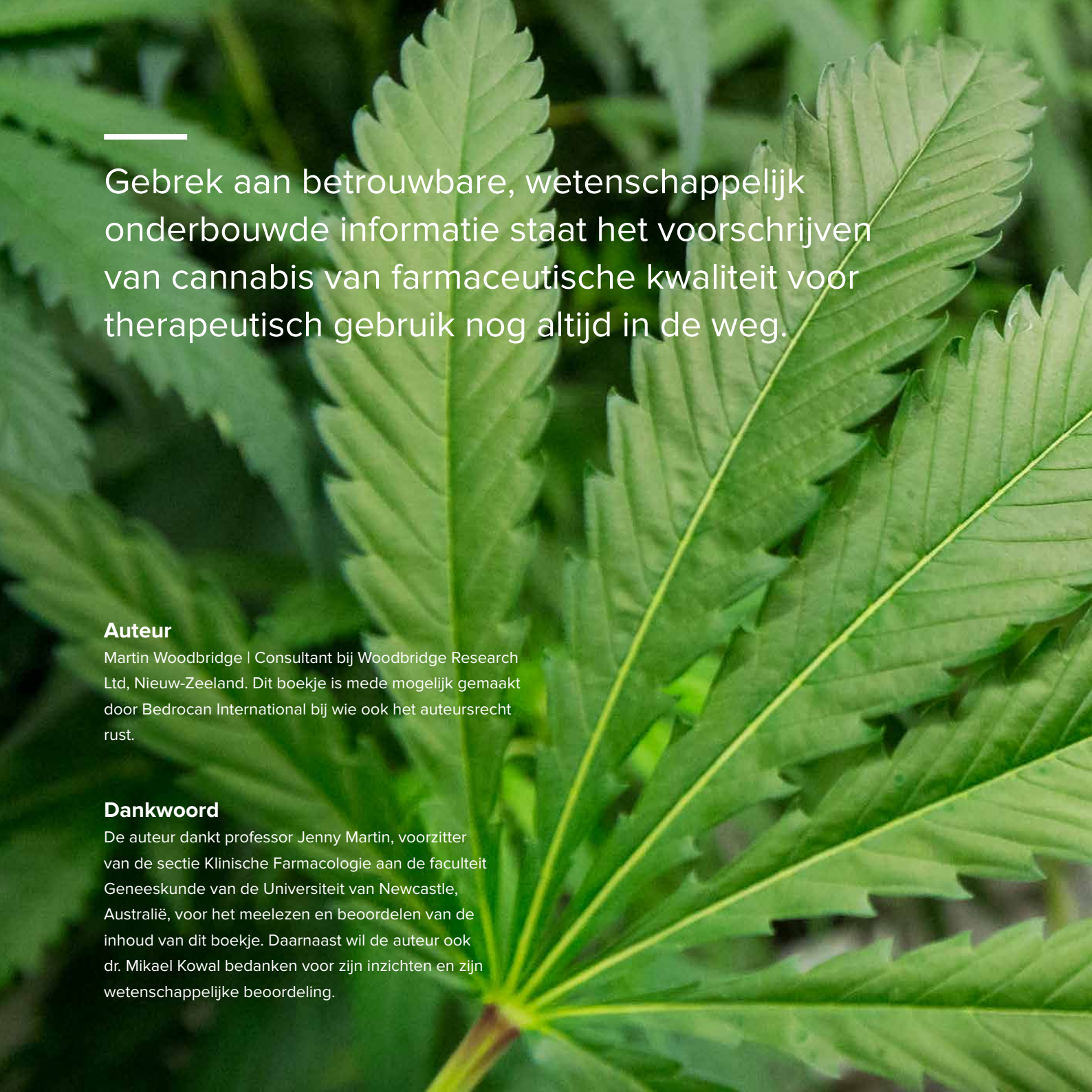


Een kennismaking met medicinale cannabis

Een eerste introductie met het therapeutisch gebruik van cannabis



Gebrek aan betrouwbare, wetenschappelijk onderbouwde informatie staat het voorschrijven van cannabis van farmaceutische kwaliteit voor therapeutisch gebruik nog altijd in de weg.

Auteur

Martin Woodbridge | Consultant bij Woodbridge Research Ltd, Nieuw-Zeeland. Dit boekje is mede mogelijk gemaakt door Bedrocan International bij wie ook het auteursrecht rust.

Dankwoord

De auteur dankt professor Jenny Martin, voorzitter van de sectie Klinische Farmacologie aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit van Newcastle, Australië, voor het meelezen en beoordelen van de inhoud van dit boekje. Daarnaast wil de auteur ook dr. Mikael Kowal bedanken voor zijn inzichten en zijn wetenschappelijke beoordeling.

Een kennismaking met medicinale cannabis

Deze brochure gaat over het therapeutisch gebruik van cannabis. Het gaat nadrukkelijk niet over hasj, wiet, marihuana of drugs voor recreatief gebruik om 'high' te worden, maar richt zich uitsluitend op medicinale cannabis. Het doel is om zorgprofessionals, beleidsmakers en patiënten inzicht te bieden in de medische en wetenschappelijke aspecten van *Cannabis sativa* L. en de manier waarop deze plant als therapeutische optie ingezet kan worden.

Cannabis is een complexe plant. Er zijn meer dan 500 chemische entiteiten geïdentificeerd en de chemische samenstelling van iedere cannabisvariëteit is weer anders. Wereldwijd wordt de plant al generaties lang gebruikt voor recreatieve doeleinden en veelal geassocieerd met criminele activiteiten - een ontwikkeling die het imago ervan als legitiem geneesmiddel nogal heeft aangetast. Daarnaast maken internationale verdragen het gebruik van cannabis voor medische doeleinden ingewikkeld. Ondanks het illegale karakter gebruiken grote aantallen patiënten wereldwijd cannabis voor symptoomverlichting, terwijl slechts een klein deel daarvan via huisartsen en apotheken toegang heeft tot producten van farmaceutische kwaliteit. Gebrek aan toegang tot betrouwbare, wetenschappelijk onderbouwde informatie staat het voorschrijven van cannabis van farmaceutische kwaliteit voor therapeutisch gebruik nog altijd in de weg. Toezichthouders geven vaak geen vergunning af voor het gebruik van cannabinoïden, de werkzame stoffen in cannabis, als regulier geneesmiddel.

Al in de jaren zestig van de vorige eeuw werden de belangrijkste cannabinoïden THC en CBD in de plant geïdentificeerd. Aan het einde van de jaren tachtig, begin jaren negentig werden de cannabinoïdereceptoren ontdekt. Beide ontdekkingen zijn sleutelmomenten in de ontwikkeling van cannabis als medicijn, die bevestigen dat er belangrijke therapeutische stoffen in de plant aanwezig zijn en een receptorsysteem dat reageert op die stoffen. Sinds die tijd heeft klinisch onderzoek aangetoond dat medicinale cannabis ingezet kan worden als therapeutische behandeling van bepaalde aandoeningen.

Dankzij de ontwikkeling en beschikbaarheid van producten van farmaceutische kwaliteit kom er nu betrouwbare klinische data beschikbaar. Deze kennis draagt bij aan het bepalen van de plek van medicinale cannabis binnen het therapeutische spectrum en maakt het mogelijk onderscheid te maken tussen therapeutisch en recreatief gebruik.



Inhoud

1	Wat is een geneesmiddel en welke plek neemt cannabis in	7
2	De cannabisplant, de chemische samenstelling	9
3	Ons endocannabinoïdesysteem	13
4	Kwaliteit en standaardisatie	17
5	Doseringsvormen en toediening	23
6	Hoe cannabinoïden door het lichaam bewegen	27
7	Voorschrijven van medicinale cannabis	29
8	Ervaringen van zorgprofessionals	35
9	Ervaringen van patiënten	43
10	Juridische aspecten	49
11	Begrippenlijst	53
12	Aanbevolen literatuur	57



1 Wat is een geneesmiddel en welke plek neemt cannabis in

Geneesmiddelen vormen de basis van de moderne en traditionele geneeskunde. Medicijnen zijn hulpmiddelen. Ze worden ingezet om een aandoening te behandelen of te voorkomen en om de gezondheid te bevorderen. Bij verkeerd gebruik kunnen ze echter ook schade veroorzaken.

Artsen moeten toegang hebben tot kwalitatief hoogwaardige, veilige en effectieve geneesmiddelen. Bovendien moeten ze medicatie verstandig inzetten. Iedere keer opnieuw moet een arts beslissingen nemen over de geschiktheid van een medicijn voor de specifieke behoefte van de patiënt, de correcte dosis, de correcte gebruiksduur en dat alles tegen aanvaardbare kosten.

Artsen moeten ook kunnen kiezen uit een ruim aanbod. Als een patiënt niet goed reageert op een geneesmiddel, kan een alternatieve therapeutische optie uitkomst bieden. Keuzevrijheid op het gebied van geneesmiddelen stelt de arts in staat de meest geschikte behandeling te kiezen voor zijn of haar patiënt.

De afgelopen tien jaar is het aantal patiënten dat in aanraking kwam met medicinale cannabis (de cannabinoïden THC en CBD) toegenomen evenals het aantal meldingen waarin patiënten aangaven positieve voordelen te ervaren bij symptoombestrijding. Tot deze aandoeningen behoren onder andere chronische pijn, multiple sclerose, misselijkheid, overgeven, verhoogde eetlust, epilepsie en angstgevoelens. Maar ook slaapstoornissen, fibromyalgie, Gilles de la Tourette, therapieresistent glaucoom, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa, Parkinson, reumatoïde artritis, ADD (attention-deficit disorder) en PTSS (posttraumatische stressstoornis).

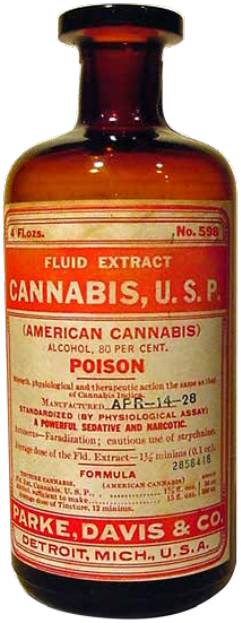
De effecten zijn per patiënt verschillend en voor veel aandoeninngen is goed aanvullend klinisch onderzoek gewenst.

Medicinale cannabis is een nieuw soort medicijn. Het is geen wondermiddel en geneest geen ziektes. In de meeste delen van de wereld is het geen eerstelijnsbehandeling. Dat betekent dat patiënten pas in aanmerking komen als andere geneesmiddelen niet goed werken of als er onaanvaardbare bijwerkingen optreden. Hoewel er slechts een paar officieel geregistreerde cannabisgeneesmiddelen zijn, moeten cannabisproducten voor medicinaal gebruik net als andere medicijnen aan bepaalde kwaliteitsnormen voldoen. Medicijnbeoordelaars moeten niet alleen rekening houden met de eisen van patiënten en huisartsen, maar ook met productveiligheid, kwaliteit en effectiviteit. Goed onderbouwde informatie is in het besluitvormingsproces voor overheidsfunctionarissen net zo belangrijk als klinische data en duidelijke voorschrijfregels.

Medicinale cannabis is een nieuw soort medicijn

Geschiedenis in een potje

Cannabis is een van de oudste bekende planten met medicinale werking. De plant wordt al beschreven in handboeken over geneeskrachtige planten uit de oudheid. Uit archeologisch onderzoek blijkt dat de plant zich vanuit Azië naar Afrika en het Midden-Oosten heeft verspreid. Uiteindelijk is de plant rond 500 v.C. in Europa terechtgekomen. De plant werd later breed ingezet voor industriële doeleinden en maakte integraal onderdeel uit van de vroege handel als hennepvezel. In de geschiedenisboeken wordt gemeld dat therapeutisch gebruik van cannabis in Europa rond 1840 werd ingevoerd door de Ierse dokter William O'Shaughnessy. In India werd de plant in die tijd alom gebruikt vanwege de therapeutische werking. In de daaropvolgende decennia werd cannabis gedurende een korte periode zeer populair in Europa en de Verenigde Staten. Er waren tientallen cannabispreparaten verkrijgbaar. Deze producten werden aanbevolen voor de behandeling van aandoeningen als menstruatiepijn, astma, hoesten, slapeloosheid, weeën tijdens zwangerschap, migraine, keelontsteking en afbouw van opiumgebruik. In die tijd bestonden er nog geen kwaliteitsrichtlijnen of gestandaardiseerde bereiding. Patiënten kregen vaak een dosering die ofwel te laag was en geen effect had ofwel te hoog was en ongewenste bijwerkingen veroorzaakte. Deze nadelen leidden ertoe dat het therapeutisch gebruik van cannabis werd vervangen door gestandaardiseerde, op opium gebaseerde middelen, zoals codeïne en morfine. Langzaam maar zeker verdween cannabis uit alle westelijke farmacopeeën. Aan het einde van de jaren vijftig verkondigde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dat cannabis en de preparaten die ervan werden gemaakt geen betekenisvol medisch doel meer dienden.



Een cannabisextract geproduceerd door het farmaceutische bedrijf Parke Davis & Co.

Het therapeutisch gebruik van cannabis werd in Europa rond 1840 ingevoerd door de Ierse dokter William O'Shaughnessy

2 De cannabisplant, de chemische samenstelling

Net als alle andere planten bestaat cannabis uit honderden chemische verbindingen. De plant kent dan ook vele verschillende soorten. Sommige mensen verwijzen naar soorten als indica, sativa of ruderalis. Deze soorten behoren echter allemaal tot hetzelfde geslacht: *Cannabis sativa* L. – behorend tot de familie van de *Cannabaceae*. Cannabis is bij veel mensen beter bekend onder de naam wiet of hennep. Een van de naaste verwanten is *Humulus lupulus* L. oftewel hop, een belangrijk ingrediënt van bier.

Cannabis is vermoedelijk afkomstig uit de droge klimaten van Centraal Azië (Euraziatische steppe), waarschijnlijk uit de regio Hindu-Kush. Dit 800 km lange gebergte op de grens tussen Pakistan en Afghanistan maakte integraal onderdeel uit van de oude zijderoute. De zijderoute was een netwerk aan handelsroutes tussen Europa en Azië. Langs deze route werden over weg en zee verschillende goederen, waaronder cannabis in verschillende vormen (hennepvezels, olierijke zaden, roesmiddelen en geneesmiddelen), vervoerd tot aan het Koreaanse schiereiland in het Oosten en voorbij de Middellandse Zee in het Westen. Vandaag de dag komt cannabis bijna overal ter wereld voor, met uitzondering van vochtige tropische regenwouden.

Er zijn mannelijke en vrouwelijke planten, elk met een eigen bloeiwijze. De cannabisplant is een eenjarige plant. De plant kan twee tot drie meter hoog worden voordat de bloei begint en de groei stopt. Na bevruchting komen de zaden tot ontwikkeling en sterft de plant af.



Een vrouwelijke cannabisplant

De vele namen van cannabis

Er bestaan momenteel naar schatting meer dan 700 cultivars (gecultiveerde variëteiten) van cannabis. Het verschil tussen de afzonderlijke cannabisvariëteiten wordt niet alleen bepaald door het cannabinoïdegehalte, maar ook door het terpeengehalte. Deze chemische bestanddelen fungeren als aparte biochemische markers en kunnen worden gebruikt om de huidige chemische diversiteit van cannabis in kaart te brengen. Door middel van analyse van deze verbindingen kunnen onderzoekers specifieke cannabisplanten identificeren aan de hand van vastgelegde chemische profielen. In verband met de ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen deze planten worden ingezet in klinische onderzoeken om de specifieke werking te bepalen en later worden toegevoegd als nieuwe variëteiten aan het bestaande productaanbod.

Dergelijke analytische inzichten hebben bijgedragen aan een beter begrip van de taxonomie (wetenschappelijke indeling van planten) van cannabis. In het verleden heeft het onderscheid tussen *sativa* en *indica* tot hevige discussie geleid. De classificatie was gebaseerd op verschillen in chemische samenstelling, met name op verschillen in terpeengehalte. Er is geen sluitend bewijs voor een aparte genetische afstamming van *Cannabis indica* of *sativa*. Hoewel cannabisplanten onderling aanzienlijk van elkaar kunnen verschillen, is inmiddels wetenschappelijk aangetoond dat alle cannabisplanten verwant zijn aan *Cannabis sativa*.

Cannabinoïden

De cannabisplant produceert meer dan 500 chemische verbindingen. Daarvan zijn er ten minste 100 uniek voor de cannabisplant - de cannabinoïden. De plantaardige cannabinoïden worden fytocannabinoïden genoemd.

De belangrijkste fytocannabinoïden, waar het meeste over bekend is, zijn delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). THC heeft psychoactieve effecten, terwijl CBD niet-psychoactief is (d.w.z. dat het de perceptie of het bewustzijn niet verandert).

De cannabinoïden zijn biologisch actieve chemische stoffen. De concentratie van cannabinoïden varieert per deel van de plant (met uitzondering van zaden en wortels). De hoogste concentraties worden gevonden in de onbevruchte vrouwelijke bloem.

