



Therapeutische effecten en risico's van cannabisgebruik

Cannabisconferentie
Antwerpen, 6 mei 2019

Frieda Matthys, MD PhD

Overzicht

- Een beetje historiek
- Therapeutisch effect: wat is bewezen ?
- Risico's: wat is bewezen ?
- Cannabis en geestelijke gezondheid
- Hinderpalen in onderzoek en implementatie

Historiek van cannabis als geneesmiddel



- **10,000 B.C.E. :** Hennep groeide in het gebied dat nu Mongolië is en werd **2700 jaar geleden** in China gekweekt voor medicinale doeleinden
- Ook in **India** wordt cannabis al duizenden jaren in verband gebracht met magie en religie, maar ook met genezing: tot op heden in de traditionele Ayurvedische geneeskunde om slaap, eetlust en spijsvertering te bevorderen en pijn te verlichten
- De oude **Griekse en Romeinse** artsen bevalen marihuana aan voor o.m. oorpijn maar waarschuwden dat overmatig gebruik van marihuana de seksuele prestaties negatief zou kunnen beïnvloeden
- 's Werelds oudste farmacopee (**China** 1 A.D.) beveelt cannabis aan voor meer dan 100 aandoeningen, waaronder jicht, reuma, malaria en verstrooidheid. Het wordt nog steeds in China gebruikt als een volkse remedie tegen diarree en dysenterie en om de eetlust te stimuleren

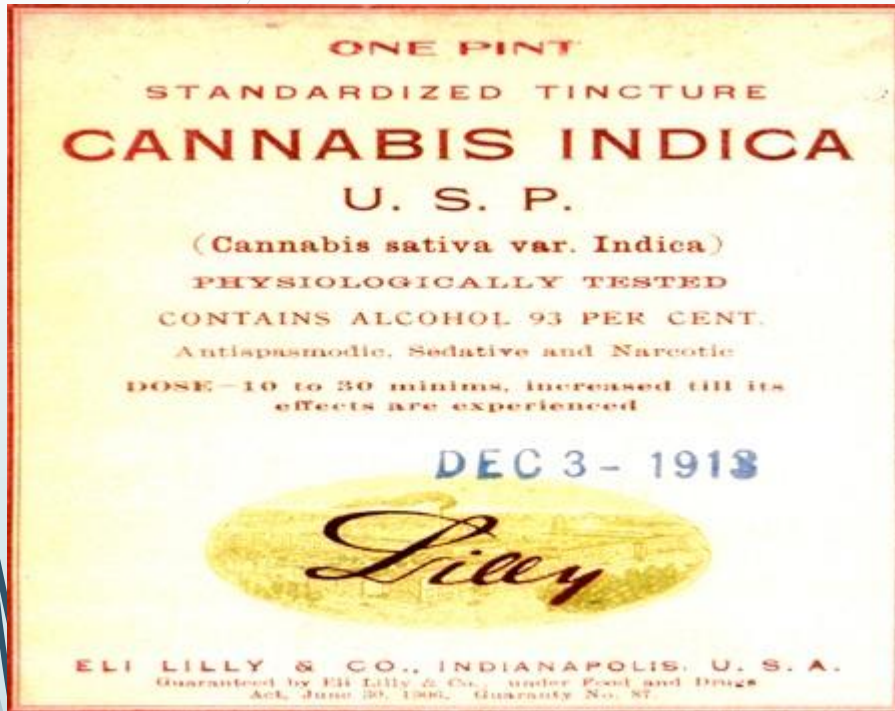
Historiek van cannabis als geneesmiddel



- In vijftiende eeuw maakten **moslimtheologen** onderscheid tussen het gebruik als bedwelmend middel (bestraft met geseling) en het toegestane gebruik als medicijn. (Moslims ontwikkelden ook technieken om papier te maken van hennep.)
- **Arabische** handelaars gaven de kennis van de geneeskrachtige eigenschappen van hennep door aan Afrika waar marihuana op grote schaal gebruikt werd voor kwalen zoals slangenbeet, weeën, malaria en dysenterie te behandelen.
- Er is geen sprake van cannabis als medicijn **middeleeuws Europa**.
- In de jaren **1830** testte de **Ierse** William C. O'Shaughnessy marihuana-preparaten op dieren en begon patiënten voor pijn en spierspasmen, en voer bij cholera. Hij vermeldt ook bijwerkingen zoals "gichehelen" en "vreetbuien".



