

Deel 3 Klinisch literatuur onderzoek 3.3 Ongewenste effecten, toxiciteit en contra-indicaties

A. Uitvoeringsgegevens

Locatie:	Transvaal Apotheek, Den Haag
Rapport opgesteld door:	Wouter de Vries, apotheker
Onderwerp:	Onderzoek ongewenste effecten, toxiciteit en contra-indicaties
Datum uitvoering:	07-07-2016

Inleiding

In de Transvaal Apotheek worden verschillende soorten cannabisoliën geproduceerd en afgeleverd. Deze oliën bevatten als werkzame stof $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) of cannabidiol (CBD) of een combinatie van deze twee cannabinoïden. De schaal waarop dit gebeurt, blijft groeien. Er is nog geen literatuuronderzoek uitgevoerd naar de ongewenste effecten en toxiciteit van cannabis. Deze informatie is echter essentieel voor de veiligheid van de patiënt.

Doel

Het doel van dit verslag is het weergeven van een overzicht van wetenschappelijk onderzoek naar de toxiciteit van THC en/of CBD en het formuleren van praktisch hanteerbare adviezen.

Methode

Via zoekmachine Google werd gezocht in databank PubMed op relevante artikelen. De zoektermen werden zo uitgekozen dat aannemelijk was dat alle relevante onderzoeken gevonden werden. De resultaten voor THC worden uitgebreider gepresenteerd, omdat literatuur over CBD veel beperkter is.

Resultaten en discussie

Algemene effecten bij therapeutische doseringen

Zelf-gerapporteerde effecten van cannabisgebruikers die door meer dan de helft van de gebruikers wordt genoemd, zijn: makkelijker in slaap vallen, meer ontspannen, vertraging van tijd, droge mond, verhoogd seksueel genot en diepere gedachten.

Algemene effecten bij intoxicaties

Intoxicatie wordt ervaren wanneer de effecten overgaan in vooral ongewenste effecten. In eerste instantie kunnen aanvullend aan bovengenoemde effecten de volgende effecten ervaren: meer sociaal, meer honger, minder praten, meer ontspannen en verhoogd libido. Bij ernstigere intoxicatie worden daarbij ook de volgende effecten ervaren: gevoel van drijven, slaperigheid, minder sociaal, meer praten, niet helder kunnen denken, paranoïde gedachten, moeilijk in slaap vallen, hallucinaties en verminderd libido.[1] Bij ernstige intoxicatie (orale inname van 50-70 mg THC) kunnen ook angst, verwarring, hallucinaties, wanen, depersonalisatie en veranderingen in humeur optreden[2]. Ook in extreem hoge doses (tot 9000 mg/kg in honden en apen) is THC niet dodelijk. Wel treden na extreme doses eerder genoemde effecten van ernstige intoxicatie op, aangevuld met tremors, ataxie en hypothermie.[3]

Bijwerkingen van medicinale cannabis

Er zijn drie meta-analyses gevonden die resultaten van RCT's naar bijwerkingen van medicinaal cannabisgebruik analyseren. Uit de eerste meta-analyse bleek dat 6,9% (95% BHI 5,7-8,2%) van de mensen die met medicinale cannabis wordt behandeld stopt binnen zes maanden naar aanleiding van bijwerkingen tegenover 2,2% (95% BHI 1,6-3,5%) van de mensen die met placebo worden behandeld. De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, verminderde kracht, gedrags- en/of gemoedsveranderingen, zelfmoordgedachten, hallucinaties, duizeligheid en vermoeidheid.[4]

In de tweede meta-analyse van studies naar de effectiviteit en veiligheid bij chronische pijn werden de volgende korte-termijn bijwerkingen gevonden: euforie (OR 4,11 [95% BHI 1,33-12,72]; NNH 8), veranderingen in perceptie (OR 4,51 [95% BHI 3,05-6,66]; NNH 7), achteruitgang van motorfunctie (3,93 [95% BHI 2,83-5,47]; NNH 5) en achteruitgang van cognitieve functie (OR 4,46 [95% BHI 2,37-8,37]; NNH 8).[5]

