ntvg Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

Gepubliceerd op: 16-01-2009
Citeer dit artikel als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:B23

Commentaar

Medicinale cannabis in Nederland op weg naar een verantwoord gebruik

Floris A. de Jong

Gewoonlijk wordt cannabis, dat wil zeggen de gedroogde bloeiwijze van de vrouwelijke plant van *Cannabis sativa*, als een enkelvoudig geheel gezien. Toch worden er meer dan 60 al dan niet psychoactieve cannabinoïden beschreven. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) vertoont uitgesproken psychomimetische effecten, terwijl cannabinol en cannabidiol geen of nauwelijks psychoactieve potentie hebben.
Aan cannabis schrijft men ook andere effecten toe, zoals een anti-emetische, een eetlustopwekkende en een pijnbestrijdende werking. Vaak brengen patiënten en hun verenigingen zulke claims naar voren. Vanuit medisch-wetenschappelijke hoek worden in dat opzicht minder vaak positieve geluiden gerapporteerd. Zonder de subjectieve ervaringen van patiënten en de beperkte hoeveelheid goed opgezette studies te diskwalificeren, dient opgemerkt te worden dat zulke claims tot op heden beperkt of slecht geobjectiveerd zijn, zoals ook eerder Killestein et al. in dit tijdschrift stelden.[1] Is dat een probleem? Niet a priori. In het recente verleden werden geneesmiddelen immers ook vanuit de volksgeneeskunst en vanuit individuele ervaringen in het reguliere circuit geïntroduceerd.

Introductie van medicinale cannabis

Sinds enkele jaren worden in Nederland gestandaardiseerde cannabisvariëteiten geteeld (www.cannabisbureau.nl/ned). Hierbij treedt het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC), dat deel uitmaakt van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), als nationaal regeringsbureau op, in de zin van het zogenaamd 'Enkelvoudig verdrag inzake verdovende middelen' (www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf). De spreiding van de concentraties van THC, cannabidiol en cannabinol ligt bij de geteelde variëteiten ruim binnen de 15%. Omdat in Nederland cannabis voor medicinale doeleinden breed geaccepteerd wordt, de gerapporteerde subjectieve ervaringen positief zijn en patiënten illegale of gedoogde cannabisproducten gebruiken, is er door de overheid bij de introductie in september 2003 bewust voor gekozen om deze 'mediwiet' voor zowel onderzoeks- als behandelingsdoeleinden beschikbaar te stellen. Op dit moment zijn via de apotheek 3 cannabisvariëteiten met verschillende, gestandaardiseerde THC- en cannabidiolconcentraties leverbaar.
Indicatiegebieden waar men volgens het BMC redelijkerwijs een effect van behandeling

mag verwachten, zijn aandoeningen van lichte spasticiteit in combinatie met pijn, zoals multiple sclerose en ruggenmergschade, chronische pijn van neurogene aard en het syndroom van Gilles de la Tourette (www.cannabisbureau.nl/ned). Medicinale cannabis wordt eveneens werkzaam geacht bij misselijkheid en braken door chemotherapie of radiotherapie en bij hiv-combinatietherapie. Ook kan men medicinale cannabis volgens het BMC met een palliatieve intentie voorschrijven bij kanker en aids om de eetlust op te wekken, pijn te verminderen en gewichtsverlies en misselijkheid tegen te gaan.
De vrees bestaat dat wanneer gestandaardiseerde en veilige medicinale cannabis niet langer beschikbaar is voor wetenschappelijk onderzoek naar dosering, toedieningsvorm, effectiviteit en veiligheid alsook voor reguliere prescriptie, het gebruik van cannabis door patiënten weer in de illegaliteit terechtkomt. Gedurende de afgelopen jaren is er van dat wetenschappelijk onderzoek echter weinig terechtgekomen en heeft het gebruik voor medicinale doeleinden zich nauwelijks uit het 'illegale circuit' weten te onttrekken, zoals tegenvallende prescriptiecijfers illustreren.[2,3]
Dit brengt een aantal gevaren met zich mee. Zo kan in de coffeeshop aangeschafte of thuis geteelde cannabis bacterieel of anderszins verontreinigd zijn.[4] Ook de sterkte en de exacte samenstelling kunnen variëren,[5] wat kan resulteren in onbedoelde neveneffecten. Objectief onderbouwde kennis over effectiviteit en veiligheid is bovendien weinig informatief wanneer de ene dosis de andere niet is. Ook een structurele opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem wordt hiermee feitelijk onhaalbaar.