Historiek van cannabis als geneesmiddel



Historiek van cannabis als geneesmiddel

- Zowel in het **VK** als in de **VS** wordt van 1840 tot 1930 cannabis op grote schaal voorgeschreven voor o.m. krampen, hoofdpijn, astma, diabetes, impotentie, acute en chronische pijn, koorts, eetlustverlies, chronische hoest, pijn, bronchitis, geslachtsziekten en postpartumdepressie.
- **Amerikaanse bedrijven** produceerden gestandaardiseerde extracten van marihuana voor gebruik als analgeticum, krampstillend en kalmerend middel. Er kwamen ook *marihuana-sigaretten* op de markt als een middel tegen astma.
- Vanaf de jaren '30 van de vorige eeuw verandert de sfeer: marihuana wordt geassocieerd met psychose en criminaliteit ; in 1942 wordt marihuana geschrapt uit de US Pharmacopoeia (USP)

Historiek van cannabis als geneesmiddel

- 1964: **Israëlische** artsen isoleren en synthetiseren *tetrahydrocannabinol*, THC, het belangrijkste psychoactieve bestanddeel van marihuana.
- Jaren '70: Richard Nixon's procureur-generaal John Mitchell categoriseert "marihuana" als een **Schedule I-medicijn**, in afwachting van verdere onderzoek. En daar is het blijven staan
- 1975: The New England Journal of Medicine meldt dat THC met succes chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken reduceerde bij kankerpatiënten voor wie standaard anti-emetica niet effectief waren
- 1985: De FDA keurt dronabinol goed (Schedule 3) en Nabilone (Schedule 2)
- 1992: Het endocannabinoïd-systeem wordt ontdekt en *andamide* genoemd, het Sanskrietwoord voor gelukzaligheid.
- 1996: **Californië** keurt *Proposition 215* goed, waarmee het de eerste staat is om cannabis voor medische doeleinden te legaliseren.
- 2018: Procureur-generaal Jeff Sessions vaardigt een algemeen marihuana verbod uit. Hij herroept het beleid van het Obama-tijdperk dat federale ambtenaren verbiedt zich te bemoeien met de verkoop van marihuana in staten die het medicijn hebben gelegaliseerd.

DRUG CLASSIFICATION SCHEDULE

SCHEDULE	DESCRIPTION	EXAMPLES
I	Substances have no currently accepted medical use in the United States, a lack of accepted safety for use under medical supervision and a high potential for abuse.	heroin, LSD, marijuana (cannabis), peyote (mescaline), methaqualone (Quaalude), 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") and "bath salts."
II	Substances in this schedule have a high potential for abuse which may lead to severe psychological or physical dependence.	NARCOTIC: hydromorphone (Dilaudid), methadone (Dolophine), meperidine (Demerol), oxycodone (OxyContin, Percocet), and fentanyl (Sublimaze). NON-NARCOTIC: amphetamine (Dexedrine, Adderall), methamphetamine (Desoxyn), and methylphenidate (Ritalin).
III	Substances in this schedule have a potential for abuse less than substances in Schedules I or II and abuse may lead to moderate or low physical dependence or high psychological dependence.	NARCOTIC: combination products containing less than 15 mgs of hydrocodone per dosage unit (Vicodin), products containing not more than 90 mgs of codeine per dosage unit (Tylenol with codeine), and buprenorphine (Suboxone). NON-NARCOTIC: benzphetamine (Didrex), phendimetrazine, ketamine, and anabolic steroids such as Depo-Testosterone.
IV	Substances in this schedule have a low potential for abuse relative to substances in Schedule III.	alprazolam (Xanax), carisoprodol (Soma), clonazepam (Klonopin), clorazepate (Tranxene), diazepam (Valium), lorazepam (Ativan), midazolam (Versed), temazepam (Restoril), and triazolam (Halcion).
V	Substances in this schedule have a low potential for abuse relative to substances listed in Schedule IV and consist primarily of preparations containing limited quantities of certain narcotics.	cough preparations containing not more than 200 milligrams of codeine per 100 milliliters or per 100 grams (Robitussin AC, Phenergan with Codeine), and ezogabine.

- Legalized recreational and medical marijuana
- Legalized medical marijuana



Dit is wat veel mensen **geloven**

Medicinaal gebruik van cannabis geeft verlichting bij de volgende ziektebeelden en lichamelijke ongemakken: Anorexia nervosa, ADHD, astma, autisme, ziekte van Crohn, chronische pijn, depressie, posttraumatische stress, obsessief-compulsief syndroom (smetvrees etc.), angstaanvallen, epilepsie, glaucoom, gebrek aan eetlust, impotentie, hoge bloeddruk, overspannenheid, migraine, multiple sclerose, reuma, schizofrenie slapeloosheid, spierspasmen, stress, Tourette syndroom, kanker, borderline, tabaksverslaving, en als anti-emeticum na bestraling en/of gebruik van medicijnen.

