % var usikre på hvordan de hadde beregnet dose og 3% brukte anbefalinger fra helsepersonell.

Helseeffekter og CBD doser

Alle studiene som studerte 300 mg CBD hadde positiv effekt. Ut over dette var det ingen klar trend på hvilke doser som gav effekt som vist i Figur 8. I studiene med høyeste doser på over 2000 mg fra Gaston 2019, Martin 2019 og Leehey 2017 hadde kun Gaston 2019 og Leehey 2017 effekt (97,98,104). I studiene med lavest doser på under 100 mg var fra Naftali 2017, Chagas 2014a, Shannon 2019 og Chagas 2014b (24,100,100,107). Naftali 2017 sin dose på 20 mg og Chagas 2014a sin dose på 75 mg ga negativ effekt (24,100).

Dyre- og menneskestudier tyder på en omvendt u-formet dose responskurve for CBD (23,115–120). Dette betyr at de laveste og høyeste dosene har dårligere effekt enn de som er plassert i midten. Dyrestudiene er gjort på rotter, mus og sebrafisk som gav dose i mg/kg/dag (116–120). I de to menneskestudiene ble doser på mellom 100 og 900 mg/dag CBD gitt hvor i begge studier dosen på 300 mg viste seg å være mest effektiv (23,115). Blant de inkluderte studiene var 300 mg den hyppigst studerte dosen. Den ble studert i studiene til Masataka 2019, Chagas 2014a, Cunetti 2017, Chagas 2014b og de Faria 2020 (96,100,102,103,106). Som det kommer frem av Figur 8 hadde alle studiene som tok for seg 300 mg positivt resultat (96,100,102,106). Lave doser < 150 mg varierte i effekt, det samme gjorde de høye doser >2000 mg.

Tiden fra inntatt medikament til testing vil kunne påvirke resultatet. Hvis det testes før CBD er tatt opp via de ulike administrasjonsmetodene vil man kunne risikere å begå en type-2 feil (121). Altså at man konkluderer med at det ikke er sammenheng mellom CBD og det man tester for når det er det. Med utgangspunkt i at CBD faktisk virker på det som det testes på, vil CBD ha best effekt når blodkonsentrasjonen av CBD er på det ultimate nivå. Hva det ultimate nivået er vil variere fra tilstand til tilstand og person til person. Fordi det er usikkerhet rundt hvilke doser av CBD som er nødvendig for å gi effekt kan man ikke si dette på forhånd. Dette kan også være ulikt fra tilstand til tilstand. Sammen med tid vil administrasjonsform være en faktor som kan påvirke resultatet. Dette gjelder i hovedsak studier som tester akutt effekt av CBD. Kohorter eller RCT studier som studerer jevn CBD administrasjon over tid vil ikke ha dette problemet da administrasjonen er jevn. Ulike administrasjonsmåter vil ha ulik opptakshastighet. Kapsel og inhalering av CBD kan ikke nødvendigvis testes på samme tidspunkt. Det vil være gunstig å teste når effekten av CBD er sterkest og plasmakonsentrasjonen høyest. Samtlige av artiklene

som oppgir tid serverer CBD løst i maisolje i en gelatin kapsel. Bergamaschi 2011 er de som tester raskest etter 80 minutter (26). Hundal 2018 venter lengst med 130 minutter (95). Dette gir en differanse på 50 minutter. Begge studiene tester for angst. Bergamaschi 2011 har som presentert positivt resultat, mens Hundal 2018 som den eneste av angststudiene som har negativt resultat. Den andre studien på angst fra Crippa 2011 tester etter 110 minutter, mens Masataka 2019 ikke oppgir hvor lang tid etter inntatt CBD de tester (94,96). Om dette har sammenheng med at det testes på ulikt tidspunkt kan ikke vurderes uten videre testing.

Doser og helseeffekter er vanskelig å sammenligne på tvers av studier da de inkluderte studiene har ulike utfallsmål. At CBD generelt har effekt på søvn, betyr ikke at det generelt har effekt på angst. Det kan være ulike doser som må til for søvn og angst, men det kan også være at det ikke fungerer på tvers av tilstander eller sykdommer i det hele tatt. Ved enkelte tilstander kan det ikke utelukkes at det kan være nødvendig med interaksjonen av THC sammen med CBD for å få helseeffekter (6). THC har som beskrevet i kapittelet om EC-systemet sterkere affinitet til CB1 og CB2 reseptorene. Kanskje er det også kombinasjonen av THC og CBD som er nødvendig for helseeffekter ved noen spesifikke tilstander og diagnoser. Dette vil uansett være utenfor hva et kosttilskudd er ment til.

[Relevant for kosttilskudd](#)

Hvilke doser som er relevante for CBD kosttilskudd er som nevnt vanskelig å vurdere da det ikke er satt noen godkjente doser av EFSA eller FDA. Ny mat søknadene til EFSA er som tidligere nevnt ikke ferdig behandlet. Videre diskusjon vil derfor være basert på søknadene per desember 2020 mot de inkluderte studiene. Som tidligere presentert er døgndosene i EFSA sine Ny mat søknader for CBD per desember 2020 på 50 mg, 130 mg og 150 mg (45). Av de inkluderte studiene var det bare fire studier fra Naftali 2017, Chagas 2014a, Shannon 2019 og Chagas 2014b som hadde doser på 150 mg eller lavere (24,100,102,107). Chagas 2014b tok for seg to doser, en på 75 mg og en på 300 mg. Det vil videre ses på 75 mg dosen da det kun er denne som er under 150 mg.

Disse fire studiene har til sammen 119 deltakere, inkludert kontroller i Naftali 2017 og Chagas 2014b sine RCT studier (24,102). Chagas 2014a og Shannon 2019 var case reviewer (100,107). Studiene varierte i lengde fra 6 uker til 3 mnd. Chagas 2014a og Chagas 2014b oppgav ikke administrasjonsform, men det gjorde Naftali 2017 som gav olje og Shannon 2019 som gav kapsel (24,100,102,107). Både olje og kapsel er administrasjonsformer som kan være relevant

for kosttilskudd. Naftali 2017 og Chagas 2014b fant ikke effekt av CBD, men det gjorde Shannon 2019 og Chagas 2014a. Datagrunnlaget fra de inkluderte studiene som er relevant for kosttilskudd er altså relativt lite.

Flere av bruksgrunnene fra Corroon og Philips som er utfallsmål i masteroppgaven er alvorlige tilstander og sykdommer som bør behandles med legemidler og ikke kosttilskudd (30). Eksempel på dette er epilepsi, alvorlig angst, sterke kroniske smerter og Parkinsons sykdom. Kosttilskudd er som nevnt ikke ment til å behandle en sykdom, men være et næringsmiddel som supplerer et vanlig kosthold (47). Det kan være aktuelt at CBD kosttilskudd rettes mot lette søvnevansker. Det finnes flere kosttilskudd for søvn på det Norske markedet. Disse inneholder blant annet stoffet melatonin (122). Riktignok tok Chagas 2014a for seg søvnevansker hos pasienter med Parkinsons sykdom, og Shannon 2019 personer med angst. Dette betyr at resultatene ikke nødvendigvis er direkte overførbare på en frisk populasjon som ikke har angst eller Parkinsons sykdom. I litteratursøket var det ikke søkt etter friske personer, dette diskuteres videre i styrker og svakheter ved metoden. Det trengs mer forskning og større studier med RCT design før man kan trekke konklusjoner om effekt. Positivt resultat i små studier er et godt utgangspunkt for videre forskning.

Styrker og svakheter ved metoden

Metode

Målet med denne scoping reviewen er å kartlegge den tilgjengelige litteraturen for å lage en oversikt av forskning om helseeffekter relatert til forskjellige doser av cannabidiol og identifisere kunnskapshull. En styrke med scoping review som metode er at den egner seg til å kartlegge et heterogent og bredt forskningsfelt som forskningen om CBD er (66). Som vist er det mange ulike bruksgrunner, forskning med ulike studiedesign, doser og utfall.

Scoping review var en ny og ukjent metode for meg i starten av arbeidet med masteroppgaven. I starten førte dette til at den metodiske tankegangen var knyttet opp mot en systematisk oversikt. Det var en modningsprosess å skille scoping review fra systematisk oversikt. Dette til tross for at målet om å kartlegge litteraturen fremfor å bare sammenligne effekt var tidlig definert. Dette påvirket protokollen i stor grad da den ble skrevet helt i starten av arbeidet. En konsekvens av dette var blant annet til at kasusstudie caser og systematiske oversikter ble satt som eksklusjonskriterier under studiedesign. Det har vært vanskelig å argumentere i ettertid når metoden har blitt bedre forstått hvorfor dette ble godt. Tanken der og da var at det gjerne gjøres

systematiske oversikter da kasstudier ikke er egnet til å måle effekt. Systematiske oversikter kunne vært brukt som en metode for å identifisere og inkludere studier på, gitt at den systematiske oversikten hadde inkludert studier som litteratursøket ikke hadde plukket opp. Tanken bak å ekskludere systematiske oversikter var at det ville være vanskelig å kontrollere THC nivået i de inkluderte studiene gitt at dette ikke var noe de oppgav. Det ble ansett som lettere å hente ut mer informasjon som kunne besvare problemstillingen fra studier i fulltekst eller som sammendrag enn hva som var oppgitt i en systematisk oversikt som kanskje ikke passet min problemstilling. Pågående studier og studieprotokoller ble også ekskludert ei heller søkt etter i relevante databaser. Hvis metoden skulle vært lagt opp på nytt ville disse også blitt inkludert som en del av kartleggingsformålet med scoping review. Underveis i arbeidet med masteroppgaven ble scoping review som metode bedre forstått. På bakgrunn av kunnskapen som har kommet til i ettertid og refleksjoner rundt svakheter ved metoden om studiedesign og søk er dette noe som ville blitt gjort annerledes om protokollen og kriteriene skulle vært skrevet på nytt i senere tid.

Forskningsprotokoll og seleksjonskriterier

For å sikre en rigid og systematisk metode ble det skrevet protokoll som tidligere presentert (68,71). Protokollen ble forsøkt tilpasset OSF sitt skjema for protokoller, men dette opplevdes vanskelig da den i hovedsak var rettet mot kliniske studier. Det var blant annet flere obligatoriske felt som måtte fylles ut, blant annet en boks for hypotese. Da scoping reviews ikke har hypoteser, men forskningsspørsmål var det usikkerhet hvordan dette feltet skulle håndteres. Andre protokoller for scoping review hos OSF med tilhørende skjema ble lest for å undersøke hvordan de forhold seg til de obligatoriske feltene. Til slutt ble det besluttet å skrive protokollen som et vedlegg og laste det opp. De obligatoriske feltene hos OSF ble fylt ut og forsøkt tilpasset så godt som mulig til scoping review.

Den største utfordringen med å skrive protokoll var usikkerhet rundt hvor mange treff og relevant artikler som ville bli identifisert i litteratursøket. På bakgrunn av dette var seleksjonskriteriene spesielt vanskelig. De måtte være åpne nok i tilfellet det var få treff i litteratursøket, men samtidig ha reliabilitet og kun plukke opp relevante artikler. Det ble derfor som nevnt tatt utgangspunkt i Corroon og Phillips sine årsaker til bruk av CBD og andre kriterier som er vanlig for kosttilskudd (30).

Endring i inklusjons og eksklusjonskriterier

Litteratursøk og utvelgelse av studier basert på tittel og sammendrag var en svært lærerik prosess. Dette førte til at Tabell 4 med seleksjonskriterier ble spesifisert før utvelgelse av studier basert i fulltekst som tidligere beskrevet. Spesifiseringene ble gjort under pasient og studiedesign.

Under pasient ble kategorien for inflammatorisk sykdom endret ved å trekke ut Parkinsons sykdom og spesifisere de inflammatoriske sykdommene som det var søkt etter i litteratursøket. Årsaken til sammenslåing av Parkinsons sykdom var som nevnt usikkerheten om Parkinsons sykdom er en inflammatorisk eller nevrologisk sykdom. Det kunne fortsatt argumenteres for at inflammatorisk sykdom skulle vært en egen kategori. Både fordi «andre grunner for bruk» kategorien var så stor i Corroon og Phillips sin studie, men også på bakgrunn CBD sin mulige anti-inflammatoriske effekt (6,30). Naftali 2017 studie om CBD og Crohns ble identifisert basert på bakgrunn av kategorien (24).

Underveis i denne prosessen ble det reflektert rundt hvordan en sammenslåing av de minst hyppige utfallsmålene kunne vært gjort. Eksempelvis kunne MS, Parkinsons sykdom og epilepsi slås sammen til kategorien nevrologiske sykdommer. I litteratursøket måtte det vært identifisert relevante søkeord for nevrologiske tilstander i tillegg til de nevnte. To studier som ble ekskludert i fulltekst kunne blitt inkludert kategorien nevrologiske sykdommer. Consore og medarbeidere som undersøkte i sin artikkel opp til 600 mg CBD til fem pasienter med dystoniske bevegelsesforstyrrelser (124). Det ble diskutert om studien kunne inkluderes basert på utfallsmålet «epilepsi eller annen anfallssykdom», men det ble konkludert med at dystoniske bevegelsesforstyrrelser sjeldent er forårsaket av epilepsi og ikke er en anfallssykdom. Xu og medarbeidere undersøkte effekt av CBD som symptomatisk behandling av polynevropati (125). Polynevropati kan skyldes underliggende sykdom som for eksempel diabetes type 1 og 2 (126). Det er ansett som en nevrologisk sykdom og pasientene inkludert i studien var ikke diabetesspesifikke. Begge studiene ble ekskludert fordi nevnte diagnoser ikke kan regnes som en inflammatorisk sykdom.

Gravide og ammende ble fjernet fra seleksjonskriteriene. Det ble likevel ikke inkludert noen studier som tok for seg gravide og ammende. Årsaken til dette kan være fordi det er gjort få studier på området. Det er usikkert hvordan cannabis kan påvirke gravide og ammende. THC og CBD er vist å kunne overføres via morkaken til fosteret. Med sine fettløselige egenskaper

kan THC og CBD også overføres til brystmelk. En rapport fra Canadian center for substance use and addiction konkluderer med at kronisk bruk av cannabis under graviditet er knyttet til lav fødselsvekt og øker risiko for uønskede fødselsutfall (127). En studie av Astley og Little fra 1990 tyder på at cannabisbruk under amming kan føre til reduksjon i spedbarns motorutvikling ved ett års alder (128). Disse studiene er gjort på cannabisbruk som inkluderer både THC og CBD. Det er ikke bestemt en grenseverdi på THC som anses som trygg å innta for gravide og ammende og all THC frarådes.

Forskningsprotokoller ble lagt til under eksklusjon av studiedesign. Under utvelgelse av artikler basert på tittel og sammendrag ble det sett på som en «selvfølgelighet» at artiklene måtte være publiserte og ha en resultatdel. Arbeidet med scoping review som metode har gitt en bedre forståelse og kunnskap om at scoping review er en metode som både kan gjøres så bred og så smal som man selv ønsker. Ettersom protokoller var valgt bort i utvelgelse av studier på tittel og sammendrag samt blitt en del av metoden, var det nødvendig å spesifisere dette i seleksjonskriteriene.

En svakhet i metoden er at samtlige av endringene ble gjort før utvelgelse i fulltekst. Det var først da nødvendigheten av disse ble oppdaget. Dette er en svakhet fordi det ikke var spesifisert før utvelgelse basert på tittel og sammendrag. Likevel er inkluderte og ekskluderte studier trolig lite påvirket av dette da de studiene det var usikkerhet rundt i utvelgelsesprosessen ble inkludert til fulltekst lesing. Bruk av en spesifikk og pilottestet tabell har vært en av de viktigste lærdommene i prosessen med masteroppgaven.

Friske individer

En svakhet som følge av protokollen er at det ikke er inklusjonskriterier og derfor heller ikke er søkt etter friske individer. Formålet med kosttilskudd er som tidligere definert å supplere et vanlig kosthold og ikke behandle sykdom. Dette kunne vært viktige perspektiver for å vurdere CBDs fysiologiske effekt på friske individer. Det ble ekskludert tre artikler i fulltekst utvelgelse som tok for seg CBD på friske individer. Jadoon og medarbeidere som gav ni friske menn 600 mg CBD for å vurdere en mulig blodtrykksreducerende effekt (129). Høyt blodtrykk kan komme av en inflammatorisk sykdom, men ingen av deltakerne hadde forhøyet blodtrykk i utgangspunktet. Artikkelen måtte derfor ekskluderes. Linares og medarbeidere tok for seg CBDs beroligerende effekt i en «public speaking test» hos 57 friske menn med doser på 150, 300 og 600 mg CBD eller placebo, hvor dosen på 300 mg viste effekt. (23). Som tidligere

presentert er «public speaking» test brukt i flere av de andre inkluderte studier på personer med ulike angst lidelser deriblant sosial angst. Studien ble ekskludert på bakgrunn av at deltakerne var friske. Den ville vært et godt supplement å vise at CBD også har effekt på «public speaking» test hos friske, men også for å vise at den spesifikke dosen på 300 mg hadde effekt. Arnt og de Wit tar for seg 38 friske menn og kvinner i et crossover design hvor 300 mg, 600 mg og 900 mg CBD samt placebo testes mot negativ emosjonell stimuli (130). Studien konkluderer med at CBD har minimal effekt på atferd hos friske individer.

Ettersom at CBD ikke er godkjent som kosttilskudd av EFSA eller FDA finnes det ikke datagrunnlag på bruksgrunner for CBD som kosttilskudd. Det kan derfor ses på som en styrke å basere seg på generelle bruksgrunner. Man får da spesifikt undersøkt om grunnene det faktisk brukes for er kunnskaps eller erfaringsbaserte.

