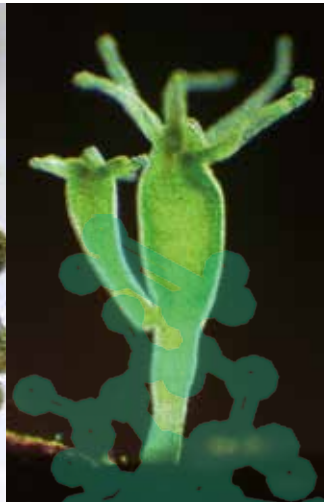
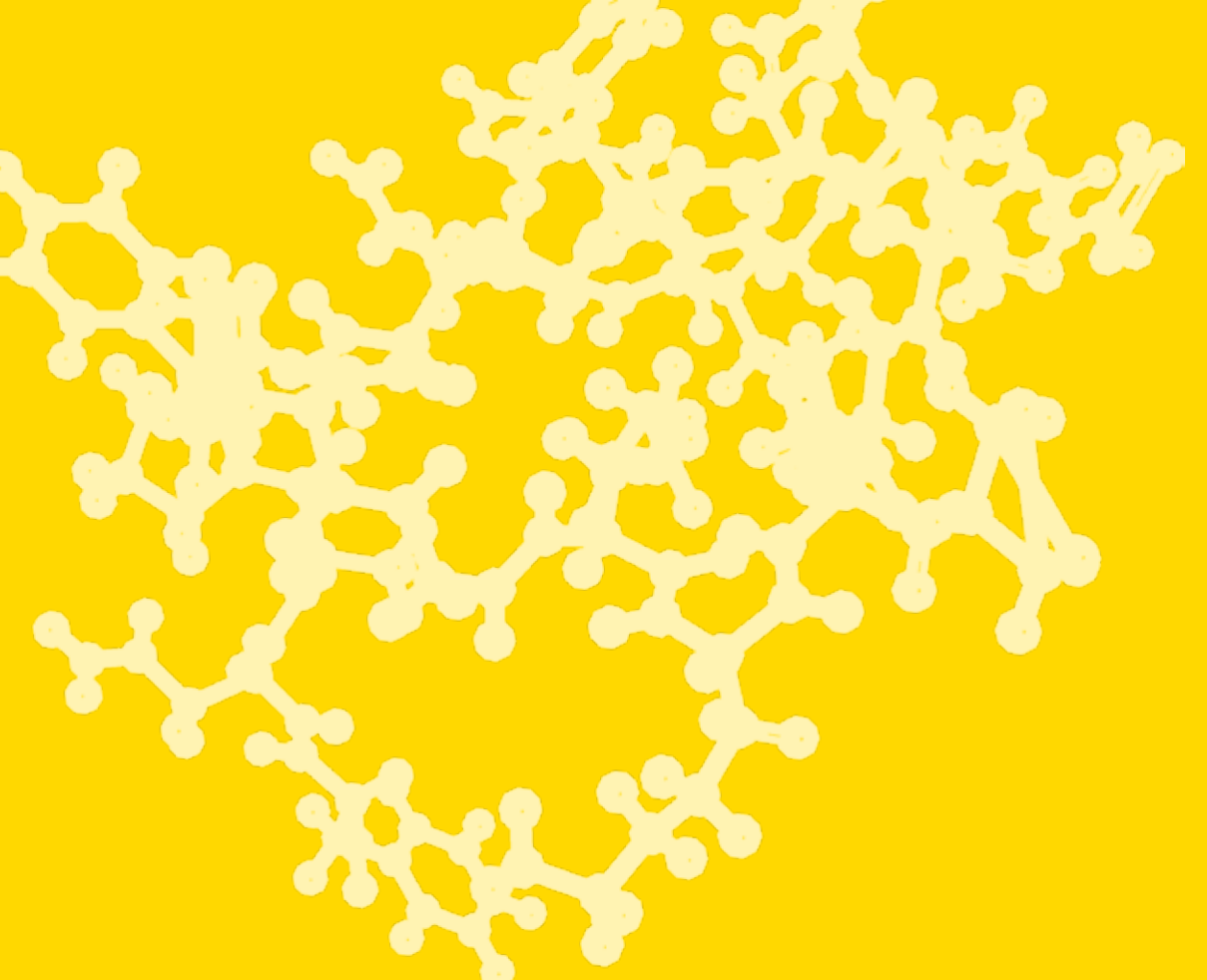


Maak kennis met **Medicinale Cannabis**



Dr. Arno Hazekamp



OVER DE AUTEUR

Dr. Arno Hazekamp (1976) is een internationaal bekende cannabis onderzoeker, Hoofd Onderzoek en Eductie van Bedrocan BV – de enige officiële kweker van medicinale cannabis in Nederland. Arno studeerde aan de Universiteit Leiden, waar hij zich eerst in moleculaire biologie en later in biofarmaceutische wetenschappen verdiepte. Tijdens zijn promotieonderzoek specialiseerde hij zich in het medicinaal gebruik van cannabis, waarbij hij zich vooral afvroeg hoe cannabis als modern medicijn geaccepteerd zou kunnen worden. Sinds 2002 is Arno betrokken bij het Nederlandse Medicinale Cannabis Programma als specialist op het gebied van kwaliteitscontrole, toedieningsvormen en chemische analyse. Hij is lid van verschillende wetenschappelijke organisaties zoals de *International Association for Cannabinoid Medicines (IACM)* en zeer actief in het geven van voorlichting over medicinale cannabis. Zijn streven is om de wensen van patiënten in balans te brengen met de eisen van de moderne geneeskunst, door middel van onderzoek en het delen van kennis.



Colofon

© 2015, Dr. Arno Hazekamp,
Dit is een uitgave in eigen beheer.

Met dank aan Bedrocan BV
voor hun support.

Tekst: Dr. Arno Hazekamp

Foto's: Floris Leeuwenberg, Lex van Lieshout en
Eppo Karsijns

Ontwerp: Marion Fischer, Papyr

E-mail: ahazekamp@rocketmail.com

*Niets uit dit document mag worden verveelvoudigd,
opgeslagen in een geautoriseerd database of openbaar
worden gemaakt in enige vorm, of elektronisch, mechanisch
of door middel van fotokopieën, zonder voorafgaande
toestemming van de uitgever.*

Maak kennis met Medicinale Cannabis

Inhoud

Introductie	2
1 Standaardisering & Kwaliteitscontrole	4
2 Chemische samenstelling & Variëteiten	9
3 Toedieningsvormen & Dosering	15
4 Endocannabinoïden & Werkingsmechanismen	21
5 Klinische studies & Toepassingen	25
6 Geschiedenis, drugspolitiek en de Nederlandse manier	35
Aanbevolen literatuur	40
Nuttige websites	40
Colofon	41



INTRODUCTIE

Voor geneesmiddelen gelden strikte regels. Nieuwe medicijnen worden zorgvuldig ontwikkeld in een farmaceutisch laboratorium en uitvoerig getest voordat ze op de markt worden toegelaten voor specifieke groepen patiënten. Het doel daarvan is om een veilige balans te vinden tussen de gewenste voordelen versus de mogelijke bijwerkingen van een medicijn. Cannabis is anders dan andere medicijnen op meerdere manieren. Het is als medicijn bijvoorbeeld voornamelijk 'ontwikkeld' en 'getest' door patiënten en hun verzorgers, en niet door wetenschappelijk onderzoekers en artsen. Daarbij wordt het vaak geconsumeerd in plantaardige vorm, door middel van vreemde toedieningsvormen zoals roken, verdampen, thee en koekjes. Bovendien is cannabis niet alleen een medicijn dat kan helpen bij de behandeling van chronische ziektes, maar het is ook een recreatieve drug die wereldwijd wordt gebruikt door miljoenen mensen.

Het gevolg is dat patiënten, artsen, autoriteiten en wetenschappers allemaal moeite hebben om te begrijpen wat er nou echt medicinaal is aan cannabis. Het lijkt alsof iedereen er een mening over heeft, maar toch is goede informatie nog steeds moeilijk te vinden. Farmaceutische onderzoekers, die gewend zijn om te werken met zuivere stoffen, vinden het werken met een hele plant ingewikkeld omdat er teveel stoffen in zitten. Klinische studies, die gewoonlijk onder zeer strenge voorwaarden worden uitgevoerd, weten niet goed raad met de vreemde toedieningsvormen of de vele variëteiten waarin cannabis voorkomt. En hoewel er veel informatie beschikbaar lijkt via populaire cannabis websites, tijdschriften en forum discussies, zijn deze verhalen meestal gebaseerd op losse voorbeelden of generalisaties. Meningingen en feiten worden nou eenmaal makkelijker gemengd wanneer hevig zieke patiënten hun persoonlijke ervaringen delen met anderen, zonder dat er een arts bij betrokken is.

Cannabis zit eigenlijk een beetje vast in het midden: het is te plantaardig om geaccepteerd te worden als modern medicijn, maar tegelijkertijd te krachtig om zomaar weggezet te worden als alternatief medicijn. Er is daarom behoefte aan evenwichtige informatie, waarbij zowel de gewenste therapeutische als de minder gewenste effecten van cannabis duidelijk worden besproken. In dit informatieboekje worden de belangrijkste aspecten van dit fascinerende onderwerp geïntroduceerd. Alle belangrijke onderwerpen worden daarbij behandeld, variërend van de teelt en kwaliteitscontrole, tot toedieningsvormen en therapeutische werking. De informatie in dit boekje is voor een belangrijk deel gebaseerd op de ervaring die de auteur sinds 2002 heeft opgedaan als professioneel cannabis onderzoeker binnen het Nederlandse Medicinale Cannabis Programma.

De informatie in dit boekje is enkel bedoeld om de lezer te informeren over de huidige wetenschappelijke kennis rondom medicinaal cannabis gebruik. Het is uitdrukkelijk niet bedoeld om zelfstandig diagnoses te stellen of een medische behandeling te kiezen. U wordt aangeraden om altijd uw behandelend arts te raadplegen indien u overweegt om cannabis als medicijn te gebruiken. Ook is het verstandig om op de hoogte te zijn van de plaatselijke wetten en regels die gelden voor cannabis gebruik. Achterin het boekje is een lijst opgenomen van nuttige websites en aanbevolen literatuur die u verder kunnen helpen aan kennis over medicinale cannabis.



Er is behoefte aan evenwichtige informatie over de therapeutische, maar ook over de minder gewenste effecten van cannabis.

1 | Standaardisering & Kwaliteitscontrole

Van medicijnen mogen we verlangen dat volledig duidelijk is wat erin zit, zodat er geen verrassingen optreden wat betreft de sterkte, de zuiverheid, of de te verwachten effecten van het middel. Voor een plantaardig medicijn zoals cannabis begint dit al bij het goed controleren van de omstandigheden waaronder de plant wordt geteelt. Cannabis planten komen voor in allerlei soorten en maten. Deze verschillen van elkaar in bijvoorbeeld bladvorm, hoogte en kleur, maar ook in de samenstelling van de aanwezige actieve stoffen (zie HOOFDSTUK 2). De precieze combinatie van deze stoffen bepaalt het uiteindelijke (medicinale) effect van een cannabis produkt. Een betrouwbare samenstelling is bij medicinaal gebruik van cannabis dus van groot belang.

Kwaliteitscontrole door middel van laboratorium onderzoek is de manier om een veilige en constante samenstelling van een medicijn te kunnen garanderen. Cannabis beschikbaar gesteld via Nederlandse apotheken wordt dan ook onderzocht op aanwezige hoeveelheid actieve stoffen. Ook wordt gekeken of er geen verontreinigingen in de produkten zitten, zoals pesticiden, zware metalen, bacteriën en schimmels. De productie van medicinale cannabis voldoet bovendien aan allerlei internationale kwaliteitseisen, zoals de industriële standaard voor hygiëne en veiligheid (HACCP), farmaceutische kwaliteit (GMP), management systeem (ISO) en Good Agricultural Practice (GAP).