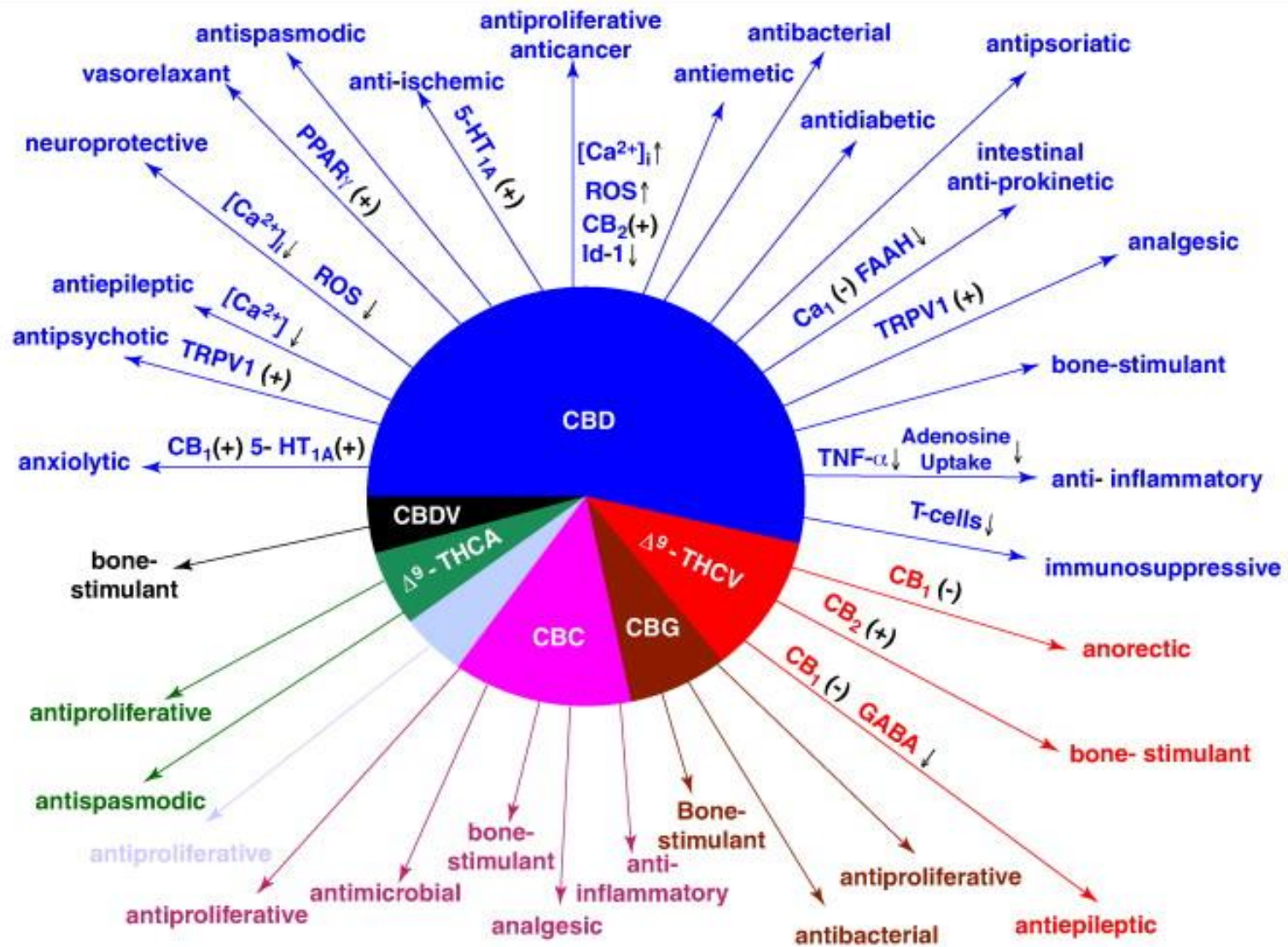
Medicinale cannabis

- Medicinale cannabis is goedgekeurd in **33** staten voor tal van aandoeningen, zoals:
 - Glaucoom, ziekte van Crohn, PTSS, epilepsie, Alzheimer, pijn, spasticiteit, ADHD
 - Californië: Artsen kunnen cannabis voorschrijven voor elk '**chronisch of aanhoudend medisch symptoom dat de dagelijkse activiteiten van patiënten beperkt of de lichamelijke of geestelijke gezondheid ernstig schaadt**'.
 - Verschillende staten beperken de toegang via een geautoriseerde apotheek, terwijl anderen (bijvoorbeeld Colorado) de **thuissteelt** toestaan.