Ontwikkeling van nieuwe cannabisproducten

Met de introductie van medicinale cannabis zijn gestandaardiseerde variëteiten van *C. sativa* beschikbaar gekomen. Deze kunnen door de patiënt reproduceerbaar gedoseerd worden, zowel bij gebruik van een verdamper als bij gebruik als thee.[6,7] Deze ontwikkeling heeft een substantiële bijdrage geleverd aan een veiliger gebruik van cannabis voor medicinale doeleinden. Parallel aan de ontwikkeling van bijvoorbeeld digoxine uit digitalis, worden met deze gestandaardiseerde variëteiten als grondstof diverse commerciële cannabispreparaten van geïsoleerde cannabinoïden ontwikkeld. Dergelijke preparaten kunnen voordelen hebben in gebruiksgemak, houdbaarheid, specifieke werking en de eliminatie van bijwerkingen en interacties. Vooralsnog ligt de nadruk vooral op de ontwikkeling van preparaten die dronabinol (THC) en het synthetische cannabinoïd nabilon bevatten.
Recent zijn bijvoorbeeld de resultaten van een gerandomiseerde dubbelblinde 'cross-over'-studie gepubliceerd waarin de werkzaamheid van nabilon werd onderzocht bij 73 patiënten met chronische neuropathische pijn.[8] Nabilon bleek een slechtere analgetische werking te hebben dan het zwakke opioïd dihydrocodeïne en liet bovendien iets meer bijwerkingen zien. Deze resultaten bevestigen de conclusie van een eerdere meta-analyse,[9] die daarnaast concludeert dat de uitkomsten van dierproeven onverminderd suggereren dat er een rol is voor cannabinoïden bij de behandeling van neuropathische pijn.
Een nadeel van de verschuiving van de aandacht naar de ontwikkeling van commerciële cannabispreparaten van geïsoleerde cannabinoïden is dat de meerwaarde van medicinale cannabis als geheel product verloren gaat. Een deel van de patiënten zou namelijk juist baat hebben bij medicinale cannabis door de aanwezigheid van andere inhoudsstoffen, zoals THC-zuur, een niet-psychomimetisch cannabinoïd met immuunmodulerende eigenschappen. Ook kunnen cannabinoïden elkaars farmacologisch profiel beïnvloeden.[10]

Bij de ontwikkeling van geïsoleerde preparaten worden evenmin terpenen en flavonoïden betrokken, die de werking van cannabinoïden kunnen moduleren.[11] Mogelijk spelen zulke factoren een rol bij de verklaring van de discrepantie tussen de uitkomsten van klinische studies en dierproeven bij de behandeling van neuropathische pijn.

Verlenging van het huidige beleid

Ondanks een keur van potentiële indicaties blijft het tot op heden discutabel waar medicinale cannabis als geheel product precies geplaatst moet worden in het therapeutisch arsenaal.[1,12] Een volledig registratiedossier ontbreekt bijvoorbeeld. Daarnaast kleeft aan medicinaal cannabisgebruik nog steeds het onterechte beeld van 'baat het niet, dan schaadt het niet'. Hetzelfde wordt gezien bij bepaalde leefstijlen en bij complementaire en alternatieve middelen.

De beleving van patiënten dat aan medicinaal gebruik weinig risico's kleven en dat cannabis uit de coffeeshop gewoon geprobeerd kan worden, kan de tegenvallende gebruikscijfers van medicinale cannabis op basis van prescriptie verklaren.[3] Een andere factor die hierbij een rol kan spelen, is een beperkte keuze in variëteiten en sterkten. Ook de prijsstelling en de beperkte vergoeding kunnen het gebruik op basis van prescriptie negatief beïnvloeden. Daarnaast kan bij de patiënt de angst bestaan dat zijn of haar relatie met de behandelend arts verstoord zou kunnen raken, wanneer hij of zij actief om medicinale cannabis vraagt.