Begrensning på 0,2% THC

Grensen om 0,2 % THC var som nevnt basert på forslag fra det norske Legemiddelverket til Helse- og omsorgsdepartementet og sikter seg mot et eventuelt norsk marked. Denne er igjen basert på EU sin grense for industriell hamp. Derfor kan det tenkes at denne grensen også kan være relevant for hele det europeiske markedet. Denne grensen på 0,2% førte til eksklusjon av en rekke studier med høy THC, men også minst en artikkel som baserte seg på den amerikanske grensen for hamp på 0,3% THC. Elms og medarbeidere som tok for seg CBD som behandling for PTSD med et preparat med 0,3 % THC (131). Hadde grensen for THC vært etter amerikansk standard hadde artikkelen blitt inkludert. Det kan stilles spørsmål ved om det er en reel forskjell på 0,2 og 0,3 % THC. Det er likevel valgt å følge legemiddelverkets anbefaling for THC grense da det er trolig det mest relevante forslaget for det norske markedet.

Litteratursøk og innhenting av data

En styrke var det systematiske litteratursøket som tok for seg en rekke relevante databaser med emne og tekstord. Søket var som beskrevet gjennomført av medisinsk bibliotekar som også kom med anbefalinger for databaser. Det kan derfor med stor sikkerhet sies at relevante studier ble identifisert. Søket er også godt dokumentert for å sikre mulighet for reproduserbarhet i Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk. Det er også en styrke at to uavhengige lesere gjorde utvelgelsen av studier både på tittel og sammendrag og i fulltekst. Årsakene til eksklusjon av studier i fulltekst er også dokumentert i Vedlegg 2: Tabell med eksklusjonsgrunn fra fulltekst screening.

Ut over publisert forskningslitteratur finnes det en rekke andre informasjonskilder som grå litteratur, grådata og gråinformasjon (132). Grålitteratur er studier eller publikasjoner som ikke er utgitt via forlag eller tidsskrifter, dette kan være info hentet fra interne rapporter, arbeidsdokumenter eller nyhetsbrev. Grådata er data er bruker generert eller web basert informasjon, gjerne gjennom twitter, blogger eller statusoppdateringer. Gråinformasjon er uformelt publisert eller ikke publisert i det hele tatt. Alle formene for grå informasjon kan bidra med informasjon om hvordan, hvorfor og for hvem helseintervensjoner kan være effektive for. Arksey og O'Malley åpner for at grå informasjon kan være en informasjonskilde i scoping reviewer (66). Det er valgt å ikke inkludere gråinformasjon i denne scoping reviewen basert på formålet om å se på cannabidiol i et kosttilskuddsperspektiv. For å kunne ta beslutninger som omhandler CBD som kosttilskudd er man avhengig av forskningsbasert kunnskap. Det er dette beslutningsgrunnlaget det er ønsket å kartlegge.

Som beskrevet tidligere finnes det en rekke pasienthistorier på internett med erfaringer og bruksgrunner for CBD som kan klassifiseres som gråinformasjon. Oppsummeringer som inkluderer grå informasjon om CBD vil derfor være interessante og kan blant annet bidra til å kartlegge bruksgrunner. Det må også understrekes at temaene cannabis, CBD og kosttilskudd har mange økonomiske interesser. Det må derfor sikres at grå informasjonen er korrekt, ikke er påvirket av økonomiske interesser eller andre interessekonflikter.

Mulige implikasjoner for praksis

Da ny mat søknadene i EU ikke er vurdert, FDA ikke har godkjent OTC CBD preparater og det heller ikke er godkjente CBD kosttilskudd i Norge, har ikke denne studien direkte implikasjoner på dagens praksis da det ikke er en eksisterende praksis for CBD kosttilskudd. Denne studiens formål har som kjent vært å kartlegge den tilgjengelige litteraturen med adresserte helseutfall, studerte doser og helseeffekter knyttet til dosene. Kunnskapshull er identifisert, blant annet knyttet til doser og helseutfall. Dette ikke er en systematisk oversikt og kan derfor ikke si noe om styrken på evidensen knyttet til dose og effekt eller manglende effekt av CBD. Denne studien er verken ment til eller bør brukes for å vurdere om CBD bør godkjennes som ny mat i EU. For å vurdere dette må man ha evidens på høyeste mulige nivå om faktorer som ikke er undersøkt i denne studien som mulige bivirkninger og toksisitet (51). Dette innebærer blant annet humane studier på gullstandard nivå. Disse må videre oppsummeres i systematiske

oversikter og meta-analyser (79). Det er også tydelig at kunnskapsgrunnlaget som finnes i dag ikke er nok for å sette helsepåstander til eventuelle CBD kosttilskudd.

Funnene i denne scoping reviewen bør likevel ligge til grunn for praksis i videre forskning. Et viktig moment for å kunne utføre god praksis er at det ligger gode studier til grunn. Den forskningsbaserte kunnskapen i studiene bør klart ikke stå alene, men ses opp mot de andre punktene i kunnskapsbasert praksis (56). Erfaringsbasert kunnskap og brukerkunnskap kan bidra med viktige perspektiver om CBD. Dette være seg administrasjonsform, dose og effekt, bivirkninger og andre erfaringer som kan være vanskelig å identifisere med kvantitativ forskning. På den måten kan funnene om uegnet metode og få deltakere i de inkluderte studiene påvirke videre praksis for forskning. At videre forskning utføres på bakgrunn av kunnskapsbasert praksis og med god metode er også viktig for at pasientene skal få riktig og god informasjon om CBD. Dette gjelder både om CBD skulle bli tillatt i Norge, men også i USA hvor CBD markedet som presentert er stort.

Etikk

Som nevnt må jeg reflektere rundt mitt eget etiske ståsted under skriving av masteroppgaven. Ingen pasienter var inkludert i masteroppgaven, det er derfor ikke tatt noen etiske hensyn som omhandler dette. Data fra de inkluderte studiene var utelukkende publisert forskning. Det tas derfor høyde for at pasientene er ivaretatt i de respektive studier. Studienes økonomiske- og interessekonflikter er tidligere diskutert.

Det erklæres ingen interessekonflikter knyttet til denne studien. Studien har ikke mottatt noen form for økonomiske eller andre midler. Masteroppgaven er skrevet som en del av masterstudiet interdisiplinær helseforskning ved Universitetet i Oslo. Universitetet har ikke påvirket tema eller forskningsspørsmål ut over refleksjonsdiskusjoner med forelesere. Ingen av dem som har bidratt til studien være seg jeg, veiledere, bibliotekar eller medstudent jobber eller har tilknytning til produsenter eller interesseorganisasjoner for cannabis CBD eller kosttilskudd.

Konklusjon

Denne scoping reviewen inkluderer 16 studier hvor CBD var testet for effekt på en rekke forskjellige diagnoser og tilstander. Resultatene viser et forskningsfelt i utvikling, med studier publisert de siste 11 årene. I denne studien ble det ikke identifisert et tydelig dose-effekt mønster, men 300 mg CBD kan se ut til å være en nøkkeldose i forhold til effekt som bør undersøkes videre. Fire av de inkluderte studiene hadde doser relevant til den høyeste dosen søkt som Ny mat på 150 mg. De fire studiene er på inflammatorisk sykdom, insomnia eller annen søvnsykdom, og Parkinsons sykdom. Resultatet for insomnia eller annen søvnsykdom indikerer at CBD kan forbedre søvn, når det gjelder inflammatorisk sykdom og Parkinsons sykdom viste disse studiene ikke effekt. Denne scoping reviewen viser behov for videre forskning på CBD som et kosttilskudd. Dette er nødvendig for å identifisere relevante bruksområder, for å angi helsepåstander, og for å få tilstrekkelig kunnskap om mulige bivirkninger. I mange tilfeller ser det ut til at CBD er brukt for grunner det ikke er forskningsbasert kunnskap om, eller at den eksisterende forskningen er begrenset. Forbrukerne trenger kvalifisert kunnskap.

Kunnskapshull og anbefalinger for videre forskning

I arbeidet med denne scoping reviewen ble flere kunnskapshull identifisert. Det ble ikke funnet studier av en rekke tilstander som ble oppgitt som årsak for bruk av CBD. Ingen av de inkluderte studiene så på CBD i et kosttilskuddsperspektiv. Med bakgrunn i dette bør videre forskning på CBD bør rette seg mer mot kosttilskudd. Forskningen bør rettes mot relevante bruksgrunner for kosttilskudd ved å skille ut tilstander som krever medisinsk behandling. For eksempel er det allerede godkjente medisiner som behandling for epilepsi (31). Dette bør gjøres på bakgrunn av definisjon av kosttilskudds formål næringsmidler med fysiologisk effekt som å supplere et vanlig kosthold (47).

Helseutfallsmålene i denne scoping reviewen hadde også få studier per utfallsmål. Som beskrevet var det i gjennomsnitt 55,5 deltakere i de inkluderte studiene. Median antall deltakere var 28. Få av de inkluderte studiene hadde gjort styrkeberegning på deltakere. Kombinasjonen få studier per fallsmål og få deltakere i studiene gir for lite informasjon til at man kan trekke konklusjoner om doser og effekt. Det bør også på forhånd av studier gjøres styrkeberegning på hvor mange deltakere som bør inkluderes (109). Når studiene skal brukes i beslutningstaking for effekt kreves det ofte et antall deltakere som kan representere populasjonen man forsker på.

Studiene bør også legge opp til studiedesign på gullstandard nivå for den problemstillingen studien skal undersøke. Blant de inkluderte studiene var det studier med formål om å måle effekt som hadde kohort design. Er det snakk om effekt er RCT studier gullstandard, men om man ser på effekt over tid bør studien også være longitudinelle for å se om effekten opprettholdes over tid (79).

Det er per desember 2020 ingen godkjente helsepåstander knyttet til CBD (133). Godkjente helsepåstander er viktig for at forbrukeren skal kunne ta informerte beslutninger. Den videre forskningen bør også egne seg til søknader om helsepåstander. For å registeret en helsepåstand krever EFSA humane studier med høyest mulig vitenskapelig evidens.

Det bør lages systematiske oversikter med metaanalyser for hvert utfallsmål for å vurdere effekt på det enkelte utfallsmål. Disse systematiske oversiktene bør også inneholde kvalitetsvurderinger av de inkluderte studiene slik at videre forskning kan forbedres om nødvendig. Det bør så lages en systematisk oversikt med metaanalyse av alle de gjennomførte systematiske oversiktene for å kunne se etter trender på tvers av utfallsmål. Dette vil være spesielt egnet til å vurdere hvilke doser som gir effekt. Som beskrevet ser det ut til at CBD kan ha en omvendt u-formet dose respons kurve. Doser på 300 mg ser ut til å være en nøkkeldose som kan gi god effekt på tvers av utfallsmål, men det er behov for flere studier før denne påstanden kan bekreftes eller avkreftes. Forskningsbasert kunnskap om doser er svært viktig for at forbrukerne får riktig informasjon.

Referanseliste

1. Curry CL. Journal/Author Name Estimator (JANE). *J Med Libr Assoc.* 2019;107(1):122-124.
2. Nutrients. About Nutrients [Internett]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: Nutrients; [Hentet: 30. juni 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.mdpi.com/journal/nutrients/about>
3. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *Pharm Ther.* mars 2017;42(3):180–8.
4. Bramness JG, Dietrichs ES. Cannabis [Internett]. Internett: Store medisinske leksikon; 14.02.2009 [Oppdatert; 25.11.2019; Hentet: 2. september 2019]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/cannabis>
5. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *JACS.* 1964:86(8)1646-1647
6. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, et al. Cannabidiol: State of the Art and New Challenges for Therapeutic Applications. *Pharmacol Ther.* Juli 2017;175:133-150.
7. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish—I: The structure of Cannabidiol. *Tetrahedron.* 1. januar 1963;19(12):2073–8.
8. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* september 2006;58(3):389–462.
9. Statens legemiddelverk. Prosedyre for behandling med medisinsk cannabis innenfor dagens regelverk [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 25.11.2016. [Hentet: 5. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-helsepersonell/behandling-med-medisinsk-cannabis-innenfor-dagens-regelverk>
10. Farag S, Kayser O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. I: Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment. 1.utg. Storbritania: Academic Press; 2017.
11. Los Angeles times. A simple guide to pot, THC and how much is too much [Internett]. Los Angeles: La times; 20.april 2018 [Hentet: 29. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.latimes.com/projects/la-me-weed-101-thc-calculator/>
12. Cherney J, Small E. Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. *Agronomy.* 12. november 2016;6:58.
13. EFSA. Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety of hemp (Cannabis genus) for use as animal feed. *EFSA Journal* 2011;9(3):2011.
14. U.S Food and drug administration. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). Washington DC: FDA; 15 feb 2020 [Hentet: 20 mars 2020]. Tilgjengelig på: <http://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
15. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med.* 2018;49:12–9.
16. Perez-Reyes M. Marijuana Smoking: Factors That Influence the Bioavailability of Tetrahydrocannabinol. *NIDA res Monogr.* 1990;99:42-62.
17. Statens legemiddelverk. Informasjon om cannabidiol (CBD) for virksomheter [Internett]. Oslo:

- Statens legemiddelverk; 12.06.2018. [Hentet: 2. september 2019]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klassifisering/informasjon-om-cannabidiol-cbd-for-virksomheter>
18. Sunding, P. Hamp [Internett]. Internett: Store norske leksikon; 22.03.2017 [Oppdater 25.02.2019; Hentet: 3. mars 2020]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/hamp>
 19. Tonstad S. Endocannabinoider [Internett]. Internett: Store medisinske leksikon; 6.12.2018 [Hentet: 21. mars 2020]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/endocannabinoider>
 20. Aronsen L. Det endocannabinoid system og fedmebehandling. Tidsskr Den Nor Legeforening. Februar 2008;128:570-1
 21. Zakrzaska A, Grędziński T, Kisiel W, Chabielska E. Cannabinoids and haemostasis. Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online. 7. juli 2016;70(0):760–74.
 22. Øye I. Dose-respons-sammenheng [Internett]. Internett: Store medisinske leksikon; 20.07.2018 [Hentet: 2. september 2019]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/dose-respons-sammenheng>
 23. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, mfl. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999. februar 2019;41(1):9–14.
 24. Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn’s Disease, a Randomized Controlled Trial. Dig Dis Sci. juni 2017;62(6):1615-1620.
 25. Spillum BJ. Forgiftning [Internett]. Internett: Store medisinske leksikon. 08.05.2019 [Hentet: 12. juni 2020]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/forgiftning>
 26. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Zuardi AW, Crippa JAS. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. Curr Drug Saf. 1. september 2011;6(4):237–49. 20.01.2021 10:55:00
 27. Pripp AH. Antalls- og styrkeberegninger i medisinske studier. Tidsskr Den Nor Legeforening. 18. september 2017:17;
 28. Parasuraman S. Toxicological screening. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(2):74–9.
 29. Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, mfl. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. J Psychopharmacol Oxf Engl. september 2006;20(5):683–6.
 30. Corroon J and Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. Cannabis Cannabinoid Res. 2018 Jul;3(1):152-161.
 31. Lattanzi S, Brigo F, Trinko E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, mfl. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. november 2018;78(17):1791–804.
 32. Iffland K, Grotenhermen F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. Cannabis Cannabinoid Res. 1. juni 2017;2(1):139–54.
 33. Greenwich bioscience. EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution. [Internet] California: Epidiolex; apr 2020, [Hentet: 26 apr 2020]. Tilgjengelig på: [https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDIOLEX_\(cannabidiol\)_USPI.pdf](https://www.epidiolex.com/sites/default/files/pdfs/1120/EPX-03645-1120_EPIDIOLEX_(cannabidiol)_USPI.pdf)
 34. Felleskatalogen. Legemidler på godkjenningsfritak. [Internett]. Felleskatalogen: Oslo; [Hentet: 30. april 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/godkjenningsfritak/preparatliste?freeTextSearch=true>

35. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, et al.. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. februar 2012;219(3):859–73.
36. Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol Critical review report. Geneva: WHO; 4-7 juni 2018.
37. Lov av 11 juni 1998 om vanedannende stoffer og om endring av visse andre handlinger. Tjekkia. [Hentet: 3. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1998-167>
38. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA statement on products containing Cannabidiol (CBD) [Internett]. London: Gov.uk; 13 oktober 2016. [Oppdatert 30 desember 2016; Hentet: 3. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.gov.uk/government/news/mhra-statement-on-products-containing-cannabidiol-cbd>
39. National Conference Of State Legislatures. Marijuana Overview [Internett]. Washington: NCSL; 17 oktober 2019. [Hentet: 30. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.ncsl.org/research/civil-and-criminal-justice/marijuana-overview.aspx>
40. U.S food and drug administration. What does FDA regulate? [Internett]. Washington DC: FDA: 16. oktober 2019 [Hentet: 20. mars 2020]; Tilgjengelig på: <http://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-regulate>
41. The Brightfield Team. Hemp-Derived CBD Market to Reach \$22 Billion By 2022 [Internet]. Brightfieldgourp.com; Brightfield Group. Sept 2018[Hentet: 5 mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://blog.brightfieldgroup.com/hemp-cbd-market-to-reach-22-billion-by-2022>
42. Forskrift om narkotika (narkotikaforskriften). Oslo: Helse og omsorgsdepartementet; 2013.
43. Statens legemiddelverk. Godkjenningfritak for legemidler til mennesker [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; *ikke oppgitt*. [Hentet: 19. april 2020]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/godkjenningfritak/godkjenningfritak-for-legemidler-til-mennesker>
44. Granås AG. Resept [Internett]. Internett: Store medisinske leksikon. 05.11.2018 [Hentet: 22. september 2020]. Tilgjengelig på: <http://sml.snl.no/resept>
45. Eur Food Saf Auth. Novel food [Internet]. Pharma, Italia: Food Saf - Eur Comm. Okt 2016 [Hentet: 4 mar 2020]. Tilgjengelig på: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food_en
46. Eur Food Saf Auth. Summary of the applications submitted within the meaning of Article 10(1) of Regulation (EU) 2015/2283. Feb 2018 [Hentet: 6 des 2019]. Tilgjengelig på: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/authorisations/summary-applications-and-notifications_en
47. Mattilsynet. Kosttilskudd [Internett]. Brumunddal: Mattilsynet; 2 desember 2019 [Hentet: 2. september 2019]. Tilgjengelig på: https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/spesialmat_og_kosttilskudd/kosttilskudd/
48. Forskrift om kosttilskudd. Oslo: Helse og omsorgsdepartementet; 2004.
49. Mattilsynet. Tilsetning av visse «andre stoffer» til kosttilskudd [Internett]. Brumunddal: Mattilsynet; 8 januar 2020 [Hentet: 4. mars 2020]. Tilgjengelig på: https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/spesialmat_og_kosttilskudd/kosttilskudd/tilsetning_av_vi_sse_andre_stoffer_til_kosttilskudd.37235
50. Mattilsynet. Veiledning om bruk av ernæringspåstander og helsepåstander [Internett]. Mattilsynet: Brumunddal; Mai 2018 [Oppdatert juni 2020; Hentet: juli 2020]