De situatie in België

- Cannabis telen of in bezit hebben blijft een misdrijf dat strafbaar is met een geldboete of een gevangenisstraf.
- Sativex (THC + CBD) is beschikbaar en enkel voor de indicatie **spasmen bij MS** terugbetaalbaar.
- Verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multiple sclerose (MS) die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit
- Deze verbetering is beperkt en betreft slechts een minderheid van de patiënten.
- De mogelijkheid om medicinale cannabis af te leveren in de apotheek (de plant zelf als magistrale bereiding, ter vaporisatie) wordt momenteel bestudeerd op basis van een advies van de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH) (FAGG)



Lichamelijke effecten

- Bloeddrukdaling
- Versnelling van de hartslag
- Effect op de luchtwegen
 - Gelijkaardig als van tabak (ook nicotineafhankelijkheid)
 - Causaal verband met COPD, longemfyseem of longkanker niet overtuigend bewezen
- Invloed op fijne motoriek
- Onderdrukking van de fertiliteit (is omkeerbaar)
- Geen blijvende veranderingen in de hersenstructuur
- Verhoogde gevoeligheid voor auditieve en visuele prikkels
- Weinig bewijs voor lichamelijke afhankelijkheid

Psychische effecten

- Verhoogde gevoeligheid voor auditieve en visuele prikkels
- Uitlokken van acute psychose bij hoge dosis (omkeerbaar)
- Veroorzaakt geen chronische psychosen maar kan de ontwikkeling bij kwetsbare mensen wel versnellen
- Amotivationeel syndroom: verband niet eenduidig. Eerder bij aanwezigheid van depressie ?
- Tijdelijke verstoring van het kortetermijngeheugen
- Rijvaardigheid vermindert
- Weinig bewijs voor psychische afhankelijkheid

Te weinig onderzoeksgegevens

- Er is veel onderzoek naar cannabis (1,4 miljard waarvan 80 % naar misbruik en verslaving)
- Door de connotatie met zeer gevaarlijk is het moeilijk om onderzoek op mensen op te zetten en wordt vervangen door dieronderzoek
- Vaak voorbarige conclusies en confounders (de stress van het proefdier bvb.)
- Het kan vele jaren duren voordat foute veronderstellingen worden uitgeroeid, vooral wanneer ze overeenkomen met conventionele wijsheid
- Slechte controlegroepen is een ander probleem: bij zwangere vrouwen die cannabis roken worden vaak diegene die alcohol drinken niet uitgesloten
- Onderzoekers kunnen worden misleid door hun eigen verwachtingen bij het interpreteren van gegevens. Ze leven in een maatschappij met bepaalde opvattingen.



National Academies of Science, Engineering, and Medicine (NASEM): Therapeutic/Other Health Endpoints (2017)

- Therapeutic effects
- Cancer Incidence
- Cardiometabolic Risk
- Respiratory Disease
- Immune Function
- Injury and death
- Prenatal, perinatal, and postnatal outcomes
- Psychosocial Outcomes
- Mental Health
- Problematic cannabis use
- Abuse of other substance

Wat betekent “het werkt”

- 5 niveaus van bewijskracht
 - Conclusief = aangetoond
 - Substantieel : het is aannemelijk
 - Matig: er zijn heel wat aanwijzingen
 - Beperkt: er zijn enkele aanwijzingen
 - Geen of onvoldoende
- Voor therapeutische effecten wordt het bewijs gebaseerd op de kracht van de klinische onderzoeken
- Voor andere gezondheidseffecten wordt de sterkte van de statistische associaties beschreven

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

Er is **conclusief bewijs** voor effectiviteit bij

- Behandeling van **chronische pijn** bij volwassenen
- Als **anti-emeticum** voor misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie
- Verbetering van patiënt-gerapporteerde **spasticiteit bij multiple sclerose**