De bio-activiteit wordt voornamelijk in verband gebracht met de bekendste cannabinoïden THC en CBD. Hoewel THC en CBD een unieke werking hebben, wordt steeds duidelijker dat een breder scala aan cannabinoïden en andere bestanddelen van de cannabisplant betrokken zijn bij de verschillende therapeutische effecten. Hierbij gaat het vooral om de cannabinoïden tetrahydrocannabivarin (THCV), cannabichromene (CBC) en cannabigerol (CBG). Van deze minder bekende cannabinoïden wordt vermoed dat ze de effecten in geval van therapeutisch gebruik subtiel moduleren of versterken. Dit effect kan het gevolg zijn van de werkzaamheid van deze stoffen afzonderlijk of van een synergie met THC en CBD.

Terpenen

De andere groep belangrijke verbindingen in cannabis zijn de terpenen. Dit zijn de geurstoffen die cannabis de karakteristieke geur en smaak geven. Terpenen hebben een aanvullende therapeutische werking, hetgeen betekent dat ze in synergie met cannabinoïden kunnen werken om de medicinale effecten aan te passen of te versterken. Tot nu toe zijn er al meer dan 120 verschillende terpenen in de cannabisplant gevonden.

In tegenstelling tot cannabinoïden zijn alle belangrijke terpenen in cannabis (bv. myrceen, alfa-pineen en bèta-caryofylleen) ook alom aanwezig in de natuur. Van terpenen wordt vermoed dat ze een synergie met cannabinoïden aangaan om de effecten aan te passen of te versterken. Dit fenomeen staat bekend als het entourage-effect.

Glandulaire trichomen

De cannabinoïden en terpenen worden geproduceerd in de harsklieren van de plant. Deze harsklieren worden glandulaire trichomen genoemd. De trichomen bevinden zich op het oppervlak van de gehele plant.

De grootste concentratie klieren komt echter voor in de bloemtoppen van de vrouwelijke plant.

De cannabinoïden komen voornamelijk voor in een inactieve zuurvorm. De farmacologisch actieve cannabinoïden (bv. THC/CBD) worden gevormd als de cannabis verhit wordt tot een temperatuur van boven de 180 °C, hetgeen leidt tot decarboxylering. Bij het gebuik van een verdamper komen de actieve cannabinoïden bij 230 °C vrij, in de vorm van damp, die wordt geïnhaleerd via de longen.



Close-up: De glandulaire trichomen met cannabinoïden en terpenen zijn over het gehele oppervlak van de cannabisplant te vinden.



3 Ons endocannabinoïdesysteem

Zoals het opioïdesysteem reageert op opioïden (morfine, codeïne), zo beschikken mensen ook over een afzonderlijk receptorsysteem voor cannabinoïden. Het endocannabinoïdesysteem (ECS) bevat cannabinoïdereceptoren (CB-receptoren) en beïnvloedt de werking van veel andere lichaamseigen systemen. De fytocannabinoïden in de cannabisplant werken op een vergelijkbare wijze als de van nature geproduceerde endocannabinoïden.

De menselijke hersenen en andere organen bevatten van nature voorkomende cannabinoïdereceptoren (CB-receptoren), inclusief de chemische stoffen die aan ze binden. Dit wordt het menselijke endocannabinoïdesysteem (ECS) genoemd. Het ECS zorgt ervoor dat ons lichaam normaal functioneert door invloed uit te oefenen op andere systemen. Het speelt een essentiële rol in ons zenuwstelsel en reguleert meerdere fysiologische processen. Zo past het onder andere onze reactie op pijn aan en is het van invloed op onze eetlust, vertering, slaap, stemmingen, ontstekingen en geheugen. Het ECS beïnvloedt daarnaast ook de aanvalsdrempel bij epilepsie, het coördinatievermogen en andere processen zoals het immuunsysteem, de hartfunctie, de sensorische integratie (aanraking, balans, contact met omgeving), de vruchtbaarheid, de botfysiologie, de stressrespons (HPAA), de ontwikkeling van het zenuwstelsel en de oogdruk.

Als mens produceren wij onze eigen cannabinoïden, ook wel endocannabinoïden genoemd. Deze endocannabinoïden reageren op of stimuleren de cannabinoïdereceptoren. Deze stoffen reageren op dezelfde manier als fytocannabinoïden die zich ook aan de receptoren binden. De plantaardige cannabinoïden worden fytocannabinoïden genoemd. Ze komen alleen van nature voor in de cannabisplant. De belangrijkste bestanddelen zijn tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD). Er zijn ook andere cannabinoïden, maar daarover is tot op heden veel minder bekend.

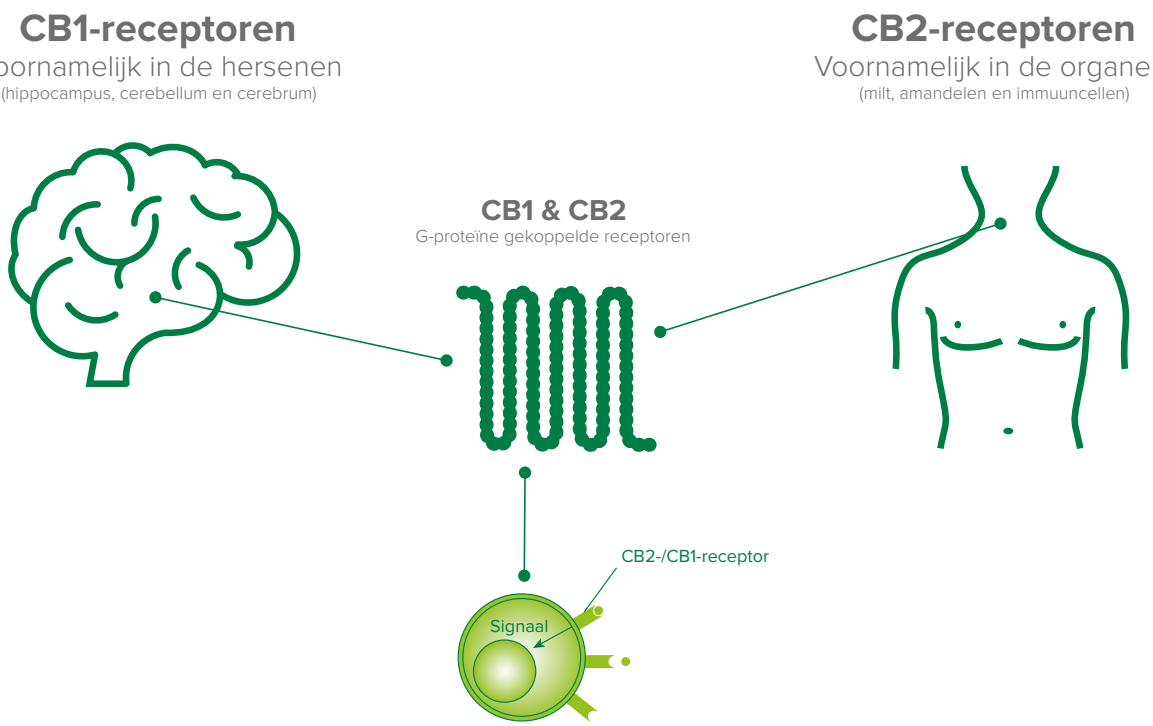
Hoe cannabinoïden werken

Cannabinoïden produceren hun effect door zich te binden aan specifieke CB-receptoren. Cannabinoïdereceptoren behoren tot de superfamilie van G-proteïne gekoppelde receptoren (zie afbeelding). Tot op heden zijn er met zekerheid twee typen cannabinoïdereceptoren geïdentificeerd (CB1 en CB2).

De CB1-receptor bevindt zich voornamelijk in de hersenen en het centraal zenuwstelsel. Daarnaast komt CB1 ook voor in bepaald weefsel en bepaalde organen, zoals de longen, lever en nieren. De CB2-receptor bevindt zich voornamelijk in bepaalde cellen van het immuunsysteem, het maagdarmkanaal en aan immuniteit gerelateerde organen zoals de milt en de amandelen.

De fytocannabinoïde THC activeert zowel CB1- als CB2-receptoren die op hun beurt weer van invloed zijn op de activiteit van verschillende fysiologische systemen. Ten opzichte van THC heeft CBD minder affiniteit met de CB-receptoren en blokkeert de receptoractiviteit gedeeltelijk.

Cannabinoïdereceptoren

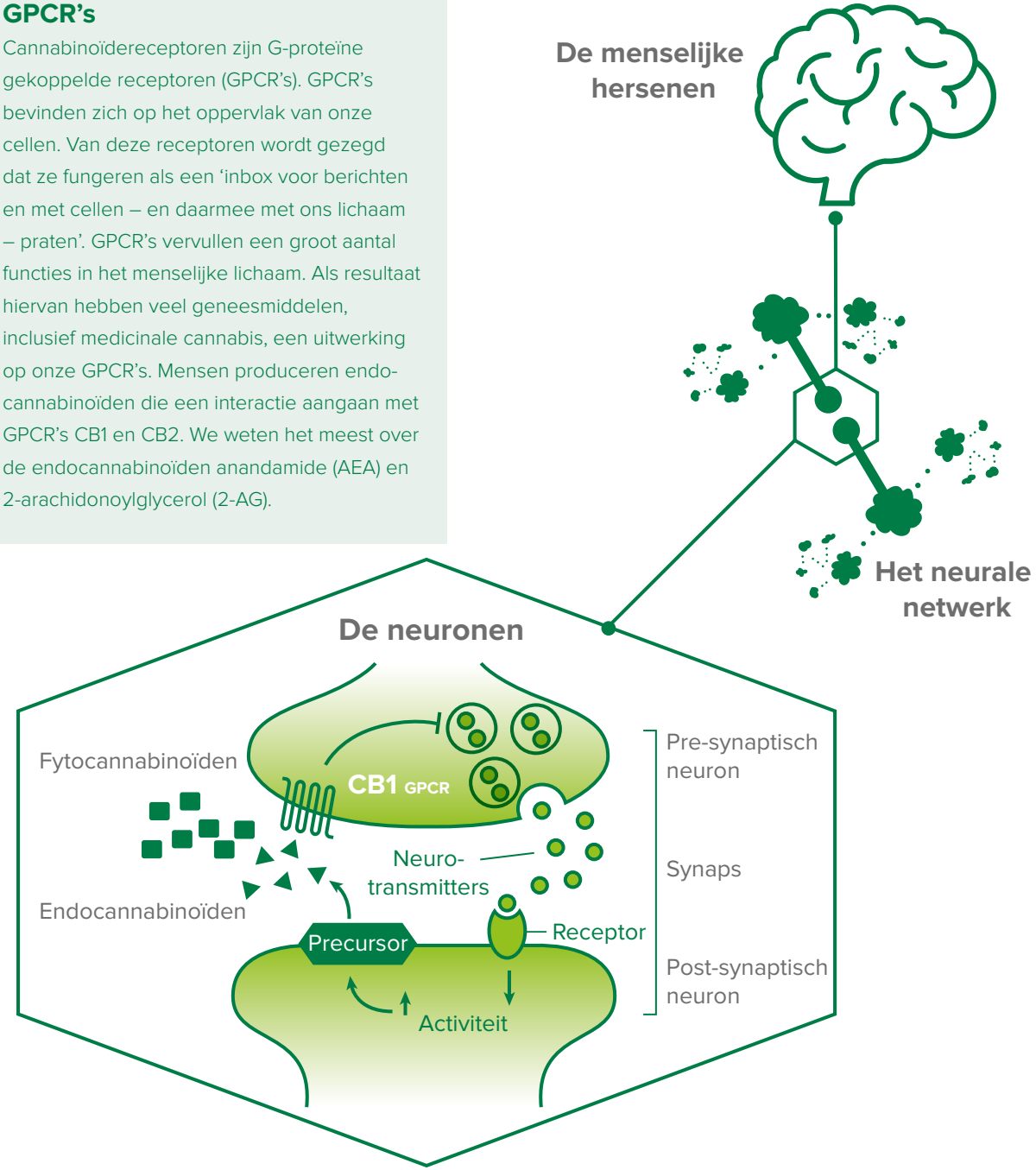


Zo bevindt de CB1-receptor zich in een aantal gebieden van de hersenen die meerdere fysische en gedrags-gerelateerde functies aansturen. Als resultaat hiervan beïnvloeden cannabinoïden de zintuiglijke en motorische responsiviteit (beweging), het hartritme, emotionele reacties, de eetlust en misselijkheid/overgeven, de waar-neming van pijn, het leervermogen en het geheugen en de besluitvorming op hoog niveau.

Naarmate we onze kennis over het menselijke ECS verbeteren, krijgen we ook beter inzicht in de manier waarop fytocannabinoïden, THC, CBD en andere cannabinoïden werken. Dergelijke inzichten zullen leiden tot betere geneesmiddelen.

GPCR's

Cannabinoïdereceptoren zijn G-proteïne gekoppelde receptoren (GPCR's). GPCR's bevinden zich op het oppervlak van onze cellen. Van deze receptoren wordt gezegd dat ze fungeren als een 'inbox voor berichten en met cellen – en daarmee met ons lichaam – praten'. GPCR's vervullen een groot aantal functies in het menselijke lichaam. Als resultaat hiervan hebben veel geneesmiddelen, inclusief medicinale cannabis, een uitwerking op onze GPCR's. Mensen produceren endo-cannabinoïden die een interactie aangaan met GPCR's CB1 en CB2. We weten het meest over de endocannabinoïden anandamide (AEA) en 2-arachidonoylglycerol (2-AG).



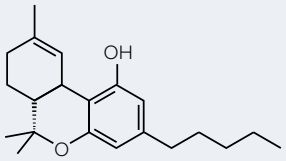
In het schematische overzicht hieronder worden de verschillende soorten cannabinoïden beknopt besproken. Hierbij gaat het om stoffen uit de cannabisplant, uit het laboratorium en aangemaakt door ons lichaam.

Typen cannabinoïden

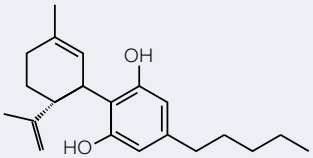
Cannabinoïden

***Cannabis sativa* L.**

Fytocannabinoïden

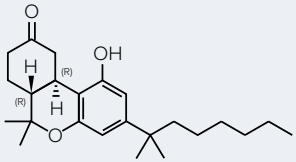


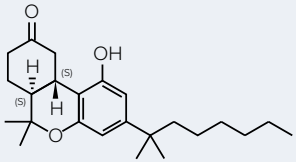
THC:
Delta-9-tetrahydrocannabinol
THC is de primaire psychoactieve component van cannabis



CBD: Cannabidiol
CBD is de secundaire niet-psycho-actieve component van cannabis

Synthetische cannabinoïden

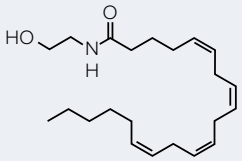




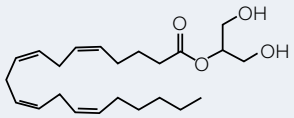
Nabilone
(racemisch mengsel: cis-trans isomerie)
Een synthetisch geneesmiddel dat het effect van de natuurlijke cannabinoïde THC nabootst

Endocannabinoïden

Neurotransmitters geproduceerd in de hersenen die zich binden aan de cannabinoïdereceptoren



Anandamide (AEA)



2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



4 Kwaliteit en standaardisatie

De kwaliteit van medicinale cannabis kan zeer uiteenlopen. Dat leidt tot risico's en onzekerheden bij patiënten en voorschrijvers. Maar waarom is kwaliteit zo belangrijk?

Cannabis wordt gebruikt in klinische onderzoeken en wordt ten opzichte van andere geneesmiddelen beschouwd als relatief veilig voor de meeste mensen. Een aantal patiënten die cannabis gebruikte, heeft echter melding gemaakt van een verslechterde symptoombestrijding en nieuwe bijwerkingen zoals slapeloosheid, een abnormale leverfunctie en diarree. Geen enkel geneesmiddel kan 100% zekerheid bieden. Alle geneesmiddelen kunnen gepaard gaan met bijwerkingen en mogelijk nadelige effecten (die kunnen leiden tot lichamelijke schade). Met name hoge doses van THC en sterke synthetische cannabinoïden worden in verband gebracht met bepaald letsel (bv. posturale hypotensie met een val als gevolg) of een milde tot ernstige psychose.

De veiligste en meest betrouwbare producten zijn van farmaceutische kwaliteit. Deze producten voldoen aan de standaarden van de Good Manufacturing Practice (GMP). GMP is de hoogste standaard voor de productie van geneesmiddelen. GMP is een waarborg voor een consistent hoge kwaliteit van producten en productieprocessen. In het kader van GMP moet ieder onderdeel van de productie en het testproces van geneesmiddelen helder worden vastgelegd. Het personeel, de gebouwen en de materialen moeten voldoen aan de allerhoogste standaarden. Deze processen staan ervoor garant dat patiënten en voorschrijvers zeker kunnen zijn van de veiligste en meest betrouwbare producten.

