W.K.Scholten

– De werking van cannabis kan worden teruggevoerd op het cannabinoïdreceptorsysteem, bestaande uit CB-receptoren (CB_1, CB_2), endoliganden om deze receptoren te activeren en het enzym vetzuuramidehydrolase dat de endoliganden weer afbreekt.
– De endoliganden van het cannabinoïdreceptorsysteem zijn arachidonzuurachtige stoffen en worden ook wel 'endocannabinoïden' genoemd. Er zijn aanwijzingen dat er ook arachidonzuurachtige stoffen in het lichaam aanwezig zijn die vetzuuramidehydrolase inhiberen.
– De verschillende cannabinoïden hebben uiteenlopende effecten op de receptoren: agonist, partieel antagonist of antagonist, naast effecten op de vanilloïdreceptor.
– Uit dit werkingsmechanisme kan een groot aantal bekende effecten van cannabis worden verklaard en daarmee de toepassing van cannabis bij uiteenlopende aandoeningen, zoals multiple sclerose, ziekte van Parkinson, glaucoom, misselijkheid, braken en reuma.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:128-31

De autoriteiten in de westerse wereld hebben in de afgelopen 40 jaar medisch onderzoek met cannabis sterk bemoeilijkt vanuit de opvatting dat het een roesmiddel of drug betreft. Zij verloren daarbij uit het oog dat het type gebruik bepaalt of iets een drug is ofwel een geneesmiddel, te denken valt aan morfine. Toch is cannabis – in het westen medisch gebruikt sinds de 19e eeuw – niet geheel in onbruik geraakt.[1] Er is wel veel onderzoek gedaan naar de veiligheidsaspecten, omdat de autoriteiten, met name in de Verenigde Staten, meer wilden weten over de gevolgen van druggebruik. Daaruit is een relatief veilig profiel naar voren gekomen, met een verslavende potentie gelijk aan die van koffie.[2] De toxiciteit is zeer gering: bij primaten ligt de letale dosis van het voornaamste cannabinoïd dronabinol hoger dan 9000 mg/kg, hetgeen overeenkomt met een dosis van 3 kg sterke cannabis bij de mens.[3] De laatste 10 jaar wordt steeds meer onderzoek naar cannabis gedaan, waaronder ook klinisch onderzoek. Het aantal publicaties is gestegen van 305 in 1992 tot 809 in 2002.[4]

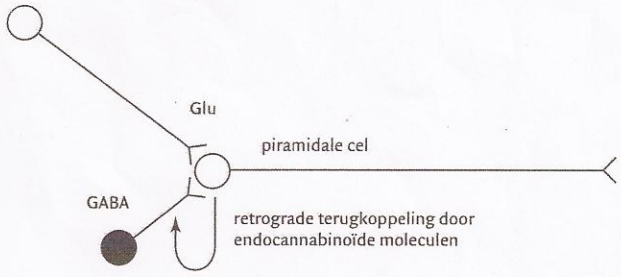
HET CANNABINOÏDRECEPTORSYSTEEM

Cannabinoïdreceptoren. In de jaren zeventig van de vorige eeuw ging men ervanuit dat het werkingsmechanisme van cannabinoïden berust op hun lipofiele karakter, waardoor ze in staat zouden zijn om lipidemembranen te verstoren. In de laatste 15 jaar is echter gebleken dat de werking van cannabis is te herleiden tot het zogenaamde cannabinoïd-(CB-)receptorsysteem. Met het klonen van CB_1-receptoren in 1990, gevolgd door het klonen van CB_2-receptoren in 1993, is komen vast te staan dat hun werking op een specifiek effect berust.[5,6]