Gestandaardiseerde teelt

Cannabis planten die bedoeld zijn voor medicinaal gebruik worden geteeld door middel van stekken. Hierbij worden stukjes van een zogenoemde 'moederplant' geknipt, die vervolgens uitgroeien tot nieuwe volwassen planten. Stekken wordt ook toegepast door tuinders voor het vermeerderen van hun favoriete tomaten, rozen en druiven, om maar wat voorbeelden te noemen. Deze methode garandeert dat alle planten genetisch identiek zijn, en daardoor dezelfde gewaardeerde eigenschappen hebben als de plant waarvan ze oorspronkelijk gestekt zijn. Voor cannabis garandeert het ook dat iedere plant een gelijke samenstelling heeft van cannabinoïden en terpenen, de medicinaal actieve stoffen (zie HOOFDSTUK 2).

Medicinale cannabis (zie HOOFDSTUK 6 voor meer informatie) wordt gekweekt in partijen van 140 planten in gespecialiseerde ruimtes. Elke partij kan daar een paar maanden groeien totdat het tijd is voor de oogst. Tijdens deze periode zijn de planten erg gevoelig: kleine veranderingen in de kweekomstandigheden kunnen leiden tot behoorlijke veranderingen in de samenstelling van actieve stoffen in het eindprodukt. Voorbeelden hiervan zijn: lichtintensiteit en type lampen, hoeveelheid planten per vierkante meter, luchtvochtigheid en ventilatie, hoeveelheid water, soort plantvoeding, en het effect van biologische bestrijding van insecten. Door al deze ervaringen is het mogelijk om de ontwikkeling van de planten goed te volgen, en een volledig gestandaardiseerd produkt aan patiënten te leveren (zie figuur 1-1).

De verantwoordelijkheid voor het produceren van een veilig en betrouwbaar cannabis medicijn stopt niet bij de oogst. Alle daarop volgende stappen – drogen, knippen, verpakken – hebben immers ook een effect op de samenstelling van het eindprodukt. Sommige actieve stoffen kunnen bijvoorbeeld verdampen, terwijl anderen kunnen afbreken onder invloed van licht of warmte. Om dit te voorkomen moet elke stap,

van teelt tot aan de patiënt, vakkundig worden bijgehouden en uitgevoerd. Bij de teler van medicinale cannabis Bedrocan worden al deze analyses en metingen dagelijks verzameld in logboeken, waardoor een goed lange termijn overzicht ontstaat. Deze informatie is een belangrijke basis voor het verder begrijpen en ontwikkelen van cannabis als volwaardig medicijn.

Kwaliteitscontrole

Cannabis medicijnen moeten betrouwbaar zijn als we ze veilig willen gebruiken in het dagelijks leven: denk daarbij aan tijd doorbrengen met vrienden en familie, naar je werk gaan, auto rijden, etc. Bedrocan producten worden daarom getest door ervaren en onafhankelijke laboratoria om er zeker van te zijn dat ze aan de eisen voldoen. In het algemeen wordt de kwaliteit van cannabis bepaald door twee categorieën testen. De ene categorie is bedoeld om de aanwezigheid van gewenste stoffen te bepalen, zoals cannabinoïden, terpenen en vocht. De andere categorie testen moet de afwezigheid van ongewenste stoffen bewijzen: verontreinigingen zoals insecten of haren, bacteriën, schimmels, zware metalen en pesticiden. Als alle testresultaten binnen zijn, dan worden die gepresenteerd in een analyse certificaat, die openbaar beschikbaar is voor patiënten en artsen (zie figuur 1-2). Cannabis wordt gestandaardiseerd genoemd als verschillende oogsten geteeld over een langere periode, consequent aan de strenge kwaliteitseisen voldoen.

Er is toenemend wetenschappelijk bewijs dat er verschillende stoffen betrokken zijn bij de medicinale werking van cannabis. Voorbeelden van dergelijke stoffen zijn het beroemde THC, maar ook het minder

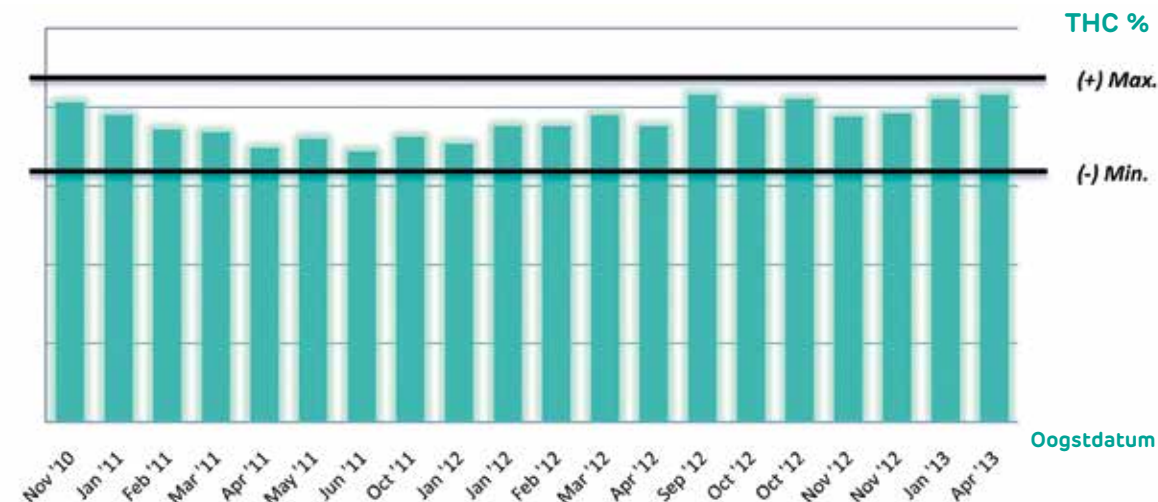


Figure 1-1 Bedrocan levert een gestandaardiseerd product, wat betekent dat de chemische samenstelling altijd gelijkwaardig is. Deze grafiek toont het THC gehalte (in %) van twintig opeenvolgende partijen van variëteit 'Bedrocan'. De zwarte lijnen geven de variatie aan die is toegestaan volgens de kwaliteitseisen.





Figure 1-2 Analyse Certificaat zoals die wordt geleverd bij elke partij medicinale cannabis. Te vinden op www.cannabisbureau.nl

bekende cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabivarine (THCV) en cannabigerol (CBG), die gezamenlijk de 'cannabinoiden' worden genoemd. In *HOOFDSTUK 2* gaan we hier verder op in. Bedrocan producten worden getest op de aanwezigheid van diverse cannabinoiden voordat ze beschikbaar worden gesteld aan patiënten. Andere testen zijn gericht op het uiterlijk van het product (vorm van de bloemen, afwezigheid van haren of insecten), vochtgehalte, en de samenstelling van de zogenoemde terpenen. Deze terpenen (zie *HOOFDSTUK 2*) kunnen op verschillende manieren een effect hebben op de medicinale werking van cannabis, bijvoorbeeld door de opname van cannabinoiden in de darmen of longen te verhogen, of door beïnvloeding van de receptorbinding (zie *HOOFDSTUK 4*) of het metabolisme van cannabinoiden. Sommige terpenen hebben daarnaast ook een eigen medicinale werking, bijvoorbeeld als ontstekingsremmer, antibioticum of pijnstiller.

Verontreinigingen in Cannabis

Cannabis verkregen uit onbekende of onbetrouwbare bron kan verontreinigd zijn met allerlei soorten schadelijke stoffen. Zowel in de media als in de medische literatuur zijn vele voorbeelden bekend waarbij gebruik van onveilige cannabis de oorzaak was van serieuze gezondheidsproblemen. Bedrocan producten worden daarom altijd getest om er zeker van te zijn dat de onderstaande verontreinigingen afwezig zijn.

Cannabis wordt in het algemeen geteeld in warme en vochtige ruimtes, waar de omstandigheden ideaal zijn voor de ontwikkeling van **micro-organismen** zoals bacteriën en schimmels. Bepaalde meststoffen

en slechte hygiëne kunnen planten infecteren met darmbacteriën (E. coli), terwijl verontreiniging met schimmels van het type Aspergillus of Penicillium kunnen leiden tot levensgevaarlijke infecties, met name in verzwakte patiënten. Niet alle besmettingen kunnen makkelijk worden gedetecteerd met behulp van een microscoop, zoals thuiskwekers van cannabis nog wel eens denken. Sommige micro-organismen, of de giftige stoffen die ze produceren, zijn bestand tegen hitte en kunnen daardoor worden geïnhaleerd bij het roken of verdampen van cannabis. Om er zeker van te zijn dat er gegarandeerd geen micro-organismen aanwezig zijn, worden Bedrocan producten gedesinfecteerd met behulp van gamma-doorstraling. Deze behandeling heeft geen effect op de samenstelling of de medicinale eigenschappen van de cannabis plant.

Het gebruik van **pesticiden** is vrij normaal in de landbouw, maar hun toepassing is altijd beperkt tot bepaalde gewassen en tot bepaalde hoeveelheden. Voor cannabis is tot nu toe niet bekend welke pesticiden een gevaar kunnen opleveren voor de gezondheid van patiënten. Er zijn namelijk nog nooit studies gedaan naar het effect van pesticiden in combinatie met geïnhaleerde of opgegeten cannabis. Uit onderzoek is echter wel bekend dat pesticiden kunnen worden geïnhaleerd bij het roken van cannabis. Bedrocan werkt uitsluitend met biologische bestrijding door middel van natuurlijke vijanden, en gebruikt daarom nooit chemische pesticiden bij de teelt van cannabis.

Zware metalen zoals kwik, arsenicum, cadmium of lood worden niet met opzet toegevoegd aan cannabis. Echter, ze kunnen aanwezig zijn in materialen die in aanraking komen met de plant tijdens de teelt, zoals water, grond of meststoffen. De cannabis plant neemt zware metalen heel efficiënt op via zijn wortels. Bij consumptie van de plant kunnen deze stoffen veel schade doen als ze zich ophopen in bepaalde organen. Alle materialen die Bedrocan gebruikt bij de teelt zijn daarom met zorg gekozen wat betreft afwezigheid van zware metalen.

In de coffeeshop wordt cannabis verkocht naar gewicht (per gram). Het is bovendien meer waard als het 'sterker' is (meer THC bevat). Om het gewicht te verhogen kan aan cannabis **verzwaring** worden toegevoegd in de vorm van bijvoorbeeld zand of metaaldeeltjes (lood, ijzervijlsel). Om de cannabis sterker te laten lijken kunnen stoffen worden toegevoegd die lijken op klierhaartjes (trichomen, zie *HOOFDSTUK 2*), zoals fijngemalen glas of talk poeder. Om cannabis sterker te laten lijken, worden er wel eens **synthetische stoffen** aan cannabis toegevoegd. Hierdoor krijgt de gebruiker een sterker gevoel van 'high' worden. Welke stoffen dit zijn, of welk effect ze mogelijk hebben op de gezondheid, is meestal niet bekend.

Het is duidelijk dat de inhalatie of consumptie van bovenstaande stoffen kunnen leiden tot gevaarlijke situaties door infectie, vergiftiging of longschade. Patiënten worden daarom altijd geadviseerd om alleen medicinale cannabis uit betrouwbare en legale bron te gebruiken. Tijdens de kwaliteitscontrole van de Nederlandse medicinale cannabis wordt goed gelet op de afwezigheid van alle bovengenoemde toevoegingen.





Alle stappen in het productie-proces - groeien, drogen, knippen, verpakken, opslag - kunnen van invloed zijn op de uiteindelijke chemische samenstelling.