Een product van farmaceutische kwaliteit kan bijvoorbeeld cannabisflos zijn voor inhalatie, een capsule om te slikken of een spray voor in de mond. Voor ieder producttype is een iets afwijkende set kwaliteitstesten vereist. Deze tests worden vaak gepubliceerd. De monografieën in de farmacopeeën bijvoorbeeld zijn de meest betrouwbare gepubliceerde methoden voor de analyse van geneesmiddelen. Deze monografieën lichten de standaarden voor werkzaamheid, kwaliteit enz. toe. Medicinale cannabisproducten moeten onafhankelijk worden getest door gespecialiseerde laboratoria. Deze laboratoria testen op:

- **Het plantmateriaal van cannabis** – Medicinale cannabisproducten mogen uitsluitend zijn verkregen uit de cannabisplant. Een eerste belangrijke stap is het testen van plantmateriaal om te bevestigen, dat het daadwerkelijk afkomstig is van de cannabisplant en niet van een versnijdingsmiddel of vervanger.
- **Werkzame stoffen THC en CBD** – Een cannabisplant bestaat uit ontelbaar veel bestanddelen. Deze test vereist de identificatie van THC en CBD en vaak ook het terpeengehalte.
- **De af-/aanwezigheid van micro-organismen** – Tijdens het kweken van de cannabisplant kunnen schadelijke micro-organismen, zoals schimmels en bacteriën, zich verzamelen die in het eindproduct terecht kunnen komen. Dit kan ertoe leiden dat een ontsmettingsmethode met gammastraling nodig is om micro-organismen zoals *Staphylococcus aureus* en *Escherichia coli* te elimineren. Dit proces mag niet van invloed zijn op de kwaliteit van het eindproduct.
- **De af-/aanwezigheid van bestrijdingsmiddelen** – Tijdens de kweek van de cannabisplant kunnen er veel verschillende soorten bestrijdingsmiddelen worden gebruikt, maar geen daarvan is goedgekeurd voor gebruik in cannabis. Een test moet uitwijzen dat het eindproduct geen bestrijdingsmiddelen bevat die schadelijk kunnen zijn voor de gezondheid.
- **De af-/aanwezigheid van zware metalen** – De cannabisplant neemt snel zware metalen op uit de bodem - ook wel bioaccumulatie van zware metalen genoemd. Iedere batch moet gecontroleerd worden op de aanwezigheid van schadelijke zware metalen zoals arseen, cadmium, lood en kwik.
- **De af-/aanwezigheid van vreemd materiaal** – Het is essentieel dat het uiteindelijke plantmateriaal (en het eindproduct in doseringsvorm) vrij is van onzuiverheden als grond, stof, vuil en andere contaminaties.
- **Het totale watergehalte** – Het uiteindelijke watergehalte van cannabis, dat gebruikt wordt bij verdamping, is belangrijk. De juiste hoeveelheid vocht (watergehalte) in gedroogde cannabisflos staat garant voor een eenvoudig inhaleringsproces tijdens de verdamping.

De basis voor betrouwbaarheid

Geneesmiddelen moeten over een helder gedefinieerde samenstelling beschikken. GMP-gecertificeerde, volledig gestandaardiseerde medicinale cannabis bevat batch per batch een constante samenstelling van werkzame ingrediënten. Dat betekent dat iedere keer dezelfde dosis kan worden genomen. Huisartsen kunnen de dosering en de verbetering van de aandoening beter bewaken en het risico op een overdosis of bijwerkingen beperken. Deze producten zijn bovendien vrij van microbiële contaminanten (schimmels en bacteriën), bestrijdingsmiddelen en zware metalen. Dit zijn eigenschappen die vooral belangrijk zijn voor mensen met een verzwakt immuunsysteem en die de producten veilig maken voor verdamping en inhalatie via de longen.

Tot slot maakt standaardisatie het vergelijken van bevindingen uit meerdere klinische trials en onderzoeken uit verschillende tijdsperioden mogelijk. Dat is een cruciale factor in het verzamelen van bewijs voor de effectiviteit vanmedicinale cannabis.

Consistentie van batch tot batch is een uitdaging. De cannabisplant is chemisch complex en de samenstelling kan per plant enorm variëren. Het telen van gestandaardiseerde cannabis echter leidt tot een consistente samenstelling van alle potentiële werkzame componenten waaronder de cannabinoïden en de terpenen. Dit moet per batch bevestigd worden door een laboratorium dat daartoe analysecertificaten uitgeeft.

De meest gebruikelijke vorm van standaardisatie is het selecteren van cannabiscultivars met goede genetische stabiliteit die afkomstig zijn uit één zaadje. Deze planten worden opgekweekt door het oorspronkelijke plantmateriaal te vermeerderen. Het kopiëren van een fragment van de moederplant draagt bij aan het voorkomen van 'genetische drift', een proces dat na verloop van tijd grote afwijkingen en zwakten kan veroorzaken.

Het bereiken van batch per batch consistentie in de plant is uitermate ingewikkeld. Tot op de dag van vandaag is alleen het Nederlandse Bedrocan erin geslaagd volledig gestandaardiseerde cannabis met GMP-certificering te produceren.

Binnen- versus buitenteelt

De discussie over standaardisatie speelt ook op het terrein van binnen- en buitenteelt. De chemische samenstelling van cannabis wordt bepaald door de genetische eigenschappen van de plant, maar het totale gehalte wordt het meest beïnvloed door de kweekomstandigheden van de plant.

Volledig gecontroleerde binnenkweek maakt volledig gestandaardiseerde cannabisflos (hele, gedroogde vrouwelijke bloemen) en extracten uit hele planten (die cannabinoïden en terpenen bevatten) het hele jaar mogelijk. Controle op alle kweekomstandigheden en de genetische samenstelling van de plant levert een eindproduct op dat vrij is van contaminanten en een exacte hoeveelheid werkzame componenten bevat. De productie van cannabis overeenkomstig de farmaceutische standaard van GMP is alleen mogelijk in volledig gecontroleerde omgevingen en met planten met stabiele genetische eigenschappen.

Buitenteelt, inclusief op akkers en in kassen, levert genetisch ongedefinieerde, niet-gestandaardiseerde cannabis op. Buitenteelt is geschikt voor extractie van enkele verbindingen (d.w.z. THC of CBD). Buitenteelt met zaadjes levert plantjes op met een ongelijke genetische samenstelling en een onnauwkeurige hoeveelheid werkzame componenten. Bij niet-gecontroleerde kweekomstandigheden is de kans op kruisbestuiving groter, met lagere hoeveelheden en een lagere kwaliteit van cannabinoïden tot gevolg. Bovendien verhogen dergelijke omstandigheden het risico op contaminatie met bestrijdingsmiddelen, zware metalen en gevaarlijke schimmels en bacteriën.

Van cannabiskweek tot cannabisflos

Hieronder wordt de groeicyclus bij binnenteelt en de productie van gestandaardiseerde GMP-gecertificeerde cannabis van farmaceutische kwaliteit getoond.



De plant wordt gestekt



De planten worden in rockwool geplaatst



De planten worden in groeicellen gezet



De geoogste cannabisplant wordt gedroogd



De stelen en bladeren worden verwijderd



De cannabisflos wordt verpakt


45mL
40
35
30
25

5 Doseringsvormen en toediening

Net als andere geneesmiddelen is medicinale cannabis verkrijgbaar in verschillende vormen (inhaleren, oraal, transdermaal), aangepast aan de behoeften van patiënten. Hoe medicinale cannabis wordt toegediend of ingenomen, hangt af van de doseringsvorm.

In dit hoofdstuk bespreken we de meest gebruikelijke manieren waarop patiënten wereldwijd medicinale cannabis tot zich nemen. In het volgende hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de manier waarop cannabis wordt geabsorbeerd, verspreid, gemetaboliseerd en uitgescheiden door het lichaam.

Inhalatie – via de longen



Doseringsvorm

Met behulp van een verdamper of medische inhalator worden cannabinoïden (uit cannabisflos) als damp geïnhaleerd om vervolgens via de longen in de bloedcirculatie terecht te komen.

Inhaleren is een bewezen efficiënte toedieningsmethode. De geïnhaleerde damp wordt snel door de longen geabsorbeerd. Vanwege de onmiddellijke werking heeft deze methode de voorkeur van veel patiënten. De damp bevat cannabinoïden en terpenen in consistente en meetbare hoeveelheden. De werkingssnelheid vereenvoudigt de titratie – het vermogen de correcte dosis te bereiken zonder bijwerkingen – en maakt een snelle verlichting van symptomen mogelijk. De hoeveelheid afgeleverde cannabinoïden is afhankelijk van de diepte van het inhaleren en de duur van het inhouden van de adem. Hoewel inhaleren resulteert in hogere niveaus van cannabinoïden in het bloed zijn de effecten ten opzichte van orale toediening korter van duur.

De doseringsvorm is uitermate belangrijk.
Het bepaalt voor patiënten:

- Of geneesmiddelen daadwerkelijk worden ingenomen en of het dagelijkse regime aangehouden kan worden
- Het tijdstip van de dag waarop de inname kan plaatsvinden
- De frequentie van gebruik
- De totale dagelijkse dosering
- De bijwerkingen en hoe goed deze worden getolereerd

Medische verdamper

Gezien de risico's van het roken zijn patiënten vandaag de dag op zoek naar betrouwbare, betaalbare en draagbare vaporizers of verdampers. Onderzoek naar de ontwikkeling van vaporizer- en inhaleringstechnologie heeft geleid tot een aantal grote verbeteringen in de kwaliteit van de apparaten. Medische verdampers voor de toediening van cannabisflos zijn anders dan e-sigaretten of vapepennen. De damp bevat geen nicotine, vloeibaar propyleenglycol, glycerol of synthetische smaakstoffen. En er is geen sprake van een grote, storende giftige dampwolk. Deze (medische) verdampers voorzien patiënten van een effectieve, veilige en gebruiksvriendelijke toedieningsmethode.

Roken

Het roken van medicinale cannabis is schadelijk voor de gezondheid van de patiënt en wordt daarom afgeraden. Als het plantmateriaal wordt gerookt (d.w.z. verbrand), komen er giftige pyrolytische stoffen vrij. De gedroogde cannabis wordt in een sigaret gerold (joint) waarna de cannabinoïden als rook in de longen worden geïnhaleerd. Het geneesmiddel komt vervolgens vanuit de longen in de bloedcirculatie terecht. Het roken van cannabis kent een snelle werking. Het effect is al binnen een paar minuten merkbaar. Hoewel roken resulteert in hogere niveaus van cannabinoïden in het bloed zijn de effecten ten opzichte van orale toediening korter van duur. Daarnaast kunnen, tenzij volledig gestandaardiseerd, de hoeveelheden THC en CBD in cannabis per batch aanzienlijk verschillen. De hoeveelheid afgeleverde THC is afhankelijk van de intensiteit van de inhalatie, het pufvolume en de pufduur en de duur van het inhouden van de adem.

Oraal - via de mond



Doseringsvorm

Cannabinoïden (extracten van de hele plant of afzonderlijke cannabinoïden) in de mond en vervolgens, ofwel ingeslikt (oraal), ofwel geabsorbeerd onder de tong (sublinguaal). Indien ingeslikt, komt het geneesmiddel via de maag, darmen en lever in de bloedcirculatie terecht. Indien geabsorbeerd onder de tong, komt het geneesmiddel buiten de lever om direct in de bloedcirculatie terecht.

Cannabis van farmaceutische kwaliteit

Voor het bereiken van een consistent niveau aan cannabinoïden in het lichaam, dient het product bij verdamping van farmaceutische kwaliteit te zijn. Deze cannabis is, in overeenstemming met farmaceutische normen, genetisch en chemisch gestandaardiseerd. Omwille van de patiëntveiligheid is het product vrij van microbiële contaminanten, bestrijdingsmiddelen, onzuiverheden en zware metalen. De damp kan daardoor veilig via de longen worden geïnhaleerd.

Orale medicatie is een bekende doseringsvorm die vaak bij patiënten wordt toegepast. Ze zijn eenvoudig toe te dienen, waardoor ook geconcentreerde cannabisextracten steeds populairder worden.

Olie

Steeds meer patiënten gebruiken extracten gemaakt van cannabis. Extracten van de hele cannabisplant bevatten cannabinoïden en terpenen in een geconcentreerde vorm. Vanwege het donkere, stroperige uiterlijk worden ze vaak ‘olie’ genoemd. Het extract wordt opgelost in een olie (bv. olijf-, zonnebloem- of pindaolie) die fungeert als drager en de toediening vereenvoudigt. Een enkele dosis kan via een druppelaar worden ingenomen en onder de tong worden afgegeven. De olie wordt via het mondslijmvlies opgenomen (sublinguale absorptie) en in de bloedcirculatie gebracht. Sublinguale aflevering verhoogt de totale beschikbare dosis. Om hetzelfde effect te behalen betekent dat, ten opzichte van het innemen van een capsule of het drinken van cannabisthee, er kleinere doses nodig zijn. Sublinguale doseringsvormen staan garant voor een betrouwbare en gelijkwaardige dosering.

Sprays

Net als olie worden sprays aangebracht onder de tong. Een voorbeeld hiervan is Sativex™, een gestandaardiseerde (oromucosale) dosis van een product van farmaceutische kwaliteit, gemaakt van twee cannabissoorten. Het ene soort produceert voornamelijk THC en het andere voornamelijk CBD. Exact afgemeten verhoudingen van de werkzame stoffen THC en CBD worden opgelost in alcohol. Deze oplossing zit in een flesje en wordt onder de tong gesproeid.

Capsules

Een andere vorm van orale toediening is capsules. Capsules bevatten meestal exact afgemeten concentraties van enkele verbindingen (THC of CBD) opgelost in een dragerolie. Zodra de capsule wordt doorgeslikt, breekt deze open en wordt het geneesmiddel vrijgegeven en geabsorbeerd in de maag en de darmen. De snelheid van absorptie (tijd) kan onvoorspelbaar zijn en kan variëren afhankelijk van bijvoorbeeld de aanwezigheid van voedsel in de maag en of de patiënt mobiel is (in staat is vrij te bewegen/lopen). Een interessant gegeven in dit kader is dat THC zelf de maaglediging (van maag naar darmen) vertraagt. Orale toediening (inslikken) resulteert in een tragere werking, lagere totale concentratie in het bloed en een langere duur van effecten ten opzichte van inhalatie. Het totale gehalte aan cannabinoïden wordt beïnvloed door levermetabolisme en de maaginhoud. Dat betekent dat orale toediening minder betrouwbaar en minder voorspelbaar kan zijn.

Thee of infusie

Een deel van de patiënten neemt medicinale cannabis tot zich in de vorm van thee (gedroogde cannabis in heet water). Zodra de thee wordt doorgeslikt, worden de cannabinoïden geabsorbeerd in de maag en de dunne darm. Ook hier geldt dat de hoeveelheid cannabinoïden wordt beïnvloed door levermetabolisme en de maaginhoud. Dat betekent dat doses via thee onbetrouwbaar en onvoorspelbaar kunnen zijn. Bovendien bevat thee over het algemeen een lage concentratie cannabinoïden en wordt de samenstelling van de thee beïnvloed door de kooktijd, de hoeveelheid thee en de bewaartijd van de thee. Dat betekent dat toediening via thee kan leiden tot een minder zeker therapeutisch effect.

Eetwaren

Overige doseringsvormen van de hele plant zijn eetwaren zoals koekjes/brownies. Het is lastig een consistente samenstelling van cannabinoïden te garanderen in eetwaren. Bovendien kunnen patiënten snel een overdosis nemen, omdat het effect pas na twee à drie uur merkbaar

Het belang van standaardisatie

Er zijn meerdere cannabisolieproducten verkrijgbaar. De kwaliteit en betrouwbaarheid ervan hangt af van de kwaliteit van het basismateriaal, de cannabis. Omdat de meeste extractiebedrijven geen gebruik maken van volledig gestandaardiseerde cannabis, wijkt het totale gehalte aan cannabinoïden vaak af van hetgeen vermeld staat op het etiket. Het etiket van een aantal bedrijven vermeldt een streefconcentratie aan cannabinoïden. De reden hiervoor is dat de concentratie aan cannabinoïden in het basismateriaal per batch kan verschillen. Onvoorspelbare concentraties zijn een probleem voor de veiligheid van patiënten. Dat komt omdat de kwaliteit van een geneesmiddel deels bepaald wordt door de nauwkeurigheid van de dosering en de reproduceerbaarheid van de dosis.

wordt en patiënten in die tijd vaak geneigd zijn een tweede dosis te nemen. Het therapeutische effect is minder zeker dan bij gestandaardiseerde orale producten en bovendien is er vaak een langere tijd nodig om het therapeutische effect te bereiken. Als gevolg hiervan worden eetwaren niet beschouwd als een product met therapeutische werking.

Transdermaal – via de huid



Doseringsvorm

Transdermaal betekent letterlijk door de huid. Tot de kenmerkende doseringsvormen behoren crèmes die op de huid of de slijmvliezen worden aangebracht; en transdermale pleisters die rechtstreeks op de huid worden geplakt. Gedurende een vastgestelde periode wordt er dan een specifieke dosis geleidelijk afgegeven.

Transdermale doseringsvormen worden onderzocht op hun nut voor klinisch gebruik en klinische toepassingen. Momenteel worden ze gebruikt voor de behandeling van bepaalde huidaandoeningen en voor lokale spier- en gewrichtspijn. Aangezien de meeste cannabinoïden niet van water houden (in hoge mate hydrofoob zijn), kan het lastig zijn tot een betrouwbare doseringsvorm te komen die kan worden toegediend via de huid en zorgt voor voldoende concentraties in het bloed. Nieuwe nanotechnologie zou hier mogelijkerwijze uitkomst kunnen bieden. Doseringsvormen zoals crèmes zijn bedoeld voor topische toediening en werking. Ze hoeven niet in staat te zijn door de huid tot in de bloedcirculatie door te dringen.