In de derde meta-analyse werd er geen significant verschil gevonden in milde bijwerkingen tussen oraal THC+CBD en placebo. Tussen oraal THC en placebo is er wel een significant verschil in de kans op een milde bijwerking: RR 1,86 (95% BHI 1,57-2,21). Verder was er geen verhoogde kans op serieuze bijwerkingen door medicinaal cannabisgebruik. Alle studies duurde tussen 18 uur en 37 weken.[6]

Psychose en schizofrenie

De eerder genoemde symptomen van ernstige intoxicatie (angst, verwarring, hallucinaties, wanen, depersonalisatie en veranderingen in humeur optreden) zijn gelijk aan de positieve symptomen van schizofrenie. Andere effecten zoals slaperigheid, minder sociaal en ataxie komen overeen met negatieve symptomen. Deze effecten zijn allemaal op korte termijn waargenomen. Op lange termijn lijken er bij chronische zware cannabisgebruikers meer negatieve symptomen op te treden, waaronder apathie, sociale terugtrekking en verminderde motivatie optreden.

Er zijn verschillende longitudinale studies uitgevoerd naar de invloed van cannabisgebruik op het ontwikkelen van schizofrenie op de lange termijn. De eerste studie toonde dat frequent cannabisgebruikers (18-21 jaar) een zes maal hoger risico hebben op het ontwikkelen van schizofrenie dan niet-gebruikers. Een sterke confounder was psychiatrische aandoening anders dan schizofrenie. Na correctie hiervoor was het risico nog steeds significant hoger: RR 2,9 (95% BHI 1,9-4,4).[7]

De tweede studie liet een vergelijkbare risicoverhoging zien van cannabisgebruik voor het vijftiende levensjaar op het ontwikkelen van schizofrene symptomen voor het 26^e levensjaar. Er is niet beschreven of schizofrene symptomen een acuut gevolg zijn van cannabisgebruik zoals eerder beschreven, of een gevolg zijn van chronisch gebruik en dan ook optreden wanneer cannabis niet wordt gebruikt. Na correctie voor psychotische symptomen op het elfde levensjaar, was het risico niet meer significant hoger.[8]

Een derde studie bevestigde het beeld van een verhoogd risico door cannabisgebruik en liet daarbij zien dat vooral het gebruik bij het starten van de studie, en niet het gebruik bij het meten van psychotische symptomen, een risicofactor was voor het ontwikkelen van symptomen[9].

Een recente meta-analyse bevestigt dat er een relatie is tussen cannabisgebruik en schizofrenie en berekent een OR van 3,90 (95% BHI 2,84-5,34) voor zware cannabisgebruikers versus niet-gebruikers. De mediane OR voor alle frequenties van cannabisgebruik die in de gebruikte studies werden meegenomen, was 1,97 (1,68-2,31). Bovendien toont de studie aan dat er een verband is tussen de mate van cannabisgebruik en de kans op het ontwikkelen van schizofrenie.[10]

Verder is de kans dat cannabis wordt gebruikt groter onder mensen die een genotype dragen dat geassocieerd is met een predispositie voor schizofrenie, dan onder mensen die een dergelijk genotype niet dragen. Dit genotype is ooit vastgesteld onder mensen die schizofrenie ontwikkelen en mensen die schizofrenie ontwikkelen roken ook vaker cannabis. Het kan dus zijn dat in het referentiegenotype ook genen aanwezig zijn die een predispositie voor cannabisgebruik veroorzaken. Deze gegevens laten in ieder geval wel zien dat het verband tussen cannabisgebruik en het ontwikkelen van schizofrenie mogelijk niet (volledig) causaal is.[11]

Het exacte verband tussen het gebruik van cannabis en het ontwikkelen van schizofrenie is dus erg gecompliceerd. Een studie heeft voor een groot deel het verband definitief verduidelijkt. Wat opvallend was, was dat tussen broers en zussen, de kans dat schizofrenie wordt ontwikkeld na zeven jaar significant groter was bij de broer of zus die cannabis misbruikte (zie tabel 1). Dit laat zien dat het causale verband in de eerdere onderzoeken de causaliteit overschatte, maar dat er daadwerkelijk een causaal verband is. De studie maakt geen onderscheid in leeftijd waarop cannabisgebruik werd gestart.[12] In een eerdere studie werd aangetoond dat een lage leeftijd waarop cannabis voor het eerst wordt gebruikt, een hoger risico op schizofrene symptomen opleverde[8]. Bovendien is de kans groter dat in de genoemde studie met broers en zussen het gebruik hoog is, doordat de populatie cannabisgebruikers werd geïdentificeerd op basis van een vermelding van cannabismisbruik door autoriteiten of medici[12]. Mogelijk is het risico lager wanneer er een populatie met een lager gebruik van cannabis wordt geïdentificeerd.