Maar: de effecten zijn **bescheiden**

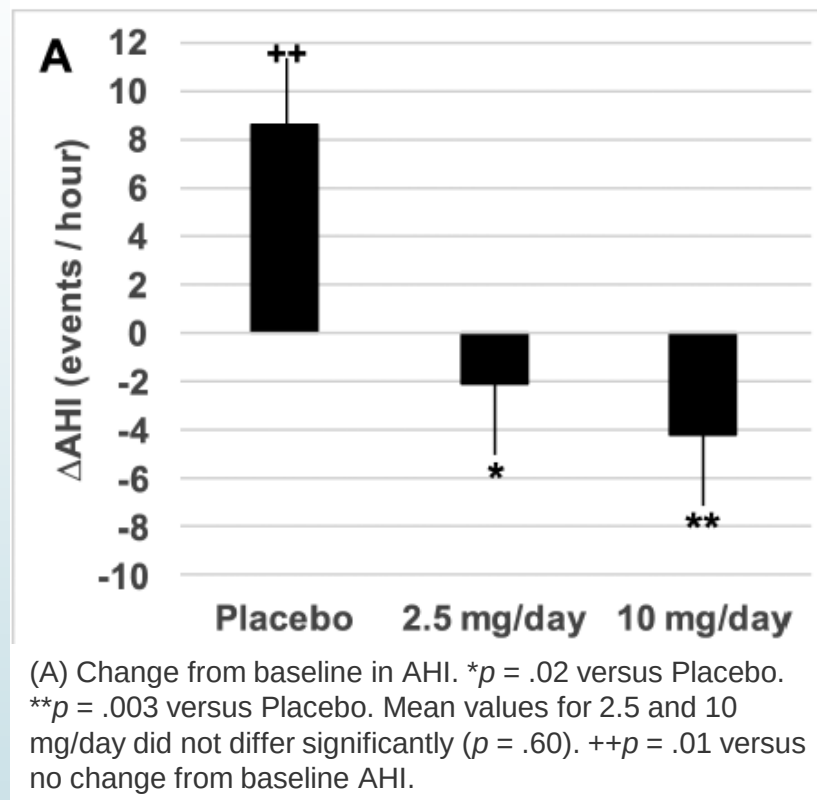
Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

SLAAP

► Matige bewijskracht:

Verbetering van de slaap op korte termijn bij

- slaapapnoe
- fibromyalgie,
- chronische pijn
- multiple sclerose



(Carley et al. 2018, Sleep, Vol. 41, No. 1)

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

- Enkele aanwijzingen voor effect
 - Verhoogde eetlust / minder gewichtsverlies bij **HIV / AIDS**
 - Verbetering van geobjectiveerde **spasticiteit**
 - Verbetering van de symptomen van het **Tourette**-syndroom
 - Verbetering van **sociale angststoornissen**
 - Verbetering van de symptomen van **PTSS**:
 - Twee *systematic reviews* vonden onvoldoende bewijs
 - Drie observationele studies vonden geen verschil met controles
 - Heel wat onderzoek op dit gebied is lopende

O'Neil, 2017, *Annals of Internal Medicine*

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

Enkele aanwijzingen voor een **statistisch** verband

- Betere outcome (d.w.z. mortaliteit, invaliditeit) na een traumatisch **hersenletsel of intracraniële bloeding**

Enkele aanwijzingen dat cannabis **niet effectief** is voor:

- Verbetering van de symptomen geassocieerd met **dementia**
- Verbetering van de intraoculaire druk geassocieerd met **glaucoom**
- Vermindering van **depressieve symptomen** bij chronische pijn of multiple sclerose

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

Er is **geen of onvoldoende bewijs** om de conclusie te ondersteunen of te weerleggen dat cannabis of cannabinoiden een effectieve behandeling zijn voor:

- **Kankers**, o.m. glioom (nieuwe onderzoekslijnen bij colonCA en borst CA)
- Met kanker-geassocieerd **cachexie**-syndroom en **anorexia nervosa**
- Symptomen van **prikkelbare darm** syndroom
- Spasticiteit bij patiënten met verlamming door **ruggenmergletsel**
- **Epilepsie**

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

Dravetsyndroom: complexe epileptische aandoening bij kinderen geassocieerd met medicijnresistente aanvallen en een hoge mortaliteit

- Dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van een orale oplossing cannabidiol tot 20 mg / kg per dag versus placebo
- CBD presteerde beter dan placebo om de frequentie en intensiteit van aanvallen te verminderen (**Devinsky et al. NEJM, 2017**)
- Epidiolex ® : door de FDA goedgekeurd voor Dravets en Lennox-Gaustat-syndroom
- CBD in een volledig plantenextract was meer dan 4 keer krachtiger dan geïsoleerde CBD. (**Pamplona, Frontiers in Neurology, 2018**)

Therapeutisch Effect van Cannabis of Cannabinoiden

Er is geen of **onvoldoende bewijs** om de conclusie te ondersteunen of te weerleggen dat cannabis of cannabinoiden een effectieve behandeling zijn bij:

- Symptomen geassocieerd met **amyotrofe laterale sclerose**
- **Chorea** bij ziekte van **Huntington**
- Symptomen van de ziekte van **Parkinson** of de door levodopa geïnduceerde dyskinesie
- **Dystonie**
- **Ontwenning** bij het gebruik van verslavende middelen
- Outcome bij personen met **schizofrenie** of schizofreniforme psychose
- Recent klein, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek met CBD, toonde geen verschil in verbetering van **cognitie** bij 36 stabiele patiënten met schizofrenie (Boggs et al. 2018)

Geestelijke gezondheid

- Er is substantieel bewijs voor een **statistisch verband** tussen cannabisgebruik en:
 - De **ontwikkeling van schizofrenie of andere psychosen**, met een hoger risico bij de meest frequente gebruikers
- Er is matig bewijs voor een **statistisch verband** tussen cannabisgebruik en
 - Betere **cognitieve prestaties** bij mensen met psychotische stoornissen en een voorgeschiedenis van cannabisgebruik
 - Verhoogde symptomen van **manie en hypomanie** bij personen met de diagnose bipolaire stoornissen (regelmatig cannabisgebruik)
 - Een licht verhoogd risico op de ontwikkeling van **depressieve** stoornissen (*bij mensen die aanleg hebben*)
 - Verhoogde incidentie van **zelfmoordgedachten en - pogingen en zelfdodingen** met een hogere incidentie bij zwaardere gebruikers
 - Verhoogde incidentie van **sociale fobie** (regelmatig cannabisgebruik)

Geestelijke gezondheid

- Er is matige bewijskracht dat er **geen statistisch verband** is tussen cannabisgebruik en:
 - Verergering van de **negatieve symptomen** van schizofrenie (bvb afgevlakt affect)
- Er zijn enkele aanwijzingen voor een statistisch verband tussen cannabisgebruik en:
 - De kans op het ontwikkelen van een **bipolaire stoornis**, vooral bij regelmatig of dagelijks gebruik
 - De ontwikkeling van elke vorm van **angststoornis**, behalve sociale fobie
 - Verhoogde ernst van de symptomen van **posttraumatische stressstoornis**
 - Een toename van **positieve symptomen** van schizofrenie (bijvoorbeeld hallucinaties) bij individuen met psychotische stoornissen

Premorbied Cannabisgebruik: slechte schizofrenie prognose

Mannen met **schizofrenie met vs. zonder cannabisgebruik** vóór de leeftijd van 18 tot 20 jaar (gevolgd gedurende 21 jaar) hadden:

Hogere mediane duur van het eerste ziekenhuisverblijf (59 versus 30 dagen)

Groter mediaan aantal hospitalisaties (10 versus 4)

Groter totaal aantal ziekenhuisdagen (547 versus 184)