CB_1-receptoren worden vooral aangetroffen in het centrale zenuwstelsel, maar ook in immuuncellen, de geslachtsorganen, het maag-darmkanaal, sympathische ganglia, de bijnier, de hypofyse, het hart, de longen en de urineblaas.[7] CB_2-receptoren worden vooral aangetroffen in immuuncellen en -weefsels. Er zijn de laatste jaren aanwijzingen gevonden voor het bestaan van andere typen: CB_2-achtige receptoren, non-CB_1-non-CB_2-receptoren en CB_{PT}-receptoren (op het celoppervlak van de trombocyt).[8-11] Te verwachten valt daarom dat in de komende jaren meerdere subtypen zullen worden onderscheiden. CB_1-receptoren zijn ook gevonden op de primaire afferente zenuwen. Hieruit worden de effecten verklaard van CB_1-receptorantagonisten bij neuropathische pijn. CB_1-receptoren komen veelvuldig voor aan de uiteinden van centrale en perifere zenuwen, waar hun functie bestaat uit het moduleren van de afgifte van een hele reeks neurotransmitters, waaronder acetylcholine en serotonine (5-hydroxytryptamine; 5-HT).[7] Figuur 1 toont een model van een vergelijkbaar terugkoppelingsmechanisme in de hippocampus, waarin endocannabinoïden via de presynaptische CB-receptoren een inhiberend effect vertonen. CB_2-receptoren regelen de afgifte van cytokine en mogelijk ook van neurotransmitters.[12]

CB-receptoren zijn meer dan 600 miljoen jaar oud. Ze komen overal voor in het dierenrijk, zelfs bij de primitieve gewone zoetwaterpoliep (*Hydra vulgaris*). Figuur 2 geeft de afstamming van deze receptor weer. De CB-receptoren zijn veel ouder dan de cannabisplant, die dateert uit het oligoceen (34 miljoen jaar geleden).[13] Dit wijst erop dat het endocannabinoïdsysteem een eigen fysiologische functie heeft en dat de oorsprong ervan niet ligt in het gebruik van de cannabisplant. Deze fysiologische rol bestaat onder meer

W.K.Scholten, apotheker, Rue de St-Jean 30A, CH-1203 Genève, Zwitserland (wk.scholten@planet.nl).

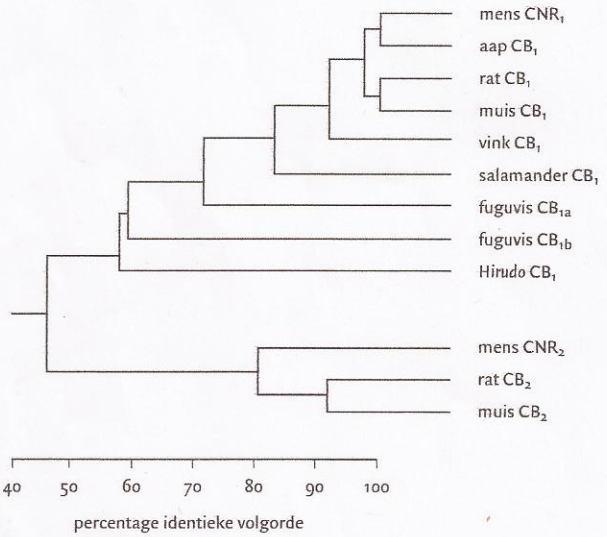


FIGUUR 1. Schematische weergave van een terugkoppelingsmechanisme door middel van endocannabinoïden in de hippocampus (gebaseerd op een eerdere publicatie);[7] GABA = gamma-aminoboterzuur; Glu = glutaminezuur.

uit het moduleren van de pijnbeleving en het reguleren van de eetlust.

Endocannabinoïden. In het lichaam zijn liganden voor CB-receptoren aanwezig. Deze worden 'endocannabinoïden' genoemd. Alle tot dusver bekende endocannabinoïden zijn analoga van het vetzuur arachidonzuur. De belangrijkste zijn anandamide en 2-arachidonylglycerol (2-AG).[14-17] Daarnaast vervult mogelijk ook noladine-ether een rol als endocannabinoïde.[18] Anandamide heeft een even grote affiniteit voor de CB_1-receptor als dronabinol, het belangrijkste plantaardige cannabinoïde, maar anandamide is een partiële antagonist.[7]

Naast het activeren van CB-receptoren kunnen sommige cannabinoïden ook de vanilloïdreceptor (VR_1) activeren. Dit is een receptor die de pijnsensatie en mogelijk ook de stemming en het geheugen reguleert.[19]



FIGUUR 2. De genenstamboom van de cannabinoïdreceptor, (CNR, CB), gebaseerd op overeenkomsten tussen 12 gekloonde genenvolgorden.[13]