2 | Chemische samenstelling & Variëteiten

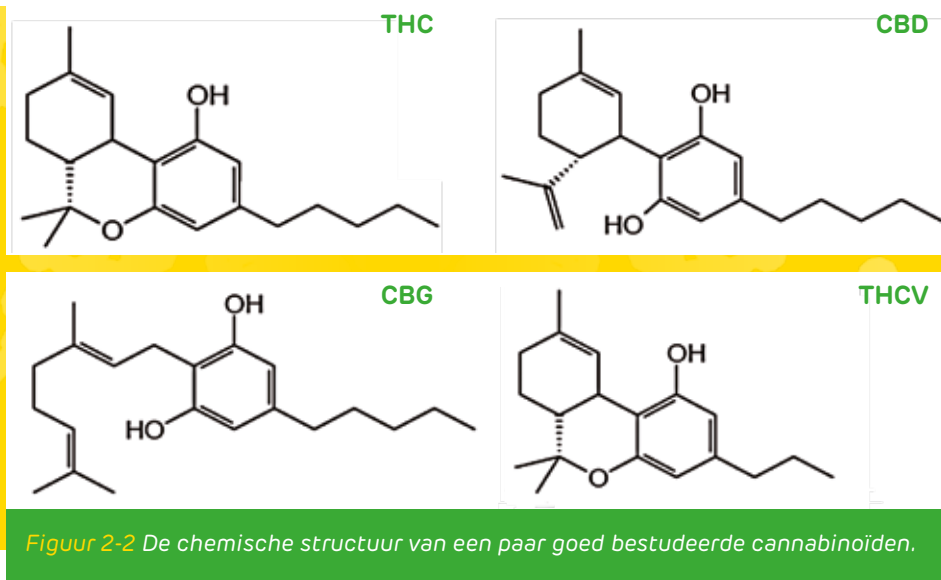
Cannabis is één van de meest onderzochte planten in de wetenschap. Tot nu toe zijn er minstens 10.000 artikelen over gepubliceerd. Deze zijn vooral gericht op het recreatieve drugsgebruik van cannabis, maar in toenemende mate ook op de medicinale toepassingen. In diverse cannabis planten en producten van over de hele wereld zijn er al meer dan 500 inhoudstoffen – de chemische componenten aanwezig in de plant – gevonden. Het meest bekend hiervan is de stof THC, die valt onder de groep van de zogenoemde 'cannabinoiden'. Maar daarnaast komen er nog allerlei andere groepen stoffen voor in cannabis, waarvan met name de 'terpenen' van belang zijn. Af en toe worden er nog steeds nieuwe stoffen in cannabis ontdekt.

Cannabis is dus uitvoerig bestudeerd, maar toch lijkt de wetenschap nog maar weinig zeker te weten over de medicinale eigenschappen ervan. Dat komt doordat studies over misbruik (waar al decennia lang aandacht voor is) behoorlijk in de meerderheid zijn. En een definitieve medicinale werking wordt pas aangetoond als cannabis ook op echte patiënten wordt getest, zoals in een klinische studie (zie *HOOFDSTUK 5*). Dat kost echter veel tijd en geld. Er zijn daardoor nog maar weinig goede klinische studies uitgevoerd met cannabis. Omdat de meeste inhoudstoffen nog niet of nauwelijks zijn onderzocht op hun mogelijke medicinale werking, wordt de cannabis plant onder wetenschappers daarom wel eens een 'verwaarloosde farmacologische schatkist' genoemd.



Figuur 2-1 Microscoop foto van een aantal cannabis trichomen (vergroting ± 50 keer).

De meest interessante inhoudstoffen worden geproduceerd door minuscule klierhaartjes die overal op de cannabis plant aanwezig zijn. Deze haartjes, ook wel bekend als trichomen, produceren een plakkerige hars die zich in kleine druppeltjes verzamelt aan het uiteinde van iedere klierhaar. Trichomen zijn zo klein dat je ze enkel kunt zien met behulp van een microscoop, zoals in *figuur 2-1*. Je kunt ze vinden op mannelijke en vrouwelijke planten, maar ze zijn met name aanwezig in grote hoeveelheden op de vrouwelijke bloemen, die ook wel 'bloemtoppen' worden genoemd. De uiteindelijke medicinale werking van zo'n bloemtop hangt af van het exacte mengsel van actieve stoffen die aanwezig zijn in de klierharen. Onderzoekers menen dat vooral de cannabinoiden en terpenen hierbij van belang zijn.



Cannabinoïden – de belangrijkste actieve ingredienten

Cannabinoïden worden over het algemeen beschouwd als de belangrijkste actieve stoffen die aanwezig zijn in de cannabis plant. Ze komen alleen voor in cannabis en zijn nergens anders in de natuur te vinden. Momenteel zijn er ruim 100 verschillende cannabinoïden bekend. Deze lijken erg op elkaar wat betreft hun chemische structuur. Daarnaast zijn er ook vele stoffen met een cannabinoïd-achtige werking synthetisch geproduceerd in farmaceutische laboratoria. Cannabis afkomstig uit binnenteelt heeft gewoonlijk een veel hoger gehalte aan cannabinoïden dan buiten geteelde cannabis. Als cannabis professioneel binnen wordt geteeld onder optimale omstandigheden, dan kan het cannabinoïd gehalte in de gedroogde bloemtoppen oplopen tot wel 25%.

De meest bekende van de cannabinoïden is delta-9-tetrahydrocannabinol, ook wel afgekort als THC. Naast het feit dat deze stof zorgt voor het gevoel van 'high' worden, is THC ook verantwoordelijk voor veel medicinale effecten van cannabis. Voorbeelden hiervan zijn: vermindering van misselijkheid, braken, pijn en spierspasmen, en verbetering van slaap en eetlust. De therapeutische werking van THC en andere cannabinoïden wordt gedetailleerder beschreven in *HOOFDSTUK 5*.

Een ander cannabinoïd dat tegenwoordig een hoop wetenschappelijke aandacht krijgt, is cannabidiol, afgekort als CBD. Deze stof heeft medicinale eigenschappen maar kan de gebruiker niet 'high' maken. In tegendeel, CBD is in staat om sommige ongewenste effecten tegen te gaan die optreden bij hogere doseringen van THC. Studies hebben laten zien dat CBD effectief kan zijn bij de behandeling van symptomen van onder andere reumatoïde artritis, diabetes, PTSS, angststoornis, en antibiotica-resistente infecties.

Andere voorbeelden van medicinale cannabinoïden zijn cannabigerol (CBG) met sterke ontstekingsremmende werking, en tetrahydrocannabivarin (THCV) dat wordt bestudeerd voor de behandeling van epilepsie en de ziekte van Parkinson. De chemische structuur van deze stoffen is weergegeven in *figuur 2-2*. De diverse cannabinoïden verschillen sterk in hun therapeutische eigenschappen. Hierdoor heeft de exacte cannabinoïd samenstelling van een cannabis product een grote invloed op de medicinale werking die ervan verwacht kan worden.

De hier boven beschreven cannabinoïden zijn overigens niet in kant-en-klare vorm in de cannabisplant aanwezig, maar moeten eerst worden 'geactiveerd' door verhitting. Hierover kunt u meer lezen in *HOOFDSTUK 3*.

Terpenen – verfijnen van het therapeutische effect

Terpenen zijn de stoffen die cannabis zijn karakteristieke geur en smaak geven. Tot nu toe zijn er ruim 120 verschillende terpenen gevonden in cannabis, met mooie namen als myrceen, alfa-pineen en beta-caryophyleen. In tegenstelling tot de cannabinoïden (die uniek zijn voor de cannabis plant) kunnen terpenen overal in de natuur worden gevonden. Ze zijn bijvoorbeeld aanwezig in lavendel, rozen en dennenbomen. Toch hebben de terpenen een bijzondere werking, omdat ze bepaalde ongewenste effecten van THC kunnen tegengaan, zoals bijvoorbeeld gevoelens van onrust of verlies van kortetermijngeheugen als gevolg van cannabis consumptie. Bepaalde terpenen hebben mogelijk ook een eigen medicinale werking: sommigen zijn krachtige antibiotica, terwijl anderen pijnstillende of ontstekingsremmende effecten hebben. Terpenen worden daarom ook vaak gebruikt in aroma-therapie.

Terpenen kunnen bepaalde ongewenste effecten van THC tegengaan.

Omdat er zoveel verschillende terpenen bestaan, zijn er ook veel verschillende combinaties waarin ze kunnen voorkomen in een cannabis plant. Net zoals bij de cannabinoïden kan elke specifieke mix van terpenen leiden tot een uniek medicinaal effect. Terpenen kunnen makkelijk verdampen (dat is ook de reden dat we ze kunnen ruiken) en ze worden daarom makkelijk geïnhaald bij roken of verdampen van cannabis. Er wordt gedacht dat iedere variëteit cannabis een eigen unieke combinatie aan terpenen en cannabinoïden bevat. Helaas zijn er nog maar weinig studies uitgevoerd naar de medicinale wisselwerking tussen terpenen en cannabinoïden.

Variëteiten: wat zegt een naam eigenlijk?

Alle types cannabis in de wereld behoren tot dezelfde soort. Voor de biologen onder ons: dit betekent dat alle cannabis planten met elkaar gekruist kunnen worden. Zijn meest verwante familieleden in de plantenwereld zijn hop (ingrediënt van bier) en brandnetel. Door de eeuwen heen hebben mensen wereldwijd cannabis geteeld en geselecteerd op gewenste eigenschappen: hoogte en omvang van de plant, geur en vorm van de bloemtoppen, narcotisch effect, noem maar op. Als de zo gekweekte plant voldoende verschilt van andere cannabis planten, dan wordt dit een variëteit genoemd. Honden en tulpen zijn andere voorbeelden van soorten die heel veel variëteiten kennen.



Variëteit naam	THC	CBD	type
Bedrocan®	22	-	sativa
Bedrobinol®	14	-	sativa
Bediol®	6	8	sativa
Bedrolite®	<0.4	9	sativa
Bedica®	14	-	indica

Tabel 2-3 Samenstelling van de cannabis variëteiten die momenteel beschikbaar zijn binnen het Nederlandse medicinale cannabis programma. Gehaltes zijn weergegeven in % van het droog gewicht.

Door de tijd heen zijn er heel veel verschillende variëteiten cannabis ontwikkeld. Deze worden van elkaar onderscheiden - door cannabis kwekers, recreatieve gebruikers en patiënten – door middel van populaire namen zoals White Widow, Northern Lights , Amnesia en Haze. Op dit moment zijn er al meer dan 700 variëteiten beschreven en wellicht bestaan er nog wel meer. Een voor de hand liggende vraag is echter of deze verscheidenheid aan namen ook echt een verschil in medicinale werking aantoont. Met andere woorden: welke variëteiten zijn het meest belangrijk voor patiënten, en hoeveel namen hebben we echt nodig om de verschillen te benoemen?

Op basis van uiterlijke kenmerken worden cannabis variëteiten meestal opgedeeld in twee types: sativa en indica. De sativa types cannabis werden oorspronkelijk geteeld in de Westerse wereld op industriële schaal voor vezels, oliezaden, en veevoer. Ze worden gekenmerkt door hoge planten met weinig maar sterk verspreide zijtakken, en lange dunne bladeren. Daartegenover staan de indica types, die afkomstig zijn uit zuidelijk Azië, en die oorspronkelijk bekend stonden als 'Indian Hemp'. Deze types worden gekenmerkt door kortere struikachtige planten met bredere bladeren, waarvan de bloemen gemiddeld sneller rijpen. De twee types hebben meestal een verschillende geur, wat wijst op een verschil in terpenen samenstelling. De meeste huidige variëteiten die als recreatieve drug worden aangeboden, zijn in feite hybrides (kruisingen) van sativa en indica voorouders.

Cannabis ruderalis wordt soms ook genoemd als aparte groep. Het is een kleinere en meer onkruid-achtige soort cannabis. Dit type is waarschijnlijk afkomstig van oude hennepvelden in centraal Rusland, en wordt zelden nog geteeld voor gebruik als recreatieve drug of als medicijn. Ruderalis soorten worden soms echter wel gebruikt bij het maken van nieuwe kruisingen of variëteiten van cannabis, met name om de bloei en groei van die variëteiten te verbeteren.

Het Sativa-Indica dilemma

Er zijn in de loop der jaren een aantal manieren bedacht om de vele cannabis variëteiten te classificeren op basis van cannabinoïdsamenstelling. Een belangrijke classificatie, wettelijk gezien, is die tussen drug-type (ook wel bekend als marijuana) en vezel-type (hennep). In dit systeem wordt met name gekeken naar de gehaltes van THC en CBD, en soms ook een paar andere cannabinoïden. De aanwezigheid van terpenen

is hierbij niet van belang. Voor een goed begrip van de medicinale eigenschappen van cannabis is het echter wel degelijk van belang om zowel naar de aanwezigheid van cannabinoïden als terpenen te kijken.

Door een lang proces van uitproberen en selecteren hebben vele patiënten wereldwijd een cannabis variëteit gevonden die optimaal werkt voor de behandeling van hun specifieke aandoening of symptomen. Het populaire onderscheid tussen sativa en indica types cannabis is hierbij vaak een belangrijk instrument, omdat het patiënten helpt bij het omschrijven van de producten die ze zoeken. Helaas is nog nooit goed onderzocht of de medicinale eigenschappen van cannabis op één of andere wijze iets te maken hebben met het sativa/indica onderscheid, en zo ja, hoe dan? Een beter begrip van de chemische verschillen tussen cannabis variëteiten kan helpen bij het bestuderen van bestaande ervaringen van patiënten, en het instrueren van patiënten en artsen die niet bekend zijn met het gebruik van cannabis als medicijn.