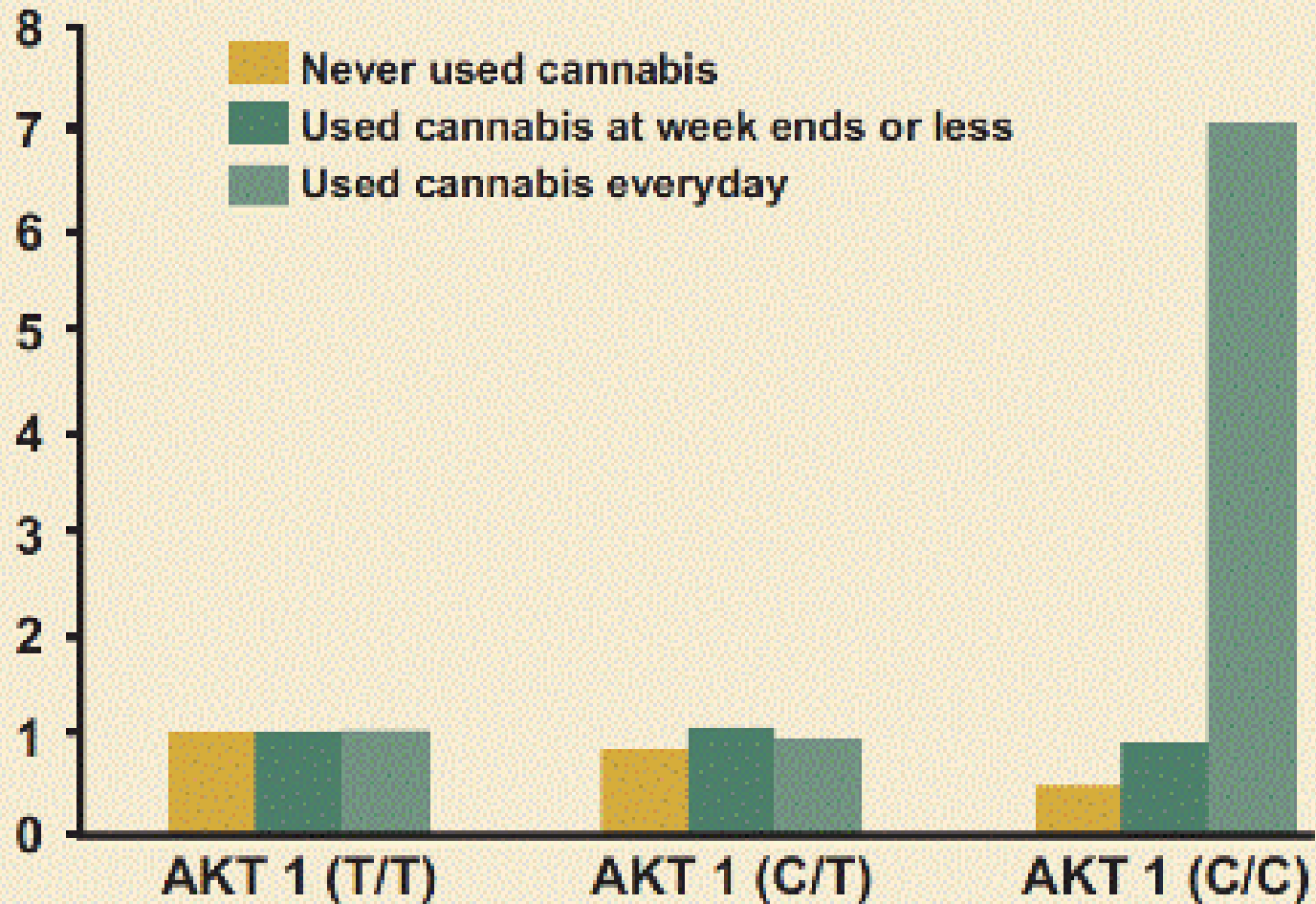
Grotere kans op > 20 hospitalisaties OR = 3.1 (1.3-7.3)

Grotere kans op opname in het ziekenhuis > 2 jaar OR = 2.4 (1.1-7.4)

Gecontroleerd voor persoonlijkheidsstoornissen, familie SES, IQ, burgerlijke staat, woonplaats, riskant alcoholgebruik en ander drugsgebruik

Moeilijk te controleren voor niet gekende factoren in grote epidemiologische studies

AKT1 Gene Variations and Psychosis



Het akt1-gen codeert voor een enzym dat betrokken is bij de dopaminerge neurotransmissie
Di Forti et al. *Biol Psychiatry*. 2012

Cannabinoiden voor ADHD

- Bij de adolescenten die omwille van cannabismisbruik in de hulpverlening komen is er een hoge prevalentie van ADHD. Mogelijk auto-medicatie ?
- Recent placebo-gecontroleerd onderzoek bij 30 volwassenen met ADHD met oromucosal Sativex Spray (4-8 sprays)
 - Primaire uitkomsten: geen significant verschil in cognitieve testen.
 - Secundaire uitkomsten: Betere respons op hyperactiviteit /impulsiviteit en cognitieve inhibitie.
 - Na controle voor meerdere testresultaten niet meer significant.

Cannabis en andere psychoactieve stoffen

- **Er is matig bewijs van een statistisch verband tussen cannabisgebruik en:**
 - De ontwikkeling van middelenmisbruik en/of afhankelijkheid voor stoffen, waaronder alcohol, tabak en andere illegale drugs
- **Er is beperkt bewijs voor een statistisch verband tussen cannabisgebruik en:**
 - De initiatie van tabaksgebruik
 - Veranderingen in de hoeveelheid en gebruikspatronen van andere legale en illegale stoffen

Therapeutische Effecten van Cannabis

Het opioïden probleem verminderen ?