Tabel 1 ORs met 95% BHI die het risico op de diagnose schizofrenie na eerdere registratie voor cannabismisbruik in een steekproef uit de normale populatie (i) en een co-relatieve steekproef, waarbij de tijd tussen blootstelling en ziekte werd gevarieerd tussen 1, 3, 5 en 7 jaar. *MZ* monozygoot.[12]

	At baseline	After 1 year	After 3 years	After 5 years	After 7 years
(i) General population sample	10.44 (8.99–12.11) (n = 5456)	9.19 (7.89–10.70) (n = 5388)	7.69 (6.57–9.00) (n = 5306)	5.95 (5.04–7.02) (n = 5210)	4.24 (3.54–5.07) (n = 5119)
(ii) Co-relative sample					
First-cousin pairs	9.40 (8.12–10.87) (n = 2079)	8.37 (7.22–9.70) (n = 1836)	7.19 (6.19–8.35) (n = 1605)	5.85 (5.03–6.81) (n = 1343)	4.05 (3.46–4.73) (n = 989)
Paternal half-sibling pairs	9.15 (6.39–13.11) (n = 342)	8.42 (5.87–12.09) (n = 328)	7.82 (5.44–11.23) (n = 298)	6.12 (4.24–8.84) (n = 239)	4.18 (2.86–6.11) (n = 173)
Maternal half-siblings pairs	6.00 (4.20–8.58) (n = 245)	5.85 (4.04–8.46) (n = 226)	4.70 (3.23–6.84) (n = 188)	3.42 (2.32–5.05) (n = 146)	2.58 (1.72–3.85) (n = 118)
Full-sibling pairs	5.07 (4.17–6.16) (n = 728)	4.47 (3.66–5.47) (n = 635)	3.71 (3.02–4.55) (n = 546)	2.80 (2.27–3.46) (n = 441)	1.98 (1.59–2.48) (n = 346)
MZ twins (extrapolated)	3.92	3.38	3.31	2.63	1.67

Effecten op cognitie en uitvoerende functies

Cognitie en uitvoerende functie wordt op de korte termijn vooral aangedaan in de afname van concentratie[2] en geheugenverlies. Concentratie bij chronische gebruikers is niet aangedaan, terwijl dit wel kan optreden bij lichte gebruikers. Wat betreft geheugenverlies, wordt vooral informatie, zowel verbaal als non-verbaal, die na toediening van THC wordt gepresenteerd, minder goed opgeslagen. Deze afname in geheugenfunctie is dosisafhankelijk en gecorreleerd met de farmacokinetiek. Bovendien is er farmacodynamisch bewijs voor een effect van THC op geheugenverlies. Dit wijst op een negatieve invloed op het werkgeheugen. Voor een uitgebreide achtergrond van deze dynamiek, wordt verwezen naar de literatuur.[13,14] Verder is er in lichte cannabisgebruikers met sommige tests voor het meten van impulsiviteit een lichte verhoging van impulsiviteit als gevolg van acuut THC (15 mg oraal) gebruik vastgesteld, terwijl dat met andere tests niet kon worden vastgesteld[15]. Bij zware gebruikers werd een sterkere verhoging van impulsiviteit waargenomen, maar hier was de dosering THC ook hoger (0,5 mg/kg oraal)[16].

Onder 32 mensen met een geschiedenis van drugsmisbruik werd bepaald welke drug de grootste voorspeller van beperkingen in uitvoerende functies waren. De geïncludeerden gebruikte minimaal 25 dagen geen drug meer. Een geschiedenis van zwaar cannabisgebruik was de beste voorspeller voor verminderde uitvoerende functies (het nemen van beslissingen, conceptvorming en planning) en inhibitie. Het is moeilijk om de grootte van dit effect in te schatten, doordat er geen significantie kon worden aangetoond (waarschijnlijk) door een kleine steekproef en doordat er geen duidelijke kwantitatieve verandering in uitkomst wordt gepresenteerd.[17] Vooral het starten van zwaar cannabisgebruik op een jonge leeftijd verhoogt de negatieve invloed op uitvoerende functies[14].