51. European Commission. Roadmap to review the Nutrition and Health Claims legislation [Internett]. European Commission: Brussel; 8 Oktober 2015. [Hentet: 22. november 2020]. Tilgjengelig på: https://ec.europa.eu/smart-regulation/roadmaps/docs/2015_sante_595_evaluation_health_claims_en.pdf
52. Statens legemiddelverk. Forslag om grense for tillatt THC-innhold i cannabisprodukter - Legemiddelverket [Internett]. Oslo; Statens legemiddelverk; 28.06.2019; [Hentet: 03.09.2019]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/nyheter/forslag-om-grense-for-tillatt-thc-innhold-i-cannabisprodukter>
53. Nasjonalt forskningsenter innen komplementær og alternativ medisin. Tallene fra NAFKAM-undersøkelsen 2018: Nordmenn bruker fortsatt mye alternativ behandling [Internett]. Tromsø: NAFKAM; 27 juni 2019. [Hentet: 11. april 2020]. Tilgjengelig på: <https://nafkam.no/tallene-fra-nafkam-undersokelsen-2018-nordmenn-bruker-fortsatt-mye-alternativ-behandling>
54. Hagen EB. Realisme [Internett]. Internett: Store norske leksikon; 21 mars 2019. [Hentet 10 januar 2020]. Tilgjengelig på: https://snl.no/realisme_-_litteratur
55. Grønmo S. Kvantitativ metode [Internett]. Internett: Store norske leksikon; 4 juni 2020. [Hentet 10 januar 2020]. Tilgjengelig på: https://snl.no/kvantitativ_metode
56. Kunnskapsbasertpraksis.no. Forskningsmetode [Internett]. Helsebiblioteket.no: Kunnskapsbasert praksis; 3 mars 2016. [Hentet: 10 januar 2020]. Tilgjengelig på: [helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode](https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode)
57. Kunnskapsbasertpraksis.no. Kildevalg [Internett]. Helsebiblioteket.no: Kunnskapsbasert praksis; 7 juni 2016. . [Hentet: 10 jan 2020] Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/litteratursok/kildevalg>
58. Jesson JK, Matheson L, Lacey FM. Doing your literature review: traditional and systematic techniques. 1.utg. London: Sage; 2011.
59. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. Health Info Linr J. juni 2009;26(2):91-108.
60. Pocuca N, Walter JT, Minassian A, Young JW, Geyer MA, Perry W. The Effects of Cannabis Use on Cognitive Function in Healthy Aging: A Systematic Scoping Review. Arch Clin Neuropsychol. 7 november 2020; 105
61. Haleem R, Wright R. A Scoping Review on Clinical Trials of Pain Reduction With Cannabis Administration in Adults. J Clin Med Res. Juni 2020;12(6):344-351.
62. Larsen C, Shahinas J. Dosage, Efficacy and Safety of Cannabidiol Administration in Adults: A Systematic Review of Human Trials. J Clin Med Res. mars 2020;12(3):129-41.
63. Stoltenberg C. Deskriptiv [Internett]. Internett: Store norske leksikon; 18 oktober 2018. [Hentet: 9 november 2019]. Tilgjengelig på: <https://snl.no/deskriptiv>
64. Pham MT, Rajić A, Greig JD, Sargeant JM, Papadopoulos A, McEwena SA. A scoping review of scoping reviews: advancing the approach and enhancing the consistency. Res Synth Methods. Desember 2014;5(4):371-385.
65. Kunnskapsbasert praksis. Systematisk oversikt [Internett]. Helsebiblioteket: Kunnskapsbasert praksis; 3 juni 2016. [Hentet: 28. september 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/systematisk-oversikt>
66. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol. 1. februar 2005;8(1):19-32.

67. Kunnskapsbasert praksis. Metaanalyse [Internett]. Helsebiblioteket: Kunnskapsbasert praksis; 7 juni 2016. [Hentet: 28. september 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/metaanalyse>
68. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* september 2015;13(3):141–6.
69. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. Tilgjengelig på <https://synthesismanual.jbi.global>.
70. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci IS.* 20. september 2010;5:69.
71. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O'Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018,169(7):467-473.
72. Nutrients. Instruction for Authors. [Internett]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute: Nutrients; [Hentet: 30. juni 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.mdpi.com/journal/nutrients/instructions>
73. Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*, JBI, 2020. Tilgjengelig på <https://synthesismanual.jbi.global>.
74. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. [Internett]. Adelaide: Joanna Briggs Institute; [Hentet: 15. oktober 2019]. Tilgjengelig på: <https://joannabriggs.org/critical appraisal tools>
75. International prospective register of systematic reviews (PROSPERO). About PROSPERO [Internett]. University of York; National Institute for Health Research; [Hentet: 20. januar 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#aboutpage>
76. The Open Science Framework. Products [Internett]. Charlottesville: The Open Science Framework; [Hentet: 7. april 2020]. Tilgjengelig på: <https://cos.io/our-products/osf/>
77. **████████████████████ Cannabidiol as a supplement: a scoping review. 13. mars 2020 [Hentet: 1. januar 2021]; Tilgjengelig på: <https://osf.io/nuc3g>**
78. Kunnskapsbasert praksis. PICO [Internett]. Helsebiblioteket: Kunnskapsbasert praksis; 3 juni 2016 [Hentet: 19. januar 2018]. Tilgjengelig på: <http://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>
79. Kunnskapsbasert praksis. Forskningsmetode [Internett]. Helsebiblioteket: Kunnskapsbasert praksis; 3 juni 2016. [Hentet: 26. oktober 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode>
80. Carter RE, J Lubinsky. *Rehabilitation research: Principles and applications*. 5. utg. St. Louis: Elsevier; 2015.
81. Massano J, Bhatia KP. *Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management*. Cold Spring Harb Perspect Med. juni 2012 ;2(6):a008870
82. Pubmed. MeSH database - Rheumatic Diseases [Internett]. National Center for Biotechnology Information: Pubmed; 1990 [Hentet: 30. juni 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012216>
83. Pahwa R, Goyal A, Bansal P, Jialal I. *Chronic Inflammation*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020

84. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc JMLA*. juli 2016;104(3):240–3.
85. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
86. Felleskatalogen. Sativex «GW Pharma.» [Internett]. Felleskatalogen: Oslo;19 april 2016 [Hentet: 2. mars 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/sativex-gw-pharma-578991>
87. Fryar CD, Kruszon-Moran D, Gu Q, Ogden CL. Mean body weight, height, waist circumference, and body mass index among adults: United States, 1999–2000 through 2015–2016. *National Health Statistics Reports*; no 122. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2018.
88. JBI Manual for Evidence Synthesis. 11.3.7.4 Analysis and Presentation of results [Internett]. Joanna Briggs: Adelaide; 2020[Hentet: 2. oktober 2020]. Tilgjengelig på: <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/11.3.7.4+Analysis+and+Presentation+of+results>
89. Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Mal for informasjon og samtykke [Internett]. Rekportalen: Regionale komiteer for medisk og helsefaglig forskningsetikk; [Hentet: 5. mars 2019]. Tilgjengelig på: <https://rekportalen.no/#hjem/informasjonskriv>
90. Norsk Senter for Forskningsdata. Fylle ut meldeskjema for personopplysninger [Internett]. Norsk senter for forskningsdata: Bergen; . [Hentet: 4. januar 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.nsd.no/personverntjenester/fylle-ut-meldeskjema-for-personopplysninger>
91. Tjenester for Sensitive Data. Klassifisering av data og informasjon [Internett]. Universitetet i Oslo: Tjenester for Sensitive Data; 20 juni 2018 [Oppdater: 7 februar 2020; Hentet: 15. oktober 2019]. Tilgjengelig på: <https://www.uio.no/tjenester/it/sikkerhet/isis/tillegg/lagring/infoklasser.html>
92. Vergnes J-N, Marchal-Sixou C, Nabet C, Maret D, Hamel O. Ethics in systematic reviews. *J Med Ethics*. desember 2010;36(12):771–4.
93. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, mfl. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. mai 2011;36(6):1219–26.
94. Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. januar 2011;25(1):121–30.
95. Hundal H, Lister R, Evans N, Antley A, Englund A, Murray RM, mfl. The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2018;32(3):276–82.
96. Masataka N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 8 Nov 2019;10:2466
97. Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2019;95:10–7.
98. Martin RC, Gaston TE, Thompson M, Ampah SB, Cutter G, Bebin EM, mfl. Cognitive functioning following long-term cannabidiol use in adults with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2019;97:105–10.
99. Messenheimer J.A, O'Brien T, Berkovic S, French J, Bonn-Miller M, Gutterman D. Transdermal

- cannabidiol (CBD) gel for the treatment of focal epilepsy in adults. Annual meeting of the american academy of neurology (P4.468) April 2018. e2188.
100. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, mfl. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther.* oktober 2014;39(5):564–6.
 101. Hunter D, Oldfield G, Tich N, Messenheimer J, Sebree T, Synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 1 apr 2018;26(1):26
 102. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, mfl. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* november 2014;28(11):1088–98.
 103. de Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, Castro PC, Ponti MA, Hallak JE, mfl. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2020;34(2):189–96.
 104. Leehey M, Liu Y, Epstein C, Hart F, Bainbridge J, Cook M et al. Open label study of cannabidiol in Parkinson's disease. *Cochrane Library.* 2017;32,913-
 105. Zuardi AW, Crippa J a. S, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, mfl. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* november 2009;23(8):979–83.
 106. Cuñetti L, Manzo L, Peyraube R, Arnaiz J, Curi L, Orihuela S. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplant Proc.* mars 2018;50(2):461–4.
 107. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J.* 2019 Jan;23;18-041.
 108. In J. Introduction of a pilot study. *Korean J Anesthesiol.* desember 2017;70(6):601–5.
 109. Martínez-Mesa J, González-Chica DA, Bastos JL, Bonamigo RR, Duquia RP. Sample size: how many participants do I need in my research? *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):609–15.
 110. Romain PL. Conflicts of interest in research: looking out for number one means keeping the primary interest front and center. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 8. april 2015;8(2):122–7.
 111. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 22. januar 2003;289(4):454–65.
 112. Wheeler M, Merten JW, Gordon BT, Hamadi H. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young Adults. *Subst Use Misuse.* 2020;55(7):1138–45.
 113. Helseundersøkelsen i Trøndelag. HUNT Databank [Internett]. NTNU: HUNT; [Hentet: 24. august 2020]. Tilgjengelig på: <https://hunt-db.medisin.ntnu.no/hunt-db/#/variable/768>
 114. EFSA Scientific Committee. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J.* 2012;10(3):2579.
 115. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, mfl. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol.* 2017;8:259.
 116. Guimarães FS, Chiaretti TM, Graeff FG, Zuardi AW. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;100(4):558–9.

117. Gallily R, Yekhtin Z, Hanus L. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol Pharm.* 1. januar 2015;06:75–85.
118. Jamontt JM, Molleman A, Pertwee RG, Parsons ME. The effects of Delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis. *Br J Pharmacol.* juni 2010;160(3):712–23.
119. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, mfl. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15. august 2000;97(17):9561–6.
120. Nazario LR, Antonioli R, Capiotti KM, Hallak JEC, Zuardi AW, Crippa JAS, mfl. Caffeine protects against memory loss induced by high and non-anxiolytic dose of cannabidiol in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Pharmacol Biochem Behav.* august 2015;135:210–6.
121. Braut GS. Type II-feil [Internett]. Internett: Store norske leksikon; 04.09.2015 [Hentet: 19. oktober 2020]. Tilgjengelig på: <http://snl.no/type-II-feil>
122. Statens legemiddelverk. Klassifisering av melatonin [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 17.11.2019. [Hentet: 5. januar 2021]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klassifisering/aktuelle-saker-om-klassifisering/klassifisering-av-melatonin>
123. Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, mfl. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 19 2018;24(4):714–24.
124. Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci.* november 1986;30(4):277–82.
125. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(5):390–402.
126. Mygland Å. Kronisk polynevropati – utredning og diagnostikk. *Tidsskr Den Nor Legeforening.* 1 februar 2007; 127: 291-5
127. Porath AJ, Konefal S, Kent P. Clearing the Smoke on Cannabis: Maternal Cannabis Use during Pregnancy – An Update | [Internett]. Canadian Centre on Substance Use and Addiction: Ottawa; 2018 [Hentet: 28. oktober 2020]. Tilgjengelig på: <https://www.ccsa.ca/clearing-smoke-cannabis-maternal-cannabis-use-during-pregnancy-update>
128. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol.* april 1990;12(2):161–8.
129. Jadoon KA, Tan GD, O’Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight.* 15 juni 2017;2(12)e93760
130. Arndt DL, de Wit H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1. juni 2017;2(1):105–13.
131. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med N Y N.* april 2019;25(4):392–7.
132. Adams J, Hillier-Brown FC, Moore HJ, Lake AA, Araujo-Soares V, White M, mfl. Searching and synthesising ‘grey literature’ and ‘grey information’ in public health: critical reflections on three case studies. *Syst Rev.* 29. september 2016;5(1):164.

133. DG Health and Food Safety. Evaluation of the Regulation on nutrition and health claims [Internet]. Pharma, Italia: Food Saf - Eur Comm. Okt 2016 [Hentet: 9 des 2020]. Tilgjengelig på: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en

Vedlegg 1: Dokumentasjon av litteratursøk

Documentation on the literature search for: Effect of cannabidiol supplement.

The following databases were searched:

Database	Number of retrieved references
MEDLINE (Ovid):	2384
Embase (Ovid):	725
PsycINFO (Ovid):	463
Cochrane Library:	460
Scopus	2724
Number of references before deduplication:	6756
Number of references after deduplication:	4120

All searches were done 6 February 2020 by Hilde Strømme, Adviser at the Medical library, University of Oslo.

Number of hours spent: 14

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 05, 2020>

Date searched: 6 February 2020

Number of hits: 2384

1	Cannabidiol/ or (cannabidiol or cbd).tw,kf.	7870
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw,kf.	65853
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw,kf.	310241
4	Arthralgia/ or (arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw,kf.	21746
5	exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw,kf.	211709
6	Depression/ or exp Depressive Disorder/ or depress*.tw,kf.	490762
7	exp Dyssomnias/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw,kf.	94830
8	exp Migraine Disorders/ or migraine*.tw,kf.	38649
9	Stress Disorders, Post-Traumatic/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw,kf.	43284
10	exp Nausea/ or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw,kf.	100430
11	exp Neoplasms/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw,kf.	4104355
12	exp Hypersensitivity/ or exp Asthma/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw,kf.	469900
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw,kf.	210357
14	exp Inflammatory Bowel Diseases/ or exp Renal Insufficiency, Chronic/ or exp Diabetes Mellitus/ or Alzheimer Disease/ or exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Multiple Sclerosis/ or exp Cardiovascular Diseases/ or Parkinson Disease/ or exp Arthritis, Rheumatoid/ or ((Inflammat* adj3	3823056

	disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw,kf.	
15	or/2-14	8912470
16	1 and 15	2745
17	16 not (exp "Animals"/ not (exp "Animals"/ and "Humans"/))	2384

Embase Classic+Embase <1947 to 2020 February 05> (Ovid)

Date searched: 6 February 2020

Number of hits: 725

1	Cannabidiol/ or (cannabidiol or cbd).tw,kw.	14139
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw,kw.	110178
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw,kw.	539679
4	Arthralgia/ or (arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw,kw.	69518
5	exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw,kw.	334941
6	exp Depression/ or depress*.tw,kw.	801285
7	exp sleep disorder/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw,kw.	252182
8	exp Migraine/ or migraine*.tw,kw.	72341
9	posttraumatic stress disorder/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw,kw.	63709
10	(exp nausea/ and vomiting/) or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw,kw.	242113
11	exp malignant neoplasm/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw,kw.	5177259
12	exp Hypersensitivity/ or exp Asthma/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw,kw.	784548
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw,kw.	353531
14	Inflammatory disease/ or exp inflammatory bowel disease/ or exp chronic kidney failure/ or exp diabetes mellitus/ or Alzheimer disease/ or chronic obstructive lung disease/ or multiple sclerosis/ or exp cardiovascular disease/ or exp Parkinson disease/ or ((Inflammat* adj3 disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or	6319250

	vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw,kw.	
15	or/2-14	12878314
16	1 and 15	6331
17	16 not ("animal"/ not "human"/)	6305
18	limit 17 to exclude medline journals	725

PsycINFO <1806 to January Week 4 2020> (Ovid)