Vorm is belangrijk

De vorm waarin medicinale cannabis wordt toegediend, is bepalend voor de aanvang, intensiteit en duur van de effecten (hoe het voortbeweegt en werkt in ons lichaam). Tot de belangrijkste factoren die bepalend zijn voor de selectie van de doseringsvorm behoren:

- **De nauwkeurigheid van de dosering** – hoe precies de doseringsmethode in staat is de gewenste dosis af te geven om onderdosering, overdosering en bijwerkingen te voorkomen.
- **Biobeschikbaarheid** – de fractie van de dosering die de bloedcirculatie bereikt en een therapeutisch effect sorteert. Over het algemeen hebben intraveneuze injecties de hoogste biobeschikbaarheid (direct in de bloedcirculatie), gevolgd door inhalatie, toediening onder de tong, via het mondslijmvlies en rectale, orale en transdermale doseringsvormen.
- **Werking** – de tijd voordat de effecten van het geneesmiddel worden waargenomen.
- **Duur van het effect** – de tijdsperiode waarin het geneesmiddel werkzaam is.
- **Reproduceerbaarheid** – de mate waarin het geneesmiddel kan worden gegeven om herhaalde effecten te bereiken, bij voorkeur met een goede precisie.
- **Veiligheid** – de mate waarin de doseringsvorm gebruiksvriendelijk en van goede kwaliteit is en geen schade veroorzaakt of onverdraaglijke bijwerkingen heeft.

6 Hoe cannabinoïden door het lichaam bewegen

Bepalen hoe een geneesmiddel bij een individuele patiënt werkt, is van groot belang voor de veiligheid en effectiviteit ervan. Hoe de cannabinoïden THC en CBD door het lichaam bewegen (farmacokinetiek) is afhankelijk van de manier waarop de middelen worden ingenomen. De duur van de werking wordt beïnvloed door de omvang van de dosis, de doseringsvorm en de route van toediening - via de longen, mond, darmen of huid.

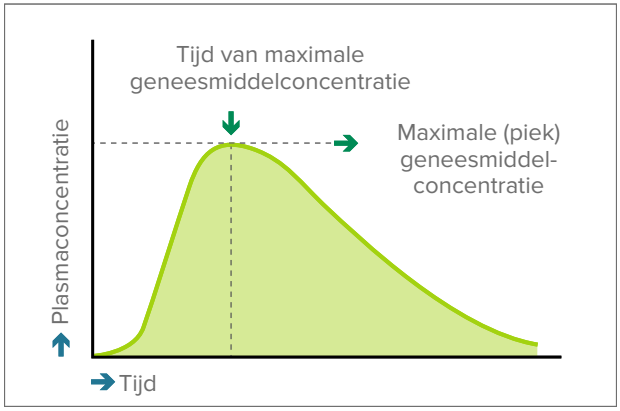
Absorptie en distributie

THC en CBD zijn voornamelijk terug te vinden in cannabis in de inactieve, zure vorm. Om THC en CBD te activeren, moet er een carboxylgroep worden verwijderd door toepassing van hitte. In de praktijk vindt deze zogenaamde decarboxylering plaats door cannabis te verhitten in een verdamper of het extract van cannabis te verwarmen voor verwerking in een oplossing.

De absorptie van geïnhaleerde cannabinoïden leidt binnen enkele minuten tot een maximale concentratie (piek) in het bloed (zie afbeelding). De effecten in de hersenen beginnen binnen een paar seconden tot een aantal minuten en bereiken het maximale niveau na 15-30 minuten. Ze ebben vervolgens binnen twee à drie uur weg. De absorptie vindt trager plaats als de cannabinoïden worden ingeslikt. Toediening via de mond resulteert in lagere, vertraagde piekconcentraties. De effecten in de hersenen worden 30-90 minuten vertraagd en bereiken hun maximale niveau na twee à drie uur. Ze zijn vier tot twaalf uur merkbaar. Biobeschikbaarheid is een term die gebruikt wordt om het aandeel van het geneesmiddel dat na toediening in de bloedcirculatie terechtkomt te beschrijven. De biobeschikbaarheid van orale TCH en CBD is laag. Het inhaleren van cannabinoïden is aantoonbaar effectiever en betrouwbaarder dan toediening via de mond.

Farmacokinetiek

Farmacokinetiek wordt vaak afgekort tot PK. Het is de studie van de beweging van een geneesmiddel in het lichaam. Het acroniem ADME wordt gebruikt om de Absorptie, Distributie, Metabolisatie en Excretie van een geneesmiddel door ons lichaam te beschrijven.



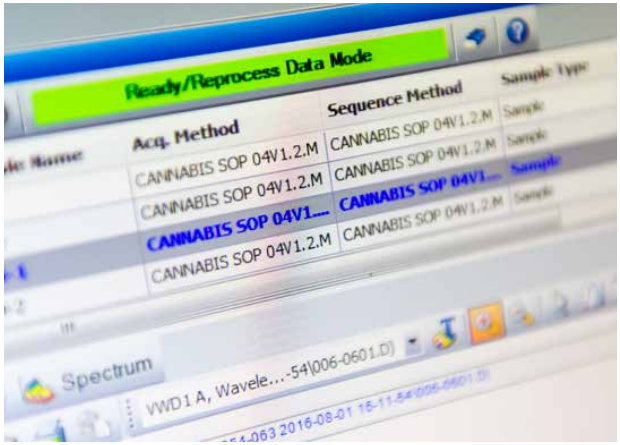
Het farmacokinetisch profiel van een geneesmiddel beschrijft de plasmaconcentratie van een geneesmiddel gedurende een bepaalde periode.

THC en CBD zijn vetoplosbare stoffen (uiterst lipofiel) die snel worden geabsorbeerd door de longen. Dat betekent dat inhaleren een handige en snelwerkende toedieningsmethode is die eenvoudige titratie tot de gewenste dosering en biologische effecten mogelijk maakt. Ongeveer 25% van de geïnhaleerde TCH komt in de bloedbaan terecht. De distributie van cannabinoïden in het lichaam wordt bepaald door de lipofiliteit (vet-oplosbaarheid) en de binding aan eiwitten in het bloed. THC wordt in ruime mate door het hele lichaam verspreid, met name naar vetweefsel. De mate waarin het lichaam THC opslaat, neemt toe naarmate de frequentie en de duur van gebruik toeneemt.

Metabolisatie en eliminatie

De cannabinoïden worden met name gemetaboliseerd door een verzameling leverenzymen die bekend staat als cytochroom P450 (CYP450). Net als bij vele andere geneesmiddelen wijzigen deze enzymen de chemische samenstelling van de cannabinoïden om ze uit het lichaam te verwijderen (excretie). Naast de lever zijn ook andere weefsels, zoals het hart en de longen, in staat cannabinoïden te metaboliseren, zij het in mindere mate. De metabolisatie van THC en CBD volgen dezelfde route. Eliminatie van geneesmiddelen heeft betrekking op de volledige verwijdering ervan uit het lichaam. Metabolisatie is een belangrijke route voor het verwijderen van THC. In tegenstelling tot THC wordt CBD grotendeels ongewijzigd verwijderd. Binnen vijf dagen na inname van een enkele dosis is 80-90% van de THC verwijderd. De eliminatie van THC en de metabolieten vindt plaats via de ontlasting en urine. Na inhaleren wordt ongeveer 25% van de geabsorbeerde dosis verwijderd via de urine en 65% via de ontlasting. Slechts een klein deel van de THC wordt ongewijzigd verwijderd. Minder dan 5% van een orale dosis wordt ongewijzigd verwijderd via de ontlasting.

THC-metabolieten kunnen een aantal weken in de urine en ontlasting voorkomen. De trage eliminatie van cannabinoïden en hun metabolieten is het gevolg van hun trage verplaatsing uit ons lichaamsvet en ander weefsel terug in de bloedcirculatie.



First-passeffect en THC

Een metaboliet is een stof die gevormd wordt tijdens de metabolisatie – een afbraakproduct. Na het doorslikken wordt een geneesmiddel geabsorbeerd in de dunne darm, overgebracht naar de lever en gemetaboliseerd. Dit wordt het ‘first-passeffect’ genoemd. Door het first-passeffect wordt de geneesmiddelconcentratie aanzienlijk verlaagd waardoor slechts een deel van het oorspronkelijke geneesmiddel in de bloedcirculatie terechtkomt. In sommige gevallen kan de metaboliet krachtig en langdurig werkzaam zijn. Voor THC geldt dat de metaboliet 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) ongeveer twee keer zo psychoactief is als THC zelf. Bij inhaleren van THC wordt dit first-passeffect en de snelle omzetting in 11-OH-THC omzeild.

7 Voorschrijven van medicinale cannabis

Indien verstandig en correct gebruikt, kunnen geneesmiddelen effectief zijn in de behandeling of het voorkomen van aandoeningen. Bij verkeerd gebruik kunnen ze echter schade veroorzaken. Dat geldt ook voor medicinale cannabis. In dit hoofdstuk bespreken we het voorschrijven van medicinale cannabis.

Medicinale cannabis is een snel veranderd onderdeel van de geneeskunde waarbinnen regelmatig nieuwe producten en wetenschappelijke of klinische data beschikbaar komen. De afgelopen jaren is het klinisch onderzoek met name gericht op de therapeutische effecten van cannabinoïden als pijnstiller bij chronische neuropathische pijn, als opwekker van eetlust bij kanker en als middel in de behandeling van spasmen bij multiple sclerose. Andere indicaties zijn onder andere angstgevoelens, psychose en fibromyalgie. Recentelijk is cannabidiol (CBD) ontdekt als een enkele verbinding met een mogelijke therapeutische werkzaamheid bij epilepsie onder kinderen. Reviews van klinische onderzoeken bieden inzicht in de relevante aandoeningen en dosering, terwijl nieuw gepubliceerd onderbouwend materiaal over de chemische samenstelling van de plant, kweekmethoden, kwaliteitsanalyses en toediening van grote waarde is voor de kennis over de productveiligheid en de wijze van voorschrijven.

Aandoeningen met hoopvolle resultaten

Er is klinisch onderzoek beschikbaar dat het gebruik van medicinale cannabis ondersteunt bij bepaalde aandoeningen zoals:

- Chronische pijn, met name pijn gerelateerd aan het zenuwstelsel, veroorzaakt door bijvoorbeeld een beschadigde zenuw, fantoompijn en aangezichtspijn
- Misselijkheid, verlies van eetlust, gewichtsverlies en overgeven na chemotherapie of bestraling bij de behandeling van kanker en anorexia en cachexie bij HIV/AIDS
- Pijn en spierspasmen of krampen gerelateerd aan multiple sclerose of ruggenmergletsel
- Epileptische aanvallen bij moeilijk te behandelen vormen van epilepsie (Dravet-syndroom of Lennox-Gastaut-syndroom)

Voor overige aandoeningen zijn minder klinische data beschikbaar of negatieve resultaten behaald. Hierbij gaat het onder andere om Gilles de la Tourette, therapieresistent glaucoom, fibromyalgie, posttraumatische stressstoornis, slaapstoornissen, blaasfunctiestoornissen, bepaalde symptomen van Parkinson en depressie. Hoewel er geen wetenschappelijk bewijs is ter ondersteuning van een bepaalde aandoening, hoeft een tekort aan klinisch onderzoek nog niks te zeggen over het potentieel van medicinale cannabis bij een bepaalde aandoening voor een specifieke patiënt.

Hierna volgt een overzicht van klinische inzichten op bepaalde terreinen die van belang kunnen zijn. Hierbij gaat het onder andere om chronische pijn, misselijkheid, overgeven, eetlust, multiple sclerose en epilepsie.

Chronische pijn

Hevige chronische pijn lijkt voor patiënten de belangrijkste reden om medicinale cannabis te gebruiken. Er zijn vele soorten pijn en cannabinoïden beïnvloeden deze pijnen niet altijd op dezelfde wijze. Tot op de dag van vandaag is de therapeutische werking van cannabis alleen aangetoond bij neuropathische pijn - de pijn die ontstaat door beschadiging van of ziekte aan de gevoelszenuwen. Ter vergelijking, bij onderzoeken die zich concentreren op acute pijn (zoals na een operatie) worden over het algemeen geen voordelige effecten gezien. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de verschillende rollen die endocannabinoïden spelen in beide soorten pijn. Het mechanisme achter dit verschil is tot op heden nog niet volledig bekend. Chronische neuropathische pijn komt veel voor, is lastig te behandelen en kan slechts met een beperkt aantal methoden worden bestreden. Als gevolg hiervan kan het geringste effect van cannabinoïden al van groot belang zijn voor patiënten. Uit onderzoek naar patiëntvoorkeuren blijkt dat de bijwerkingen van cannabinoïden beter te verdragen zijn dan sterke opioïden. Medicinale cannabis is daarom al meerdere keren onderzocht in combinatie met andere geneesmiddelen, waaronder morfine. Er is daarbij gebleken dat cannabinoïden en opioïden samen een sterke werking hebben.

Misselijkheid, overgeven en eetlust

Cannabinoïden kunnen een groot effect hebben op misselijkheid en overgeven als gevolg van chemotherapie of bestraling en behandelingen van hepatitis C en HIV/AIDS. Een synthetische THC doseringsvorm (zoals Marinol®) is alom gebruikt als een antibraakmiddel voor kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan. Uit ondersteunend onderzoek blijkt dat de toevoeging van THC direct voor en na de chemotherapie ten opzichte van oudere antibraakmiddelen meer voordelen biedt. De werking van THC is echter nog niet vergeleken met de meest recente antibraakmiddelen die in dit opzicht duidelijk effectiever zijn dan de oudere. Cannabinoïden hebben aangetoond de eetlust - een grote behoefte aan voedsel met veel vet of een hoog suikergehalte - te stimuleren. Zo wordt Marinol® al vanaf de jaren tachtig ingezet voor het opwekken van de eetlust om gewichtsverlies tegen te gaan bij patiënten met HIV/AIDS. Bij patiënten met verminderde eetlust kan een hoogcalorisch dieet bijdragen aan gewichtstoename en aan absorptie van voedingsstoffen. Vaak is dit cruciaal bij de behandeling van medische aandoeningen waarbij spier- en vetmassa verloren gaat (cachexie). Hoewel er andere geneesmiddelen beschikbaar zijn voor het behandelen van misselijkheid, overgeven of verminderde eetlust, maakt het gecombineerde effect van cannabinoïden op al deze symptomen cannabis tot een uniek middel om de kwaliteit van leven voor patiënten te verhogen.

Multiple sclerose

Naast chronische pijn is MS een andere medische aandoening waarvoor de effecten van cannabinoïden op de lange termijn uitgebreid zijn onderzocht. Uit dit onderzoek is gebleken dat patiënten geen tolerantie ontwikkelen voor de medicinale effecten en hun doses evenmin na verloop van tijd verhogen om hetzelfde therapeutische resultaat te bereiken. Hoewel het medisch bewijs voor de werkzaamheid van cannabis bij MS nog enigszins beperkt is, moet worden opgemerkt dat dit ook het geval is voor de meeste reguliere geneesmiddelen die bij MS worden gebruikt. Om hun kwaliteit van leven te verbeteren hebben MS-patiënten altijd al veel geëxperimenteerd met alternatieve therapieën, waaronder cannabis. De standaard behandelingen van

MS geven vaak onvoldoende verlichting van klachten of worden beperkt door de bijwerkingen. Bestaand wetenschappelijk onderzoek ondersteunt het gebruik van medicinale cannabis voor de behandeling van aandoeningsgerelateerde pijn, blaasproblemen, tremoren en spasmen. Daarnaast kan het gebruik van cannabinoïden voor veel patiënten de slaap aanzienlijk verbeteren, met diepere en langere slaap tot gevolg.

Epilepsie

Epilepsie is in beginsel goed in de hand te houden met bestaande geneesmiddelen. Een toenemend aantal mensen met epilepsie heeft echter niet voldoende controle over hun aanvallen. Al in 1979 toonde onderzoek het anti-epileptische effect van (zuivere) CBD aan. In verschillende daaropvolgende onderzoeken met proefdieren en (kleinschalig) met patiënten bleek CBD in staat om zowel de frequentie als de intensiteit van epileptische aanvallen te verminderen. Mede doordat CBD geen psychoactieve werking heeft, heeft deze stof veel potentie als behandeling voor mensen met epilepsie. Helaas is de veiligheid en de tolerantie van preparaten met cannabinoïden bij kinderen niet volledig duidelijk. Hoewel CBD effectief lijkt te zijn in het verminderen van epileptische aanvallen is er meer gecontroleerd onderzoek nodig om de volledige klinische waarde van dit type product te begrijpen.

Dosis, dosering en titratie

Zoals bij alle geneesmiddelen, reageren individuele patiënten allemaal anders op medicinale cannabis. De reactie hangt af van het gebruikte cannabisproduct, de te behandelen aandoening, de duur van de behandeling, de wijze van toediening en erfelijke aanleg. Bepaalde verhoudingen van cannabinoïden vormen aantoonbaar de basis voor specifieke effecten en lijken beter te worden getolereerd dan enkele verbindingen (met name hoge doses van THC).