Ondanks de tegenvallende prescriptie heeft de minister van VWS in een brief aan de Tweede Kamer op 6 november 2007 laten weten het huidige beleid met 5 jaar te verlengen (www.minvws.nl/kamerstukken/gmt/2007/medicinale-cannabis.asp). Doorgaan met het verstrekken van medicinale cannabis aan patiënten plaatste hij hierbij in het kader van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. In zijn brief geeft de minister expliciet aan dat hij bij het beschikbaar komen van een geregistreerd geneesmiddel zal overwegen de verkrijgbaarheid van medicinale cannabis op basis van prescriptie te beëindigen. Hierbij gaat hij eraan voorbij dat juist de combinatie van inhoudsstoffen, cannabinoïden, maar ook terpenen en flavonoïden, een klinische meerwaarde kan opleveren. Een deel van de patiënten claimt inderdaad baat te hebben bij medicinale cannabis als geheel product. Op den duur zou het voorgenomen beleid zodoende alsnog kunnen leiden tot het weer clandestien worden van cannabis voor medicinaal gebruik.

Onderzoek met medicinale cannabis

Nut en noodzaak van onderzoek met medicinale cannabis wordt in Nederland vaak geplaatst in een context van een jarenlange traditie van gedoogd gebruik. De beschikbaarheid van gestandaardiseerde medicinale cannabis voor zowel onderzoeks- als behandelingsdoeleinden heeft de positie van cannabis zeker niet minder omstreden gemaakt. Sinds de introductie in 2003 zijn diverse wetenschappelijke studies geïnitieerd – zij het nog steeds op beperkte schaal – waarin werkzaamheid en veiligheidsaspecten worden onderzocht.[3]

Zo is onderzoek gedaan naar het effect van medicinale cannabisthee op het leverenzym CYP3A, dat betrokken is bij de afbraak van ongeveer de helft van alle geregistreerde geneesmiddelen. Expressie en activiteit van dit enzym zijn bijzonder gevoelig voor interacties met bepaalde geneesmiddelen, kruiden en voedingsbestanddelen. Aangetoond werd dat Bedrocan-cannabisthee veilig gecombineerd kan worden met de CYP3A-substraten irinotecan en docetaxel.[13] Bij gelijktijdig gebruik werden de bloedspiegels van deze substraten niet beïnvloed. Dit resultaat is van klinische waarde

voor bepaalde patiënten die medicinale cannabis tegen therapiegeïnduceerde misselijkheid en braken in combinatie met deze chemotherapeutica willen gebruiken,[9,14] al dan niet met medeweten of op initiatief van hun behandelend arts.
Het sinds kort beschikbaar zijn van een placebocannabis dat net zo ruikt als medicinale cannabis zal onderzoek naar de werking en veiligheid van medicinale cannabis als geheel product vergemakkelijken. Met de introductie van gestandaardiseerde cannabis is bovendien de ontwikkeling van nieuwe producten geïnitieerd.[3] Steeds meer farmaceutische bedrijven zien de commerciële potentie van medicinale cannabis en cannabisproducten. Bepaalde cannabinoïden of combinaties daarvan lijken bijvoorbeeld antitumoreigenschappen te bezitten, hoewel ook tegenovergestelde resultaten worden gerapporteerd.[12]
Voor toekomstige patiënten kunnen het beschikbaar komen van objectieve studieresultaten en de ontwikkeling van nieuwe producten nieuwe behandelingsmogelijkheden opleveren. Hiervoor is de beschikbaarheid van gestandaardiseerde en veilige medicinale cannabis essentieel. Ondanks de beperkte hoeveelheid onderzoeksresultaten sinds de introductie in 2003 heeft de minister van VWS eind 2007 de productie en levering van medicinale cannabis voor wetenschappelijk onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe middelen voor 5 jaar gegarandeerd.