De variëteiten die momenteel beschikbaar zijn binnen het Nederlandse medicinale cannabis programma staan vermeld in tabel 2-3. Deze producten verschillen van elkaar in gehaltes van de meest belangrijke cannabinoïden THC en CBD, en er zijn zowel sativa als indica types beschikbaar. Verder onderzoek naar de chemische verschillen tussen de meest populaire cannabis types kan medicinale gebruikers helpen om op duidelijke en efficiënte wijze een cannabis type te kiezen die het best bij hun behoeftes past.



Het populaire onderscheid tussen sativa en indica is een belangrijk hulpmiddel voor patiënten.



Medicinale cannabis kan op verschillende manieren worden gebruikt, waaronder verdampen en bereiding van thee.

3 | Toedieningsvormen & Dosering

Cannabis kan op vele manieren worden geconsumeerd. Hoewel roken de meest bekende manier van gebruiken is, is het zeker niet de enige – of de beste – manier. Andere toedieningsvormen die vaak worden toegepast door medicinale gebruikers zijn:

- Inhalatie met behulp van een verdamer apparaat,
- Cannabis thee, koekjes of cake,
- Geconcentreerde extracten en cannabis olie,
- Consumptie van stukjes cannabis plant in salades of in een smoothy.

Omdat veel van deze bereidingen nooit goed bestudeerd zijn in medische studies, is de beschikbare kennis ervan voor een groot deel gebaseerd op de ervaringen van patiënten die cannabis gebruiken.

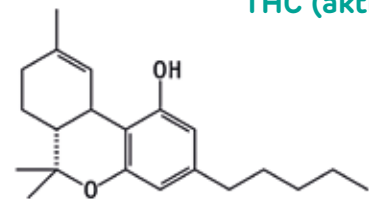
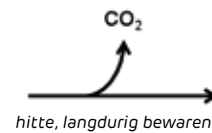
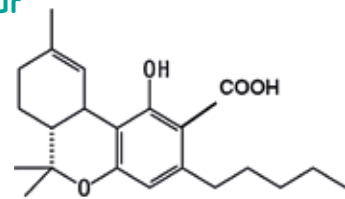
Afhankelijk van de toedieningsvorm kan de oorspronkelijke chemische samenstelling van de gebruikte cannabis op verschillende manieren veranderen. Het belangrijkste voorbeeld hiervan is verhitting, een stap die wordt toegepast in veel toedieningsvormen (roken, verdampen, thee koken, etc.). Tijdens de verhitting vindt een belangrijke omzetting plaats van de cannabinoïd-zuren naar hun meer farmacologisch actieve vorm (dit wordt verderop in dit hoofdstuk uitgelegd). Teveel verhitting kan echter leiden tot de vorming van afbraakproducten zoals cannabinol (CBN) en delta-8-THC, die beiden een eigen farmacologische werking kunnen hebben. En vluchtige bestanddelen zoals de terpenen kunnen makkelijk verdwijnen door verdamping, bijvoorbeeld tijdens het koken van thee, of tijdens het afkoken van oplosmiddel voor het maken van een geconcentreerd extract.

Hier komt nog bij dat elke toedieningsvorm op eigen wijze door het lichaam wordt opgenomen (door de darmen of longen) en verwerkt (door ons metabolisme). Met name het verschil tussen orale (ingeslikte) en pulmonale (geïnhaleerde) preparaten is daarbij van belang. Het is tenslotte zo dat geïnhaleerde cannabinoïden en terpenen direct en vrijwel onveranderd in de bloedbaan terecht komen, terwijl de zelfde stoffen na doorslikken een lange reis door darmen en andere organen te wachten staat. Hierbij worden allerlei nieuwe stoffen (metabolieten) gevormd die niet oorspronkelijk in de cannabis aanwezig waren. De combinatie van al deze factoren kan dus leiden tot een groot verschil in soort en duur van het effect van ieder cannabis medicijn, zelfs als hetzelfde type cannabis gebruikt is bij de bereiding.

Zure en neutrale cannabinoïden

THC en CBD zijn de meest bekende cannabinoïden, maar wist u dat ze eigenlijk helemaal niet voorkomen in de cannabis plant? De reden daarvoor is dat de plant al zijn cannabinoïden maakt in een iets andere vorm, genaamd 'zure' cannabinoïden, of cannabinoïd-zuren. THC is dus eigenlijk aanwezig als THC-zuur, en CBD wordt door de plant gemaakt als CBD-zuur. Als deze stoffen voldoende worden verhit, dan worden de cannabinoïd-zuren snel omgezet in hun neutrale vorm (THC en CBD dus), door middel van een chemisch proces dat decarboxylatie heet. Dus als cannabis wordt verbrand tijdens het roken, wordt gebakken tijdens het maken van koekjes, of wordt gekookt voor thee, dan wordt THC-zuur omgezet in THC, CBD-zuur wordt CBD, enzovoort voor alle andere cannabinoïden. Deze omzetting wordt gevisualiseerd in *figuur 3-1*. Decarboxylatie vindt ook spontaan plaats in cannabis die lang wordt bewaard, als gevolg van

THC-zuur



THC (aktief)

Figuur 3-1 Decarboxylatie: de omzetting van THC-zuur naar THC is weergegeven als voorbeeld. Onder invloed van hitte, maar ook licht of langdurige opslag, worden cannabinoïd-zuren omgezet in hun actievere neutrale vormen, onder afsplitsing van CO₂.

blootstelling aan licht en kamertemperatuur, maar dan gaat het wel veel minder snel. In de vriezer kan cannabis echter heel lang goed worden gehouden.

Tot voor kort dachten wetenschappers dat de zure cannabinoïden geen medicinale eigenschappen hadden. Dat kwam doordat men wist dat deze stoffen je niet high kunnen maken, en ook niet aan de cannabinoïd-receptoren lijken te binden (zie HOOFDSTUK 4). Ze leken dus niet erg actief. Maar recent is ontdekt dat deze stoffen wel degelijk interessant kunnen zijn als medicijn. Zo blijkt dat CBD-zuur sterke bacteriedodende eigenschappen heeft en veelbelovend lijkt als ontstekingsremmer. THC-zuur heeft een sterk effect op het menselijke immuunsysteem. Voor sommige patiënten zijn de cannabinoïd-zuren dus misschien wel degelijk actief! Het moge duidelijk zijn dat de juiste keuze van toedienen van groot belang is om de gewenste effecten te krijgen.

De geïnhaleerde route: roken en verdampen

Cannabis kan op twee manieren worden geïnhaleerd, namelijk door middel van roken en verdampen. Bij inhalatie worden zowel cannabinoïden als terpenen snel geabsorbeerd door de longen, en via de bloedbaan verdeeld over het lichaam. De eerst merkbare effecten treden daardoor al op binnen een paar minuten en verdwijnen dan geleidelijk in de loop van twee tot vier uur. Inhalatie is daardoor het meest geschikt voor patiënten die te maken hebben met acute klachten, en/of met klachten die om een snelle behandeling vragen. Hieronder vallen bijvoorbeeld bepaalde soorten opvlammende pijn, spasmen als gevolg van MS en epilepsie, of misselijkheid en braken. Met inhalatie is de dosering vrij makkelijk te controleren; als het effect na een paar minuten nog niet voldoende is dan kan de patiënt eenvoudig een extra inhalatie nemen totdat het gewenste effect is bereikt, of totdat de eerste milde bijwerkingen merkbaar worden.

Roken

Roken is wereldwijd met afstand de meest gebruikte manier om cannabis te consumeren, zowel in pure vorm als in combinatie met tabak. Roken heeft als voordeel dat de gebruiker de cannabis van zijn eigen keuze met minimale kosten of moeite kan gebruiken. Daar staat echter tegenover dat de giftige stoffen die bij roken vrijkomen, zoals teer, ammoniak en koolstofmonoxide, een serieuze aanslag op de

gezondheid kunnen zijn. In veel landen is het stigma rondom het 'roken van wiet' dan ook een belangrijk obstakel voor de acceptatie van cannabis als medicijn door artsen en andere autoriteiten. Vanwege deze redenen wordt roken niet geadviseerd als toedieningsvorm wanneer cannabis als medicijn wordt gebruikt. Het beste alternatief in dat geval is verdampen.

Verdampen

Verdampen is een methode waarbij cannabis tot een exacte temperatuur wordt verhit, zonder dat het materiaal daarbij verbrandt. Hierbij worden de cannabinoïden en terpenen vrijgemaakt in de vorm van een damp of nevel, die direct kan worden geïnhaleerd. Verdampen heeft alle voordelen van inhalatie (snel effect, exacte dosering) maar dan zonder de nadelen van roken. Er zijn momenteel allerlei merken verdamers verkrijgbaar, maar vrijwel geen enkel apparaat is getest om te bepalen of het wel doet wat het belooft. De Volcano Medic (figuur 3-2) is momenteel de enige verdamer die als medisch hulpmiddel is goedgekeurd. Studies hebben aangetoond dat het een efficiënt en betrouwbaar apparaat is voor het toedienen van cannabis. Omdat plantmateriaal bij verdampen niet wordt verbrand gaan er geen actieve stoffen verloren. Hierdoor wordt de volledige potentie van de cannabis benut. Nieuwere modellen verdamers zijn vaak kleiner en draagbaar, maar ook hierbij geldt dat de meesten nog niet zijn onderzocht op veiligheid.

De orale route: thee en eetwaren

Wanneer cannabis oraal wordt toegediend dan duurt het zeker 30 tot 60 minuten voordat de eerste effecten zullen optreden. Deze effecten bereiken meestal hun hoogtepunt na 2 of 3 uur en verdwijnen volledig na 4 tot 8 uur. Cannabis thee en eetwaren (koekjes, cake, etc.) zijn twee manieren die veel worden gebruikt om cannabis via de mond in te nemen. Een belangrijk voordeel hiervan is dat deze producten er niet uitzien of ruiken als cannabis. Hierdoor kan de gebruiker het makkelijker consumeren



Figuur 3-2 De Volcano® Medic verdamer, de enige cannabis verdamer die is goedgekeurd als medisch hulpmiddel. Hij is gebruikt in meerdere klinische studies.

in het openbaar (zoals op het werk of tijdens familiebezoek) zonder ongewenste aandacht te trekken. Het feit dat de effecten langer op zich laten wachten, maar ook veel langer duren dan bij inhalatie, maakt orale toediening vooral geschikt bij chronische klachten die lang aanhouden. Oraal toegediende cannabis is ook een goede keus bij slaapproblemen, omdat het wellicht de hele nacht door kan werken.

Een belangrijk nadeel van orale toedieningsvormen is de grote variabiliteit waarmee de darmen cannabis stoffen opnemen. Dat komt onder andere doordat je laatste maaltijd een grote invloed heeft op hoe actief de darmen zijn. Bovendien is doorslikken niet altijd even makkelijk of handig, zoals in het geval van misselijkheid, overgeven, of gebrek aan eetlust. Het doseren van orale cannabis moet voorzichtig gebeuren, omdat overdosering makkelijker kan plaatsvinden dan bij inhalatie. Je weet tenslotte pas na een paar uur of je genoeg hebt genomen, of misschien toch teveel.

Thee

Cannabis kan ook worden bereid als thee, door het een poosje te koken in water. Het is niet bekend op welke wijze patiënten thee precies maken, maar er zijn waarschijnlijk allerlei verschillende recepten in omloop. In Nederland worden patiënten geadviseerd om thee te maken door 1 gram cannabis in een liter kokend water te doen, het geheel 15 minuten laag door te laten koken, en dan de cannabis te verwijderen met een theezeefje. Aan de thee kunnen vette stoffen, zoals melk of koffiemelkpoeder, worden toegevoegd om de cannabis stoffen beter te laten oplossen. Dit is vooral van belang als de thee een poosje bewaard wordt in de koelkast.