Date searched: 6 February 2020

Number of hits: 463

1	(cannabidiol or cbd).tw.	1075
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw.	21420
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw.	6576
4	(arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw.	683
5	exp Anxiety Disorders/ or exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw.	224294
6	"depression (emotion)"/ or exp Major Depression/ or depress*.tw.	304797
7	exp Sleep Wake Disorders/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw.	30549
8	Migraine Headache/ or migraine*.tw.	12358
9	exp Posttraumatic Stress Disorder/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw.	43868
10	Nausea/ or Vomiting/ or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw.	8469
11	exp Neoplasms/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw.	78289
12	Asthma/ or exp Allergic Disorders/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw.	13883
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw.	52956
14	Ulcerative Colitis/ or Kidney Diseases/ or exp Diabetes Mellitus/ or Alzheimer's Disease/ or exp Chronic obstructive Pulmonary Disease/ or Multiple Sclerosis/ or exp Cardiovascular Disorders/ or exp Parkinson's Disease/ or ((Inflammat* adj3 disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw.	208365
15	or/2-14	800533

16	1 and 15	590
17	16 not exp animals/	463

The Cochrane Library (Wiley)

Date searched: 6 February 2020

Number of hits: 460 (5 Cochrane Reviews, 455 Trials)

#1	[mh ^Cannabidiol] OR (cannabidiol OR cbd):ti,ab,kw	977
#2	[mh ^"Chronic Pain"] OR (chronic NEAR/3 pain*):ti,ab,kw	15449
#3	[mh Arthritis] OR arthrit*:ti,ab,kw	29441
#4	[mh ^Arthralgia] OR (arthralgia* OR "joint pain*" OR polyarthralgia*):ti,ab,kw	6307
#5	[mh Anxiety] OR (Hypervigilan* OR Anxiet* OR Nervousness):ti,ab,kw	48488
#6	[mh ^Depression] OR [mh "Depressive Disorder"] OR depress*:ti,ab,kw	82437
#7	[mh Dyssomnias] OR (Sleepless* OR Insomnia* OR Dyssomnia* OR (Sleep NEAR/3 (disorder* OR dysfunction* OR problem*))) :ti,ab,kw	22100
#8	[mh "Migraine Disorders"] OR migraine*:ti,ab,kw	6993
#9	[mh ^"Stress Disorders, Post-Traumatic"]	2482
#10	((PTSD OR (posttraumatic OR "post traumatic"))) NEAR/3 (stress OR neuros*):ti,ab,kw	5282
#11	[mh Nausea] OR (nausea* OR emesis OR emeses OR vomit*):ti,ab,kw	54008
#12	[mh Neoplasms] OR (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR cancer*):ti,ab,kw	211553
#13	[mh Hypersensitivity] OR [mh Asthma] OR (hypersensitivit* OR allerg* OR asthma*):ti,ab,kw	61961
#14	[mh Epilepsy] OR (epilep* OR seizure*):ti,ab,kw	12358
#15	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"] OR [mh "Renal Insufficiency, Chronic"] OR [mh "Diabetes Mellitus"] OR [mh ^"Alzheimer Disease"] OR [mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Cardiovascular Diseases"] OR [mh ^"Parkinson Disease"] OR [mh "Arthritis, Rheumatoid"] OR ((Inflammat* NEAR/3 disease*) OR ((ulcerative OR gravis) NEAR/1 colitis) OR ((renal OR kidney) NEAR/3 chronic) OR Crohn* OR diabet* OR Alzheimer* OR COPD OR COAD OR emphysem* OR (chronic NEAR/3 (lung* OR pulm* OR airway* OR bronchit*)) OR ((Multiple OR Disseminated) NEXT scleros*) OR ((cardi* OR myocard* OR heart OR vasc*) NEAR/3 (disease* OR disorder* OR inflam* OR insuffien*)) OR Parkinson* OR rheuma* OR ((caplan* OR felty* OR sjogren* OR sicca) NEAR/2 syndrome*) OR ((still OR stills) NEXT disease)):ti,ab,kw	308890
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	706719
#17	#1 AND #16	460
#18	#17 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	5
#19	#17 in Trials	455

Scopus (Elsevier)

Date searched: 6 February 2020

Number of hits: 2724

((TITLE-ABS-KEY ((cannabidiol OR cbd))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((chronic W/2 pain*) OR arthrit* OR (arthralgia* OR joint AND pain* OR polyarthralgia* OR hypervigilan* OR anxiet* OR nervousness OR depress*))) OR (TITLE-ABS-KEY (sleepless* OR insomnia* OR dyssomnia* OR (sleep W/2 (disorder* OR dysfunction* OR problem*)))) OR (TITLE-ABS-KEY (ptsd OR (posttraumatic OR post AND traumatic) W/2 (stress OR neuros*))) OR (TITLE-ABS-KEY (migraine* OR nausea* OR emesis OR emeses OR vomit*)) OR (TITLE-ABS-KEY (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR cancer*)) OR (TITLE-ABS-KEY (hypersensitivit* OR allerg* OR asthma*)) OR (TITLE-ABS-KEY (epilep* OR seizure*)) OR (TITLE-ABS-KEY ((inflammat* W/2 disease*) OR ((ulcerative OR gravis) W/0 colitis) OR ((renal OR kidney) W/2 chronic) OR crohn* OR diabet* OR alzheimer* OR copd OR coad OR emphysem* OR (chronic W/2 (lung* OR pulm* OR airway* OR bronchit*)) OR ((multiple OR disseminated) W/0 scleros*) OR ((cardi* OR myocard* OR heart OR vasc*) W/2 (disease* OR disorder* OR inflam* OR insuffien*)) OR parkinson* OR rheuma* OR ((caplan* OR felty* OR sjogren* OR sicca) W/1 syndrome*) OR ((still OR stills) W/0 disease))))) AND NOT (TITLE-ABS-KEY (veterinar* OR animal OR animals OR rabbit OR rabbits OR rodent OR rodents OR rat OR rats OR mouse OR mice OR hamster OR hamsters OR pig OR pigs OR piglet OR piglets OR porcine OR pigeon* OR horse* OR equine OR cow OR cows OR bovine OR goat OR goats OR sheep OR lamb OR lambs OR monkey OR monkeys OR murine OR ovine OR dog OR dogs OR canine OR cat OR cats OR feline OR dolphin*)))

Vedlegg 2: Tabell med eksklusjonsgrunn fra fulltekst screening

Studie	Eksklusjonsgrunn
<i>Ingen forfattere funnet.</i> Cannabinoids not very effective for chronic non-cancer pain. Drug and Therapeutics Bulletin. 2019;57(11):165.	Artikkelen er en systematisk oversikt
<i>Anonymous.</i> Cannabis-derived treatment shows efficacy in rare form of epilepsy. Clinical Pharmacist. 2018;10(4).	Kommentar til en studie med gjennomsnittsalder på 15,5 år.
<i>Anonymous.</i> Cannabis as option in epilepsy: Oral cannabidiol reduces frequency of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. Deutsche Apotheker Zeitung. 2018;158(8).	Artikkelen er på tysk.
Bergamaschi MM, Chagas MHN, Chaves DI, Martinis BS, Grando MD, Freitas MC. Anxiolytic effect of cannabidiol in subjects with social anxiety disorder. European neuropsychopharmacology. 23rd European college of neuropsychopharmacology (ECNP) congress, Amsterdam: ENCP; 2010. s. 542.	Dette er et sammendrag, artikkel fra samme studie allerede er inkludert i fulltekst. Artikkelen som er inkludert er: Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. Neuropsychopharmacology. 2011;36(6):1219-26.
Bhattacharyya S, Appiah-Kusi E, Wilson R, Hird A, Bossong M, Valmaggia L, et al. Effect of cannabidiol on paranoid ideation in a virtual reality environment in individuals at ultra high risk of psychosis. Early intervention in psychiatry. 2016;10:74-.	Pasienter med ultra høy risiko for psykose ikke er ikke et inklusjonskriterium for
<i>Ingen forfattere funnet.</i> Cannabidiol in Bipolar Depression – An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Cannabidiol as Add-on Therapy in Bipolar Depression. CENTRAL. 2017;3.	Protokoll
Linares I, AW, Pereira LCG, Queiroz RHC, Mechoulam R, Guimaraes FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in the simulated public speaking test. European neuropsychopharmacology Conference: 29th	Dette er et sammendrag, artikkel fra samme studie allerede er inkludert i fulltekst. Den inkluderte artikkelen: Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimaraes FS, et al. Cannabidiol

European college of neuropsychopharmacology congress, ECNP 2016. Austria: ECNP; 2016;26:S617.	presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2019;41(1):9-14.
Naftali T, Mechoulam R, Gabay G, Stein A, Bronshtein M, Mari A, et al. Cannabidiol treatment does not effect active crohn's disease. Gastroenterology. 2013;144(5 SUPPL. 1):S180.	Sammendrag hvor fulltekst artikkel fra samme studie er inkludert: Den aktuelle artikkelen: Naftali T, Mechulam R, Marii A, Gabay G, Stein A, Bronshtain M, et al. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's Disease, a Randomized Controlled Trial. Digestive Diseases & Sciences. 2017;62(6):1615-20.
<i>Forfattere ikke oppgitt.</i> Cannabidiol and Emotional Stimuli. Clinicaltrials.gov. 2016	Protokoll til en artikkel som allerede er ekskludert fordi den er på friske personer. Den aktuelle artikkelen: Arndt DL, de Wit H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. Cannabis and Cannabinoid Research. 2017;2(1):105-13.
Palmieri B, Laurino C, Vadala M. A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars. Clinica Terapeutica. 2019;170(2):e93-e9.	Oppgir ikke CBD dose
Štrukelj B. Potential effects of cannabinoids. Farmaceutski Vestnik. 2016;67(2-3):69-73.	Artikkelen er på slovensk
Venderová K, Růžička E, Višňovský P. Effect of cannabis on Parkinson's disease symptoms: Questionnaire-based study. Homeostasis in Health and Disease. 2001;41(3-4):140-2.	Cannabis røykes, har derfor over 0,2% THC
Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2019;01:01.	Peripheral Neuropathy er ikke et utfallsmål hos pasienter
Gallily R, Yekhtin Z, Hanus LO. The Anti-Inflammatory Properties of Terpenoids from Cannabis. Cannabis and Cannabinoid Research. 2018;3(1):282-90.	Brukes oljer fra cannabisplanten, som vil si THC <0,2 %
Slomski A. Fewer Seizures With Cannabidiol in Catastrophic Epilepsy. Jama. 2017;318(4):323.	Studie på barn og unge voksne

Koubeissi M. Anticonvulsant effects of cannabidiol in dravet syndrome. <i>Epilepsy Currents</i> . 2017;17(5):281-2.	Kommentar til studie med gjennomsnittsalder på 9,8 år.
Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. <i>Jci Insight</i> . 2017;2(12):15.	Tester friske personer
Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. <i>Epilepsia</i> . 2016;57(10):1617-24.	Gjennomsnittsalder er 14 år
Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2018;391(10125):1085-96.	Gjennomsnittsalder er 15,5 år
Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. <i>Journal of Psychopharmacology</i> . 1993;7(1 Suppl):82-8.	Tester friske personer
Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. <i>American Journal of Psychiatry</i> . 2019;176(11):911-22.	Deltakerne er heroinavhengige
Lazaridis D, Eraikhuemen N, Williams K, Lovince J. Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut and Dravet Syndromes: A Focus on Cannabidiol Oral Solution. <i>P & T</i> . 2019;44(5):255-66.	Artikkelen tar for seg barn fra 2 år og oppover
Alper BS, Manheimer EW, Ehrlich A. Point-of-care application: 'Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome'. <i>European Journal of Integrative Medicine</i> . 2017;14:20-1.	Gjennomsnittsalder er 10 år

Nickels K. Cannabidiol in patients with intractable epilepsy due to TSC: A possible medication but not a miracle. <i>Epilepsy Currents</i> . 2017;17(2):91-2.	Kommentar til studie som er ekskludert fordi gjennomsnittsalder er 14 år Den aktuelle artikkelen: Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. <i>Epilepsia</i> . 2016;57(10):1617-24.
Rudroff T, Sosnoff J. Cannabidiol to Improve Mobility in People with Multiple Sclerosis. <i>Frontiers in neurology</i> . 2018;9:183.	Ikke mulig å hente ut data
Arndt DL, de Wit H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. <i>Cannabis and Cannabinoid Research</i> . 2017;2(1):105-13.	Tester friske personer
Linares I, Zuardi AW, Pereira LCG, Queiroz RHC, Mechoulam R, Guimaraes FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in the simulated public speaking test. <i>European neuropsychopharmacology Conference: 29th european college of neuropsychopharmacology congress. Austria: ECNP; 2016;26:S617</i> .	Sammendrag til en studies om allerede er inkludert i fulltekst. Den aktuelle artikkelen: Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimaraes FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. <i>Revista Brasileira de Psiquiatria</i> . 2019;41(1):9-14.
Capano A, Weaver R, Burkman E. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. <i>Postgraduate Medicine</i> . 2020;132(1):56-61.	Har mer enn 0,2 % THC
Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. <i>Journal of Psychopharmacology</i> . 2006;20(5):683-6.	Deltakerne har schizofreni
Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimaraes FS, et al. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2017;8:259.	Tester friske personer
Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet	Gjennomsnittsalder er 9,8 år

syndrome: An open-label extension trial. <i>Epilepsia</i> . 2019;60(2):294-302.	
Linares I, Guimaraes FS, Eckeli A, Zuardi AW, Souza JDS, Hallak JEC, et al. Lack of cannabidiol effects on sleep-wake cycle in healthy patients. <i>European neuropsychopharmacology. Conference: 29th european college of neuropsychopharmacology congress, ECNP Austria: ECNP;</i> . 2016;26:S369.	Tester friske personer
Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. <i>Psychopharmacology</i> . 2020;08:08.	Tester personer med klinisk høy risiko for å utvikle psykose
Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJ, et al. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2015;25(3):325-34.	Deltakerne er cannabisbrukere fra tidligere
Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. <i>Journal of Alternative & Complementary Medicine</i> . 2019;25(4):392-7.	Har <0,2 % THC
Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. <i>International Journal of Neuroscience</i> . 1986;30(4):277-82.	Feil populasjon
Good P, Haywood A, Gogna G, Martin J, Yates P, Greer R, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). <i>BMC Palliative Care</i> . 2019;18(1):110.	Protokoll
Yamamori Y, Hindocha C, Yim J, Jones A, Walker H, Lewis G, et al. P.3.03 The acute effects of	Friske pasienter

cannabidiol on emotional processing and anxiety: a neurocognitive imaging study. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2019;29:S680-.	
Chagas MHN, Tumas V, Penna-Pereira M, Sobreira- Neto M, Sobreira ET, Eckeli AL, et al. Cannabidiol add-on usual treatment improves the outcome of patients with Parkinson's disease. <i>European neuropsychopharmacology</i> . 2013;23:S546-S7.	Allerede inkludert i fulltekst
Irving PM, Iqbal T, Nwokolo C, Subramanian S, Bloom S, Prasad N, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Pilot Study of Cannabidiol-rich Botanical Extract in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis. <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 2018;24(4):714-24.	Har <0,2 % THC
Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. <i>Pharmacology</i> . 1980;21(3):175-85.	Populasjonen er friske eller barn med epilepsi

Vedlegg 3: Forskningsprotokoll

Scoping review protocol

Title: Cannabidiol as a supplement: a scoping review

Authors: [REDACTED]

Contact person: [REDACTED]

Email: [REDACTED]

Pursued study complete: December 2020

Abbreviation	Full word	Further explanation
CBD	Cannabidiol	Active substance in the <i>cannabis sativa</i> plant that does not give euphoria effect.
THC	Tetrahydrocannabinol/ Δ9-tetrahydrocannabinol	The active substance in the <i>cannabis sativa</i> plant that gives euphoria effect.
EFSA	The European Food Safety Authority	
EU	The European Union	

Introduction

Cannabidiol (CBD) is an active substance from the cannabis sativa plant, which is associated with a variety of health effects (1). With the exception of a few drugs that require a medical prescription, cannabidiol cannot legally be sold in most European countries, including Norway. It may contain a small amount of Tetrahydrocannabinol/ Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC). THC is the psychoactive substance in cannabis and considered an illegal drug independent of dosage in most European countries, including Norway.

In a report to the Norwegian Ministry of Health and Care Services, the Norwegian Medicines Agency recommended that legislation is clarified concerning whether or not products containing > 0.2% THC should be classified as narcotics (4). If the Ministry decides that products with less than 0.2% THC should not be considered as narcotics, cannabidiol supplements will be considered in the Norwegian market. The Norwegian Ministry of Health and Care Services is awaiting the results from novel food applications and a statement from The European Food Safety Authority (EFSA). If EFSA approves the novel food applications, there is reason to believe that cannabidiol supplements will be considered legal in the EU countries. As of February 2020 two novel food applications have been submitted to EFSA where the CBD dosage is set to 130 mg and 150 mg (2). The U.S Food and Drug Administration (FDA) have no dosage recommendation for cannabidiol as a supplement (3).

Supplements are usually sold in specialty shops, online, and food- and drugstores. There is no need for a medical prescription from a doctor. There is normally established an upper daily intake and a recommended dosage. In European countries, supplements are regulated with approved health claims. Cannabidiol is an active substance in a few drugs that require a medical prescription. Normally composition of substance and dosages are different in prescription drugs and supplements. Because it is not established which dosage of cannabidiol that will be legal as a supplement in Norway or in the EU, there is no cutoff on CBD dosage in this scoping review. The upper daily intake for supplements will probably be lower than CBD prescribed.

In this review, we will identify and present current literature on the effects of CBD in dosages relevant for CBD supplements. THC dosage cutoff is set to 0.2% THC based on a suggestion from The Norwegian Medicines Agency on THC dosage in CBD products for the Norwegian market (4). The registered prescription drugs contains a higher dosage of THC than 0.2%.

The research field for cannabidiol as a supplement is new. We systematically searched for reviews about cannabidiol as a supplement, but found none. As this is an emerging field with importance to both patients and legislators, a scoping review is in order.

Aim and research question

The aim of this scoping review is to map the available literature to provide an overview of research on health effects related to different doses of cannabidiol, and to identify knowledge gaps.