Conclusie

C. sativa is een plant met een farmacologische werking, hoewel er slechts beperkt wetenschappelijk bewijs is voor de werkzaamheid of de klinische meerwaarde voor de door het BMC benoemde indicaties (www.cannabisbureau.nl/ned). Ook al kleeft dit imago aan medicinale cannabis, men kan niet stellen dat, wanneer de patiënt geen baat bij het gebruik van cannabis heeft, hij of zij er geen schade van zal ondervinden. Medicinale cannabis kan alleen een plaats in het geneesmiddelenarsenaal verwerven wanneer deze als volwaardig geneesmiddel gezien wordt met de daaraan gekoppelde bijwerkingen en interactierisico's. Er is niet alleen onvoldoende onderzoek naar de indicaties gedaan, maar ook naar dosering, toediening en veiligheid en daarom kan op dit moment een formele positie van gestandaardiseerde medicinale cannabis op de medicijnmarkt nog niet worden gerechtvaardigd.
Met de verlenging van de beschikbaarheid van medicinale cannabis voor 5 jaar heeft de minister van VWS in november 2007 gehoor gegeven aan een brede maatschappelijke vraag naar de continuering van gestandaardiseerde en reproduceerbare medicinale cannabis op voorschift, ondanks teleurstellende prescriptie.[3] Het opnieuw ondergronds gaan van cannabis voor medicinaal gebruik wordt zo vermeden. En patiënten worden niet gedwongen tot het zelf telen van cannabis of tot het kopen van cannabis in de coffeeshop, die onder andere bacterieel verontreinigd kan zijn en kan variëren wat betreft concentraties van actieve stoffen.[4,5] De verlenging van het huidige beleid biedt tevens de mogelijkheid aan onderzoeksinstituten om vernieuwend wetenschappelijk onderzoek te initiëren. Zo kunnen de beschikbaarheid en veiligheid van medicinale cannabis in de nabije toekomst gegarandeerd worden en kan het product mogelijk in aanmerking komen voor registratie. Ook wordt aan de farmaceutische industrie de mogelijkheid geboden om nieuwe cannabispreparaten te ontwikkelen.
De minister heeft echter in dezelfde brief aangegeven te overwegen de verkrijgbaarheid van medicinale cannabis op voorschrift te beëindigen bij de registratie van een product op basis van geïsoleerde cannabinoïden. Omdat een deel van de patiënten meer baat lijkt te

hebben bij cannabis als geheel product, moet men ervoor waken dat dit niet alsnog leidt tot het clandestien worden van cannabis voor medicinaal gebruik.
Drs. J.M. van der Bol, arts, en drs. L. de Jong, huisarts, gaven commentaar op dit artikel.

Belangenconflict: de auteur is deelgemeenteraadslid in Rotterdam-Feijenoord en 'medical advisor' bij Amgen B.V. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dr. F.A. de Jong, medisch doctorandus, Rotterdam (f.a.dejong73@gmail.com).

Literatuur

1 Killestein J, Bet PM, van Loenen AC, Polman CH. Medicinale cannabis voor aandoeningen van het zenuwstelsel: geen overtuigend bewijs voor effectiviteit. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148:2374-8.
2 Erkens JA, Janse AF, Herings RM. Limited use of medicinal cannabis but for labeled indications after legalization. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14:821-2.
3 Engels FK, de Jong FA, Mathijssen RH, Erkens JA, Herings RM, Verweij J. Medicinal cannabis in oncology. Eur J Cancer. 2007;43:2638-44.
4 Hazekamp A, Sijrier P, Verpoorte R, Bender J, van Bakel N. Cannabis uit de apotheek is beter. Pharm Weekbl. 2005;140:402-5.
5 Hazekamp A. De vele variëteiten en de vele inhoudsstoffen. Pharm Weekbl. 2003;138:205-7.
6 Hazekamp A, Bastola K, Rashidi H, Bender J, Verpoorte R. Cannabis tea revisited: a systematic evaluation of the cannabinoid composition of cannabis tea. J Ethnopharmacol. 2007;113:85-90.
7 Hazekamp A, Ruhaak R, Zuurman L, van Gerven J, Verpoorte R. Evaluation of a vaporizing device (Volcano) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. J Pharm Sci. 2006;95:1308-17.
8 Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. BMJ. 2008;336:199-201.
9 Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ. 2001;323:16-21.
10 Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet. 2003;42:327-60.
11 Holdcroft A. Cannabinoids - from plant to patient. IDrugs. 2001;4:773-5.
12 De Jong FA, Engels FK, Mathijssen RH, van Zuylen L, Verweij J, Peters RP, et al. Medicinal cannabis in oncology practice: still a bridge too far? J Clin Oncol. 2005;23:2886-91.
13 Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, Mathot RA, Loos WJ, Kitzen JJ, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel. Oncologist. 2007;12:291-300.
14 Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic

applications of cannabinoids in oncology. Support Care Cancer. 2003;11:137-43.

Reactie toevoegen