Eetwaren

Zelfmedicatie met cannabis in gegeten vorm, zoals koekjes, brownies en extracten (olie), lijkt met name populair in de VS en Canada. Helaas bestaan er op dit moment geen wetenschappelijk geteste methodes voor de analyse van cannabinoïden en/of terpenen in zulke eetwaren. Het is daardoor lastig iets te zeggen over de sterkte, de samenstelling, of de betrouwbaarheid van cannabis eetwaren. Zaken waar bij eetwaren extra goed op moet worden gelet zijn het goed mengen van ingrediënten (zodat bijvoorbeeld alle koekjes dezelfde sterkte hebben) en de houdbaarheid van de producten (bederf). Het gebruik van goed beschreven en gestandaardiseerde recepten wordt daarom sterk aangeraden.

Nieuwe vormen: tincturen, concentraten en rauwe cannabis

Tijdens een grote internationale enquête in 2010 onder bijna 1000 ervaren cannabis-gebruikende patiënten werd gevraagd welke problemen men het meest tegenkwam bij het gebruik van cannabis medicijnen. De antwoorden waren: vieze smaak, duizeligheid, oncontroleerbare eetlust (ook wel de 'munchies' genoemd), en ongewenst 'high' worden. De studie gaf ook aan dat patiënten in de privacy van hun eigen huis verschillende toedieningsvormen prefereren dan in het openbaar. Om met dergelijke problemen en voorkeuren om te kunnen gaan experimenteren patiënten vaak met nieuwe toedieningsvormen voor cannabis. Sommige van hun ideeën en recepten kunnen dan erg bekend worden via cannabis websites, social media of tijdschriften. Het is echter goed om te beseffen dat de meeste van die nieuwe producten nooit in een laboratorium zijn getest voor veiligheid of werkzaamheid. Twee veelgebruikte toedieningsvormen voor medicinale cannabis worden hieronder besproken: cannabis olie en rauwe cannabis.

Cannabis olie

Cannabis olie is een sterk geconcentreerd extract dat wordt gemaakt door cannabis bloemtoppen of bladeren te extraheren met een organisch oplosmiddel. Vervolgens wordt het oplosmiddel verdampt en blijft het plakkerige residu over. Dit wordt vervolgens opgelost in een eetbare olie (bijvoorbeeld olijfolie) en vervolgens in de vorm van druppels via de mond toegediend. Sommige patiënten geloven dat cannabis olie een middel is om kanker te kunnen genezen, omdat ze verhalen hebben gehoord van andere patiënten waarbij dat het geval zou zijn. Sommige studies laten inderdaad zien dat cannabinoïden en terpenen effect kunnen hebben op geïsoleerde kankercellen in een laboratorium. Maar het is nog wat vroeg om stellig te beweren dat de consumptie van cannabis ook kanker kan genezen in een echte patiënt. Hopelijk brengen nieuwe studies hierover binnenkort meer duidelijkheid.

Er worden op websites allerlei oplosmiddelen aanbevolen voor het maken van cannabis olie, waaronder petroleumether, nafta, alcohol en olijfolie. Een recente studie die verschillende recepten met elkaar vergeleek vond behoorlijke verschillen in het cannabinoïd- en terpeengehalte van de eindprodukten. Ook bleek met name het gebruik van nafta een probleem, omdat een behoorlijke hoeveelheid van het (giftige) oplosmiddel achterbleef in de olie. Het is daarom aan te bevelen om nooit giftige oplosmiddelen te gebruiken voor het produceren van cannabis olie.

Een interessante nieuwe ontwikkeling is het gebruik van rauwe cannabisbloemen en -bladeren, die worden gegeten als salade of gedronken in een smoothie (een drankje gemaakt door fruit en andere ingrediënten te pureren in een blender). In tegenstelling tot alle andere toedieningsvormen die hierboven zijn besproken, vindt er in dit geval totaal geen verhitting van de cannabis plaats. Alle cannabinoïden worden daardoor in hun zure vorm geconsumeerd (*zie eerder in dit hoofdstuk*). De mogelijke effecten van deze toediening zijn nog vrijwel niet bestudeerd.

Algemene aanwijzingen bij het doseren

Als een patiënt de keus heeft gemaakt voor een bepaalde cannabis variëteit en een toedieningsvorm, dan moet vervolgens gezocht worden naar de juiste dosering. Het staat tenslotte vast dat niemand zit te wachten op een ongeplande overdosering. Met name bij die personen die geen eerdere ervaring hebben met cannabis is het gevoel van high worden vaak onprettig of zelfs angstaanjagend. Bij een te hoge dosis kunnen gebruikers bovendien vallen (duizeligheid), overgeven (misselijkheid) of gedesoriënteerd raken. In *HOOFDSTUK 5* worden de effecten van cannabis gebruik in meer detail beschreven.

Om het meeste voordeel te behalen uit gebruik van medicinale cannabis, is het van belang om je eigen optimale dosering te vinden. De meeste bijwerkingen kunnen namelijk worden voorkomen door een aantal simpele aanwijzingen te volgen. De eerste is om te beginnen met een lage dosering. Het is beter om een aantal kleinere doseringen te gebruiken door de dag heen, dan te experimenteren met één grote dosis die wellicht te veel blijkt te zijn. Ten tweede moet je hierbij minstens een paar uur geduld hebben en wachten op het verschijnen van de gewenste effecten. Het is duidelijk dat dit frustrerend kan zijn in het geval van acute klachten zoals sterke pijn, misselijkheid of spasmen, maar vergeet niet dat het effect van cannabis erg kan verschillen per gebruiker. Om echt duidelijk te observeren wat cannabis voor een patiënt



en zijn aandoening doet, is het goed om dezelfde (lage) dosis eerst een paar dagen te blijven gebruiken. Gedurende deze periode kunnen zowel de gewenste als de ongewenste effecten goed worden herkend. Als de effecten vervolgens niet voldoende zijn, dan kan de dosering langzaam worden verhoogd. Ook nu geldt dat dit niet te snel of te plotseling moet gebeuren: doe het langzaam aan en kijk het weer een paar dagen aan. In 1 tot 2 weken kan op deze wijze de optimale dosis worden vastgesteld, waarbij zoveel mogelijk voordelen worden ervaren, maar met minimale bijwerkingen.

Tabel 3-3 toont de typische tijden die nodig zijn voor het ervaren van het eerste, maximale, en laatste effect van cannabis. Als een extra dosis cannabis moet worden toegediend, dan is het verstandig om in ieder geval te wachten tot de tijd is verstreken die nodig is om een maximaal effect te voelen: 15 minuten voor geïnhaleerde cannabis (verdampen en roken) en 2 uur voor orale cannabis (thee, extracten en eetwaren). Op deze manier wordt een onbedoelde overdosering makkelijk voorkomen. Na consumptie van cannabis moet met uiteraard uiterst voorzichtig zijn met bijvoorbeeld autorijden en bedienen van gevaarlijke apparatuur.

	Eerste effect:	Maximaal effect:	Maximale duur:
Inhalatie	5 minuten	15 minuten	3-4 uur
Oraal	30-90 minuten	2-3 uur	4-8 uur

Tabel 3-3 Vergelijking van toedieningsvormen en de gemiddelde tijd waarbij effecten te verwachten zijn.



Het is belangrijk om geduldig te wachten tot de effecten optreden.

4 | Endocannabinoïden & Werkingsmechanismen

Lange tijd was het onbekend op welke manier cannabis nou eigenlijk zijn effect heeft op het brein. Er werd aangenomen dat cannabinoïden zoals THC simpelweg oplossen in de membranen van onze hersencellen. Hierbij zouden ze dan de werking van de hersenen verstoren, zoals alcohol dat ook doet als we dronken zijn. Maar toen gebeurde er iets revolutionairs: in de jaren 1990 werd het menselijke endocannabinoïde systeem door onderzoekers ontdekt. Daardoor leerden we dat veel van onze lichaamsfuncties worden bestuurd door middel van cannabisachtige stoffen in ons brein en andere organen. In dit hoofdstuk kijken we hoe dat precies werkt.

Receptoren: hoe cellen communiceren

Een receptor is een groot molecuul op het oppervlak van een cel. Daar reageert het op chemische of fysieke prikkels van buiten. Voor een cel is dit de belangrijkste manier waarop hij kan reageren op zijn omgeving. Op een gemiddelde cel zitten honderden verschillende receptoren. Elke receptor reageert daarbij alleen op zijn eigen specifieke prikkels.

Een stof die bind aan een receptor heet een ligand. In het algemeen zijn liganden kleine moleculen zoals een neurotransmitter (bijvoorbeeld dopamine), een hormoon (bv. testosteron), een medicijn (bv. een beta-blocker), een gifstof (bv. van een bacterie of virus), of... een cannabinoïd zoals THC. Tijdens de binding activeert de ligand de werking van de receptor, zo ongeveer als een auto een specifieke sleutel nodig heeft om hem te starten. Tijdens dit proces geeft de receptor een signaal af aan de cel om 'iets' te doen dat specifiek verbonden is met die receptor: de ene receptor zet aan om te groeien (bijvoorbeeld om een wond te helen), een andere om af te sterven (om plaats te maken voor nieuwe cellen), chemicaliën te produceren (om voedsel te verteren, om infecties te bestrijden), of om bepaalde stoffen de cel binnen te laten (bouw materiaal voor de cel).

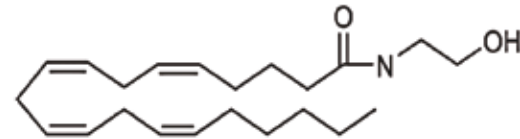
Ook de werking van de meeste medicijnen berust op binding aan een receptor. Het is dus logisch dat wetenschappers de werking van het psychoactieve THC probeerden te verklaren door de bijbehorende receptor te zoeken. En inderdaad, dit resulteerde in de ontdekking van Cannabinoïd-Bindende receptor type 1 (CB-1, in 1990), snel daarna gevolgd door een type 2 (CB-2, in 1993). Op dit moment denken wetenschappers zelfs dat er een derde type is, maar dat is nog niet helemaal zeker.

Het menselijke endocannabinoïde systeem

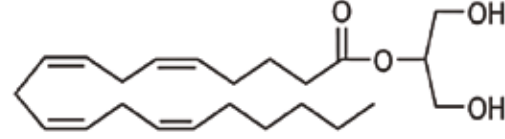
Cannabinoïd-bindende receptoren zijn in principe aanwezig in het hele lichaam, maar niet overal in gelijke mate. CB-1 receptoren zijn voornamelijk te vinden in het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggemerg). Dat is vooral het geval in de hersendelen waar functies worden bestuurd die vaak verstoord raken bij cannabis gebruik: slaap, eetlust, waarneming van tijd en pijn, geheugen etc. Overstimuleren van de CB-1 receptor leidt tot een gevoel van intoxicatie, ook wel bekend als 'high' of 'stoned' worden. CB-2 receptoren bevinden zich vooral op de cellen van het immuunsysteem, waar ze een invloed kunnen hebben op bijvoorbeeld pijn, ontsteking en weefselschade.

De ontdekking van de cannabinoïd-bindende receptoren zette onderzoekers aan het denken: zouden er ook lichaamseigen stoffen zijn die van nature aan deze receptoren kunnen binden? Het vermoeden bleek juist te zijn. De eerste stof had de interessante wetenschappelijke naam arachidonzuur-ethanolamide, maar werd al snel Anandamide gedoopt. Dit betekent 'eeuwig welzijn', een verwijzing naar het gevoel dat deze stof opwekt als hij bindt aan de CB-1 receptor. Een paar jaar later was het wederom raak, ditmaal werd een stof gevonden die aan beide receptoren kon binden. De chemische naam was 2-Arachidonyl Glycerol, simpelweg afgekort als 2-AG. De structuur van beide stoffen is te zien in *figuur 4-1*. In de afgelopen jaren zijn er nog heel veel meer stoffen geïsoleerd of synthetisch gemaakt die een endocannabinoïde werking hebben.

Anandamide



2-Arachidonylglycerol



Figuur 4-1 De chemische structuur van twee belangrijke endocannabinoïden: Anandamide en 2-AG.

Cannabinoïd-bindende receptoren en de lichaamseigen stoffen die daaraan kunnen binden vormen samen het endocannabinoïde systeem. Dit regelsysteem is aanwezig in bijna alle (dierlijke) levensvormen: mensen, katten, vogels, vissen, en zelfs in primitieve beestjes zoals de Hydra (zie *figuur 4-2*). Het feit dat het endocannabinoïd systeem zo algemeen voorkomt, kan erop wijzen dat het een belangrijke evolutionaire rol speelt bij de ontwikkeling en overleving van diersoorten.