Endocannabinoïden worden in het lichaam afgebroken door het enzym vetzuuramidehydrolase.[20] Er zijn aanwijzingen dat aan cannabinoïden verwante verbindingen optreden als remmer van dit enzym.[7]

(Exo)cannabinoïden. Er is inmiddels een groot aantal stoffen bekend die niet in het lichaam voorkomen, maar wel effect vertonen op de CB-receptoren. Meer dan 60 van deze stoffen zijn aangetroffen in de cannabisplant (*Cannabis sativa*). De meest onderzochte hiervan zijn dronabinol (synoniem: Δ-9-tetrahydrocannabinol; Δ-9-THC), cannabinol (dat is een ontledingsproduct dat in de plant zelf niet voorkomt), cannabidiol en Δ-8-THC. Daarnaast bestaan er ook synthetische cannabinoïden, zowel agonisten als antagonisten.[7 21] De tabel geeft de werkingen weer van de voornaamste plantaardige cannabinoïden.[7]

In recente jaren is gebleken dat de agonisten een bifasisch effect hebben. In de eerste fase (bij anandamide 0,001-0,003 mg/kg) potentiëren agonisten de nociceptie, verlagen ze de lichaamstemperatuur en verminderen ze de motorische activiteit, terwijl ze in de tweede fase (bij anandamide 1-10 mg/kg) juist een analgetisch effect hebben, temperatuurverhogend werken en de beweeglijkheid vergroten.[22] De praktische consequentie hiervan is dat bij onderzoek en therapeutische toepassing door een verkeerde keuze van de aanvangsdosering gemakkelijk effecten over het hoofd gezien kunnen worden. Dit bifasisch effect bestaat niet bij de antagonisten, die hun antagonistische eigenschappen zowel in lage als in hoge concentratie uitoefenen.

Verschil tussen dronabinol en cannabis. In de medische praktijk wordt behalve cannabis en cannabisextract ook zuivere dronabinol toegepast. Volgens veel patiënten werkt dit minder goed dan cannabis. Hiervoor zijn diverse verklaringen, waaronder de vele verschillende cannabinoïden die voorkomen in cannabis. Deze verschillen in receptoraffiniteit en in farmacokinetiek van dronabinol. Daarmee kan ook hun therapeutisch effect verschillen van het geïsoleerde dronabinol. Op de langere termijn zullen mogelijk de verantwoordelijke stoffen geïdentificeerd en geïsoleerd worden. Dan wordt ook de therapeutische toepassing van de geïsoleerde stoffen mogelijk. Tot dat moment kan men een nauwkeurig gedefinieerd preparaat toepassen in de vorm van het plantaardige materiaal, mits dat onder nauwkeurig gestandaardiseerde condities is geproduceerd. In dat geval bevat iedere oogst namelijk exact dezelfde cannabinoïden in dezelfde sterkte. De medicinale cannabis uit de apotheek voldoet aan deze standaardisatie en wisselt niet méér in sterkte dan een willekeurig 'chemisch' geneesmiddel.[23]

Effecten van plantaardige cannabinoïden op diverse receptoren[7]

	effect op		
	CB_1-receptor	CB_2-receptor	VR_1
dronabinol	++	+	0
Δ-8-THC	+	+	0
(+)-cannabidiol	+/–	+	+
(–)-cannabidiol	0	0	+
cannabinol	+/–	+	0

CB = cannabinoïd; + = agonist; +/– = partieel antagonist; 0 = geen effect; VR = vanilloïdreceptor; THC = tetrahydrocannabinol.

FYSIOLOGISCHE WERKING VAN CANNABINOÏDEN

Het voorgaande geeft inzicht in de werking van cannabinoïden op moleculair niveau. Gebleken is dat cannabinoïden een groot aantal fysiologische effecten kunnen veroorzaken, waaronder verlaging van de intraoculaire druk, neuroprotectieve en analgetische effecten, eetlustverbetering en anti-emetische werking, spierverslapping en anti-inflammatoire werking.[4] Deze effecten verklaren op hun beurt de therapeutische toepassingen: bij glaucoom (door oogdrukverlaging en door glutamaatdetoxificatie en neuroprotectie), bij pijnstilling, misselijkheid, braken en cachexie, bij multiple sclerose (door pijnstilling en spierverslapping), bij de ziekte van Parkinson (door vermindering van het beven, te verklaren uit retrograde inhibitie van synapsen in het limbische systeem) en als antirheumaticum (door zowel het analgetische als het anti-inflammatoire effect). De anti-emetische werking berust zowel op een effect via de CB_1-receptor als op een non-CB-inhibitie van serotonine (via de $5\text{-}HT3_A$-receptor).[24 25]