Research questions:

1. What are the health outcomes addressed?
2. Which doses of CBD have been studied?

- For which CBD doses are health effects reported, and are these doses relevant for supplements?

Method

This scoping review will follow the original six step framework for scoping review from Arksey and O'Malley's, and the extensions from Levac et al., Peters et al. and the PRISMA criteria for scoping review (5–8).

A scoping review was chosen because the literature on CBD is an expanding field and probably complex and heterogeneous. There is a desire to put the findings in a larger context by presenting the main findings and provide recommendations for further research. The value of this review will be discussed especially considering the legalization of CBD supplements in Norway and other European countries.

Inclusion and exclusion criteria

The outcome measures, which are listed in table 1 under inclusion criteria, are based on a study from Carroon and Philips from 2018, where 2409 persons were asked why they use cannabidiol (9). The majority of the participants (91%) were American and the questions were answered by yes/no or multiple choice. One of the key domains were reasons for use. The outcome measures in this review will be based on that. Carroon and Philips did not consider dosage if the CBD preparation is a prescribed drug or a supplement, or the level of THC. Chronic pain is the most frequent reason for use and the other is listed in descending order. Multiple sclerosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)/other lung condition, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease was merged to the outcome measure inflammatory disease due to low frequency of use. There were also more than 360 participants that did not report reasons for use. By merging to inflammatory disease, some of these unknown reasons for use may be included. CBD is also known to affect receptors that are associated with the regulation of inflammatory processes (1).

Table 1: Inclusion and exclusion criteria

	Patients	Intervention	Comparison	Outcome	Study design
Inclusion	Adults over 18 years with Chronic pain Arthritis/Joint pain Anxiety Depression Insomnia or other sleep disorder Migraine, cluster, tension headache PTSD Nausea Cancer Allergies or asthma Epilepsy or other seizure disorder Inflammatory disease	CBD in any form and dosage THC >0,2 %	None	Effect on outcome measures	Trials Cohort studies Case-control studies Other study design that measure effect

Exclusion	in vitro Pregnant or lactating				Single subject case Review
------------------	-----------------------------------	--	--	--	-------------------------------

There is no cutoff on dosage for CBD, which will make it possible to see which dosage is needed to get an effect. A cutoff based on novel food applications was considered but rejected based on that new novel food applications could appear during the work on this scoping review. Additionally, if there later on is set a higher dosage the relevance of this review would decrease. Current Novel food applications to EFSA will be used in the discussion as guidance for what appears to be the relevant supplement dosage.

Relevant study designs would be any designs that measure effect, e.g. different forms of trials and cohort studies. Single-subject and case reports are excluded as they are unsuitable for measuring effectiveness in a population. Reviews will also be excluded. A comprehensive literature search will be performed in several databases, and our aim is to find all relevant primary studies.

Literature search

The literature search will be conducted by a research librarian. The search will include subject terms and text words. Cannabidiol will be matched with the outcome measures. See appendix 1 for search terms. The search will be performed in the following databases: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Scopus. The search will be sensitive due to methodology, but also because the field is new.

Selection process

Two researchers will independently (blinded) screen the titles and abstracts of the search results against the inclusion and exclusion criteria using Rayyan (10). The studies included based on title and abstract will then be screened independently in full text. Any discrepancies in the inclusion decisions will be discussed to reach mutual agreement. If mutual agreement is not possible a third person will be involved to make the final decision.

Methodical quality assessment

The quality assessment can contribute to the mapping of the literature to assess whether the existing literature in the field is of high methodical quality or not.

The Joanna Briggs appraisal tools may be used to assess the degree of trustworthiness, relevance and results of the studies (11). Whether this will be performed or not depends on the number of included studies. The tools are considered to be used to make an overall quality assessment that if used will be presented and used to rate and emphasize the studies. There are different tool for different study designs, therefore the tool and the study design will be matched. In this review, the most relevant study design to measure effectiveness is probably randomized controlled trials (RCT). In the appraisal tool for RCT focuses on randomization, the difference between the study groups, blinding, appropriate statistical analysis, questions about potential dropout and the description of this in the study. Based on these questions there will be performed a comprehensive quality assessment where the criteria for randomization and allocation will be especially emphasized. Due to the possibility of different study

designs, the result of this methodological quality assessment will not be compared but the result will be presented.

Due to the possible conflict of interest in the cannabis and pharmaceutical industry, we will map whether the authors declare any conflict of interest or other economic interests.

Data collection

We will be perform a descriptive analysis of the included studies, including study characteristics and results. Study characteristics such as aim of the study, study design, number of participants (if trial description of and any difference between the intervention and control group), description of the intervention or placebo (dosage and form), the studies outcome measures will be collected. Effect sizes from the included studies will be reported as they are in the presented in the respective studies.

Declaration

This scoping review will be written as a master thesis at the University of Oslo. The authors declare no conflict of interest and there is no funding for this study.

References

1. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133–150.
2. European Food Safety Authority. Summary of applications and notifications [Internet]. Food Safety - European Commission. [Read 15. February 2020]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/authorisations/summary-applications-and-notifications_en
3. U.S. Food and drug administration. Commissioner O of the. What You Need to Know (And What We’re Working to Find Out) About Products Containing Cannabis or Cannabis- derived Compounds, Including CBD. FDA [Internet]. Washington DC: FDA; July 17. 2019 [February 20. 2020]; Available from: <http://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-need-know-and-what-were-working-find-out-about-products-containing-cannabis-or-cannabis>
4. Statens legemiddelverk. Forslag om grense for tillatt THC-innhold i cannabisprodukter - Legemiddelverket [Internett]. Oslo; Statens legemiddelverk; 28.06.2019; [hentet 03.09.2019]. Tilgjengelig på: <https://legemiddelverket.no/nyheter/forslag-om-grense-for-tillatt-thc-innhold-i-cannabisprodukter>
5. Arksey H, O’Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 1.02.2005;8(1):19–32.
6. Levac D, Colquhoun H, O’Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci IS.* 20.09.2010;5:69.
7. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 09.2015;13(3):141–6.
8. Tricco, AC, Lillie, E, Zarin, W, O’Brien, KK, Colquhoun, H, Levac, D, Moher, D, Peters, MD, Horsley, T, Weeks, L, Hempel, S et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018,169(7):467-473.
9. Corroon J, Phillips JA. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* Jul 1 2018;3(1):152–161.
10. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210
11. Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools [Internett]. [cited 20. January 2020]. available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools

Appendix 1: Search terms

MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scopus

	Cannabidiol	Chronic pain	Arthritis	Joint pain	Anxiety	Depression
MeSH (MEDLINE and parts of Cochrane)	Cannabidiol	Chronic Pain	Exp Arthritis	Arthralgia	Exp Anxiety	Depression Exp Depressive Disorder
Embase	Cannabidiol	Chronic Pain	Exp Arthritis /	Arthralgia/	Exp Anxiety/	Exp Depression/
PsycINFO	<i>No subject heading for cannabidiol</i>	Chronic Pain	Exp Arthritis /	<i>No subject heading for joint pain</i>	Exp Anxiety/ Exp Anxiety Disorders/	"depression (emotion)" / Exp Major Depression/
Text words	cannabidiol cbd	chronic ADJ3 pain*	Arthrit*	Arthralgia* Joint Pain* Polyarthralgia*	Hypervigilant* Anxiet* Nervousness	Depress*

	Insomnia or sleep disorders	Migraine	PTSD	Nausea	Cancer
MeSH (MEDLINE and parts of Cochrane)	Exp Dyssomnias/	Exp Migraine Disorders	Stress Disorders, Post-Traumatic	Exp Nausea	Exp Neoplasms
Embase	Exp sleep disorder/	Migraine/	posttraumatic stress disorder	Exp "nausea and vomiting"/	Exp malignant neoplasm/
PsycINFO	Exp Sleep Wake Disorders/	Migraine Headache/	Exp Posttraumatic Stress Disorder/	Nausea/ Vomiting/	Exp Neoplasms/
Text words	Sleepless* Insomnia* Dyssomnia* Sleep ADJ3 (disorder* OR dysfunction* OR problem*)	Migraine*	PTSD (Posttraumatic OR post traumatic) ADJ3 (stress OR neuros*)	Nausea* Emesis Emeses Vomit*	Neoplas* Tumor* Tumour* Cancer*

	Allergy or asthma	Epilepsy or other seizure disorder	Inflammatory disease
MeSH (MEDLINE and parts of Cochrane)	Exp Hypersensitivity Exp Asthma	Exp Epilepsy	Exp Inflammatory Bowel Diseases Exp Renal Insufficiency, Chronic Exp Diabetes Mellitus Alzheimer Disease Exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive Exp Multiple Sclerosis Exp Cardiovascular Diseases Parkinson Disease
Embase	Exp hypersensitivity/ Exp Asthma/	Epilepsy	Inflammatory disease/ Exp inflammatory bowel disease/ Exp chronic kidney failure/ Exp diabetes mellitus/ Alzheimer disease/ chronic obstructive lung disease/ multiple sclerosis/ Exp cardiovascular disease/ Exp Parkinson disease/
PsycINFO	Asthma/ Exp Allergic Disorders/	Exp Epilepsy/	Ulcerative Colitis/ Kidney Diseases/ Exp Diabetes Mellitus/ Alzheimer's Disease/ Exp Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ Multiple Sclerosis/ Exp Cardiovascular Disorders/ Exp Parkinson's Disease/
Text words	Hypersensitivit* Allerg* Asthma*	Epilep* Seizure*	Inflammat* ADJ3 disease* (ulcerative OR gravis) ADJ1 Colitis ((renal OR kidney) ADJ3 chronic) Crohn* diabet*

			<p>Alzheimer*</p> <p>COPD</p> <p>COAD</p> <p>(chronic ADJ3 (lung* OR pulm* OR airway* OR bronchit*))</p> <p>emphysem*</p> <p>((Multiple OR Disseminated) ADJ scleros*)</p> <p>((cardi* OR myocard* OR heart OR vasc*) ADJ3 (disease* OR disorder* OR inflam* OR insuffien*))</p> <p>Parkinson*</p> <p>rheuma*</p> <p>((caplan* OR felty* OR sjogren* OR sicca) ADJ2 syndrome*)</p> <p>((still OR stills) ADJ disease)</p>
--	--	--	---

Artikkel: Cannabidiol as a food supplement: A scoping review

Følger på neste side

1 Review

2 Cannabidiol as a food supplement: A scoping review

3 AA ¹, BB ², CC³, DD⁴ and EE ⁵.

4 ¹ Master's student

5 ² Co-supervisor

6 ³ Medical librarian

7 ⁴ Fellow student

8 ⁵ Supervisor

9

10 Received: date; Accepted: date; Published: date

11 **Abstract:** Background: Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive cannabis component that is used
12 to treat diseases and conditions like epilepsy, Multiple sclerosis and pain. The European Food Safety
13 Authority (EFSA) is currently processing several novel food applications for CBD. The aim of this
14 scoping review is to map the available literature to provide an overview of research on health effects
15 related to different doses of CBD and to identify knowledge gaps. Methods: A systematic literature
16 search was conducted in the following databases: MEDLINE, Embase, PsycInfo, Cochrane Database
17 of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Scopus. The search
18 combined CBD with 14 different outcome measures based on reasons for CBD use. The selection
19 process was conducted by two independent reviewers and results are presented as a descriptive
20 analysis. Results: The literature search resulted in 4,117 hits. Sixteen studies were found relating to
21 six different outcome measures: chronic pain, anxiety, insomnia or other sleep disorder, epilepsy or
22 other seizure disorder, Parkinson's disease, and inflammatory disease. The dose range varied across
23 the studies from 20 mg/day to <2,000 mg/day. Four studies had relevant doses according to the novel
24 food applications on ≥ 150 mg CBD. Conclusions: No clear pattern in dose and effect was identified,
25 but 300 mg CBD appears to be a key dose. More studies on relevant doses of CBD with an angle
26 towards dietary supplementation, are needed.

27 **Keywords:** cannabidiol; scoping review; novel food; dietary supplements

28

29 1. Introduction

30 Cannabis plants contain a number of cannabinoids [1]. The two major cannabinoids are delta-9-
31 tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), however, more than 100 additional
32 cannabinoids have also been identified [2]. Whereas THC is the psychoactive component that gives
33 a euphoric effect, CBD is a non-psychoactive substance. Different subtypes of the cannabis plants
34 contain different levels of THC and CBD, and hemp is a subtype of cannabis that is known for having
35 a low level of THC and high level of CBD [2]. Potential health benefits related to THC and CBD have
36 resulted in a significant interest in the development of therapies and other consumer products
37 derived from cannabis plants. The American market for CBD dietary supplements, as well as other
38 products like skincare and products for animals, is estimated to sell for over 24.4 billion dollars by
39 2025 [3].

40 In recent years, there has been a growing interest in research on THC and CBD for a broad range
41 of medical purposes [4]. Especially their effects on neurodegenerative disorders and epilepsy have
42 been investigated using whole-plant extracts, single components extracted from the plants, or a
43 combination of components. Two receptors that both CBD and THC bind to in the endocannabinoid
44 system (ECS) have been identified: CB1 and CB2 [1]. The ECS is an important neuromodulator system
45 in all vertebrates, including humans, and the CB1 and CB2 receptors are found in the brain,
46 particularly in the central nervous system, immune system, liver and pancreas [1,5–7]. In some

47 studies, THC has been demonstrated to significantly reduce pain in various conditions, such as
48 chronic pain and nerve pain [8]. There are numerous approved drugs containing varying doses of
49 CBD and THC, but the only CBD drug with no THC that has been approved as a treatment for
50 epilepsy in the EU and USA is Epidiolex/Epidyolex [9]. In Norway, the Norwegian Medicines Agency
51 requested the Ministry of Health and Care Services in June 2019 to clarify the legislation on low THC
52 and CBD products [10]. A maximum amount of 0.2% of THC in CBD products was suggested in this
53 request, which is the same as for the production of industrial hemp in the EU [11].

54 CBD is considered to be a novel food in the EU, as a history of consumption has not been
55 demonstrated [12]. For placement on the market in the EU as a food or food ingredient, a safety
56 assessment under the novel food regulation is required. The European Food Safety Authority (EFSA)
57 is currently processing novel food applications for CBD [13].

58 The aim of this scoping review is to map the available literature on health effects related to CBD
59 to provide an overview of the addressed health outcomes and the CBD doses used in the studies, as
60 well as to identify for which CBD doses health effects are reported and whether these doses are
61 relevant for food supplements.

62 It addresses the following research questions:

- 63 1. What are the health outcomes addressed?
- 64 2. Which doses of CBD have been studied?
- 65 3. For which CBD doses have health effects been reported, and are these doses relevant for
66 supplements?

67 In addition, knowledge gaps are identified. This review of the CBD literature is timely based on
68 the expanding research field and EFSA processing of the novel food applications. A scoping review
69 is suitable for this field due to the heterogenous literature and the variety of uses for CBD. The method
70 may also contribute to the knowledge base in the field.

71 2. Materials and Methods

72 2.1 Study design

73 This scoping review follows a six-step framework for a scoping review [14]. The key phases of
74 the six steps include identifying the research question, identifying relevant studies, selection of the
75 study, charting the data and collating, summarizing and reporting the results. In addition to the six-
76 step framework, several extensions have been added to construct a more rigid and systematic method
77 [15,16].

78 According to the PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR), a study protocol was
79 prepared [16–18].

80 2.2 Selection criteria

81 The selection criteria are listed as population, intervention, comparison, outcome and study
82 design (PICOS). The population included adults over 18 years old with the listed diagnosis or
83 condition, including categorical names on diseases or conditions such as different kinds of
84 inflammatory diseases, anxiety disorders and sleep disorders, as listed in Table 1. Human *in vitro*
85 studies were excluded. The intervention was CBD given in any administration form. There was no
86 cutoff on dosage for CBD, but the upper dose of THC was limited to less than 0.2%, as listed in Table
87 1. No comparison was required, but studies comparing different CBD doses or comparisons of CBD
88 treatment with the current gold-standard treatment for the disease or disorder were included.
89 Included study designs were any that measured an effect. Excluded studies were single-subject case
90 studies and reviews, as presented in Table 1.

91 Table 1: PICO: Patient/problem, intervention, comparison, outcome and study design.

	P	I	C	O	S
Inclusion	Adults over 18 years with chronic pain, arthritis/joint pain, anxiety, depression, insomnia or other sleep disorder, migraine, cluster, tension headache, PTSD, nausea, cancer, allergies or asthma, epilepsy or other seizure disorder, or inflammatory disease	CBD in any form and dosage with THC less than 0.2%	None	Effect on outcome measures	Trials, cohort studies, case-control studies or other study designs that measure effect
Exclusion	<i>In vitro</i>				Single-subject case, review

92 Language: Norwegian, Swedish, Danish or English

93 2.3 Search

94 A systematic literature search was performed by review author CC, who is an experienced
 95 medical librarian, on February 6th, 2020. This author designed a search strategy with subject headings
 96 (where applicable) and text words including synonyms and abbreviations for cannabidiol and the
 97 identified outcome measures. The search was performed in the following databases: MEDLINE
 98 (Ovid), Embase (Ovid), PsycInfo (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane
 99 Central Register of Controlled Trials, and Scopus. Filters to exclude animal studies were used in
 100 MEDLINE, Embase, and PsycInfo. Records from MEDLINE journals were excluded from the Embase
 101 search. No other limitations were applied. See Appendix A for full search strategies. Search results
 102 were exported to EndNote, and duplicates were removed using a seven-step method [19].

103 2.4 Study selection

104 Two review authors, AA and DD, independently screened titles and abstracts against the
 105 selection criteria. Conflicts were solved through discussion. Then, AA and EE independently
 106 assessed full text articles. In cases of conflict or uncertainty about relevance, a third review author,
 107 BB, was consulted. Rayyan QCRI was used in both screening rounds to ensure blinding in handling
 108 studies [20].