Het werkingsmechanisme van cannabis

In de farmacologie verwijst de term 'werkingsmechanisme' naar de specifieke biochemische interacties waarmee een actieve stof zijn werking veroorzaakt. In het geval van cannabis kunnen we ons daarbij afvragen hoe stoffen in de cannabis plant in staat zijn om bepaalde ziektes te bestrijden of symptomen te verlichten. Wat is daarbij het werkingsmechanisme? Wetenschappelijke studies laten duidelijk zien dat endocannabinoïden een belangrijke rol spelen bij het in balans houden van het menselijke lichaam, met name in het geval van ziekte. Een bekende cannabisonderzoeker vatte de verschillende rollen van endocannabinoiden mooi samen, namelijk: verminderen van pijn, controleren van bewegingen (spasmen), relaxen, eten, vergeten (posttraumatisch), slapen en beschermen van het zenuwstelsel. Endocannabinoïden hebben dus een sterke invloed op ons gevoel van welzijn.

De cannabis plant produceert stoffen die we cannabinoïden noemen en sommigen daarvan hebben toevallig een effect op ons endocannabinoïde systeem. Deze interactie biedt ons interessante mogelijkheden voor het behandelen van moeilijke ziektes, en voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Anders gezegd: het endocannabinoïde systeem kan gezien worden als een nieuw farmacologisch 'slot' dat

kan worden geopend met behulp van natuurlijke of synthetische cannabinoïden als de 'sleutel'. Dat klinkt als een spannende ontwikkeling, maar helemaal nieuw is het zeker niet. Denk maar aan de opiaten (zoals morfine, codeïne, etc.) die worden geproduceerd door de opiumplant (papaver). Deze opiaten hebben een interactie met ons lichaamseigen systeem van opioïde receptoren. Dit maakt deel uit van het zenuwstelsel en helpt ons om te gaan met intense pijn, levensbedreigend gevaar en andere vormen van intense stress. Dankzij wetenschappelijke studie van de opiumplant hebben we nu de beschikking over sterke pijnstillers en narcose middelen die levensreddend kunnen zijn bijvoorbeeld bij een operatie of een ernstig ongeval. Het ontwikkelen van waardevolle medicijnen uit een drugsplant is dus al eens gedaan. Er is geen reden om aan te nemen dat het met cannabis niet kan.

Externe (niet-lichaamseigen) cannabinoïden aanwezig in de cannabis plant zijn dus in staat om interactie te hebben met het lichaamseigen endocannabinoïde systeem. Daardoor kunnen plantaardige cannabinoïden allerlei sterke effecten veroorzaken. Cannabis is een krachtig medicijn en daardoor niet persé geschikt voor alle patiënten. In sommige gevallen (onder andere afhankelijk van het type cannabis, dosering en toedieningsvorm) kan het effect therapeutisch zijn, terwijl onder andere omstandigheden ongewenste gevolgen kunnen optreden. Als er teveel cannabis wordt ingenomen dan volgt onherroepelijk een toestand van intoxicatie (high worden). Op korte termijn kan dit als plezierig worden ervaren en soms is het zelfs onderdeel van de therapeutische werking, doordat de patiënt er vrolijker van kan worden. Op langere termijn is het echter mogelijk dat dit de kans verhoogt op schizofrenie, psychose, bipolaire stoornis en zware depressie. Je zou kunnen zeggen dat een recreatieve cannabis gebruiker moedwillig een medicijn overdoseert omdat hij de bijwerkingen prettig vindt. Als je er op deze manier naar kijkt, dan wordt het wellicht makkelijker om het verschil tussen medicinaal en recreatief gebruik van cannabis duidelijk te zien.

De terpenen in de cannabis plant kunnen bij dit alles betrokken zijn op verschillende manieren: ze kunnen cannabinoïden in de bloedbaan helpen de hersenen binnen te komen, of misschien de binding van cannabinoïden aan de receptoren veranderen. Sommige terpenen hebben ook een eigen werking, helemaal los van de cannabinoïd receptoren, zoals beschreven in *HOOFDSTUK 2*. Er zijn echter teveel soorten terpenen en werkingsmechanismen om ze hier allemaal te noemen. Verschillende studies hebben wel aangetoond dat het gebruik van hele cannabis preparaten (met al zijn cannabinoïden en terpenen) in veel gevallen beter werken dan enkel THC. De wijze waarop diverse stoffen samenwerken om een medicinaal effect te bereiken heet synergie. Er is echter nog heel wat onderzoek nodig voordat we precies weten hoe dit precies in elkaar steekt.



Figuur 4-2 Zoetwater organisme, de Hydra, een van de meest primitieve levensvormen met een endocannabinoïd systeem (ware grootte ca. 5 mm).



Klinische studies zijn vaak geïnspireerd door positieve ervaringen van patiënten die zichzelf behandelen met cannabis-producten



5 | Klinische studies & Toepassingen

Cannabis is één van de meest gebruikte middelen ter wereld. Volgens de statistieken zijn er wereldwijd meer dan 100 miljoen regelmatige gebruikers. De meesten hiervan gebruiken cannabis als recreatieve drug, waarbij hoge doseringen worden gebruikt met het doel om 'high' te worden. Het is echter onbekend hoeveel mensen cannabis gebruiken voor zijn medicinale werking. De meeste informatie die beschikbaar is over effecten van cannabis is afkomstig uit studies die gericht zijn op misgebruik van cannabis. Het gevolg is dat veel nieuwe patiënten, en hun artsen, al snel bezorgd zijn over risico's die typisch bij hoge doseringen horen, zoals verslaving, overdosering en high worden. Artsen hebben veel moeite om betrouwbare informatie te vinden over de therapeutische toepassing van cannabis. De geneeskrachtige potentie van cannabis en cannabinoïden wordt zelden bediscussieerd bij medische opleidingen, en ook het bestaan of de functie van het endocannabinoïde systeem (zie *HOOFDSTUK 4*) is vrijwel onbekend bij artsen. Het gevolg is dat er vaak geen duidelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen verantwoord mediceenaal gebruik van cannabis, en het gebruik ervan als recreatieve drug.

Gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies zijn in de moderne geneeskunde dé gouden standaard voor het bepalen van de werkzaamheid en de veiligheid van medicijnen. Zulke studies zijn zeer duur en tijdrovend, maar doordat ze de voor- en nadelen grondig tegen elkaar afwegen, helpen deze studies ons te beslissen wanneer het gebruik van een nieuwe medische behandeling passend en verantwoord is. Klinische studies waarbij de effecten van cannabinoïden worden bestudeerd hebben vaak beperkingen, zoals het gebruik van geïsoleerde cannabinoïden in plaats van plantaardige cannabis, of het gebruik van erg lage doseringen om te voorkomen dat patiënten high worden. Daarbij komt het probleem dat wetenschappers vaak veel moeite hebben om de benodigde vergunningen te verkrijgen. Bovendien is het in de meeste landen zeer lastig om de juiste kwaliteit gestandaardiseerde cannabis te vinden die geschikt is voor onderzoek. Ook zijn er allerlei praktische bezwaren om in een studie te werken met onconventionele toedieningsvormen als roken, verdampen en cannabis koekjes.

De realiteit is echter heel anders voor een patiënt die uit eigen beweging cannabis gebruikt: hij heeft vaak keus uit een eindeloze variatie aan cannabis soorten (zelfs als dat illegaal is), waaruit hij door middel van eigen ervaring de optimale soort, dosering en toedieningsvorm kan kiezen. Mogelijk zijn er ook andere redenen waarom patiënten kiezen voor zelfmedicatie met cannabis in plaats van conventionele medicijnen: kosten, wantrouwen in de moderne geneeskunst, of juist een interesse in 'natuurlijke' medicijnen. Soms is cannabis effectiever dan conventionele medicijnen, of cannabis helpt bij het bestijden van de bijwerkingen van die medicijnen (zoals misselijkheid of gebrek aan eetlust). Patiënten kunnen bovendien veel informatie over medicinale cannabis uitwisselen met andere patiënten of met recreatieve gebruikers via het internet. Vanwege al deze redenen is het goed mogelijk dat ervaren cannabis gebruikers meer weten over de voor en nadelen van mediceenaal cannabis gebruik dan klinische onderzoekers en artsen.

Een belangrijke manier om meer te leren over de medicinale werking van cannabis is daarom het houden van enquêtes onder grote groepen patiënten. In een recente, grote enquête onder bijna 1000 patiënten

wereldwijd werden de volgende vijf toepassingen van cannabis het meest genoemd: chronische pijn (29.2% van de deelnemers), spanning of angst (18.3%), verlies van eetlust of gewicht (10.7%), depressie (5.2%), en slaapproblemen (5.1%). Diverse andere studies leveren gelijke resultaten en geven aan dat met name chronische pijn de belangrijkste medicinale toepassing van cannabis is, vaak in combinatie met stress of slaapproblemen. In dit hoofdstuk bespreken we welke aandoeningen mogelijk kunnen worden behandeld met cannabis, en wat de oorzaak van het medicinale effect kan zijn.

Fysiologische effecten van cannabis

Het feit dat cannabis een duidelijk effect heeft op mensen maakt het niet automatisch een medicijn. Tenslotte hebben alcohol en tabak ook een duidelijk effect, maar er zullen niet veel mensen zijn die beweren dat dit medicijnen zijn. Laten we daarom eerst bekijken wat de belangrijkste effecten zijn die cannabis heeft op het lichaam. Veel effecten worden veroorzaakt door THC dat aanwezig is in de plant, maar we beginnen ook steeds beter te begrijpen hoe andere stoffen zoals CBD of terpenen (zie HOOFDSTUK 2) het medicinale effect veranderen of versterken. Tabel 5-1 geeft een overzicht van het grote aantal lichamelijke en mentale effecten van THC.

Een van de meest bekende effecten van cannabis, vooral bij recreatief gebruik, is een gevoel van euforie, wat ook vaak 'high' of 'stoned' wordt genoemd. Bovendien voelen gebruikers zich vaak relaxed, hebben ze last van hun korte termijn geheugen, ervaren ze een verhoogde hartslag, een oncontroleerbare neiging om te lachen, en een verstoring van hun waarneming. Kleuren lijken sterker, geluid klinkt duidelijker, en er kunnen zelfs milde hallucinaties optreden. Vaak gaan deze effecten vergezeld met een droge mond en rode ogen. Bij normaal medicinaal gebruik is de dosering vaak zo laag dat deze effecten mild en snel voorbij zijn. Voor onervaren gebruikers, of bij het gebruik van hogere doseringen, kunnen de effecten echter sterker zijn. Dit kan leiden tot oncontroleerbare bewegingen, angst, of vervreemding van de omgeving. In vrijwel alle gevallen verdwijnen deze effecten binnen een paar uur spontaan en zonder noodzaak van medische behandeling. Aanwijzingen voor een verantwoordelijk gebruik van medicinale cannabis staan beschreven in HOOFDSTUK 3.

Wat klinische studies ons vertellen

Tussen 1975 en 2012 zijn er minstens 140 klinische studies uitgevoerd met de cannabisplant of met zuivere cannabinoïden, op zeker 9000 patiënten met allerlei soorten aandoeningen. Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd dat cannabinoïden vooral effectief zijn als ze worden toegepast als pijnstiller bij chronische neuropatische pijn, voor opwekken van eetlust en verminderen van braken bij (de behandeling van) ziektes zoals bijvoorbeeld kanker, AIDS en hepatitis C, en voor behandeling van diverse symptomen van MS. Daarnaast hebben cannabinoïden goede resultaten bij de symptomatische behandeling van ruggemerschade, bepaalde darmziektes, syndroom van Gilles de la Tourette, hyper-activiteitstoornis (ADHD), allergiën, epilepsie, en glaucoom. De meest interessante ontdekking is misschien wel dat cannabinoïden mogelijk effectief zouden kunnen zijn bij de behandeling van bepaalde soorten kanker. Dit doen ze niet alleen door de symptomen van kanker te strijden maar ook door kanker-cellen aan te vallen en te vernietigen. Er zijn echter wel wat meer studies nodig voordat cannabis kan worden aanbevolen voor de behandeling van kanker, zoals verder in dit hoofdstuk wordt uitgelegd.