Hiermee zijn de potentiële toepassingen van cannabis nog lang niet uitgeput. Zo zijn recent mogelijk antiproliferatieve effecten op menselijke borstkankercellen en op melanoma- en ovariumkankercellen aangetoond (J.Arnold en F.A.de Jong, schriftelijke mededelingen, 2005; www.cannabis-med.org/english/nav/home-conference.htm). Reeds langer was bekend dat cannabinoïden een rol spelen bij de verslaving aan alcohol en drugs. Recent is gebleken dat ze ook een rol spelen bij cocaïneverslaving.[26] De synthetische antagonist rimonabant is in onderzoek als eetlustremmer en als hulpmiddel bij het stoppen met roken.

BESCHOUWING

Met de huidige kennis van het CB-receptorsysteem is het werkingsmechanisme van cannabis op hoofdlijnen verklaard. Medicinale cannabis mag derhalve niet worden vergeleken met middelen waarvan de werking geen enkele plausibele verklaring heeft, zoals onlangs gebeurde, toen cannabis in dit tijdschrift op één lijn gesteld werd met homeopathie en Vasolastine.[27] Recent zijn verschillende overzichten verschenen over de therapeutische toepassing van cannabis. Door De Jong et al. werd de toepassing in de oncologie beschreven en door Killestein et al. die in de neurologie.[28 29] De Jong et al. ondersteunen met hun artikel in feite het huidige advies van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voor een zeer beperkt gebruik van medicinale cannabis.[30] Killestein et al. zijn negatief over de toepassing. Zij wijken daarin af van Metz en Page, die constateren dat gebruik gerechtvaardigd is bij multiple sclerose, hetgeen zij baseren op het feit dat het bewijs voor de werkzaamheid van medicinale cannabis even sterk is als dat voor de toepassing van baclofen.[31] Dit wordt ook ondersteund door Van Haaster, die in haar doctoraalscriptie aantoonde dat er zeer veel studies zijn, zowel bij multiple sclerose als bij spasmen, die een positief resultaat te zien geven.[32]

CONCLUSIE

Het endocannabinoïdsysteem is door de rem die van overheidswege op onderzoek zat – en ten dele nog zit – in vergelijking met andere receptorsystemen relatief laat onderzocht. Deze achterstand wordt nu ingehaald. Dit zal in de toekomst mogelijk leiden tot nieuwe geneesmiddelen. De voorboden hiervan zijn rimonabant en Sativex (een gestandaardiseerd cannabisextract). Het eerste is in een vergevorderd stadium van onderzoek, het laatste is sinds kort in Canada geregistreerd voor de symptomatische behandeling van neuropathische pijn bij multiple sclerose.

De auteur was tot 1 mei 2005 hoofd van het Bureau voor Medicinale Cannabis van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 augustus 2005

Literatuur

1 Scholten WK. Cannabis in de medische praktijk. In: Bolk JH, Exter FFM van, Groeneveld Y, Knuistingh Neven A, redacteuren. Vorderingen en praktijk. Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, 11 en 12 december 2003. Leiden: Leids Universitair Medisch Centrum; 2003. p. 85-95.
2 Mature ML. Cannabis and harm reduction: a nursing perspective. J Cannabis Ther. 2002;2:105-20.
3 Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. Toxicol Appl Pharmacol. 1973;25:363-72.
4 Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. J Cannabis Ther. 2004;4:29-78.