De arts van de patiënt biedt meestal advies over de titratie (aanpassingen in doseringen voor een gewenst effect) om zo de optimale dagelijkse dosering vast te stellen. Dit helpt patiënten het gewenste therapeutische effect te verkrijgen en de ongewenste effecten te minimaliseren. Een behandelingsprotocol biedt patiënten advies over:

- Een geschikte startdosis;
- Hoe de dosis te verhogen (minimum en maximum dosis);
- Hoe een optimale dagelijkse dosis te vinden op basis van de ernst van de aandoening en wijzigingen in overige geneesmiddelen;
- Hoe de dagelijkse dosis vast te houden;
- Interactie tussen voedsel en geneesmiddelen;
- Manieren om het risico op bijwerkingen en negatieve reacties te verminderen;
- Een plan om de behandeling te staken bij slechte reacties.

Veiligheid

Mogelijke interactie tussen geneesmiddelen

Geneesmiddelen kunnen op elkaar reageren. Dat risico neemt toe naarmate een patiënt meer geneesmiddelen tegelijkertijd inneemt. Patiënten die medicinale cannabis krijgen voorgeschreven, hebben vaak complexe aandoeningen en nemen vaak meerdere geneesmiddelen in. Voor een aantal geneesmiddelen geldt dat er interactie met medicinale cannabis mogelijk is. Voorzichtigheid is geboden als er ook geneesmiddelen met verdovende effecten worden voorgeschreven, inclusief het drinken van alcohol. De combinatie van cannabinoïden en verdovende

middelen kan van invloed zijn op de reactietijd, coördinatie en concentratie. Er kan ook sprake zijn van een interactie tussen cannabinoïden en geneesmiddelen voor het hart en de circulatie (bv. adrenaline, bètablokkers en plaspillen). Daarnaast lijkt THC de werking van opioïden (zoals codeïne, morfine) te versterken.

De voorgaande lijst is niet uitputtend. Voorafgaand aan het voorschrijven van medicinale cannabis in combinatie met andere geneesmiddelen moet een volledig onderzoek worden uitgevoerd, inclusief onderzoek naar geneesmiddelen met interactie met CYP450-enzymen.

Mogelijke bijwerkingen

Over het algemeen lijken patiënten medicinale cannabis goed te verdragen. Typische bijwerkingen zijn meestal kortstondig en onschuldig en worden minder naarmate de tolerantie groter wordt. Bijwerkingen treden met name op na inname van hoge doses of in combinatie met andere stoffen. De bijwerkingen treden over het algemeen al snel na toediening op. Mogelijke tekenen van bijwerkingen zijn:

- droge mond
- rode ogen
- verhoogde eetlust (kan wenselijk zijn)
- milde euforie
- verlaagde alertheid van de gebruiker, met name de eerste uren direct na consumptie
- versneld hartritme
- lagere bloeddruk en duizeligheid

Over het algemeen nemen alle bijwerkingen geleidelijk af en verdwijnen binnen een paar uur. Dit is afhankelijk van de ingenomen dosis en de methode van toediening.

Overdosering

Een overdosis kan meestal met behulp van een behandelprotocol worden voorkomen. Bij toediening van te grote doses met THC kan een patiënt te maken krijgen met intoxicatie. Dit wordt vaak omschreven als een mild gevoel van euforie en kan resulteren in verdoving en slaperigheid. In sommige gevallen kan dit ervaren worden als een verstoring van de werkelijkheid, milde angstgevoelens en wijzigingen in het hartritme en de bloeddruk. In deze situaties is het over het algemeen voldoende om als patiënt in een kalme en comfortabele omgeving te gaan zitten of liggen, bij voorkeur met een bekend persoon om rustig mee te praten. Overdosering met zeer hoge doses kan leiden tot een psychose of een andere psychiatrische aandoening, met name bij vooraf bekende erfelijke kwetsbaarheid (zie hierna).

Risico's

Net als ieder ander geneesmiddel is medicinale cannabis niet geheel ongevaarlijk. Hieronder beschrijven we een aantal van de bekende risicofactoren en voorzorgsmaatregelen.

Voorschrijven aan ouderen

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor de neurologische, psychoactieve en posturaal hypotensieve (duizeligheid en licht gevoel) effecten van medicinale cannabis (met name THC). Dit geldt met name voor oudere patiënten met een neiging snel te vallen of oudere patiënten met dementie. Als medicinale cannabis geschikt wordt geacht, moeten oudere patiënten altijd beginnen met de laagst vermelde dosis. Cannabinoïden kunnen een aanzienlijk effect hebben op het hartritme en de bloeddruk.

Psychose of andere psychiatrische aandoeningen

Medicinale cannabis dient niet gebruikt te worden door patiënten die zelf of een familierelateerde geschiedenis aan psychoses, psychiatrische aandoeningen of depressies hebben gehad, omdat THC psychotische symptomen kan oproepen.

Hartfalen en hart- en vaatziekten

Cannabinoïden kunnen een aanzienlijk effect hebben op het hartritme (hypertensie, tachycardie) en de bloeddruk (vaatvernauwing) en kunnen leiden tot ischemische hartziekten. Patiënten met een geschiedenis van hart-aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken om een hartaandoening tegen te gaan, moeten afzien van medicinale cannabis of het alleen gebruiken onder strikt toezicht van hun huisarts.

Zwangerschap en borstvoeding

Het gebruik van medicinale cannabis tijdens de zwanger-schap is naar alle waarschijnlijkheid van invloed op de ontwikkeling van de foetus en mag niet worden voor-geschreven. Omdat bepaalde cannabinoïden, waaronder THC, uit het lichaam worden verwijderd via de moeder-melk, wordt het gebruik van medicinale cannabis ook tijdens de borstvoeding afgeraden.

Leveraandoeningen

Om cannabinoïden uit het lichaam te kunnen verwijderen is de lever na toediening het belangrijkste orgaan dat de chemische samenstelling kan veranderen (metabolisatie). Patiënten met een leveraandoening moeten onder toezicht blijven om zeker te stellen dat de dosering het vermogen van de lever, om de stoffen te verwijderen (metabole capaciteit), niet overstijgt.

Verslaving en verkeerd gebruik

Het bewijs toont aan dat het risico op het ontwikkelen van een verslaving aan cannabis bij medicinaal gebruik minimaal is. Desalniettemin moet er extra voorzichtig worden gehandeld bij patiënten die in het verleden problemen hebben gehad met drugs. Het over langere perioden innemen van hoge doseringen medicinale cannabis kan leiden tot steeds verder oplopende doseringen, verkeerd gebruik en schade. Het abrupt stoppen van de behandeling kan leiden tot ontwenningsverschijnselen, zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, levensechte dromen en verminderde eetlust.

Ongeoorloofde verdere verspreiding en verkeerd gebruik

Therapeutische cannabisproducten met THC worden vaak beschouwd als gewenste psychoactieve middelen. Net als bij andere gecontroleerde geneesmiddelen zijn voor medicinale cannabis dezelfde instructies en waarschuwingen van huisartsen en apothekers nodig om ongeoorloofde verdere verspreiding en verkeerd gebruik tegen te gaan.

Rijden en bedienen van machines

Bij therapeutische toepassing kan cannabis ongewenste effecten hebben, zoals slaperigheid en sufheid, die het inschattingsvermogen en de prestaties kunnen aantasten. Patiënten die onder invloed zijn van medicinale cannabis of preparaten met THC, mogen niet rijden, machines bedienen of betrokken zijn bij potentieel gevaarlijke activiteiten.



Wat is farmacovigilantie?

Farmacovigilantie is het verzamelen en evalueren van informatie van zorgaanbieders en patiënten over de nadelige gevolgen van geneesmiddelen. Het bewaken van het gebruik van geneesmiddelen in het dagelijkse gebruik helpt bij het identificeren van eerder niet-herkende nadelige effecten of wijzigingen in de patronen van nadelige effecten. De kwaliteit en veiligheid van geneesmiddelen hangt af van de bereidheid van patiënten, verzorgers, zorgprofessionals om melding te maken van problemen met geneesmiddelen en toedieningsmethoden (druppelaars, injectiespuiten, verdampers, transdermale pleisters). Farmaceutische bedrijven en regelgevende instanties kunnen de meldingen vervolgens onderzoeken, specifieke oorzaken identificeren en noodzakelijke maatregelen nemen om het probleem op te lossen. En misschien wel het belangrijkste: inzicht in de reden waarom een geneesmiddel schadelijk is, kan leiden tot verbeteringen. Dit is uiteindelijk in het voordeel van de patiënten.

8 Ervaringen van zorgprofessionals

Wie medicinale cannabis mag voorschrijven en uitgeven is afhankelijk van het land-specifieke beleid. Meestal zijn zorgprofessionals de poortwachters voor toegang door patiënten. Met name voorschrijvers en apotheken spelen hierin een belangrijke rol. In een model waarbij het product wordt voorgeschreven door voorschrijvers en apothekers, profiteren patiënten van objectievere communicatie over gevaren, voordelen en de veiligheid.

Veel zorgprofessionals weten echter niet hoe medicinale cannabis voorgeschreven en uitgegeven moet worden. En dat is niet verwonderlijk aangezien medicinale cannabis een nieuw soort geneesmiddel is. De traditionele aanpak van ontdekking van een geneesmiddel tot de ontwikkeling ervan, inclusief klinisch onderzoek, is op de meeste cannabisproducten niet van toepassing. Klinische medici proberen nu snel te begrijpen hoe ze werken.

We hebben het gehad over de mogelijke plek van medicinale cannabis in het spectrum van geneesmiddelen. Maar hoe moeten dergelijke producten worden voor-geschreven en uitgegeven? In dit hoofdstuk worden twee cases behandeld: één vanuit het perspectief van een pijnspecialist en één vanuit een apotheker. In de cases komen de werkelijkheid van het voorschrijven en uitgeven, en strategieën om de patiëntveiligheid te verbeteren, aan bod. De informatie in deze cases is contextspecifiek en niet bedoeld ter onderbouwing van de besluitvorming van voorschrijvers en apothekers. Dit hoofdstuk richt zich op de situatie in Nederland. Nederland heeft het langstlopende programma voor medicinale cannabis (vanaf 2003) en biedt gestandaardiseerde cannabis aan onder advies van voorschrijvers en apothekers. Dit is hetzelfde advies dat patiënten ontvangen bij traditionele



geneesmiddelen. De volgende inzichten zijn afkomstig van twee professionals met uitgebreide ervaring met gestandaardiseerde orale doseringsvormen en inhalatie. Veel zorgprofessionals weten echter niet hoe medicinale cannabis voorgeschreven moet worden.

Medicinale cannabis voorschrijven

Na zijn opleiding tot anesthesioloog in Duitsland, besloot **dr. Jürgen Fleisch** zijn kennis te verdiepen via een fellowship in de pijngeneeskunde (Portland, Oregon). Momenteel is hij in Nederland als specialist op het gebied van anesthesiologie en pijnbestrijding werkzaam bij het Leids Universitair Medisch Centrum. In die hoedanigheid heeft hij de afgelopen jaren nauw samengewerkt met de afdeling Oncologie en regelmatig symptomen bij kankerpatiënten met medicinale cannabis behandeld. In beide settings komt hij in principe twee typen patiënten tegen. Patiënten met kanker in een vergevorderd stadium die verminderde eetlust, mogelijk gecombineerd met misselijkheid en overgeven, ervaren en vaak al meerdere geneesmiddelen geprobeerd hebben. En patiënten met centrale neuropathische pijn nadat reguliere geneesmiddelen niet bleken aan te slaan.

Voorschrijvers zijn gericht op het veilig gebruik van geneesmiddelen en spelen een cruciale rol bij de behandeling van patiënten. En dat is met name belangrijk bij patiënten die meerdere geneesmiddelen gebruiken.

Voorschrijven

Wat adviseert u artsen die met voorschrijven beginnen?

"Ik zou zorgprofessionals, die net beginnen met het voorschrijven van medicinale cannabis, adviseren zich te beperken tot specifieke indicaties waarvoor de positieve effecten bewezen zijn. Op deze manier kunnen we ervaring opdoen met de effecten van deze geneesmiddelen binnen een specifieke groep van volwassen patiënten. Recreatieve gebruikers van cannabis zijn naar mijn overtuiging geen goede categorie om mee te starten. Zij kunnen aanzienlijke druk op een zorgprofessional uitoefenen om het product, ondanks vage indicaties, toch voorgeschreven te krijgen."

In welk opzicht verschilt het voorschrijven van medicinale cannabis van het voorschrijven van andere geneesmiddelen?

"Het verschilt eigenlijk helemaal niet zoveel van andere geneesmiddelen. Alleen hebben veel patiënten vooraf al een mening over cannabis. Voor sommigen heeft het een negatieve lading en wordt het geassocieerd met drugsmisbruik."

Wat zijn de belangrijkste voordelen van cannabinoïden als therapeutisch product?

"Binnen mijn vakgebied van de pijngeneeskunde heeft medicinale cannabis drie grote voordelen ten opzichte van andere geneesmiddelen:

- *de pijnstillende effecten op neuropathische pijnsyndromen en, afhankelijk van het soort geneesmiddel, braakverminderende en eetlustopwekkende effecten. Dit is met name belangrijk voor kankerpatiënten met pijn.*
- *er zijn geen orgaanbeschadigende bijwerkingen bekend onder volwassen patiënten, met uitzondering van een risico voor de mentale gezondheid.*

Helemaal ten opzichte van bijvoorbeeld bijwerkingen gerelateerd aan het onjuist gebruik van NSAID's.

- *het kalmerende effect van een aantal variëteiten van cannabisflos, dat sommige patiënten als uiterst plezierig ervaren."*

Wat zijn de beste voorschrijfmethodes waarbij de patïent voorop staat?

"Voor patiënten die nog geen ervaring hebben met het gebruik van cannabisproducten zouden de mogelijke psychologische bijwerkingen zwaar kunnen wegen. Om psychologische bijwerkingen te voorkomen, raden wij patiënten aan te beginnen met lage doseringen en het geneesmiddel toe te dienen in een stille en ontspannen omgeving. Het is onze ervaring dat het voorschrijven van cannabisflos als inhalatiemiddel toegediend via een vaporizer gunstig kan werken, omdat het sneller pijnstillende effecten sorteert en een betrouwbaar absorptieprofiel biedt. Bij cannabisflos moet de voorschrijvende zorgprofessional zich realiseren dat de normen in veel landen verschillen ten opzichte van 'reguliere' geneesmiddelen: ten aanzien van kwaliteitscontrole van de werkzame ingrediënten en toxicologische contaminatie. Als er gebruik wordt gemaakt van cannabis geproduceerd door onder toezicht staande producenten kunnen patiënten erop vertrouwen dat er geen sprake is van biologische of toxicologische contaminatie."

Wat zijn, naast het elimineren van de negatieve effecten van roken, de voordelen van toediening door middel van verdamping?

"Het verdampen van cannabis heeft de voorkeur van de meeste patiënten, helemaal in vergelijking met toediening via de mond. Dit komt met name door het snelle effect dat bereikt kan worden met inhalatie.

Bij verdamping wordt cannabisflos tot een specifieke temperatuur verhit zonder te verbranden. Cannabinoïden en terpenen worden afgegeven via een damp die rechtstreeks wordt geïnhaleerd.

Er zijn drie grote voordelen van toediening door middel van verdamping:

- *het maakt een exacte dosering mogelijk,*
- *het sorteert snel effect, en*
- *het omzeilt de nadelen van roken (d.w.z. geen teer, ammoniak, koolmonoxide)."*

Rekening houden met patiënten

Hoe brengt u tijdens een eerste consult het gesprek op het onderwerp medicinale cannabis?

"Er zijn twee soorten gesprekken als het gaat over het gebruik van medicinale cannabis:

De oudere, ten aanzien van cannabis onwetende patiënt: *Een wat oudere kankerpatiënt zal waarschijnlijk aarzelend reageren op het gebruik van cannabis als geneesmiddel. Dit heeft vermoedelijk te maken met vooroordelen over cannabis als product voor 'recreatief' gebruik. Bij deze patiënten bespreek ik het gebruik van deze geneesmiddelen maar zelden tijdens het eerste consult. Als de patiënt in aanmerking komt en andere behandelingen niet voldoende pijnverlichting hebben geboden, dan wijs ik op medicinale cannabis als mogelijk optie. Op deze manier heeft de patiënt en de familie tot de volgende afspraak de tijd om na te denken over deze behandelingsvorm.*

De ervaren patiënt: *Er is een groep patiënten met ruime ervaring met het recreatief gebruik van cannabis. Zij kunnen medicinale cannabis proactief opvoeren als mogelijke aanvulling op hun pijntherapie. Deze patiënten*

leggen de nadruk op de ineffectiviteit of bijwerkingen van andere behandelingen en kunnen zorgprofessionals de kant van het voorschrijven van een cannabisproduct opduwen. Bij deze patiënten moet het onderwerp volledig worden doorgesproken tijdens een eerste consult. De belangrijkste vraag die tijdens het consult beantwoord moet worden, is of ze überhaupt wel in aanmerking komen voor medicinale cannabis."

Bent u er bekend mee dat sommige patiënten een bepaalde interactie ervaren tussen medicinale cannabis en andere geneesmiddelen?