Klinische studies naar de werking van cannabis zijn in het verleden vaak geïnspireerd door ervaringen van patiënten die zichzelf behandelden met plantaardige cannabis producten. Zo zijn de volgende therapeutische toepassingen van cannabinoïden (her)ontdekt doordat patiënten erover spraken met wetenschappers en beleidsmakers: de werking tegen misselijkheid, verbetering van eetlust, pijnstillende en spierontspannende werking, en het effect op Tourette syndrome. Het is dus duidelijk dat het verzamelen van ervaringen van patiënten een belangrijke rol kan spelen in ons begrip van de effecten van cannabis.

In recente jaren is er een aantal goede studies gedaan naar de effecten van gerookte cannabis, met name bij HIV/AIDS. Dit is van groot belang, omdat de meeste patiënten die cannabis als zelfmedicatie

Psyche en waarneming moeheid, euforie, verhoogd gevoel van welzijn, dysforie, toename of juist vermindering van angst, depersonalisatie, verhoogde gevoeligheid van de zintuigen, verbetering van seksuele ervaringen, hallucinaties, veranderd gevoel van tijd, psychotische staat.	Oog rood doorlopen ogen, vermindering van traanproductie, vermindering van de oogboldruk.
Cognitie en psychomotorische prestaties gefragmenteerd denken, verhoogde creativiteit, verstoord geheugen, onstabiele manier van lopen, ataxie, onduidelijke spraak, toename of juist vermindering van motor coördinatie.	Ademhalingsstelsel bronchodilatatie, vermeerdering van speekselproductie of juist droge mond.
Zenuwstelsel pijnstillende werking, spierontspanning, verbetering van eetlust, toename of juist vermindering van overgeven, bescherming van zenuwbanen bij ischemie of hypoxie.	Maagdarmkanaal vermindering van de darmperistaltiek, vertraagde maaglediging.
Lichaamstemperatuur daling van de lichaams-temperatuur.	Hormoonstelsel invloed op LH, FSH, testosteron, prolactine, somatotropine, TSH, glucose metabolisme, vermindering van het aantal en de beweeglijkheid van zaadcellen, verstoorde menstruatiecyclus, onderdrukking van de ovulatie.
Cardiovasculair systeem tachycardie, verhoogde hartactiviteit en toename van zuurstof gebruik, vaatverwijding, orthostatische hypotensie, hypertensie (in horizontale positie), inhibitie van aggregatie van bloedplaatjes.	Immuunsysteem verstoring van de cellulaire en humorale immuneresponse of juist immuunstimulatie, ontstekingsremming.
	Ontwikkeling van de foetus groeistoornissen, vertraging van de groei-ontwikkeling, verstoring aan de foetale en postnatale cerebrale ontwikkeling, verstoring van cognitieve functies.
	Genetisch materiaal en kanker antineoplastische activiteit, inhibitie van de synthese van DNA, RNA en eiwitten..

Tabel 5-1 Overzicht van de belangrijkste lichamelijke en geestelijke effecten van THC.

gebruiken, dit toedienen door middel van roken. Toch waren er tot voor kort maar weinig studies waarbij het werd aangedurfd om patiënten cannabis te laten roken. Die studies laten vooral een positief effect zien op neuropatische pijn en eetlust. Natuurlijk zijn de toxische bijprodukten van het roken – zoals teer, koolmonoxide, ammonia etc. – een goede reden om een patiënt te adviseren niet te roken. Om die reden zijn er speciale kruidenverdamers ontwikkeld die het mogelijk maken om plantaardige cannabis op een meer veilige en efficiënte manier te inhaleren (*HOOFDSTUK 3*). Het ligt dus voor de hand dat toekomstige klinische studies deze verdamers vaker zullen gebruiken als toedieningsvorm.

De Nederlandse aanpak

In het algemeen geneest cannabis geen ziektes, maar kan het de symptomen verlichten of de ontwikkeling van de aandoening remmen. Gebruik van cannabis kan soms de effecten van andere medicatie verbeteren en/of hun schadelijke bijwerkingen verminderen. In Nederland is het aan een arts om te besluiten of cannabis een positief effect kan hebben op een patiënt, afhankelijk van zijn specifieke diagnose, symptomen en omstandigheden. In het algemeen zal een arts cannabis pas voorschrijven als standaardbehandelingen niet voldoende werken of teveel bijwerkingen geven.

In het Nederlandse medicinale cannabis programma is een selectie gemaakt van de belangrijkste aandoeningen die met cannabis kunnen worden behandeld, omdat er goed klinisch bewijs beschikbaar is. Deze aandoeningen staan beschreven in tabel 5-2. Hieronder kijken we meer in detail naar deze aandoeningen.

Chronische pijn

Hevige chronische pijn is een van de belangrijkste redenen waarom patiënten cannabis als medicijn gebruiken. Er zijn veel soorten pijn en ze reageren niet allemaal hetzelfde op cannabis. Cannabis lijkt het best te werken bij pijn met een neuropathische oorsprong, wat betekent dat de pijn ontstaat door schade of ziekte van het zenuwstelsel. Dit is bijvoorbeeld het geval bij multiple sclerose (MS), waarbij de zenuwen van de patiënt worden afgebroken door zijn eigen immuunsysteem; of bij fibromyalgie, waarbij de zenuwen overgevoelig worden en zelfs een milde aanraking aanvoelt als pijnlijk. Studies die zich concentreren op acute pijn (zoals na een operatie) tonen meestal weinig tot geen effect van cannabis. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de verschillende rol die endocannabinoiden (*zie HOOFDSTUK 4*) spelen in beide soorten pijn.

Chronische neuropathische pijn komt veel voor en er zijn beperkte mogelijkheden om het te behandelen. Daardoor kan zelfs een klein therapeutisch effect al relevant zijn voor deze patiënten. Omdat chronische pijn zo moeilijk te behandelen is met een enkel medicijn, zijn cannabinoiden vaak onderzocht in combinatie met andere pijnmedicatie, waaronder sterke opiaten zoals morfine. Hieruit is gebleken dat cannabinoiden en opiaten kunnen samenwerken bij het bestrijden van pijn, op een manier die sterker is dan het effect van beide medicijnen alleen. Dit effect heet 'synergie' ook wel eens samengevat als '1 plus 1 is 3'. Het resultaat is dat in combinatie met gebruik van cannabinoiden, de dosering van de opiaten vaak omlaag kan. Hierdoor kunnen bijwerkingen van de opiaten (zoals obstipatie, ademdepressie) worden verminderd. De mogelijke bijwerkingen van cannabinoiden zijn bovendien soms te prefereren boven de vaak meer heftige bijwerkingen van sterke opiaten.

Medicinale cannabis
kan meestal niet
genezen, maar kan
de symptomen van
een ziekte verlichten
of stoppen.



Multiple sclerose

Wereldwijd gebruiken veel patiënten cannabis voor het verlichten van pijn en spierkrampen die het gevolg zijn van multiple sclerose (MS). De meeste klinische studies met cannabinoïd medicijnen zijn dan ook gedaan bij MS. De standaard behandeling van MS geeft vaak onvoldoende verlichting van klachten of wordt beperkt door de bijwerkingen van de gebruikte medicatie. Het gevolg is dat MS patiënten vaak experimenteren met alternatieve therapiën, waaronder cannabis, om hun kwaliteit van leven te verbeteren. Momenteel is er wetenschappelijk bewijs dat ondersteunt dat cannabis of cannabinoïden positieve effecten kunnen hebben op pijnklachten, blaasproblemen, tremor en spasticiteit bij MS. Ook kan het zowel de duur als de diepte van de slaap verbeteren.

MS is een van de weinige aandoeningen waarbij de lange termijn effecten van cannabinoïden ook goed bestudeerd zijn (vooral voor het cannabinoïd medicijn Sativex). De resultaten laten zien dat patiënten geen tolerantie ontwikkelen voor de medicinale effecten, dat wil zeggen dat ze niet telkens een hogere dosering nodig hebben om hetzelfde effect te verkrijgen. Hoewel het medisch bewijs voor de werkzaamheid van cannabis bij MS nog wat mager is, moet worden opgemerkt dat dit ook het geval is voor veel reguliere geneesmiddelen die bij MS worden gebruikt.

Misselijkheid, braken en eetlust

Cannabis kan positieve effecten hebben op misselijkheid en braken veroorzaakt door medicatie of bestraling bij kanker, hepatitis C, en HIV infectie of AIDS. Al in 1986 werd THC – onder de productnaam Marinol – goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) als opwekker van eetlust bij behandeling van anorexia en gewichtsverlies bij HIV/AIDS patiënten. Daarnaast werd Marinol ook goedgekeurd als antibraakmiddel voor kankerpatiënten die chemotherapie ondergaan.

Een van de welbekende effecten van cannabis gebruik is de opwekking van een sterke eetlust, ook wel bekend onder recreatieve gebruikers als de ‘munchies’. Dit is vooral een verlangen naar voedsel met veel suiker of vet. Voor sommige patiënten kan het consumeren van veel calorieën bijdragen aan behoud van gewicht, en in extremere gevallen kan dit essentieel zijn voor het binnenkrijgen van voldoende voedingstoffen. In sommige situaties is dat cruciaal, zoals in het geval van wasting syndrome bij AIDS patiënten. Er zijn natuurlijk vele medicijnen om misselijkheid, braken en gebrek aan eetlust te behandelen, maar cannabis pakt alle drie problemen tegelijk aan. Dit maakt cannabis een bijzonder krachtig middel om de kwaliteit van leven te verbeteren. Daarnaast is het moeilijk om geneesmiddelen door te slikken in geval van misselijkheid en braken. Omdat cannabis kan worden geïnhaleerd (*HOOFDSTUK 3*) is het makkelijker te gebruiken, en werkt het bovendien sneller dan tabletten.

Tourette syndroom

Het syndroom van Gilles de la Tourette is een erfelijke neuropsychiatrische aandoening, gekarakteriseerd door meerder lichamelijke of vocale tics. Er is allerlei bewijs van individuele patiënten dat aantoont dat cannabis effectief is bij het onderdrukken van dergelijke tics, maar ook bij het behandelen van gerelateerde gedragsstoornissen zoals obsessief-compulsief gedrag (OCB). Klinische studies naar de effecten van (pure) THC bij de behandeling van Tourette syndroom tonen een significante afname

Tabel 5-2 Er zijn voldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar om aan te nemen dat medicinale cannabis werkzaam is bij:

- aandoeningen met spasticiteit in combinatie met pijn (multiple sclerose (MS), ruggenmergschade)
- chronische pijn (met name van neurogene aard)
- misselijkheid en braken (bij chemotherapie of bestraling bij kanker, bij hiv-combinatietherapie en bij medicatie bij een hepatitis C-infectie)
- palliatieve behandeling van kanker en aids (voor opwekken eetlust, verminderen van pijn, misselijkheid en gewichtsverlies)
- syndroom van Gilles de la Tourette
- de therapieresistente vorm van glaucoom

Gebruikt met toestemming van: Grotenhermen F, Russo E (eds). Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002.

van tics, zonder serieuze bijwerkingen. Omdat tics zo zichtbaar zijn hebben ze vaak een zware impact op het sociale leven van Tourette patiënten. Hierdoor kunnen zelfs kleine effecten van cannabis toch al relevant zijn. THC zou daarom kunnen worden aangeraden voor de behandeling van Tourette syndroom bij volwassen patiënten, als andere geneesmiddelen onvoldoende effectief zijn gebleken voor het behandelen van de tics.

Therapie-resistente glaucoom

Bij glaucoom, ook wel groene staar genoemd, leidt een toenemende druk van de oogbol tot een geleidelijk verlies van het zicht, wat zonder behandeling kan leiden tot volledige blindheid. Studies in de jaren '70 toonden al aan dat cannabis, zowel oraal als geïnhaleerd, de oogdruk net zo effectief kan verminderen als standaardmedicatie. Dankzij dit effect kan cannabismedicatie helpen om het oog te beschermen tegen permanente schade. Hoewel er tegenwoordig diverse soorten behandeling mogelijk zijn, blijft glaucoom wereldwijd toch nog een van de belangrijkste oorzaken van irreveribele blindheid. In het geval dat conventionele behandelingen niet voldoende werken, kan daarom mogelijk het gebruik van cannabis worden aanbevolen. Het oogdruk-verlagende effect duurt doorgaans een paar uur, waardoor de cannabismedicatie regelmatig moet worden toegediend.