5 Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature. 1990;346:561-4.
6 Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993;365:61-5.
7 Pertwee RG. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoids and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, editors. The medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Londen: Pharmaceutical Press; 2004.
8 Maccarone M. Endocannabinoids: new physiological (co-)agonists of human platelets. Thromb Haemost. 2002;88:165-6.
9 Breivogel CS, Griffin G, di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. Mol Pharmacol. 2001;60:155-63.
10 Járai Z, Wagner JA, Varga K, Lake KD, Compton DR, Martin BR, et al. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:14136-41.
11 Calignano A, la Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmytylethanolamide. Eur J Pharmacol. 2001;419:277-81.
12 Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. Prog Neurobiol. 2001;63:569-611.
13 McPartland JM, Guy GW. The evolution of cannabis and coevolution with the cannabinoid receptor – a hypothesis. In: Guy GW, Whittle BA, Robson PJ, editors. The medicinal uses of cannabis and cannabinoids. Londen: Pharmaceutical Press; 2004.
14 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992;258:1946-9.
15 Di Marzo V, Bisogno T, de Petrocellis L, Brandi I, Jefferson RG, Winckler RL, et al. Highly selective CB(1) cannabinoid receptor ligands and novel CB(1)/VR(1) vanilloid receptor 'hybrid' ligands. Biochem Biophys Res Commun. 2001;281:444-51.
16 Mechoulam R, Fride E, di Marzo V. Endocannabinoids. Eur J Pharmacol. 1998;359:1-18.
17 Sugiura T, Kodaka T, Kondo S, Tonegawa T, Nakane S, Kishimoto S, et al. Inhibition by 2-arachidonoylglycerol, a novel type of possible neuromodulator, of the depolarization-induced increase in intracellular free calcium in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells. Biochem Biophys Res Commun. 1997;233:207-10.
18 Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:3662-5.
19 Szallasi A, di Marzo V. New perspectives on enigmatic vanilloid receptors. Trends Neurosci. 2000;23:491-7.
20 Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, de Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. Trends Neurosci. 1998;21:521-8.
21 Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, et al. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. FEBS Lett. 1994;350:240-4.
22 Sulcova E, Mechoulam R, Fride E. Biphasic effects of anandamide. Pharmacol Biochem Behav. 1998;59:347-52.
23 Scholten WK. The new European good agricultural and collection practice rules: are good practices good enough if they do not result in batch-to-batch consistency? Drug Inf J. 2003;37:321-8.
24 Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats. Neuroreport. 2002;13:567-70.
25 Barann MG, Molderings G, Bruss M, Bonisch H, Urban BW, Gothert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT3A receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. Br J Pharmacol. 2002;137:589-96.
26 Onaivi ES, Mora Z, Perchuk A, Brandoni C, Leonard CM, Uhl GR, et al. An endocannabinoid hypothesis of substance abuse. FASEB J. 2004;5:397.
27 Renckens CNM. Medicinale cannabis voor aandoeningen van het zenuwstelsel: geen overtuigend bewijs voor effectiviteit [ingezonden]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:379-80.
28 Jong FA de, Engels FK, Mathijssen RH, Zuylen L van, Verweij J, Peters RP, et al. Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? J Clin Oncol. 2005;23:2886-91.
29 Killestein J, Bet PM, Loenen AC van, Polman CH. Medicinale cannabis voor aandoeningen van het zenuwstelsel: geen overtuigend bewijs voor effectiviteit. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148:2374-8.
30 Scholten WK. Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far [letter]? J Clin Oncol. 2005;23:7755-6.
31 Metz L, Page S. Oral cannabinoids for spasticity in multiple sclerosis: will attitude continue to limit use? Lancet. 2003;362:1513.
32 Haaster MA van. Kwaliteit van zorg bij medicinale cannabis. Survey-onderzoek naar de ervaringen van patiënten met multiple sclerose. Gezondheidswetenschappen. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 2004.

Abstract

- The effect of cannabis can be explained on the basis of the function of the cannabinoid receptor system, which consists of CB receptors (CB_1, CB_2), endoligands to activate these receptors and an enzyme – fatty acid amidohydrolase – to metabolize the endoligands.
- The endoligands of the cannabinoid receptor system are arachidonic acid-like substances, and are called endocannabinoids. Indications exist that the body also contains arachidonic acid-like substances that inhibit fatty acid amido hydrolase.
- Various cannabinoids have diverse effects on the receptors, functioning as agonists, antagonists or partial antagonists, as well as affecting the vanilloid receptor.
- Many known effects of cannabis can be explained on the basis of this mechanism of action as can the use of cannabis in various conditions including multiple sclerosis, Parkinson's disease, glaucoma, nausea, vomiting and rheumatoid arthritis.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:128-31