Effecten op het cardiovasculaire systeem

Cannabis zorgt in de acute fase voor een verhoogd sinusritme, verhoogde AV-geleiding en een verlaagde systemische vasculaire weerstand, vooral in skeletspieren. Dit leidt tot een 20-100% verhoging van de hartslag, een 30% verhoging van de cardiale output en een toename in orthostatische hypotensie. Na een aantal dagen treedt er tolerantie voor deze effecten op. Deze tolerantie verdwijnt binnen 48 uur.[18]

Het optreden van een myocard infarct als gevolg van acuut cannabisgebruik is gemeld in case series. Hiervoor is echter geen goed bewijs en bovendien lijken deze gevallen erg zeldzaam. Ditzelfde geldt voor aritmieën. Bovendien treden klinisch relevante veranderingen in ECG-patroon zelden op. Verder geldt hetzelfde voor cerebrale ischemie en beroerte na het roken van cannabis. Er zijn studies die wijzen op veranderingen in cerebrale bloedflow en vasospasmen.[18] Aanvullend wordt er genoemd dat het risico op een myocard infarct bij de dagelijkse cannabisgebruiker een jaarlijkse met 1,5-3% per jaar toeneemt. Longitudinale studies hebben echter geen significant effect van cannabisgebruik op lange-termijn mortaliteit aangetoond.[19]

CBD

CBD wordt in het algemeen als relatief veilig beschouwd. De meest voorname bijwerkingen zijn waarschijnlijk milde duizeligheid en slaperigheid[20,21], hoewel onderzoek van kwalitatief goede studies ontbreken. Er zijn afzonderlijke gevallen bekend waarbij doseringen tot 600-1500 mg/dag zonder bijwerkingen voor vier weken werden verdragen zonder bijwerkingen. De meest toegepaste maximumdosering die relatief veilig werd bevonden was 300 mg/dag.[22]

40 mg CBD sublinguaal kan zorgen voor een voorbijgaande intra-oculaire drukstijging van ongeveer 10%, 4 uur na toediening[23].

Conclusie:

De gebruikelijke dosering THC middels de olie varieert van ongeveer 2 mg tot 24 mg per dag, verdeeld over drie giften. De dosering wordt bepaald op geleide van individuele tolerantie voor de ongewenste effecten. Acut zijn er bij deze dosering de volgende effecten te verwachten: makkelijker in slaap vallen, meer ontspannen, vertraging van tijd, droge mond, verhoogd seksueel genot, diepere gedachten, meer sociaal, meer honger, minder praten, meer ontspannen en verhoogd libido. Deze effecten hoeven niet ongewenst te zijn en verschillen sterk van individu tot individu en afhankelijk van de dosering. Ernstigere ongewenste effecten zoals wanen, hallucinaties en depersonalisatie treden bij de met de olie gehanteerde doseringen waarschijnlijk niet op, hoewel het niet is uit te sluiten voor individuelen gevallen.

Er lijkt een verhoogd risico te zijn op het ontwikkelen van schizofrenie. De grootte van de risicostijging is moeilijk te duiden, mede door een complexe relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie wat betreft causaliteit, de aanwezigheid van positieve symptomen op de korte termijn en het feit dat onderzoeken voornamelijk vergelijken tussen zware gebruikers – de term zwaar gebruik wordt zelden goed gedefinieerd; soms wordt bedoeld minimaal enkele joints per week of een registratie van misbruik – en niet-gebruikers. De olie wordt dagelijks gebruikt, maar uitgaande van een dagelijkse dosering van 24 mg, correctie voor biologische beschikbaarheid[24] en de hoeveelheid THC van een gemiddelde joint (200 mg cannabis met een percentage THC van 5-15%)[24] is de maximale dosering ongeveer gelijk aan 0,2-0,5 joints. Dit is een grove schatting omdat deze schatting op aannames is gebaseerd, THC-gehalten in landen waarin de studie is uitgevoerd kan verschillen, het metabolietenprofiel na orale toediening anders is dan na inhalatie en gebruik, zowel recreationeel als medicinaal, interindividueel sterk verschilt. Het is om deze redenen erg moeilijk om wat betreft de verhoging van het risico op psychotische symptomen op de lange termijn en de ontwikkeling van schizofrenie een uitspraak te doen. Wat wel met enige zekerheid te zeggen is, is dat gebruik in een hoge dosering en gebruik op een jonge leeftijd het grootste risico op de genoemde uitkomst geeft, hoewel onbekend is hoe groot dit risico is.