109 2.5 Data collection and summarizing the data

110 The study selection from the literature search is presented in a flow chart according to PRISMA
 111 for scoping review with reasons for exclusion of full text studies [16]. Further data summarizing was
 112 done by reviewer AA. The studies' main outcome measures were identified from the studies' aims
 113 or hypotheses. This was used to sort the studies according to their outcome measures. Extracted data
 114 were sorted in Excel, where counts and calculations were also made. Demographic data were
 115 retrieved to address the aim and research questions. Table 2 maps the literature according to year
 116 and place of publication, number of participants, mean age, design, duration and aim. Table 3 is used
 117 to answer the research questions and describes the intervention and/if placebo, outcome measures
 118 and results. In addition, doses studied and outcomes addressed are presented in Figure 2. The
 119 different dosages are discussed according to the novel food applications, which also leads to the
 120 mapping of the knowledge gaps.

121 3. Results

122 3.1 Mapping of the literature

123 The study selection process is illustrated in Figure 1. The literature search resulted in 6,756 hits.
124 After duplicates were removed, 4,117 studies were screened based on title and abstract. This led to
125 the exclusion of 4,060 studies. Fifty-seven studies were considered for a full-text reading. Forty-one
126 of those were ultimately excluded from the full-text reading for the following reasons: age, language,
127 study protocols, healthy individuals or not that the disease or condition is not an outcome measure,
128 THC level too high, the article being a summary where the full-text version is already included or
129 excluded, or method. Ultimately, 16 studies were included [21–36].

130 As shown in Table 1, all the included studies were published in the last 11 years. Six studies
131 were performed in Brazil and five in the USA [21,22,25–27,29,30,33–36]. The remaining five studies
132 were conducted in other countries. Eight of the studies had a randomized controlled trial (RCT) study
133 design, either in the form of a classic design or a crossover where the participants were their own
134 controls [21–24,27,28,32–34]. The other designs were cohort studies and case series. The duration of
135 the studies varied from one session on one day to a year [21–36]. The longest studies were done on
136 the outcome measure epilepsy [25–27]. Capsule was the administration form in eight of the studies
137 [21–23,25,26,30,34,36]. Other forms of administration included oil or gel [24,27,28,32]. Three studies
138 did not describe how CBD was administered [29,31,35]. All studies that gave a placebo describe the
139 placebo preparation to be similar to the CBD intervention preparation in appearance, smell, and taste.

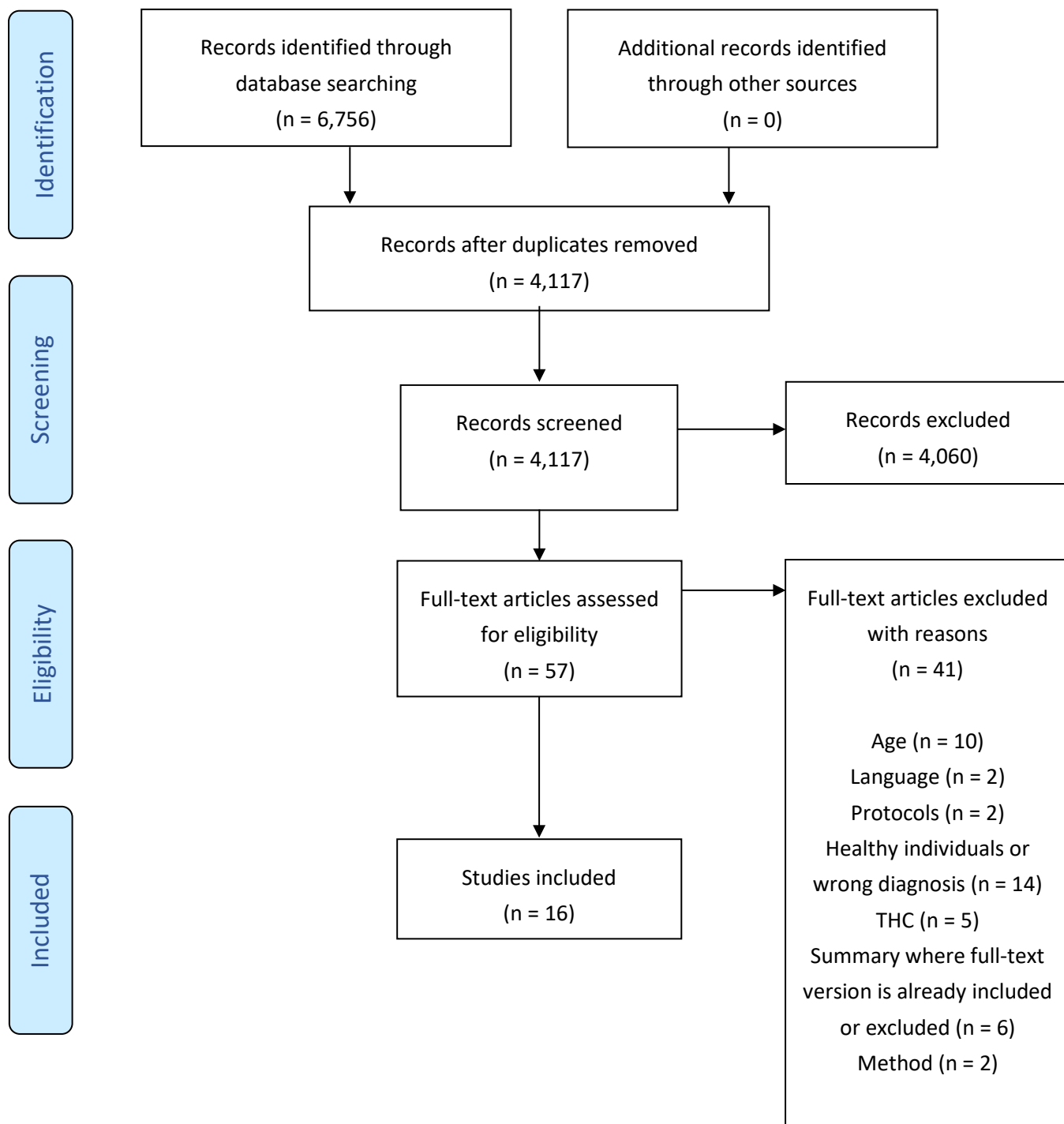
140

PRISMA 2009 Flow Diagram

141

142

143



Inspired from:

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figure 1: PRISMA flow chart of the study selection process

145 3.2 Health outcomes addressed

146 The included studies have been categorized by the following six outcome measures: chronic
 147 pain, anxiety, insomnia or other sleep disorder, epilepsy or other seizure disorder, Parkinson's
 148 disease, or inflammatory disease [21–36]. Table 2 depicts the distribution of the studies to the various
 149 outcome measures. Most of the studies were related to anxiety and Parkinson's disease. No studies
 150 were identified to fit the inclusion for the following outcome measures: arthritis/joint pain,
 151 depression, migraine, cluster/tension headache, PTSD, nausea, cancer, and allergies or asthma.

152 Table 2: Demographic data of the included studies

	Authors (year); country	n.	Mean age (years)	Study design; duration	Aim/purpose of the study
Anxiety	Bergamaschi et al. [21] (2011); Brazil	n. 36	23.6	RCT; One day	Compare the effects of a simulation of public speaking test (SPST) on healthy control (HC) patients and treatment-naïve social anxiety disorder (SAD) patients who received a single dose of CBD or placebo
	Crippa et al. [22] (2011); Brazil	n. 10	24.2	RCT/ Crossover; Two days	Investigate the effects of CBD on human pathological anxiety and its underlying brain mechanisms in patients with generalized social anxiety disorder (SAD) using functional neuroimaging
	Hundal et al. [23] (2018); England	n. 32	25.5	RCT; One day	Assess the effects of single-dose CBD on paranoid thinking and anxiety
	Masataka [24] (2019); Japan	n. 37	28.5	RCT; Four weeks	Assess the efficacy of CBD treatment for Japanese late teenagers with social anxiety disorder
Epilepsy	Gaston et al. [25] (2019); USA	n. 53	< 25: 28 26-35: 13 36-45: 6 > 45: 6	Cohort; One year	Compare quality of life (QOL) at baseline after one year of treatment with CBD
	Martin et al. [26] (2019); USA	n. 90	33	Cohort; 48 weeks	Examine long-term cognitive effects of CBD in adults with treatment- resistant epilepsy (TRE) as a part of an ongoing prospective open-label safety study

Inflammatory disease	Messenheimer et al. [27] (2018); USA	n. 171	39.1	RCT; Six weeks	Evaluate the safety and efficacy of ZYN002 (transdermal cannabidiol [CBD] gel) as adjunctive therapy for the treatment of adult focal seizures
	Naftali et al. [28] (2017); Israel	n. 19	38.6	RCT; Eight weeks	Assess the effects of cannabidiol on Crohn's disease in a randomized placebo-controlled trail
Insomnia or other sleep disorder	Chagas et al. ^S [29] (2014); Brazil	n. 4	62	Case report; Six weeks	Describe the effects of CBD on REMA sleep behavior disorder (RBD) symptoms in patients with Parkinson's disease
	Shannon et al. [30] (2019); USA	n. 72	36.2	Case review; Three months	Determine whether CBD helps improve sleep and/or anxiety in a clinical population
Chronic pain	Cunetti et al. [31] (2017); Hungary	n. 7	64.5	Cohort; Three weeks	Assess the effect, safety and possible drug interactions in kidney transplant patients treated with CBD for chronic pain
	Hunter et al. [32] (2018); Australia	n. 314	62	RCT; 12 weeks	Evaluate safety and efficacy of ZYN002 (transdermal synthetic CBD gel) for the treatment of knee pain due to osteoarthritis in adults
Parkinson's disease	Chagas et al. ^P [33] (2014); Brazil	n. 21	65.5	RCT; Six weeks	Assess the effects of CBD in Parkinson's disease globally, including neurological assessments of motor and functional symptoms, psychiatric assessments and complementary tests
	de Faria et al. [34] (2020); Brazil	n. 24	64.1	RCT/ Crossover; 15 days	Evaluate the impacts of acute CBD administration at a dose of 300 mg on anxiety measures and tremor induced by a simulated public speaking test (SPST) in individuals with Parkinson's disease
	Leehey et al. [35] (2017); USA	n. 3	69.8	Cohort; 27 days	Determine whether CBD is tolerated and effective in Parkinson's disease and the dosage needed for a Phase 2 randomized controlled trial
	Zuradi et al. [36] (2009); Brazil	n. 6	58.8	Cohort; Four weeks	Directly evaluate, for the first time, the efficacy, tolerability and safety of CBD in Parkinson's disease patients with psychotic symptoms

153 ^S and ^P - Two studies have the same first author (Chagas et al.) and were published the same year. To distinguish
 154 the studies from each other, the one that is categorized as insomnia or other sleep disorder is marked with an S
 155 and the one categorized as Parkinson's disease with a P.

156 3.3 Studied CBD doses

157 The studied doses of CBD are presented in Table 3 and Figure 2 [21–36]. Three studies stood out
158 dose-wise with considerably higher doses [25,26,35]. These studies calculated the daily dose of CBD
159 based on the participants' body weight and state doses as mg/kg bw/day. The participants started at
160 a dose of 5 mg/kg bw/day and may have increased to a maximum dose of 25 mg/kg bw/day in Leehey
161 et al. and up to 50 mg/kg bw/day in Gaston et al. and Martin et al. The average dose given in Gaston
162 et al. was 27.8 mg/kg bw/day and, in Martin et al., 36.5 mg/kg bw/day [25,26]. Leehey et al. does not
163 mention an average or median dose [35].

164 The other studies had a set daily dose independent of the participant's body weight and state
165 doses as mg/day. The lowest dose studied was 20 mg CBD [28]. The most frequently studied dose
166 was 300 mg CBD, which appears in five studies [24,29,31,33,34].

167 Five of the studies had several treatment groups that were given varying doses [27,29,30,32,33].

Table 3: Study interventions, outcome measures and results

	Authors	Intervention (I) and/if placebo (P)	Outcome measures	Results
Anxiety	Bergamaschi et al. [21]	I: 600 mg CBD in gelatin capsule P: Equal gelatin capsule	Form: Visual Analogue Mood Scale (VAMS), Negative Self-Statements Scale (SSPS-N) Physiological measures: Blood pressure, heart rate and skin conductance	Pretreatment with CBD significantly reduced anxiety, cognitive impairment and discomfort in their speech performance and significantly decreased alertness in their anticipatory speech. The placebo group presented higher anxiety, cognitive impairment, discomfort, and alert levels when compared with the control group as assessed with the VAMS. The increase in anxiety induced by the SPST on subjects with SAD was reduced with the use of CBD, resulting in a similar response to the HC.
	Crippa et al. [22]	I: 400 mg CBD in gelatin capsule P: Equal gelatin capsule	Form: Visual Analogue Mood Scale (VAMS) Physiological measures: Regional cerebral blood flow (rCBF)	Relative to placebo, CBD was associated with significantly decreased subjective anxiety; reduced ECD uptake in the left parahippocampal gyrus, hippocampus, and inferior temporal gyrus; and increased ECD uptake in the right posterior cingulate gyrus.
	Hundal et al. [23]	I: 600 mg CBD in gelatin capsule P: Equal gelatin capsule	Form: Persecutory Ideation and Psychotic-like Experiences (SSPS), Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), The University of Wales Mood Adjective Checklist (UMACL), Beck Anxiety Inventory (BAI) Physiological measures: Salivary cortisol concentration, heart rate and blood pressure	Immersion in the virtual-reality session elicited anxiety as indexed by BAI, as well as increased cortisol concentration, heart rate, and systolic blood pressure. CBD had no effects on persecutory ideation as assayed by the CAPE.
Epilepsy	Masataka [24]	I: 300 mg CBD in oil P: Olive oil	Form: Fear of Negative Evaluation Scale (FNE) and Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)	CBD significantly decreased anxiety as measured by both scales: FNE and LSAS.
	Gaston et al. [25]	I: 5 – 50 mg/kg bw/day CBD in capsule	Form: Quality of Life in Epilepsy-89 (QOLIE-89), Chalfond Seizure Severity Scale (CSSS), Profile of Mood States (POMS), Adverse Event Profile (AEP)	Mean QOLIE-89 total score improved from enrollment to follow-up. There were also improvements in SF, POMS AEP and CSSS. Improvement in QOL after treatment with CBD

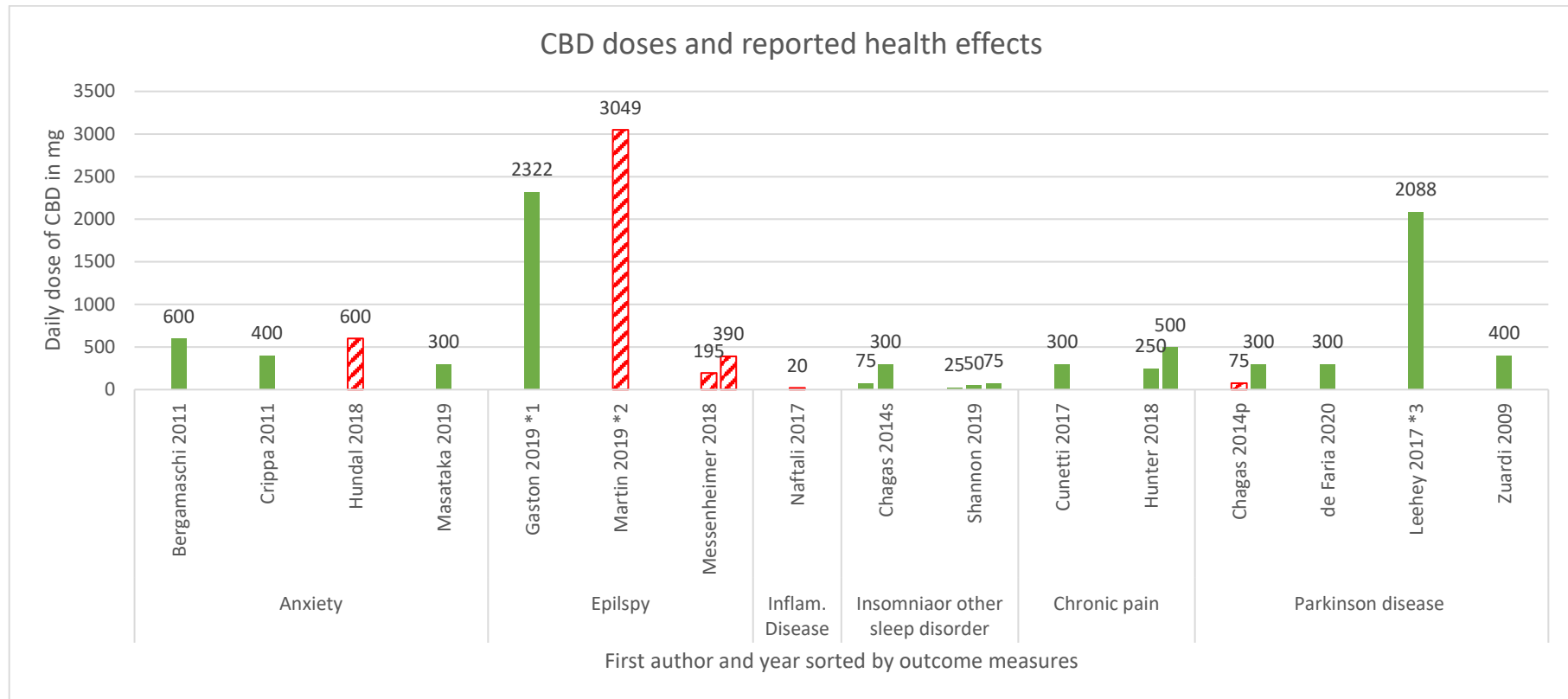
				was associated with better mood but not with change in seizure frequency, seizure severity or AEP.
	Martin et al. [26]	I: 5 – 50 mg/kg bw/day CBD in capsule	Form: Chalfond Seizure Severity Scale (CSSS), NIH Toolbox Cognition Battery (NIHTB-CB), crystalized and fluid: dimensional change card sort (DCCS), Flanker Inhibitory Control and Attention Test, picture sequence memory test, pattern comparison processing speed test, list sorting working memory test, oral reading recognition test, picture vocabulary test	Longitudinal analysis revealed no significant group change across the two global composite scales. No correlation was found between cognitive change score and CBD dose, and change in cognitive test performance was not associated with a change in seizure severity range.
	Messenheimer et al. [27]	I: 195 mg or 390 mg CBD in gel P: Not described	Unknown measurement method for seizure rate	The most common adverse effects were upper respiratory infection (viral and bacterial), headache, fatigue and laceration. Change in seizure frequency did not statistically differ between placebo and both dosages of CBD.
Inflammatory disease	Naftali et al. [28]	I: 20 mg CBD dissolved in olive oil P: Olive oil	Form: Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	CBD was safe but had no beneficial effects; this could be due to a lack of effect of CBD in Crohn's disease but could also be due to the small dose of CBD.
Insomnia or other sleep disorder	Chagas et al. [29]	I: 75 – 300 mg CBD, administration method not described	Not described	Four patients treated with CBD had prompt and substantial reduction in the frequency of RBD-related events without side effects.
	Shannon et al. [30]	I: 25 mg or 50 mg or 75 mg CBD in capsule	Form: Pittsburg Sleep Quality Index, Hamilton Anxiety Rating Scale	Anxiety scores decreased within the first month in 79.2% of the patients and remained decreased during the study duration. Sleep scores improved within the first month in 66.7% of the patients but fluctuated over time. CBD was well tolerated in all but 3 patients.
Chronic pain	Cunetti et al. [31]	I: 300 mg CBD, administration method not described	Form: Pain score index Physiological measures: Keratin, full blood count, le	Two patients had total pain improvement, 4 had a partial response in the first 15 days, and in 11 there was no change. CBD was well-tolerated; the adverse effects included nausea,