"Jazeker, wij komen patiënten tegen die cannabinoïden naast andere CNS depressiva (bv. opioïden) gebruiken en een interactie tussen de geneesmiddelen ervaren. De kalmerende effecten kunnen nadrukkelijker worden ervaren, met name onder de oudere bevolkingsgroep. Bovendien is het mogelijk dat er ernstige sufheid en hallucinaties worden opgeroepen. Naast op elkaar reagerende geneesmiddelen, wordt het roken van cannabis ook in verband gebracht met een verhoogd risico op een hartinfarct of een beroerte. Cannabis als trigger van een hartinfarct is plausibel, gezien de cardiostimulerende effecten die ischemie kunnen veroorzaken in daarvoor vatbare harten. Carboxy-hemoglobine als gevolg van het roken van cannabis kan ook bijdragen aan ischemie. Roken wordt nooit aanbevolen."

Hebt u wel eens te maken met ongeoorloofde verdere verspreiding of misbruik van medicinale cannabis? Hoe bepaalt u binnen uw praktijk of hiervan sprake is?

"In de periode dat de Nederlandse zorgverzekeraars het gebruik van medicinale cannabis nog ruimhartig vergoedden, hadden we regelmatig gesprekken met patiënten die het best omschreven konden worden als 'recreatieve gebruikers' over de vraag of ze wel in aanmerking kwamen. Patiënten binnen deze groep gebruikten al grote hoeveelheden cannabis en wilden nu medicinale cannabis verstrekt krijgen op basis van nogal vage indicaties. Sommige patiënten zagen medicinale cannabis als een goedkope manier om aan een 'recreatieve drug' te komen die ze toch al gebruikten."

Hoe gaat u in uw praktijk om met patiënten die de middelen ongeoorloofd verder verspreiden voor verkeerd gebruik of misbruik?

"Deze groep patiënten kan een behoorlijke uitdaging vormen. Ze kunnen de druk op zorgprofessionals opvoeren om medicinale cannabis voor te schrijven als enige methode om hun pijn te verlichten. Als we dan termen als verkeerd gebruik en misbruik hanteren, kan dat heftige reacties oproepen. Zorgprofessionals moeten coherent zijn en medicinale cannabis alleen voorschrijven voor indicaties waarvoor de positieve effecten bewezen zijn (bv. pijnstiller voor neuropathische pijn, het opwekken van eetlust). Zodra verkeerd gebruik of misbruik aan het licht komt, moet dat in alle openheid aan de orde worden gesteld."

Roken wordt nooit aanbevolen

Uitgeven van medicinale cannabis

Als voormalige apotheker bij de Transvaal Apotheek verstrekte **Salma Boudhan** onder andere gedroogde cannabis en cannabisolie aan patiënten in Nederland. De Transvaal Apotheek in Den Haag komt al vanaf het einde van de 19e eeuw tegemoet aan de behoeften van patiënten. Nog niet zo lang geleden gaf een patiënt aan al meer dan 70 jaar bij de apotheek te komen. Transvaal geeft medicinale cannabis (flos) uit vanaf het moment van legalisatie in 2003 en sinds 2015 hoogwaardige olie-extracten van de hele cannabisplant voor sublinguaal gebruik. De patiënten die bij de Transvaal Apotheek langskomen, leiden over het algemeen aan kankerpijn, misselijkheid, overgeven, neurophatische pijn of epilepsie.

De rol van de apothekers is net zo belangrijk als de rol van de voorschrijvers. Apothekers ondersteunen voorschrijvers met reviews van geneesmiddelen door patiënten en praten met patiënten over de risico's en voordelen van geneesmiddelen. Ze helpen het verkeerd gebruik van en schade door geneesmiddelen te minimaliseren en vragen om feedback over onderwerpen als veiligheid, effectiviteit en nadelige reacties.

Toediening

Orale doseringsvormen (olie-extracten) worden steeds populairder. Wat adviseert u uw patiënten ten aanzien van veilig gebruik?

"Overeenkomstig het voorschrift van de huisarts raden we de patiënten aan met lage doses te beginnen en het langzaam op te bouwen. Als startdosis voor olie raden we aan te beginnen met drie keer per dag twee druppels (0,05 ml) onder de tong en dat uit te bouwen tot het gewenste effect wordt bereikt. De maximale dosis is drie keer per dag tien druppels (0,25 ml). De steady-stateconcentratie van THC/CBD en het actieve metaboliet wordt bereikt na één à twee weken. Deze periode moet worden meegewogen bij de beoordeling van de effectiviteit van het geneesmiddel voor de patiënt."

Verdampen is een populaire manier van toedienen. Wat adviseert u patiënten ten aanzien van veilig gebruik?

"We raden patiënten aan één tot twee keer per dag te inhaleren totdat het gewenste effect wordt bereikt of totdat er (psychotrope) bijwerkingen worden waargenomen. Dat is een indicatie dat ze te veel hebben gehad. Verder raden we patiënten aan ten minste vijfminuten te wachten tussen de inhalaties. Patiënten moeten er rekening mee houden dat het inhaleren van cannabis leidt tot een hogere opname dan bij andere toedieningsmethoden. Patiënten moeten voorzichtig zijn met hun doses als ze overstappen op een andere variëteit, met name als ze in de voorgaande situatie cannabis gebruikten met een lager gehalte aan THC/CBD. De steady-stateconcentratie van THC/CBD en het actieve metaboliet wordt bereikt na één of twee weken. Net als bij orale doseringen moet deze periode worden meegewogen bij de beoordeling van de effectiviteit van het geneesmiddel voor de patiënt."

Veiligheid

Wat vertelt u uw patiënten ten aanzien van veilig en effectief gebruik van medicinale cannabis?

"We vragen de patiënten eerst wat ze al weten over medicinale cannabis. Daarna informeren we ze over het werkingsmechanisme, het gebruik, het doseringsregime, mogelijke bijwerkingen en veilig bewaren. Ten slotte wijzen we patiënten op mogelijke interactie met andere geneesmiddelen of contra-indicaties (bepaalde aandoeningen waarbij medicinale cannabis niet gebruikt mag worden). Tijdens een vervolgafspraak vragen de patiënten naar hun ervaringen bij het gebruik van medicinale cannabis waarbij we ons extra richten op de bijwerkingen en de effectiviteit."

Wat zijn de belangrijkste risico's van het gebruik van cannabis als therapeutisch product?

"De enige bekende contra-indicaties zijn schizofrenie, hartritmestoornissen en andere hartaandoeningen. We werken nauw samen met voorschrijvende huisartsen en geven patiënten uitvoerige instructies over de voordelen en risico's van hun geneesmiddelen."

Bent u bekend met patiënten die bij gebruik van cannabis interacties hebben ervaren met andere geneesmiddelen?

"We weten dat cannabis wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen. Indien ingenomen met andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door dezelfde enzymen is er een kans op interactie met geneesmiddelen. We bespreken de risico's van het gelijktijdig gebruik van dergelijke geneesmiddelen of bevelen alternatieve geneesmiddelen aan."

Wat zijn vanuit het perspectief van de apotheker daadwerkelijke en potentiële complicaties bij het gebruik van medicinale cannabis?

"Het grootste risico is 'high' worden en het oproepen van psychosen (met name bij psychiatrische patiënten) of verslechtering van een depressie. Er zijn risico's bij het voorschrijven aan ouderen en de potentiële lange-termijneffecten voor kinderen zijn nog onbekend."

Wat is de rol van de apotheker ten aanzien van patiëntveiligheid bij het gebruik van deze geneesmiddelen?

"Farmacovigilantie is een belangrijke rol van een apotheker. We vragen patiënten om feedback over de veiligheid, effectiviteit en nadelige reacties die zij ervaren hebben bij hun gebruik van geneesmiddelen. We zijn verplicht patiënten adequate instructies en eerlijke informatie te bieden over de voordelen en risico's van hun geneesmiddelen."

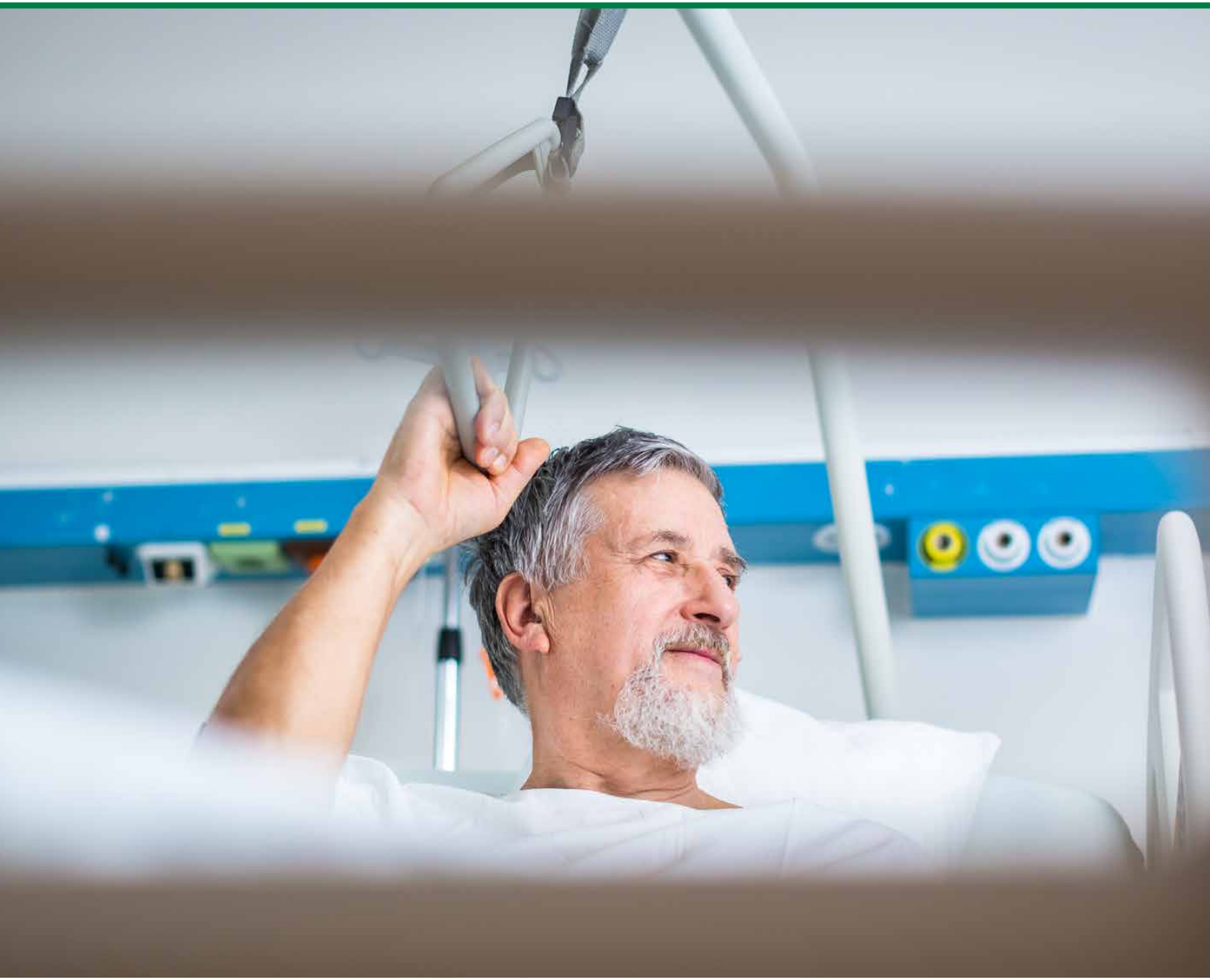
Hebt u wel eens te maken met ongeoorloofde verdere verspreiding of misbruik van medicinale cannabis?

"Niet vaak. We proberen zicht te houden op deze problematiek door de uitgegeven hoeveelheden en de frequentie van uitgifte te monitoren. We maken afspraken met de patiënt om verder verkeerd gebruik te voorkomen. Als dat niet lukt, overleggen we met de voorschrijvende huisarts en proberen we een oplossing te vinden."

Hebt u nog goede tips voor apothekers die net beginnen?

"Volg een training of lees je goed in op dit onderwerp, omdat patiënten over het algemeen behoorlijk goed geïnformeerd, maar soms ook verkeerd geïnformeerd zijn."





9 Ervaringen van patiënten

De toekomst van de gezondheidszorg ligt in het begrijpen van en reageren op de behoeften en wensen van de patiënt. Dit wordt patiëntgerichte zorg genoemd. Voor de geneeskunde betekent dit het verkrijgen van perspectieven van patiënten gedurende de gehele levenscyclus van een geneesmiddel. Vooral de tevredenheid van de patiënt over het geneesmiddel is erg belangrijk. Daarbij kan het gaan om de vraag of de doseringsvorm aanvaardbaar is, of men zich houdt aan de behandeling en of er echt verbeteringen worden waargenomen in de kwaliteit van leven.

We hebben alle aspecten van medicinale cannabis de revue laten passeren. Maar wat heeft dat allemaal te betekenen vanuit het perspectief van een patiënt? In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de mensen die medicinale cannabis gebruiken, voor welke aandoeningen, hoe ze het gebruiken en de relatie met zorgprofessionals.

Inzichten van patiënten

Frédérique Bawin, onderzoeker aan de Belgische Universiteit van Gent, bekijkt medicinale cannabis vanuit het perspectief van de patiënt. Bawin deed onderzoek naar het legale en illegale gebruik van medicinale cannabis onder zelfgerapporteerde patiënten. Hoewel de ervaringen van patiënten niet gelijk zijn, bieden de bevindingen van deze groep nieuwe inzichten in gebruik, gedrag, relaties en risico's rondom medicinale cannabis.

Redenen voor gebruik

Patiënten gebruiken medicinale cannabis om meerdere redenen:

- het wordt als effectiever ervaren dan andere geneesmiddelen of het was het enige effectieve geneesmiddel tegen bepaalde symptomen (bv. kramp, pijn, ontstekingen, chemotherapie met misselijkheid en overgeven).
- het wordt als gezonder beschouwd dan andere geneesmiddelen, omdat het 'natuurlijk' is, en het wordt als 'kruiden' geneesmiddel minder schadelijk geacht als andere 'chemische' geneesmiddelen.
- patiënten zoeken vaak naar alternatieven als hun normale geneesmiddelen leiden tot ondragelijke bijwerkingen (problemen met het maagdarmkanaal, sufheid, gevoelloosheid, allergische reacties).
- bijwerkingen van traditionele geneesmiddelen worden als problematisch beschouwd - patiënten worden emotieloos, depressief of apathisch. Patiënten hebben aanzienlijke negatieve effecten ervaren met traditionele geneesmiddelen.

De meeste patiënten hebben medicinale cannabis ervaren als een effectieve behandeling voor hun aandoeningen en geven vaak aan dat anderen verbeteringen hebben waargenomen. Patiënten gebruiken het voor het beheersen van symptomen en om klachten te verlichten. Patiënten geven aan dat het symptomen onderdrukt, maar niet helemaal wegneemt. Het wordt niet gezien als een oplossing voor alles en wordt over het algemeen niet gezien als de gouden formule. Sommige patiënten gaven aan medicinale cannabis te gebruiken als geneesmiddel

tegen bepaalde symptomen waarvoor het middel niet of slechts deels succesvol bleek te zijn (bv. blaasproblemen bij MS, acute hoofdpijn). Medicinale cannabis werd voornamelijk gebruikt als middel tegen pijn. Hoewel de pijn niet volledig werd weggenomen, werd het wel minder en draagbaar. Terwijl hogere doses gezien werden als effectiever bij pijnverlichting, wogen patiënten dit gegeven af tegen de mogelijke bijwerkingen, waaronder milde intoxicatie. Terwijl specifieke geneesmiddelen effectiever waren in het verlichten van pijn, gaven patiënten de voorkeur aan medicinale cannabis vanwege de negatieve effecten geassocieerd met traditionele pijnmedicatie.

Reactie op behandeling

Hoe reageerden ze op behandelingen?

Over het algemeen melden patiënten geen of weinig bijwerkingen van medicinale cannabis. De meeste nadelige effecten werden ervaren als minder ernstig dan die bij traditionele geneesmiddelen. De bijwerkingen die niet als uiterst problematisch of negatief werden beschouwd zijn onder andere: droge mond, lachen, geluksgevoel, verhoogde eetlust, hoger hartritme, duizeligheid en snel afgeleid zijn. Sommige patiënten gaven echter wel aan negatieve bijwerkingen te ervaren, zoals doge mond, 'high' voelen, verhoogde eetlust, geheugenproblemen, nare smaak, blackouts, problemen met multitasking en een hoger hartritme.

Bijwerkingen van geneesmiddelen zijn altijd subjectief. De ene gemelde bijwerking hoeft niet als zodanig te worden ervaren door een ander. Zo zagen een aantal patiënten met slapeloosheid slaperigheid niet als een negatief effect. Daar waar trek in zoetigheid als een complicatie werd gezien door patiënten die op hun gewicht moesten letten, werd het door anderen juist als belangrijk ervaren, omdat ze vanwege hun aandoening te maken hadden met gewichtsverlies.

Relatie met zorgprofessionals

Zijn hun huisartsen en apothekers actief betrokken bij hun behandeling?

Hoewel Sativex® het enige geregistreerde product is in België, is het huisartsen toegestaan niet-geregistreerde geneesmiddelen voor te schrijven die beschikbaar zijn in Nederlandse apotheken. Daardoor bevinden huisartsen zich in een lastige situatie. De reactie van de meeste artsen op het verzoek van patiënten was dat ze zichzelf en hun patiënten niet in juridische problemen wilden brengen vanwege illegale cannabis die ze volgens het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen niet mochten voorschrijven. Patiënten gingen daarom op zoek naar artsen die bereid waren medicinale cannabis voor te schrijven.