- 34 patiënten vergeleken met een controlegroep (29 patiënten) met chronische rugpijn.
- De marihuana groep is meer geneigd om hun opioïden-gebruik te verminderen (Vigil et al. 2017)
- Meer onderzoek is nodig om deze relatie beter te begrijpen

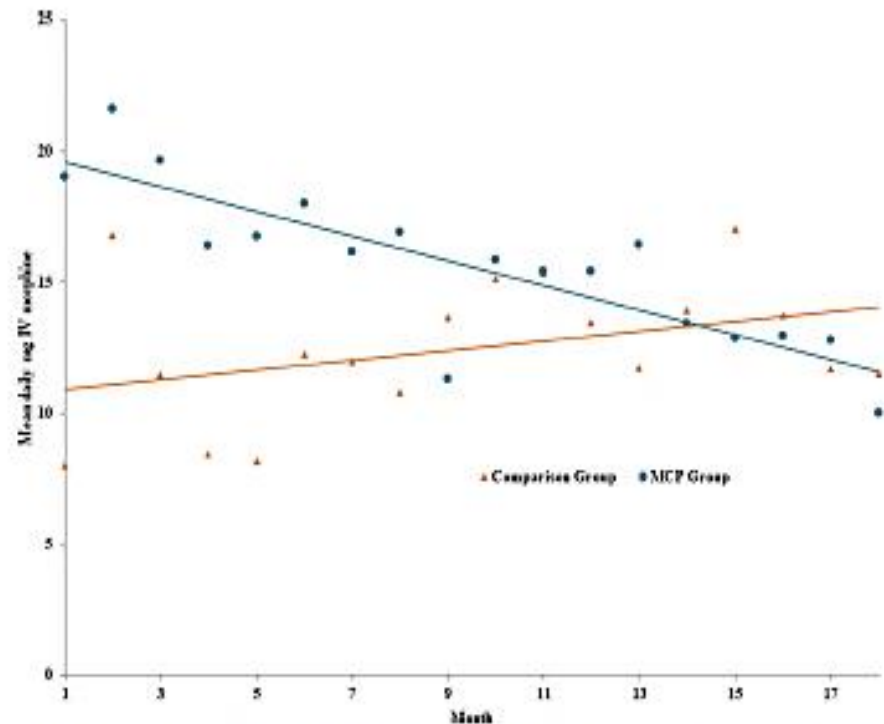


Fig 1. Mean prescribed daily opioid dosage by month. Notes: Month "1" represents the first month post-enrollment for the MCP patients (n=37) and the fourth month of observation for the comparison group (n=29). The time trends add a linear representation of the relative change in prescribed daily opioid dosage starting with the time of treatment (enrollment in the MCP).

Hinderpalen voor het onderzoek

- Er zijn specifieke wettelijke belemmeringen, waaronder in de VS de classificatie van cannabis als stof van *Schedule I*, die de vooruitgang van cannabis- en cannabinoïdenonderzoek belemmert. Ook in Europa werkt dit belemmerend.
- Het is vaak moeilijk voor onderzoekers om toegang te krijgen tot de hoeveelheid, kwaliteit en type cannabisproducten die nodig zijn om specifieke onderzoeksvragen over de gezondheidseffecten van cannabisgebruik aan te pakken.
- Er zijn ook financiële middelen nodig om onderzoek naar cannabis en cannabinoïden te ondersteunen naar de gunstige en schadelijke gezondheidseffecten.
- We hebben steviger bewijs nodig van de effecten van cannabis op de gezondheid op korte en lange termijn. Daarvoor zijn verbeteringen en standaardisering van de onderzoeksmethodologie noodzakelijk.

Medicinale cannabis: hinderpalen

- Geen enkel medicijn dat gerookt wordt, is goedgekeurd
- Potentiële carcinogeniteit? Teer én de combinatie met tabak. Statistisch geen verband met longkanker - misschien andere vormen van kanker?
- Moeilijkheid om exacte dosis te leveren
- De meeste staten van de VS verbieden gerookte marihuana niet, behalve N.Y. State waar "eetbare cannabis" steeds populairder wordt.



Cannabis als medicijn: Hinderpalen bij het voorschrijven

- Geen duidelijke optimale dosis, zelfs voor de indicaties met gesuggereerde of bewezen werkzaamheid
- Concentratie van **THC** en andere cannabinoïden verschilt in elke joint; de grootte van sigaretten en de hoeveelheid ingeademde rook kan aanzienlijk variëren.
- Best oraal, inhaleren, olie ? Beter hele plant of extract ?
- CBD heeft mogelijk antipsychotische, anti-THC (tegen de subjectieve effecten) en anti-epileptische effecten
- Sommige telers verminderen of elimineren de CBD echter om de THC-effecten te verbeteren: (THC/CBD is geëvolueerd van 14:1 (1995) tot 80:1 (2014))



Therapeutische effecten en risico's van cannabisgebruik

Cannabisconferentie
Antwerpen, 6 mei 2019

frieda.matthys@vub.be

Frieda Matthys, MD PhD