Parkinson's disease	Hunter et al. [32]	I: 250 mg or 500 mg CBD in gel P: Not described	WOMAC Physical Function Subscale	dry mouth, dizziness, drowsiness and intermittent episodes of heat. None of them were considered severe. Patients using 250 mg/day significantly outperformed the placebo. Post hoc analysis revealed gender division, where men treated with 250 mg had significantly greater reduction from baseline in average worse knee pain and women did not differ from the placebo in change in average worse knee pain scores or responder analysis.
	Chagas et al. [33]	I: 75 mg or 300 mg CBD in capsule P: Identical capsule	Form: Motor and general symptoms score (UPDRS), well-being and quality of life (PDQ-39) Physiological measures: Plasma BDNF and H1-MRS via proton magnetic resonance	No statistically significant differences in UPDRS score, plasma BDNF levels or H1-MRS measures. However, the groups treated with the placebo and CBD 300 mg/day had a significantly different mean total score in PDQ-39.
	De Faria et al. [34]	I: 300 mg CBD in gelatin capsule P: Equal gelatin capsule	Form: Visual Analog Mood Scale (VAMS), self-statement during public speaking scale. Physiological measures: Heart rate, systemic blood pressure and tremor frequency and amplitude	Acute CBD administration at a dose of 300 mg decreased anxiety in patients with Parkinson's disease, and there was also decreased tremor amplitude in an anxiogenic situation.
	Leehey et al. [35]	I: 25 mg/kg bw/day CBD, administration method not described	Form: MDS Untidied PD Rating Scale (UPDRS), SCOPA-SLEEP	There were no serious adverse events. The three subjects that completed the study had improvement in MDS UPDRS and SCOPA-SLEEP night scores and subjective improvements in tremor, anxiety and pain. There were no significant findings regarding efficacy.
	Zuradi et al. [36]	I: 400 mg CBD in gelatin capsule	Form: Parkinson Psychosis Questionnaire (PPQ), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	The psychotic symptoms evaluated through the BPRS and PPQ showed a significant decrease under CBD treatment. CBD did not worsen the motor function and decreased the total score of UPDRS. No adverse effect was observed during the treatment.

170 *3.4 Health effects reported and relevance for dietary supplements*

171 The CBD doses and observed effects are presented in Table 3 and Figure 2. There is no clear
172 pattern between doses tested, outcome measures and positive or negative results [21–36].

173 The highest CBD dose in a novel food application was 150 mg CBD. Four of the included studies
174 studied six different doses ≥ 150 mg [28–30,33]. The doses in the studies varied from 20 to 75 mg CBD.
175 The studies are categorized as inflammatory disease, insomnia or other sleep disorder, and
176 Parkinson's disease. The studies were RCT and case review and had 119 participants in total,
177 including controls in RCT studies. The four studies varied in duration from 6 weeks to 3 months, and
178 CBD was administered in oil or capsule form [28–30,33].



180
181
182

Figure 2: Overview of studied doses and results in the included studies. Green column means that the study reported a positive result – a correlation between CBD and one or more of the relevant outcome measures it was tested for. Red column means that the study reported a negative result, with no correlation between CBD and the relevant outcome measure it was tested for.

183 ¹ *Studies that calculate the CBD doses by mg/kg bw/day. In the figure, the doses are recalculated to a mg/day dose. This gives an example of doses that might have been given
184 and is not an exact declaration of a dose. The presentation of the studies giving doses by mg/kg bw/day is therefore an illustration. As a dummy weight, the average weight for
185 American men and women and 83.5 kg bw are used [37]. See Footnotes a, b and c for description of number used.

186 *1 – The dose from Gaston 2019 is calculated by average weight of American men and women and the average daily CBD dose on 27.8 mg/kg bw/day given in the study.

187 *2 – The dose from Martin 2019 is calculated by average weight of American men and women and the average daily CBD dose on 36.5 mg/kg bw/day given in the study.

188 *3 – The dose from Leehey 2017 is calculated by average weight of American men and women and the highest daily CBD dose on 25 mg/kg bw/day in the study.

189 4. Discussion

190 4.1 Summary of results

191 The systematic literature search identified 16 studies that met the inclusion criteria. Several of
192 the studies were from the same research groups in Alabama, USA and Brazil. None of the included
193 studies studied CBD as a dietary supplement. Studies were included on the following outcome
194 measures: chronic pain, anxiety, insomnia or other sleep disorder, epilepsy or other seizure disorder,
195 Parkinson's disease, or inflammatory disease. Doses from 20 mg to over 2,000 mg were studied. No
196 clear pattern on dose and effect could be identified. Four studies examined six relevant doses
197 according to the highest dose of 150 mg applied in novel food applications.

198 4.2 Mapping the available literature

199 As expected, the available studies were published relatively recently. All of the 16 studies
200 identified were published in the last 11 years [21–36]. Eleven of the 16 included studies had less than
201 40 participants. The exception was epilepsy studies, which had higher numbers of participants and
202 had durations up to one year, which was longer than the other studies. These studies may have
203 contributed to the approval process for the only approved CBD drug, which is for epilepsy:
204 Epidiolex/Epidyolex [9]. Numerous other studies have been conducted on Epidiolex/Epidyolex and
205 epilepsy, which were excluded based on their use of participants under the age of 18.

206 4.3 The health conditions addressed

207 The outcome measures for patients are based on a study where 2,409 participants, mainly
208 Americans (91%), were asked why they used CBD [38]. The participants listed various diagnoses and
209 conditions, presented in Table 1 from the most to least frequent. The least recent reasons for the use
210 of CBD have been merged into inflammatory disease. The aim of mapping the health conditions
211 addressed was to construct an overview of conducted studies on the patient-reported reasons for use.
212 This could clarify whether the reasons for use are research-based knowledge or exclusively based on
213 user knowledge.

214 Studies were not found on the following outcome measures: arthritis/joint pain, depression,
215 migraine, cluster/tension headache, PTSD, nausea, cancer, and allergies or asthma. This means that
216 many reasons for use are without research-based knowledge. User knowledge and experience-based
217 knowledge are therefore the only bases for decision making for the consumer and the seller. This
218 gives users great uncertainty regarding effects and safety. This claim is further confirmed by a cross-
219 sectional questionnaire study where 340 young adults answered questions about knowledge,
220 attitudes, and use of CBD [39]. Many of the respondents believed that CBD products provide health
221 benefits that are not statistically proven, particularly in regard to anxiety and stress. Sources of
222 knowledge also lean towards user experience, as 49.6% reported learning about CBD from a friend
223 or family member, 23.7% used the internet, 5.9% used social media, 9.6% used a healthcare provider,
224 and 11.1% used other sources.

225 4.4 Studied CBD doses

226 No upper dose limit has been set for CBD, which makes it possible to consider which dosages
227 are needed to obtain an effect. In three studies, the CBD doses were given in mg per kg bodyweight
228 per day (mg/kg bw/day) and ranged from 5 to 50 mg/kg bw/day. In 13 of the studies, the doses were
229 given as mg/day and therefore not adjusted for bodyweight. These doses varied from 20 mg to 600
230 mg/day. Five of the studies gave several treatment groups different CBD doses, resulting in a total of
231 19 different doses studied in mg/day. Thirteen of those doses were ≥ 300 .

232 Animal and human studies suggest that the effect of CBD is represented in an inverted U-shaped
233 or bell-shaped dose-response curve, which means that the most effective dosages are in the middle

234 [40–46]. The animal studies were conducted on mice, rats and zebrafish and the doses were given in
235 mg/kg bw/day. In the two human studies, the doses applied ranged from 100 mg/day to 900 mg/day
236 where, in both studies, the doses of 300 mg were the most effective [42,43]. The effect of 300 mg
237 coincides well with the included studies where the most frequently studied dose was 300 mg
238 [24,29,31,33,34]. As illustrated in Figure 2, all columns with 300 mg CBD are green, which indicates
239 effect. Beyond this, no clear pattern was observed. Low doses of <150 mg varied in effectiveness from
240 study to study, which was also the case for high doses of <2,000 mg.

241 Further studies on relevant CBD doses are needed to provide knowledge to consumers. In a
242 study on CBD knowledge among young adults, 21.2% of the participants calculated CBD dose “until
243 I felt something”, while only 3% based their dosage on healthcare provider recommendations [39].

244 *4.5 Health effects reported and relevance for dietary supplements*

245 The novel food applications regarding CBD include doses from 50 to 150 mg/day [12]. Novel
246 foods are foods that had not been consumed, particularly in the EU, before 1997 [47]. The foods are
247 newly developed or traditionally eaten outside the EU. CBD falls under the last category. The EFSA
248 requirement to register a novel food is its effect on human health and a risk assessment [48]. A
249 comprehensive literature review of human studies reporting the relevant safety outcomes should be
250 attached to the application. If CBD is approved as a novel food, a dietary supplement seems to be a
251 relevant product for consumers.

252 As described, six different relevant doses according to the novel food applications from the four
253 included studies varied from 20 to 75 mg CBD. The two studies with relevant doses in the outcome
254 measure, inflammatory disease (20 mg) and Parkinson’s disease (75 mg), had negative results. Both
255 studies on insomnia or other sleep disorder with four relevant doses and had positive results.

256 There are no registered EFSA health claims for CBD. A health claim is any practice used in food
257 marketing to suggest that health benefits can be derived from consuming a given food, nutrient or
258 ingredient [49]. Stating a health claim for a substance requires human studies and scientific evidence
259 at the highest possible standard [50]. It does not appear that existing studies on CBD in relevant doses
260 of dietary supplements can be used to make health claims.

261 *4.6 Strengths and limitations*

262 The aim of this literature review was to map the available literature on CBD. A scoping review
263 was considered to be the most suitable method in a heterogenous and evolving literature field. This
264 scoping review followed the rigid systematic method stated in the PRISMA-ScR and Joanna Briggs
265 reviewers manual for scoping review [16,18]. This included writing and publishing a study protocol
266 to reduce publication bias and ensure improved reproducibility. The protocol was based on the
267 criteria from PRISMA-ScR and was published in the Center for Open Science (OSF). The selection
268 criteria were further developed during the full text study selection. Parkinson’s disease was extracted
269 from inflammatory disease, and all the diseases and conditions searched for have been specified.
270 Pregnant and lactating women were included in the population. Ongoing studies, study protocols
271 and single-subject reviews were excluded from the study design, as these items had not been
272 considered carefully enough. We checked the search to ensure all the studies on this population were
273 included.

274 A strength of this scoping review was the systematic literature search that covered several
275 databases with subject and text words including synonyms and abbreviations [18]. The framework
276 for scoping reviews allows for grey literature to be used in addition to the results in a literature search.
277 Such grey literature is not included in this scoping review, based on the aim of the study to provide
278 an overview of the research on health effects related to different doses of cannabidiol. Two review
279 authors conducted the study selection according to the PRISMA-ScR guidelines [16]. According to
280 the framework of Arksey and O’Malley, one review author is sufficient for data collection, but,
281 according to PRISMA guidelines, two review authors is recommended [14,16]. Review author AA
282 collected the data alone. If the review author were in doubt, one of the other review authors was
283 contacted for consultation. We believe it was handled in an appropriate way.

284 Beyond this, there were other strengths and limitations concerning the selection criteria. The
285 health of participants was not an inclusion criterion, and the studies on healthy participants from the
286 literature search were excluded. At least one excluded study on healthy participants had the relevant
287 CBD dose, according to the novel food applications, of 150 mg or less. Linares et al. tested 150, 300,
288 and 600 mg CBD against a placebo on a public speaking test among healthy participants [42]. Two
289 other studies on healthy participants were also excluded from the full-text reading and had CBD
290 doses of 300 mg, 600 mg and 900 mg [51,52]. As described, the outcome measures were based on
291 reasons for CBD use [38]. Although dietary supplements are aimed at a healthy population, there is
292 always a reason for use. The reasons for use were therefore investigated.

293 A limit has not been set on the upper dose of CBD. This led to the inclusion of studies with high
294 doses of CBD that are likely not relevant for dietary supplements. If a limit were set according to the
295 novel food applications and a new application were applied with a higher dose, this scoping review
296 would no longer contribute to the assessment of CBD.

297 The 0.2% THC limit is based on a suggestion from the Norwegian Medicines Agency as an upper
298 limit for THC in CBD products. The 0.2% THC limit led to the exclusion of several studies with high
299 levels of THC but also studies with nearby THC doses, like the American THC limit for industrial
300 hemp of 0.3% THC [53]. Elms et al. studied CBD as a treatment for PTSD where the CBD preparation
301 contained 0.3% THC [54]. The 0.2% THC limit is likely the most relevant for the European CBD
302 market, and it is considered important to set a low THC limit for dietary supplements.

303 5. Conclusions and recommendations

304 This scoping review included 16 studies where CBD was tested as treatment for several different
305 conditions or diagnoses. The results reveal an evolving research field where studies have been
306 published in the last 11 years and, in most cases, with few participants. No clear dose-effect patterns
307 were identified in this study, but 300 mg CBD may be a key dose for effect. Four of the included
308 studies examined doses relevant to the highest applied dose (150 mg) according to the novel food
309 applications. These four studies were sorted in the outcome measures: inflammatory disease,
310 insomnia or other sleep disorder and Parkinson's disease. The studies had varying results, but the
311 two studies on the outcome measure insomnia or other sleep disorder had results that indicate CBD
312 to improve sleep. This review suggests that further research on CBD as a dietary supplement is
313 needed for knowledge on dose and effect, identifying relevant outcome measures and stating health
314 claims. In many cases, it seems that CBD is used for reasons that are not founded on research-based
315 knowledge, or the existing scientific evidence is limited. Thus, consumers need more qualified
316 knowledge.

317 5.1 Knowledge gaps and recommendation for further research

318 Over the course of this scoping review, knowledge gaps were identified. Studies were not found
319 on several of the patient-based reasons for CBD use. This means that there is a lack of research-based
320 knowledge. Furthermore, none of the included studies were angled towards CBD as a dietary
321 supplement.

322 Further research on CBD as a dietary supplement should first distinguish between dietary
323 supplementation and required treatment for a medical condition as the reasons for use. This should
324 be based on the EFSA defined purpose of dietary supplements: various plants and herbal extracts
325 used to support specific physiological functions, rather than as medicinal products [55]. For example,
326 there are already approved medicinal drugs for epilepsy.

327 Among the included studies, hardly any had done power calculations for the number of
328 participants. Some of the cohort studies also aimed to evaluate efficacy, where cohort design is
329 suitable to examine forecasts [56]. The study design that would best facilitate the aims and hypotheses
330 should be chosen. This is vital so that future studies can be used in decision making regarding
331 relevant doses for dietary supplements based on effects and health claims. Approved health claims are
332 important for the consumer to make informed decisions when buying a dietary supplement and
333 should be a focus. Registering a health claim require human studies and scientific evidence on the

334 highest possible standard [57]. An EFSA and/or FDA statement concerning relevant doses for dietary
335 supplements may be helpful in planning future studies.

336 Systematic reviews with meta-analyses should be conducted on each outcome measure to
337 evaluate the effects and relevant doses for the specific outcome measure. Quality assessment of the
338 studies should be a part of this to lay the foundation for improved methods in further studies. The
339 individual systematic analysis should then be summarized to assess cross-cutting trends. This may
340 be a part of the evaluation of dose and effect. As mentioned, it appears that CBD presents in an
341 inverted U-shaped dose curve, with 300 mg being a key dose. This assertion should be confirmed or
342 denied. Further evidence about doses and effects should be emphasized in future research to ensure
343 that CBD users receive the right information.