De steun die patienten kregen van hun medische hulp-verlener bij het gebruik van medicinale cannabis was erg divers. Sommige patiënten gaven aan dat hun arts het gebruik accepteerde en meewerkte terwijl anderen juist negatieve ervaringen hadden. Meerdere patiënten gaven aan dat hun arts er sceptisch tegenover stond of afkeurend, niet geïnteresseerd of het onderwerp niet ter sprake bracht.

* *In België is het artsen toegestaan ongeregistreerde genees-middelen voor te schrijven op grond van de zogenaamde therapeutische vrijheid. Het is wettelijk vastgelegd dat artsen niet vanuit de regelgeving beperkt mogen worden in hun keuze voor geneesmiddelen, ongeacht of het bedoeld is voor het stellen van een diagnose, het opzetten en uitvoeren van een behandeling of voor het uitvoeren van magistrale bereidingen.*



Als patiënten wel medische begeleiding kregen, verschilde deze significant van instructies en adviezen die ze kregen voor hun andere geneesmiddelen. Vaak schreven hun artsen briefjes uit en gaven ze slechts algemeen advies. Patiënten moesten zelf experimenteren met hun gebruikspatronen. Over het algemeen waren deze huisartsen niet bereid toezicht te houden op het gebruik, omdat ze daartoe de kennis niet hadden en bang waren voor mogelijke schade en juridische consequenties als gevolg van het gebruik van medicinale cannabis.

De meeste patiënten kochten hun eigen medicinale cannabis en bespraken het niet met hun huisarts vanwege gebrek aan belangstelling of gebrek aan kennis. Als gevolg hiervan staan deze patiënten niet onder toezicht van een dokter. Deze patiënten selecteerden het cannabisproduct, de dosering, de methode van toediening en het moment van toediening zelf.

Patiënten geven er echter wel degelijk de voorkeur aan onder toezicht te staan van een arts en vonden het spijtig dat slechts een paar doktoren ervaring met of kennis over medicinale cannabis hadden. Vaak was het de patiënt die met inzichten en adviezen kwam waardoor de arts-patiëntrelatie op zijn kop werd gezet.

Sociaal-culturele aspecten

Wat vonden hun gezinsleden of verzorgers ervan?

Voor de meeste patiënten geldt dat het gebruik van medicinale cannabis werd geaccepteerd en dat ze gesteund werden door hun gezinsleden en verzorgers. Zij zien het verschil dat medicinale cannabis kan maken en waren blij dat het cannabisproduct de symptomen leek te kunnen verlichten. De patiënten legden het doel van hun gebruik van medicinale cannabis vaak uit om acceptatie te krijgen.

Hoewel de meeste patiënten vanuit de omgeving ondersteund werden, kregen sommigen te maken met pesterige opmerkingen, stereotype of negatieve reacties, omdat anderen niet blij waren met het cannabisgebruik. Sommige patiënten krijgen te maken met ernstige consequenties zoals conflicten thuis en op het werk. De meeste patiënten vermoeden dat mensen het gebruik van medicinale cannabis afkeuren, omdat ze slecht geïnformeerd zijn en een verkeerd beeld van medicinale cannabis hebben.

Inzichten uit patiëntenonderzoek

In onderstaande tabel wordt een internationaal onderzoek onder patiënten vergeleken met een Nederlands onderzoek. De doelstellingen verschilden weliswaar licht, maar toch bieden ze nuttige inzichten.

Het internationale perspectief	Het Nederlandse perspectief
Algemeen	
In 2010 heeft de International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) een onderzoek uitgevoerd onder patiënten in 31 landen. Het betrof een grootschalig onderzoek met 953 deelnemers. De deelnemers vormen waarschijnlijk een goede afspiegeling van de huidige internationale patiëntenpopulatie.	Een in 2016 uitgevoerd onderzoek onder Nederlandse patiënten bood een momentopname van een groep patiënten. Ook dit betrof een grootschalig onderzoek met 582 deelnemers (17% op voorschrift). Deze deelnemers vormen waarschijnlijk een goede afspiegeling van de Nederlandse patiëntenpopulatie met een voorschrift voor cannabis.
Patiënten en behandelde aandoeningen	
De patiëntenpopulatie bestond voornamelijk uit mannen (64%) met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar.	De patiëntenpopulatie was ten aanzien van gender gelijk verdeeld en had een leeftijd tussen 41 en 65 jaar (gemiddelde leeftijd 54 jaar).
Een kleine groep patiënten had cannabis verkregen via de apotheek (10%) of hadden een farmaceutisch product ontvangen. Dat is niet verrassend gezien het feit dat het gebruik van cannabis om medische redenen in de meeste landen illegaal is. De resultaten hebben daarom voornamelijk betrekking op het gebruik van gedroogde cannabis.	De patiënten kregen medicinale cannabis voorgeschreven voor de behandeling van aandoeningen uiteenlopend van pijn tot ernstige psychische aandoeningen. De top tien indicaties liepen uiteen van fysieke tot psychologische aandoeningen. Denk aan pijn, slapeloosheid/slaapstoornis, zenuwpijn, spasmen, stress, MS, depressie, angstgevoelens, eetlust, misselijkheid en kanker.
De patiënten gebruikten medicinale cannabis om een scala aan aandoeningen te behandelen. De meest voorkomende aandoeningen waren rugpijn, slaapstoornissen, depressie, pijn als gevolg van letsel of een ongeval en multiple sclerose.	De gemiddelde dagelijkse dosis was 0,67 gram/dag voor cannabisflos en 0,3 ml/dag voor olie.
Voor verdampen en roken werd een gemiddelde dagelijkse dosis gemeld van 3,0 gram (gemiddelde dosis respectievelijk 2,0 en 1,5 gr/dag).	Bij deze doseringen gaf de meerderheid van de patiënten (ruim 80%) aan enige tot substantiële verbeteringen waar te nemen in hun kwaliteit van leven en een afname van de klachten gerelateerd aan hun aandoening.

Het internationale perspectief	Het Nederlandse perspectief
De methode van toediening	
De voordelen en nadelen van de verschillende toedieningsvormen werden geïdentificeerd. Patiënten beschreven hun ervaringen met verschillende methoden van aflevering aan de hand van de volgende parameters: de benodigde dosis, de start van het effect, de duur van het effect, de eenvoud van het vinden van de dosering, het gemak van exacte dosering, het gemak van bereiding en inname, irritatie van de longen, bijwerkingen en kosten.	Er zijn verschillende manieren van toediening van medicinale cannabis. De meest populaire voorgeschreven toedieningsmethode is cannabisolie, gevolgd door verdamping en thee.
Patiënten gaven hoge tevredenheidsscores (goedkeuring) aan het inhaleren als toedoeningsvorm. Over het geheel genomen kreeg cannabis van de complete plant een hogere tevredenheidsscore dan producten met geïsoleerde cannabinoïden of enkele verbindingen.	Hoewel roken ook populair was, kwam naar voren dat, net als in andere landen, patiënten zochten naar alternatieven voor roken. Patiënten kozen aantoonbaar liever voor olie of toediening via verdamping. De door de deelnemers gerapporteerde duur van de effecten en het gemak van de dosering per toedieningsmethode kwamen ongeveer overeen.
Afbakening	
Omdat de meeste deelnemers ervaring hadden met gedroogde cannabis, kan er voor wat betreft de resultaten sprake zijn van vooroordeel voor deze specifieke vorm.	Vanwege de semi-legale status van cannabis in Nederland kan het zijn dat bepaalde cannabis buiten de apotheek om is gekocht door patiënten die daarnaast ook cannabis op voorschrift ontvangen.



10 Juridische aspecten

In dit hoofdstuk wordt besproken waarom cannabis anders behandeld wordt dan andere geneesmiddelen.

Wiet of medicinale cannabis

De definitie van medicinale cannabis verschilt over de hele wereld. Ten opzichte van illegale cannabis is het aantal patiënten dat toegang heeft tot farmaceutische producten en deze producten nuttigt relatief laag.

Cannabis is de meest gebruikte illegale of semi-legale recreatieve drug wereldwijd. Er gaat dan ook gigantisch veel geld om in recreatieve cannabis. Het voorziet in een behoefte van een grote groep patiënten die anders geen toegang hebben tot cannabisproducten van farmaceutische kwaliteit. De kwaliteit van recreatieve cannabis is echter vaak onbetrouwbaar en onvoorspelbaar. Cannabis afkomstig van deze markt heeft een variërende sterkte en wordt vaak versneden (bv. door toevoeging van synthetische cannabinoïden of andere illegale stoffen). De kans dat het schimmels, bacteriën, microben, zware metalen en vreemde deeltjes bevat is groot. Het risico voor patiënten is hoog, met name voor patiënten met een zwak immuunsysteem, zoals bij kanker. Vandaag de dag zijn er wereldwijd diverse manieren waarop cannabis wordt geleverd aan patiënten. Simpel gezegd zijn er twee aparte bronnen: het informele illegale/semi-legale circuit en het formele medische circuit onder toezicht van beoordelaars van geneesmiddelen. Binnen een formeel model is medicinale cannabis als geneesmiddel vaak een laatste redmiddel dat wordt voorgeschreven als andere medicatie niet werkt.

Van medicinale cannabis naar behandeling met cannabinoïden

Medicinale cannabis is een algemene term voor het gebruik van cannabis voor het behandelen en beheersen van ziekten. De afgelopen jaren is er veel veranderd op het gebied van kweektechnieken, productkwaliteit en controle. Vandaag de dag zijn regelgevers veel meer geïnteresseerd in het gebruik van gestandaardiseerde producten (zoals Sativex®, Marinol®, Bedrocan®) en veiligere methoden van toediening (sublinguaal, oraal en inhaleren via verdamping).

Deze verandering in focus van ‘medicinale cannabis’ naar ‘behandelingen met cannabinoïden’ is een gevolg van onze groeiende kennis over de werking van het endocannabinoïdesysteem, de cannabinoïdereceptoren, de endogene (menselijke) cannabinoïden en de exogene (plantaardige) cannabinoïden. Het therapeutisch gebruik van cannabinoïden lijkt aan terrein te winnen. Het betreft een groep geneesmiddelen, die cannabinoïden (bv. THC en CBD) en andere door de cannabisplant afgegeven chemische verbindingen (bv. terpenen) bevatten, en bedoeld zijn voor therapeutische doeleinden bij mensen.

Een voorschrijver-apotheker model

Toezichthouders van de overheid moeten moeilijke beslissingen nemen over het beheersen van de vraag naar producten door patiënten en zorgprofessionals. Ze mogen daarbij de veiligheid en de effectiviteit van de op de markt verkrijgbare producten niet uit het oog verliezen. Dit alles wordt aangestuurd door landspecifieke voorschriften voor gecontroleerde drugs en geneesmiddelen. Er zijn twee benaderingen. Eén gaat uit van een bureau voor medicinale cannabis dat de toegang beheerst tot cannabisproducten, afgescheiden van andere geneesmiddelen.

De andere betreft een route van voorschriften voor geneesmiddelen waarbij medicinale cannabis gelijk behandeld wordt als alle andere geneesmiddelen. Van beide benaderingen wordt een hoge mate van productkwaliteit, veiligheid en effectiviteit verwacht.

Wie medicinale cannabis mag voorschrijven en verstrekken is afhankelijk van het landspecifieke beleid en de voorschriften. Meestal zijn de zorgprofessionals de poortwachters voor toegang door patiënten. In het bijzonder mogen artsen medicinale cannabis voorschrijven voor de behandeling van vooraf gedefinieerde aandoeningen en geven apothekers betrouwbare en veilige producten af aan patiënten.

Doorgaans zijn patiënten bij een voorschrijver-apotheekmodel beter over de risico's en voordelen geïnformeerd, en is professionele medische begeleiding gegarandeerd. Sommige landen zijn al behoorlijk ver met het therapeutische gebruik van cannabis. In andere landen is medicinale cannabis nog nieuw. In beide gevallen zal het niveau aan kennis en vaardigheden per zorgprofessional verschillend zijn, als mede de houding ten opzichte van cannabis. Dat komt omdat het onderwerp tijdens de studie geneeskunde niet vaak gesproken wordt. Daar komt bij dat praktische, onderbouwde adviezen en evaluatietools meestal niet beschikbaar zijn om de besluitvorming van zorgprofessionals te ondersteunen.

De invloed van de VN-verdragen

De internationale verdragen van de Verenigde Naties over drugsbestrijding regelen de controle op verdovende middelen, waaronder cannabis. De verdragen stellen eisen aan landen om de productie, de handel en het gebruik van gecontroleerde drugs in goede banen te leiden.

Individuele landen ontwikkelen drugswetgeving in lijn met wetgeving en voorschriften voor geneesmiddelen. Voor medicinale cannabis geldt dat de wetgevende en regulerende maatregelen van een land gericht zijn op:

- Het controleren op legale toegang en gebruik van medicinale cannabis.
- Het onder voorwaarden toestaan van toegang tot adequate voorraden farmaceutisch verkregen cannabis voor medische doeleinden.
- Het toestaan van kweek en productie van cannabis voor medicinale doeleinden.

Landen die ondertekend hebben, zijn verplicht de invoer, uitvoer en verkoop van cannabis en preparaten daarvan te reguleren. Meestal is dit de verantwoordelijkheid van de minister voor volksgezondheid in nauwe samenwerking met de in Wenen gevestigde International Narcotics Control Board (INCB). Alle landen zijn verplicht een werkrelatie op te bouwen met de INCB. De INCB houdt toezicht op de internationale in-en uitvoer van cannabis en andere gecontroleerde drugs voor medicinaal gebruik. De afzonderlijke landen dienen jaarlijks een schatting in van de nationale behoefte aan medicinale cannabis.



Van opium naar opioïden

De VN-verdragen en de landspecifieke wetgeving maken het mogelijk opium in Tasmanië, Australië, te kweken en te distribueren naar farmaceutische productiefaciliteiten wereldwijd. Ook is het mogelijk om op opium gebaseerde medicijnen (codeïne, morfine of oxycodon) op de internationale markt voor geneesmiddelen te verhandelen en door een ziekenhuis of apotheek op te slaan om tegemoet te komen aan de voor een patiënt voorgeschreven hoeveelheden.

Deze schattingen vormen de basis voor de hoeveelheid cannabis waartoe het land jaarlijks toegang heeft. Dit is om zeker te stellen dat de legale productie van, handel in en gebruik van cannabis adequaat zijn voor de nationale medische en wetenschappelijke doeleinden en dat er slechts een verwaarloosbaar deel terechtkomt op de zwarte markt. Deze eisen zijn bindend. Het idee erachter is dat het beperken van de toegang tot gecontroleerde drugs het lastig maakt ze te verkrijgen om er vervolgens misbruik van te maken. Het is de verantwoordelijkheid van de regelgevers, zorgprofessionals en patiënten ervoor te zorgen dat het risico van verspreiding voor misbruik wordt tegengegaan. De kweek, productie, distributie en uitgifte van opioïden wordt streng gecontroleerd. Voor zover gebruikt voor therapeutische doeleinden gelden voor cannabis dezelfde eisen.



11 Begrippenlijst

Begrippen gerelateerd aan cannabis

Cannabinoïden: natuurlijke of synthetische chemische verbindingen die reageren op cannabinoïdereceptoren.

Cannabis: *Cannabis sativa* L. – behorend tot de familie van de *Cannabaceae* – met een aantal werkzame elementen. De belangrijkste werkzame bestanddelen zijn THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) en CBD (cannabidiol).

Cannabisflos: de hele gedroogde bloem van de cannabisplant.

Cannabinoïdereceptoren: receptoren in het celmembraan in de hersenen, het perifere zenuwstelsel en een scala aan organen en weefsels. Deze receptoren herkennen onze eigen endocannabinoïden en fytocannabinoïden (d.w.z. THC en CBD) van de cannabisplant. Over het algemeen bevatten ze naast CB1- en CB2-receptoren ook andere receptoren waaraan cannabinoïden zich binden.

Decarboxylering: De cannabinoïden komen voornamelijk voor in een inactieve zuurvorm. De farmacologisch actieve cannabinoïden (bv. THC/CBD) worden gevormd als de cannabis verhit wordt tot temperaturen boven de 180 °C, hetgeen leidt tot 'decarboxylering'. Decarboxylering is een chemische reactie waarbij een carboxylgroep wordt verwijderd en koolstofdioxide (CO_2) wordt afgegeven.

Endocannabinoïden: de cannabinoïden (endogene neurotransmitters) die natuurlijk worden geproduceerd in het lichaam van mensen en dieren en aan cannabinoïde-receptoren binden.

Endocannabinoïdesysteem: het endocannabinoïde-systeem is cruciaal voor de homeostase in het lichaam en beïnvloedt al onze belangrijke orgaan- en weefselstelsels. Het is een uniek biologisch systeem; de mechanismen zijn responsief en in staat zich aan te passen en maken zodoende een biologische respons mogelijk afgestemd op de systeemeisen en de omgevingsfactoren.

Endogeen: geproduceerd door het lichaam, niet aan-geleverd vanuit externe bronnen. De endogene canna-binoïden worden endocannabinoïden genoemd.