Er zijn mogelijk effecten op uitvoerend vermogen en cognitie op zowel korte als lange termijn. Voor de korte termijn is er vooral in hoge doseringen een verhoging van disinhibitie (impulsiviteit) te verwachten. Op de lange termijn is het onzeker of de in de literatuur genoemde achteruitgang van uitvoerende functies en inhibitie te extrapoleren is naar de medicinale toepassing van cannabis.

Omdat patiënten altijd beginnen met een lage dosering, zijn er geen grote invloeden op het cardiovasculaire systeem te verwachten. Mogelijk hebben ouderen een groter risico op ongewenste bijwerkingen gerelateerd aan invloeden op dit systeem, doordat orthostatische hypotensie een grotere impact heeft in verband met de ernst van vallen en doordat cerebrovasculaire problemen vaker voorkomen binnen deze groep. Bij patiënten met al aanwezige ischemische hartziekten of angina pectoris zou in een hoge dosis een verergering van de ischemie kunnen optreden, vooral in de beginfase van de behandeling. Het risico hierop lijkt gering, gezien de beschikbare literatuur en het feit dat er een opbouwschema wordt gehanteerd.

CBD lijkt erg veilig en er is hooguit milde duizeligheid in individuele gevallen te verwachten. Alleen een verhoogde intra-oculaire druk is potentieel ernstig bij patiënten die al een verhoogde intra-oculaire druk hebben.

Contra-indicaties

- Schizofrenie of aanleg voor psychotische stoornissen.
- Glaucoom, enkel indien deze behandeld wordt met een olie met een hoog percentage CBD (Bedrolite).
- Rijden binnen 2 weken na bereiken onderhoudsdosering[26].

Verder is voorzichtigheid geboden bij patiënten met psychische problemen, ischemische hartziekten en ischemie in het cerebrovasculaire stelsel.

Referenties

- [1] Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22 (4): 453-60.
- [2] D'Souza DC, Sewel RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259 (7): 413-31.
- [3] Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1973; 25 (3): 363-72.
- [4] Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology* 2014; 82 (17): 1556-63.
- [5] Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JLR. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med* 2009; 10 (8): 1353-69.
- [6] Wang T, Collet JP, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* 2008; 178 (13): 1669-78.
- [7] Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987 2 (8574): 1483-6.
- [8] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002 325 (7374): 1212-3.
- [9] van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (4): 319-27.
- [10] Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, Vassos E. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016; pii: sbw003.
- [11] Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, Montgomery GW, Henders AK, Heath AC. Genetic predisposition to schizophrenia with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry* 2014; 19 (11): 1201-4.
- [12] Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sundquist J, Kendler KS. The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med* 2015; 45 (2): 407-14.
- [13] Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188 (4): 425-44.
- [14] Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 2011; 5 (1): 1-8.
- [15] McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (7): 1356-65.
- [16] Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (10): 2296-303.
- [17] Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, Lóez-Torrecillas F, Pérez-García M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav* 2006; 31 (8): 1373-82.
- [18] Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (11 Suppl): 58S-63S.
- [19] Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2016; 24 (4): 158-62.
- [20] Gloss D, Vickey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD009270.
- [21] Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sillivan J et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neural* 2016; 15 (3): 270-78.
- [22] Bergamaschi MM, Queirox RHC, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6 (4): 237-49.
- [23] Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006; 15 (5): 349-53.
- [24] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (4): 327-60.
- [25] Rigter S, Niesink R. THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2014-2015). 2015; Utrecht, Trimbos-instituut.
- [26] KNMP Kennisbank. Cannabis – Cat. II, verkeersdeelfname. Geraadpleegd op 07-07-2016. Beschikbaar via: <https://kennisbank.knmp.nl/article/verkeersdeelfname/3009.html>.