344

345 **References**

- 346 1. Pisanti, S.; Malfitano, AM. Cannabidiol: State of the Art and New Challenges for Therapeutic Application.
347 *Pharmacol Ther.* **2017**, *175*, 133–150
- 348 2. Farag, S.; Kayser, O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies:*
349 *Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*; 2017; pp. 3–12 ISBN 978-0-12-800756-3.
- 350 3. Team, T.B. Hemp-Derived CBD Market to Reach \$22 Billion By 2022 Available online:
351 <https://blog.brightfieldgroup.com/hemp-cbd-market-to-reach-22-billion-by-2022> (accessed on 5 March
352 2020).
- 353 4. Bridgeman, M.B.; Abazia, D.T. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the
354 Acute Care Setting. *Pharm. Ther.* **2017**, *42*, 180–188.
- 355 5. Pacher, P.; Bátkai, S. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol.*
356 *Rev.* **2006**, *58*, 389–462.
- 357 6. Aronsen, L. Det endocannabinoid system og fedmebehandling. *Tidsskr. Den Nor. Lægeforening* **2008**.
- 358 7. Lu, H.-C.; Mackie, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol. Psychiatry* **2016**, *79*,
359 516–525.
- 360 8. Aviram, J.; Samuely-Leichtag, G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A
361 Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* **2017**, *20*, 755–796.
- 362 9. EPIDIOLEX (Cannabidiol) Oral Solution. Available from:
363 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf (Accessed on 8 May 2020)
- 364 10. Forslag om grense for tillatt THC-innhold i cannabisprodukter – Legemiddelverket. Available online:
365 <https://legemiddelverket.no/nyheter/forslag-om-grense-for-tillatt-thc-innhold-i-cannabisprodukter>
366 (accessed on 3 September 2019).
- 367 11. Scientific Opinion on the Safety of Hemp (Cannabis Genus) for Use as Animal Feed. Available from:
368 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2011.2011> (accessed on 8 September 2020)
- 369 12. EU Novel Food Catalogue (v.1.1) Available online:
370 https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/?event=home&seqfce=940&ascii=C
371 (accessed on 27 November 2020).
- 372 13. Summary of Applications and Notifications Available online:
373 https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/authorisations/summary-applications-and-notifications_en
374 (accessed on 6 December 2019).
- 375 14. Arksey, H.; O'Malley, L. Scoping Studies: Towards a Methodological Framework. *Int. J. Soc. Res. Methodol.*
376 **2005**, *8*, 19–32.
- 377 15. Levac, D.; Colquhoun, H. Scoping Studies: Advancing the Methodology. *Implement. Sci. IS* **2010**, *5*, 69.
- 378 16. PRISMA for Scoping Reviews. Available online: [http://www.prisma-](http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews)
379 [statement.org/Extensions/ScopingReviews](http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews) (accessed on 13 February 2020).
- 380 17. Cannabidiol as a Supplement: A Scoping Review. Available online: <https://osf.io/nuc3g> (Accessed on 5
381 March 2020)
- 382 18. Chapter 11: Scoping reviews. Available online:
383 <https://wiki.jbi.global/display/MANUAL/Chapter+11%3A+Scoping+reviews> (Accessed on 26 Januar 2020)
- 384 19. Bramer, W.M.; Giustini, D. De-Duplication of Database Search Results for Systematic Reviews in EndNote.
385 *J. Med. Libr. Assoc. JMLA* **2016**, *104*, 240–243.
- 386 20. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews Web App Available online: <https://rayyan.qcri.org/welcome>
387 (accessed on 13 February 2020).
- 388 21. Bergamaschi, M.M.; Queiroz, R.H.C. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public
389 Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacol.* **2011**, *36*, 1219–1226.
- 390 22. Crippa, J.A.S.; Derenusson, G.N. Neural Basis of Anxiolytic Effects of Cannabidiol (CBD) in Generalized
391 Social Anxiety Disorder: A Preliminary Report. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **2011**, *25*, 121–130.
- 392 23. Hundal, H.; Lister, R.; The Effects of Cannabidiol on Persecutory Ideation and Anxiety in a High Trait
393 Paranoid Group. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **2018**, *32*, 276–282.
- 394 24. Masataka, N. Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety
395 Disorders. *Front. Psychol.* **2019**, *10*, 2466.
- 396 25. Gaston, T.E.; Szaflarski, M.; Quality of Life in Adults Enrolled in an Open-Label Study of Cannabidiol
397 (CBD) for Treatment-Resistant Epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2019**, *95*, 10–17.

- 398 26. Martin, R.C.; Gaston, T.E. Cognitive Functioning Following Long-Term Cannabidiol Use in Adults with
399 Treatment-Resistant Epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2019**, *97*, 105–110.
- 400 27. Messenheimer, J.; O'Brien, T.; Berkovic, S.F.; Transdermal Cannabidiol (CBD) Gel for the Treatment of
401 Focal Epilepsy in Adults. Annual meeting of the American academy of neurology, Los Angeles Convention
402 Center in Los Angeles, USA, April 2018;
- 403 28. Naftali, T.; Mechulam, R. Low-Dose Cannabidiol Is Safe but Not Effective in the Treatment for Crohn's
404 Disease, a Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* **2017**, *26*, 1615–1620.
- 405 29. Chagas, M.H.N.; Eckeli, A.L. Cannabidiol Can Improve Complex Sleep-Related Behaviours Associated
406 with Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder in Parkinson's Disease Patients: A Case Series. *J. Clin.*
407 *Pharm. Ther.* **2014**, *39*, 564–566.
- 408 30. Shannon, S.; Lewis, N. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm. J.* **2019**, *23*, 18–41.
- 409 31. Cuñetti, L.; Manzo, L. Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in
410 Uruguay. *Transplant. Proc.* **2018**, *50*, 461–464.
- 411 32. Hunter, D.; Oldfield, G. Synthetic Transdermal Cannabidiol for the Treatment of Knee Pain Due to
412 Osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil* **2018**, *26*, 26-.
- 413 33. Chagas, M.H.N.; Zuardi, A.W. Effects of Cannabidiol in the Treatment of Patients with Parkinson's Disease:
414 An Exploratory Double-Blind Trial. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **2014**, *28*, 1088–1098.
- 415 34. de Faria, S.M.; de Moraes Fabrício, D. Effects of Acute Cannabidiol Administration on Anxiety and Tremors
416 Induced by a Simulated Public Speaking Test in Patients with Parkinson's Disease. *J. Psychopharmacol. Oxf.*
417 *Engl.* **2020**, *34*, 189–196.
- 418 35. Leehey, M.; Epstein, C. Open Label Study of Cannabidiol in Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* **2017**, *32*, 913.
- 419 36. Zuardi, A.W.; Crippa, J. a. S.; Cannabidiol for the Treatment of Psychosis in Parkinson's Disease. *J.*
420 *Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **2009**, *23*, 979–983.
- 421 37. FastStats Available online: <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/body-measurements.htm> (accessed on 12
422 October 2020).
- 423 38. Coroon, J.; Phillips, J.A. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res.* **2018**, *3*, 152-
424 161.
- 425 39. Wheeler, M.; Merten, J.W. CBD (Cannabidiol) Product Attitudes, Knowledge, and Use Among Young
426 Adults. *Subst. Use Misuse* **2020**, *55*, 1138–1145.
- 427 40. Nazario, L.R.; Antonioli, R.; Caffeine Protects against Memory Loss Induced by High and Non-Anxiolytic
428 Dose of Cannabidiol in Adult Zebrafish (*Danio Rerio*). *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2015**, *135*, 210–216.
- 429 41. Antianxiety Effect of Cannabidiol in the Elevated Plus-Maze. *Psychopharmacology (Berl.)* **1990**, *100*, 558-
430 559.
- 431 42. Linares, I.M.; Zuardi, A.W. Cannabidiol Presents an Inverted U-Shaped Dose-Response Curve in a
432 Simulated Public Speaking Test. *Bras J Psychiatry.* **2019**, *41*, 9–14.
- 433 43. Zuardi, A.W.; Rodrigues, N.P. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of
434 Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 259.
- 435 44. Jamontt, J.M.; Molleman, A.; The Effects of Delta-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Alone and in
436 Combination on Damage, Inflammation and in Vitro Motility Disturbances in Rat Colitis. *Br J Pharmacol.*
437 **2010**, *160*, 712–723.
- 438 45. Malfait, A.M.; Gallily, R. The Nonpsychoactive Cannabis Constituent Cannabidiol Is an Oral Anti-Arthritic
439 Therapeutic in Murine Collagen-Induced Arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 9561–9566.
- 440 46. Gallily, R.; Yekhtin, Z. Overcoming the Bell-Shaped Dose-Response of Cannabidiol by Using Cannabis
441 Extract Enriched in Cannabidiol. *Pharmacol. Pharm.* **2015**, *06*, 75–85.
- 442 47. Novel Food. Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food_en (accessed on 4 March 2020).
- 443 48. Authorisations. Available online: https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/authorisations_en (accessed
444 on 22 November 2020).
- 445 49. Health Claim. Available online: <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary/health-claim> (accessed on 14
446 December 2020).
- 447 50. Roadmap to Review the Nutrition and Health Claims Legislation. Available online:
448 https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en (accessed on 2 December 2020)
- 449 51. Jadoon, K.A.; Tan, G.D. A Single Dose of Cannabidiol Reduces Blood Pressure in Healthy Volunteers in a
450 Randomized Crossover Study. *JCI Insight* **2017**, *12*, .

- 451 52. Arndt, D.L.; de Wit, H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults.
452 *Cannabis Cannabinoid Res.* **2017**, *2*, 105–113.
- 453 53. Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). Available online:
454 [https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-](https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd)
455 [products-including-cannabidiol-cbd](https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd) (accessed on 5 February 2020)
- 456 54. Elms, L.; Shannon, S.; Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J.*
457 *Altern. Complement. Med.* **2019**, *25*, 392–397.
- 458 55. Food Supplements. Available online: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
459 (accessed on 9 December 2020)
- 460 56. Forskningsmetode. Available online: [/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode](https://www.kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/forskningsmetode)
461 (accessed on 26 October 2020).
- 462 57. 57. Evaluation of the Regulation on Nutrition and Health Claims. Available online:
463 https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/refit_en (accessed on 9 December 2020).
464

465 **Funding:** This research received no external funding

466 **Acknowledgments:** None.

467 **Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

468

469 **Appendix A**

470 All searches were performed on 6 February 2020

471

472 **Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 05, 2020>**

1	Cannabidiol/ or (cannabidiol or cbd).tw,kf.	7870
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw,kf.	65853
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw,kf.	310241
4	Arthralgia/ or (arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw,kf.	21746
5	exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw,kf.	211709
6	Depression/ or exp Depressive Disorder/ or depress*.tw,kf.	490762
7	exp Dyssomnias/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw,kf.	94830
8	exp Migraine Disorders/ or migraine*.tw,kf.	38649
9	Stress Disorders, Post-Traumatic/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw,kf.	43284
10	exp Nausea/ or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw,kf.	100430
11	exp Neoplasms/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw,kf.	4104355
12	exp Hypersensitivity/ or exp Asthma/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw,kf.	469900
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw,kf.	210357
14	exp Inflammatory Bowel Diseases/ or exp Renal Insufficiency, Chronic/ or exp Diabetes Mellitus/ or Alzheimer Disease/ or exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ or exp Multiple Sclerosis/ or exp Cardiovascular Diseases/ or Parkinson Disease/ or exp Arthritis, Rheumatoid/ or ((Inflammat* adj3 disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw,kf.	3823056
15	or/2-14	8912470
16	1 and 15	2745
17	16 not (exp "Animals"/ not (exp "Animals"/ and "Humans"/))	2384

473

474 Embase Classic+Embase <1947 to 2020 February 05> (Ovid)

1	Cannabidiol/ or (cannabidiol or cbd).tw,kw.	14139
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw,kw.	110178
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw,kw.	539679
4	Arthralgia/ or (arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw,kw.	69518
5	exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw,kw.	334941
6	exp Depression/ or depress*.tw,kw.	801285
7	exp sleep disorder/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw,kw.	252182
8	exp Migraine/ or migraine*.tw,kw.	72341
9	posttraumatic stress disorder/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw,kw.	63709
10	(exp nausea/ and vomiting/) or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw,kw.	242113
11	exp malignant neoplasm/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw,kw.	5177259
12	exp Hypersensitivity/ or exp Asthma/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw,kw.	784548
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw,kw.	353531
14	Inflammatory disease/ or exp inflammatory bowel disease/ or exp chronic kidney failure/ or exp diabetes mellitus/ or Alzheimer disease/ or chronic obstructive lung disease/ or multiple sclerosis/ or exp cardiovascular disease/ or exp Parkinson disease/ or ((Inflamat* adj3 disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw,kw.	6319250
15	or/2-14	12878314
16	1 and 15	6331
17	16 not ("animal"/ not "human")	6305
18	limit 17 to exclude medline journals	725

476 **PsycINFO <1806 to January Week 4 2020> (Ovid)**

1	(cannabidiol or cbd).tw.	1075
2	Chronic Pain/ or (chronic adj3 pain*).tw.	21420
3	exp Arthritis/ or arthrit*.tw.	6576
4	(arthralgia* or joint pain* or polyarthralgia*).tw.	683
5	exp Anxiety Disorders/ or exp Anxiety/ or (Hypervigilan* or Anxiet* or Nervousness).tw.	224294
6	"depression (emotion)"/ or exp Major Depression/ or depress*.tw.	304797
7	exp Sleep Wake Disorders/ or (Sleepless* or Insomnia* or Dyssomnia* or (Sleep adj3 (disorder* or dysfunction* or problem*))).tw.	30549
8	Migraine Headache/ or migraine*.tw.	12358
9	exp Posttraumatic Stress Disorder/ or ((PTSD or (posttraumatic or post traumatic)) adj3 (stress or neuros*)).tw.	43868
10	Nausea/ or Vomiting/ or (nausea* or emesis or emeses or vomit*).tw.	8469
11	exp Neoplasms/ or (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer*).tw.	78289
12	Asthma/ or exp Allergic Disorders/ or (hypersensitivit* or allerg* or asthma*).tw.	13883
13	exp Epilepsy/ or (epilep* or seizure*).tw.	52956
14	Ulcerative Colitis/ or Kidney Diseases/ or exp Diabetes Mellitus/ or Alzheimer's Disease/ or exp Chronic obstructive Pulmonary Disease/ or Multiple Sclerosis/ or exp Cardiovascular Disorders/ or exp Parkinson's Disease/ or ((Inflammat* adj3 disease*) or ((ulcerative or gravis) adj1 colitis) or ((renal or kidney) adj3 chronic) or Crohn* or diabet* or Alzheimer* or COPD or COAD or emphysem* or (chronic adj3 (lung* or pulm* or airway* or bronchit*)) or ((Multiple or Disseminated) adj scleros*) or ((cardi* or myocard* or heart or vasc*) adj3 (disease* or disorder* or inflam* or insuffien*)) or Parkinson* or rheuma* or ((caplan* or felty* or sjogren* or sicca) adj2 syndrome*) or ((still or stills) adj disease)).tw.	208365
15	or/2-14	800533
16	1 and 15	590
17	16 not exp animals/	463

478 **The Cochrane Library (Wiley)**

#1	[mh ^Cannabidiol] OR (cannabidiol OR cbd):ti,ab,kw	977
#2	[mh ^"Chronic Pain"] OR (chronic NEAR/3 pain*):ti,ab,kw	15449
#3	[mh Arthritis] OR arthrit*:ti,ab,kw	29441
#4	[mh ^Arthralgia] OR (arthralgia* OR "joint pain*" OR polyarthralgia*):ti,ab,kw	6307
#5	[mh Anxiety] OR (Hypervigilan* OR Anxiet* OR Nervousness):ti,ab,kw	48488
#6	[mh ^Depression] OR [mh "Depressive Disorder"] OR depress*:ti,ab,kw	82437
#7	[mh Dyssomnias] OR (Sleepless* OR Insomnia* OR Dyssomnia* OR (Sleep NEAR/3 (disorder* OR dysfunction* OR problem*))) :ti,ab,kw	22100
#8	[mh "Migraine Disorders"] OR migraine*:ti,ab,kw	6993
#9	[mh ^"Stress Disorders, Post-Traumatic"]	2482
#10	((PTSD OR (posttraumatic OR "post traumatic"))) NEAR/3 (stress OR neuros*):ti,ab,kw	5282
#11	[mh Nausea] OR (nausea* OR emesis OR emeses OR vomit*):ti,ab,kw	54008
#12	[mh Neoplasms] OR (neoplas* OR tumor* OR tumour* OR cancer*):ti,ab,kw	211553
#13	[mh Hypersensitivity] OR [mh Asthma] OR (hypersensitivit* OR allerg* OR asthma*):ti,ab,kw	61961
#14	[mh Epilepsy] OR (epilep* OR seizure*):ti,ab,kw	12358
#15	[mh "Inflammatory Bowel Diseases"] OR [mh "Renal Insufficiency, Chronic"] OR [mh "Diabetes Mellitus"] OR [mh ^"Alzheimer Disease"] OR [mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Cardiovascular Diseases"] OR [mh ^"Parkinson Disease"] OR [mh "Arthritis, Rheumatoid"] OR ((Inflammat* NEAR/3 disease*) OR ((ulcerative OR gravis) NEAR/1 colitis) OR ((renal OR kidney) NEAR/3 chronic) OR Crohn* OR diabet* OR Alzheimer* OR COPD OR COAD OR emphysem* OR (chronic NEAR/3 (lung* OR pulm* OR airway* OR bronchit*)) OR ((Multiple OR Disseminated) NEXT scleros*) OR ((cardi* OR myocard* OR heart OR vasc*) NEAR/3 (disease* OR disorder* OR inflam* OR insuffien*)) OR Parkinson* OR rheuma* OR ((caplan* OR felty* OR sjogren* OR sicca) NEAR/2 syndrome*) OR ((still OR stills) NEXT disease)):ti,ab,kw	308890
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	706719
#17	#1 AND #16	460
#18	#17 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	5
#19	#17 in Trials	455