Entourage-effect: vermoede synergetische interacties tussen cannabinoïden en terpenen die op verschillende manieren leiden tot aanpassing of verbetering van de therapeutische effecten van cannabinoïden. Terpenen vormen een belangrijk component van *Cannabis sativa* L en zijn verantwoordelijk voor de geur en de smaak van de plant. De therapeutische synergie tussen cannabinoïden en terpenen is nog niet aangetoond in klinisch onderzoek.

Fytocannabinoïden: cannabinoïden die van nature voorkomen in cannabis en die voorkomen in de cannabisplant. Er zijn een aantal bekende cannabinoïden. De meest onderzochte fytocannabinoïden zijn delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en cannabidiol (CBD):

- THC is de bekendste van alle cannabinoïden. THC is verantwoordelijk voor veel van de medicinale effecten van cannabis. Voorbeelden hiervan zijn, onder andere, vermindering van misselijkheid, overgeven, pijn en spierspasmen, en verbetering van slaap en eetlust.
- CBD is een andere belangrijke cannabinoïde. De stof heeft een medicinale werking, maar leidt niet tot een psychotrope staat (d.w.z. dat het gebruik ervan niet resulteert in een gevoel van roes). CBD kan effectief zijn bij aandoeningen als epilepsie, posttraumatische stressstoornis (PTSD) en angststoornis.

Medicinale cannabis: cannabis die bedoeld is voor therapeutisch gebruik. Wordt voorgeschreven door een opgeleid medisch professional voor een bekende medische aandoening of een set aandoeningen waarvoor het een bewezen effectieve behandeling is.

Standaardisatie: bij cannabis van farmaceutische kwaliteit gaat het om de hele, gedroogde bloem van de cannabisplant die vervolgens genetisch en chemisch gestandaardiseerd wordt volgens farmaceutische standaarden met een gedefinieerde samenstelling aan cannabinoïden. Het is daarnaast ook vrij van contaminanten zoals microben (schimmels en bacteriën), pesticiden (resten), aflatoxinen, onzuiverheden en zware metalen.

Synthetische cannabinoïden: een klasse van vervaardigde chemicaliën die zich binden aan cannabinoïdereceptoren en voornamelijk de effecten van THC nabootsen.

Terpenen: de geurstoffen die cannabis zijn karakteristieke geur en smaak geven. Iedere afzonderlijke cannabisvariëteit heeft een unieke samenstelling aan terpenen. Van terpenen wordt vermoed dat zij betrokken zijn bij meerdere interacties met cannabinoïden.

Medische begrippen

Doseringsregime (therapeutisch regime): het aantal doseringen in een bepaalde tijdsperiode en de tijd tussen de doses geselecteerd om het therapeutische doel te bereiken (d.w.z. om de symptomen van een aandoening te behandelen). Dit is afhankelijk van het gebruikte geneesmiddel, de behandelde aandoening en de eigenschappen van de patiënt.

Dosis: de specifieke hoeveelheid van een geneesmiddel dat per keer wordt ingenomen.

Geneeskunde: een vakgebied dat zich bezighoudt met de niet-chirurgische behandeling van aandoeningen en/of een andere naam voor farmaceutica.

Illegaal: niet overeenkomstig of niet goedgekeurd in de wet (onrechtmatig en ongeoorloofd); niet toegestaan.

Ligand: bindt zich aan een specifieke receptor. De liganden van de cannabinoïdereceptor worden cannabinoïden genoemd. De endogene liganden van de cannabinoïdereceptor worden endocannabinoïden genoemd en exogene liganden fytocannabinoïden.

Oraal: het via de mond innemen van een geneesmiddel.

Risico(factor): een aspect van het persoonlijke gedrag of de levensstijl, blootstelling aan de omgeving of een aangeboren of verkregen kenmerk dat wordt geassocieerd met een verhoogd risico voor een persoon op het ontwikkelen van een aandoening.

Route (toediening van een geneesmiddel): hoe een geneesmiddel wordt ingenomen, inclusief waar het wordt toegediend. Voorbeelden zijn oraal, inhalering, sublinguaal en topische toediening.

Schade: alles dat de veiligheid van patiënten aantast of negatief beïnvloedt. Schade door geneesmiddelen omvat bijwerkingen van geneesmiddelen, bijwerkingen van de behandeling en andere ongewenste gevolgen van een gezondheidsinterventie. De kwaliteit van het geneesmiddel, de frequentie van gebruik en de methode van toediening zijn bepalend voor geneesmiddelen gerelateerde schade.

Sublinguaal: 'onder de tong'; verwijzend naar de toedieningsroute aan de hand waarvan een geneesmiddel in het bloed terechtkomt via weefsels onder de tong.

Verkeerd gebruik (van geneesmiddelen): het onjuist gebruik van geneesmiddelen; het verhogen van de dosis geneesmiddelen of het gebruik van geneesmiddelen met de bedoeling een bedwelmend effect te bereiken.

Therapeutische termen

Analysecertificaat (CoA): een document over de kwaliteitsborging, waarin bevestigd wordt dat een product voldoet aan de specificaties in het kader van een kwaliteitscontrole van een individuele productbatch.

Batch: een hoeveelheid product die (i) uniform is in samenstelling, productiemethode en waarschijnlijkheid van chemische of microbiële contaminatie; en (ii) gemaakt is in één productiecyclus en, indien vereist, gesteriliseerd of gevriesdroogd is in één cyclus.

Farmacokinetiek: het vakgebied van de farmacologie dat zich bezighoudt met het transport van geneesmiddelen door het lichaam; het beschrijven van de manier waarop een geneesmiddel wordt geabsorbeerd, gedistribueerd, gemetaboliseerd en uitgescheiden.

Farmacovigilantie: het verzamelen en evalueren van informatie van zorgaanbieders en patiënten over de nadelige gevolgen van geneesmiddelen.

Good manufacturing practice (GMP): het acroniem GMP wordt internationaal gebruikt om een set principes en procedures te beschrijven voor de producent van geneesmiddelen; helpt zeker te stellen dat de geproduceerde producten van een bepaalde kwaliteit zijn.

Productie: de productie van geneesmiddelen of een deel van het productieproces of het in definitieve staat brengen van goederen, inclusief het verwerken, in elkaar zetten, verpakken, etiketteren, opslaan, steriliseren, testen of voor levering vrijgeven van goederen of een component of ingrediënt van de goederen als onderdeel van dat proces.

Samenstelling (van een therapeutisch product): de verschillende chemische stoffen, inclusief het werkzame ingrediënt, die gecombineerd worden voor de productie van een specifieke doseringsvorm.

Therapie: het vakgebied dat zich bezighoudt met de behandeling van aandoeningen en de werking van geneesmiddelen. Een behandeling, therapie of geneesmiddel.

Therapeutische optie: het idee dat het uitbreiden van geneeskundige opties voor een aandoening de voorschrijvende arts opties biedt te zoeken naar een geschiktere behandeling van de patiënt. Hierbij kan het gaan om het verminderen van het aantal, de frequentie of de ernst van bijwerkingen, maar ook het aantal door patiënten in hun dagelijkse regime ingenomen geneesmiddelen.

Toediening (methode van gebruik): beschrijft de manier waarop een geneesmiddel wordt ingenomen of gebruikt, bijvoorbeeld inhaleren (verdamping), inslikken of oraal en de injectie van een stof.

Werkzaam ingrediënt: het therapeutisch werkzame component in de definitieve samenstelling van een geneesmiddel dat verantwoordelijk is voor de fysiologische effecten.



12 Aanbevolen literatuur

Arkell TR, McCartney D, McGregor IS (2021) Medical cannabis and driving. Australian Journal of General Practice 50:357-362.

Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C, Jakobsen JC (2023) **Cannabinoids versus placebo for pain:** A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. PLOS ONE 18.

Bell AD et al. (2023) **Clinical practice guidelines for cannabis and cannabinoid-based medicines in the management of chronic pain and co-occurring conditions.** Cannabis and Cannabinoid Research.

Dellazizzo L, Potvin S, Giguère S, Dumais A (2023) **The potential paradoxical neurocognitive effects of cannabis use in patients with psychotic disorders:** A critical meta-review of meta-analytical evidence. Cannabis and Cannabinoid Research 8:464-475.

Fisher E, Moore RA, Fogarty AE, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C (2021) **Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management:** A systematic review of Randomised Controlled Trials. Pain 162.

Haroutounian S et al. (2021) International Association for the study of pain presidential task force on cannabis and cannabinoid analgesia: **Research agenda on the use of cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management.** Pain 162.

Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress H-G, Morlion B, Perrot S, Schäfer M, Wells C, Brill S (2018a) European pain federation (EFIC) position paper on **appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management.** European Journal of Pain 22:1547-1564.

Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA (2018b) **Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management** - an overview of systematic reviews. European Journal of Pain 22:455-470.

McCartney D, Arkell TR, Irwin C, Kevin RC, McGregor IS (2022) **Are blood and oral fluid Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) and metabolite concentrations related to impairment?** A meta-regression analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 134:104433.

Nielsen S, Picco L, Murnion B, Winters B, Matheson J, Graham M, Campbell G, Parvaresh L, Khor K-E, Betz-Stablein B, Farrell M, Lintzeris N, Le Foll B (2022) **Opioid-sparing effect of cannabinoids for analgesia:** An updated systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies. Neuropsychopharmacology 47:1315-1330.

Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA (2021) **Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of cannabis.** Molecules 26:2774.

Robertson MB, Li A, Yuan Y, Jiang A, Gjerde H, Staples JA, Brubacher JR (2022) **Correlation between oral fluid and blood THC concentration:** A systematic review and discussion of policy implications. Accident Analysis & Prevention 173:106694.

Robinson T, Ali MU, Easterbrook B, Hall W, Jutras-Aswad D, Fischer B (2022) **Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis:** A systematic review and meta-analysis. Psychological Medicine 53:3858-3868.

Sexton M, Garcia JM, Jatoi A, Clark CS, Wallace MS (2021) **The management of cancer symptoms and treatment-induced side effects with cannabis or cannabinoids.** JNCI Monographs 2021:86-98.

Shah S, Schwenk ES, et al. (2023) **Asra pain medicine consensus guidelines on the management of the perioperative patient on cannabis and cannabinoids:** An infographic. Regional Anesthesia & Pain Medicine 48:119–119.

Silva Junior EA, Medeiros WM, Torro N, Sousa JM, Almeida IB, Costa FB, Pontes KM, Nunes EL, Rosa MD, Albuquerque KL (2022) **Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder:** A systematic review. Trends in Psychiatry and Psychotherapy 44:e20200149.

Solmi M et al. (2023) **Balancing risks and benefits of cannabis use:** Umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies. BMJ. 382:e072348.

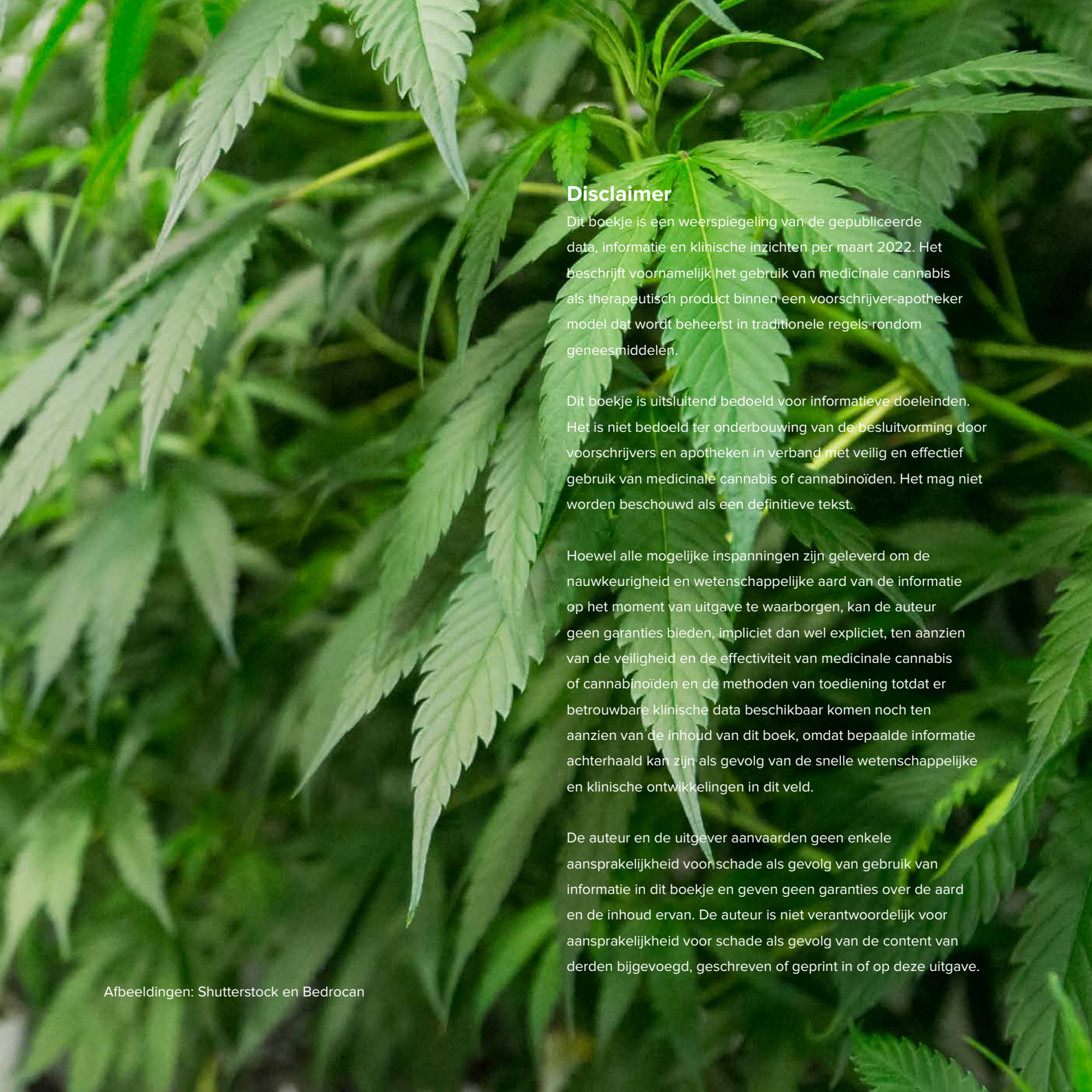
Stella N (2023) THC and CBD: **Similarities and differences between siblings.** Neuron 111:302–327.

Strand NH, Maloney J, Kraus M, Wie C, Turkiewicz M, Gomez DA, Adeleye O, Harbell MW (2023) **Cannabis for the treatment of fibromyalgia:** A systematic review. Biomedicines 11:1621.

Veit M (2022) **Quality requirements for medicinal cannabis and respective products in the European Union** – Status quo. Planta Medica 89:808–823.

Walsh KB, McKinney AE, Holmes AE (2021) **Minor cannabinoids: Biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses.** Frontiers in Pharmacology 12.

Wolfgang AS, Hoge CW (2023) **Cannabis and cannabinoids for pain and posttraumatic stress disorder** in military personnel and veterans. JAMA Psychiatry 80:869.



Disclaimer

Dit boekje is een weerspiegeling van de gepubliceerde data, informatie en klinische inzichten per maart 2022. Het beschrijft voornamelijk het gebruik van medicinale cannabis als therapeutisch product binnen een voorschrijver-apotheker model dat wordt beheerst in traditionele regels rondom geneesmiddelen.

Dit boekje is uitsluitend bedoeld voor informatieve doeleinden. Het is niet bedoeld ter onderbouwing van de besluitvorming door voorschrijvers en apotheken in verband met veilig en effectief gebruik van medicinale cannabis of cannabinoïden. Het mag niet worden beschouwd als een definitieve tekst.

Hoewel alle mogelijke inspanningen zijn geleverd om de nauwkeurigheid en wetenschappelijke aard van de informatie op het moment van uitgave te waarborgen, kan de auteur geen garanties bieden, impliciet dan wel expliciet, ten aanzien van de veiligheid en de effectiviteit van medicinale cannabis of cannabinoïden en de methoden van toediening totdat er betrouwbare klinische data beschikbaar komen noch ten aanzien van de inhoud van dit boek, omdat bepaalde informatie achterhaald kan zijn als gevolg van de snelle wetenschappelijke en klinische ontwikkelingen in dit veld.

De auteur en de uitgever aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid voor schade als gevolg van gebruik van informatie in dit boekje en geven geen garanties over de aard en de inhoud ervan. De auteur is niet verantwoordelijk voor aansprakelijkheid voor schade als gevolg van de content van derden bijgevoegd, geschreven of geprint in of op deze uitgave.

Afbeeldingen: Shutterstock en Bedrocan

Een kennismaking met medicinale cannabis behandelt het therapeutisch gebruik van cannabis. Het gaat nadrukkelijk niet over hasj, wiet, marihuana of drugs voor recreatief gebruik om ‘high’ te worden, maar richt zich uitsluitend op medicinale cannabis. Het doel is om zorgprofessionals, beleidsmakers en patiënten inzicht te bieden in de medische en wetenschappelijke aspecten van *Cannabis sativa* L. en de manier waarop deze plant als therapeutische optie ingezet kan worden.

Uitgave
Oktober 2023

Copyright © 2023 Bedrocan

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel onderdeel van dit document mag worden gereproduceerd, verspreid of verzonden in welke vorm of via welk medium dan ook, inclusief in printvorm, zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Bedrocan.