Andere indicaties

Buiten het zichtveld van hun dokter experimenteren patiënten vaak met allerlei vormen van zelfmedicatie. Cannabis wordt daarbij gebruikt voor een lange lijst van aandoeningen. Op basis van het beschikbare wetenschappelijke bewijs zijn er drie therapeutische toepassingen van cannabis die in dit hoofdstuk verdere aandacht verdienen, namelijk kanker, epilepsie en psychiatrische stoornissen.

Kanker

Zoals hiervoor al beschreven hebben cannabinoïden een palliatief effect bij kanker door het verminderen van misselijkheid, braken en pijn, het stimuleren van eetlust, en het verbeteren van de kwaliteit van slaap. Maar daarnaast hebben laboratoriumstudies op proefdieren en op geïsoleerde kankercellen ook aangetoond dat cannabinoïden – in sommige omstandigheden – in staat zijn om de ontwikkeling van kanker te remmen. Als reactie op deze resultaten is op internet een snel groeiend aantal persoonlijke verslagen en video's verschenen die beweren dat cannabis kanker kan genezen. Maar hoewel er diverse studies gaande zijn rondom de wereld, is er momenteel nog geen goed bewijs uit klinische studies die dergelijke claims ondersteunen.

Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het effect van de terpenen (*HOOFDSTUK 2*), alleen of in combinatie met cannabinoïden, in laboratoriumstudies doorgaans niet wordt getest. Daar komt nog bij dat patiënten die cannabis als zelfmedicatie gebruiken vaak extractiemethoden en/of toedieningsvormen gebruiken die heel anders zijn dan die worden gebruikt in laboratorium- of ziekenhuisstudies. Door deze kloof tussen klinisch onderzoek aan de ene kant en ervaringen van patiënten aan de andere kant blijft het voor nu onduidelijk wat de rol van cannabis kan zijn bij de behandeling van verschillende soorten kanker. De geïnteresseerde patiënt doet er dus goed aan om zichzelf heel degelijk te verdiepen in deze materie.

Epilepsie

Hoewel epilepsie vaak goed te behandelen is met bestaande medicatie, heeft een deel van de epilepsie patiënten toch onvoldoende controle over hun epileptische aanvallen. Voor heel zware gevallen kan een speciale operatie worden overwogen, maar dit zijn moeilijke en riskante ingrepen met behoorlijk risico voor het brein. Voor dergelijke patiënten is een behandeling met cannabis in overleg met de arts te overwegen. Al in 1979 toonden studies op ratten het anti-epileptische effect van (zuivere) CBD aan. In verschillende daaropvolgende studies bij proefdieren en (kleinschalig) bij patiënten was 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 een belangrijke potentie als therapeutisch middel bij verschillende soorten epilepsie. Tegenwoordig zijn er cannabis variëteiten beschikbaar die een hoog gehalte CBD bevatten, en vrijwel geen THC (*zie HOOFDSTUK 2*).

Psychiatrische aandoeningen

Een andere opkomende toepassing van cannabinoïden is de behandeling van psychiatrische aandoeningen zoals schizofrenie, angststoornis en bipolaire stoornis. Hoewel langdurig gebruik van hogere doseringen THC juist als risicofactor geldt bij de ontwikkeling van dergelijke mentale stoornissen, hebben andere cannabinoïden mogelijk het omgekeerde effect. Met name het niet-psychoactieve cannabinoïde CBD is veelbelovend. Onderzoekers denken dat CBD een effect heeft op het brein doordat het een directe interactie aangaat met het endocannabinoïde systeem (*HOOFDSTUK 4*). In een studie met pure CBD leidde dit tot significante antipsychotische werking bij acute schizofrenie, die vergelijkbaar was met andere (standaard)medicatie.

Beperkingen en risicofactoren

Net als elk ander medicijn is cannabis niet volledig onschuldig. Er zijn namelijk bepaalde condities waarbij de risico's die gepaard gaan met cannabis gebruik groter zijn dan normaal. Hieronder zullen we de belangrijkste risico factoren noemen.

Psychose

In zeldzame gevallen kan het gebruik van cannabis een psychotische aanval veroorzaken bij mensen die daar een erfelijke aanleg voor hebben. Om die reden is het van belang dat patiënten waarbij psychotische aandoeningen voorkomen in de familie, met name schizofrenie en bipolaire stoornis, psychiatrisch goed worden begeleid als ze cannabis gebruiken.

Hartstoornis

Cannabinoïden kunnen een sterk – maar tijdelijk – effect hebben op de hartslag en de bloeddruk. Patiënten met een historie van hart en vaatziekten, of zij die een hartmedicijn gebruiken, moeten goed worden begeleid door een arts bij het gebruik van cannabis.

Leverziekte

Bij het gebruik van cannabis worden diverse cannabinoïden aan het lichaam toegediend. De lever is vervolgens het belangrijkste orgaan dat deze stoffen chemisch verandert als onderdeel van het uitscheiden van deze stoffen (metabolisme). De effecten van cannabis kunnen daarom onverwacht anders zijn bij patiënten met een aandoening van de lever.

Verslaving

Het is onwaarschijnlijk om een verslaving te ontwikkelen als cannabis op een verantwoorde manier medicinaal wordt gebruikt. De aanbevolen dosering voor medicinaal gebruik is vaak (veel) lager dan bij recreatief gebruik, en een arts of specialist is betrokken bij het begeleiden van de patiënt. Er moet echter worden opgelet als een patiënt verslavingsproblemen heeft gehad in het verleden. Hogere doseringen cannabis, zeker wanneer gebruikt over een lange periode, kunnen mogelijk leiden tot een verslaving. Stoppen met gebruik kan dan leiden tot ontwenningsverschijnselen, zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid en misselijkheid.

Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van cannabis tijdens de zwangerschap de ontwikkeling van het ongeboren kind kan beïnvloeden. Daarnaast kunnen componenten van cannabis, waaronder THC, worden uitgescheiden in de moedermelk. Om deze redenen wordt het gebruik van medicinale cannabis afgeraden tijdens zwangerschap of in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Er zijn bepaalde condities waarbij de risico's van het gebruik van medicinale cannabis groter zijn dan normaal.



6 | Geschiedenis, drugspolitiek en de Nederlandse manier

De oorsprong van cannabis ligt waarschijnlijk in Centraal Azië. Archeologische vondsten laten namelijk zien dat men in China 10.000 jaar geleden de plant al teelde voor zijn zaden en vezels. Ook bij Egyptische mummies zijn sporen van cannabis aangetroffen, dat gebruikt werd als voedsel of medicijn. Cannabis is een van de oudst bekende medicinale planten, en wordt al beschreven in de allereerste boeken over medicinale planten. Vaak wordt daarbij consumptie in de vorm van thee of een tinctuur aanbevolen. Sommige religies waren nauw verbonden met de eigenschappen van de cannabis plant. Zo is volgens het Hindoeïsme cannabis het favoriete voedsel van de god Shiva, vanwege zijn opwekkende effect. Toen cannabis zich geleidelijk vanuit Azië ging verspreiden in de richting van het Westen, kwam bijna elke cultuur in aanraking met deze wonderplant.

Vandaag de dag komt cannabis bijna overal ter wereld voor. Als vezelplant is cannabis ook wel bekend als hennep. Het produceert een van de sterkste vezels in de natuur, die door de eeuwen heen zijn gebruikt voor het maken van allerlei produkten, zoals zeilen voor zeeschepen, touw, briefgeld, en zelfs de eerste Levi's spijkerbroeken. De olie die uit hennepzaad kan worden geperst heeft een geweldige voedingswaarde en wordt aanbevolen als alternatief voor visolie als bron voor gezonde vetzuren.

Ondanks het feit dat cannabis in de meeste landen al eeuwen op grote schaal werd geteeld, was het gebruik ervan als genotmiddel (ook wel bekend als marijuana of wiet) tot enkele decennia geleden nog onbekend in Europa en de VS. Men kende de psychoactieve effecten van cannabis namelijk nog niet. De vroegere variëteiten, gebruikt voor de kwaliteit van hun vezels, bevatten namelijk geen noemenswaardige hoeveelheid THC. Het medische gebruik van cannabis werd in Europa pas geïntroduceerd rond 1840, door een jonge Ierse arts genaamd William O'Shaughnessy. Hij diende bij de Britse Oost-Indische Compagnie in India, een land waar het medische gebruik van cannabis veel voorkwam. In tegenstelling tot de Europese vezel cannabis bevatten de tropische planten wel behoorlijke hoeveelheden THC. Als gevolg hiervan werd cannabis in de daaropvolgende decennia gedurende een korte maar hevige periode zeer populair in Europa en de VS. Op het hoogtepunt, zo rond 1900, waren er tientallen verschillende medicinale preparaten verkrijgbaar met cannabis als actief ingrediënt. Deze werden aanbevolen voor uiteenlopende kwalen als menstruatiekramp, astma, hoest, slapeloosheid, ontspanning bij bevalling, migraine, keelontsteking en zelfs het afkicken van opiumgebruik. In *figuur 6-1* zijn een paar van deze oude medicijnen te zien.

Helaas bleek het moeilijk om een betrouwbaar medicijn te maken uit cannabis, vanwege de moeizame aanvoer over zee vanuit India. Hierdoor was het plantmateriaal van zeer wisselende kwaliteit. Verder waren er in die tijd nog geen mogelijkheden voor kwaliteitscontrole in een laboratorium, en daardoor was het onmogelijk om een gestandaardiseerd preparaat te maken. Patiënten kregen daardoor al gauw een te lage dosering (en voelden dus geen effect) of een te hoge dosering (resultierend in serieuze bijwerkingen). Bovendien is cannabis extract niet oplosbaar in water en kan daardoor niet worden geïnjecteerd, terwijl



de gebruikelijk orale toediening onbetrouwbaar was vanwege de langzame en variabele opname in de darmen. Vanwege al deze nadelen verloor cannabis in het begin van de twintigste eeuw langzaamaan zijn populariteit als medicijn. Zijn plaats werd voornamelijk ingenomen door geneesmiddelen gebaseerd op opium, zoals morfine en codeïne. Nadat er ook nog eens een belasting werd geïntroduceerd op alle cannabis producten (met uitzondering van hennepvezels en zaad), en er een toenemend strenge wetgeving kwam voor recreatief gebruik, verdween het gebruik van cannabis vanaf 1937 vrijwel geheel uit beeld.

Pas sinds de Flowerpower-tijd van de jaren 1960 werd het roken van cannabis als genotsmiddel een algemeen bekend fenomeen in de Westerse wereld. Vanaf die tijd neemt de sterkte van cannabis constant toe. Door de introductie van nieuwe variëteiten uit de tropen, gecombineerd met een sterk groeiende interesse in teelttechnieken neemt de concentratie THC toe. Initieel was dit vooral het werk van Amerikaanse Vietnam-veteranen. Tegenwoordig is cannabis een echte high-tech plant, binnen geteeld onder kunstmatige en compleet gereguleerde omstandigheden.

Het Enkelvoudig Verdrag

Vanaf 1954 begon de wereldgezondheidsorganisatie WHO te verkondigen dat cannabis en de preparaten die ervan gemaakt worden, geen medisch doel meer dienen en dus overbodig zijn. Deze beslissing kwam tot stand onder druk van toenemende berichten over de gevaren van cannabis, met name door het nieuw opgerichte Federal Bureau of Narcotics in de VS, een voorloper van de huidige DEA. De cannabiswetgeving van die tijd was gebaseerd op een hele reeks internationale verdragen, wat veel verwarring gaf. Er werd daarom voorgesteld om alle wetgeving in één enkel internationaal verdrag te voegen, waarvan de eerste versie uiteindelijk in 1961 werd goedgekeurd door de Verenigde Naties (VN). In dit 'Enkelvoudig Verdrag inzake verdovende middelen' worden cannabis en cannabisproducten gedefinieerd als gevaarlijke narcotica met een groot risico op misbruik, en zonder geaccepteerde medicinale waarde. Het risico van cannabis werd daarbij gelijkgesteld aan dat van heroïne, ecstasy en LSD. In de daarop volgende jaren werden hieraan nog een reeks overeenkomsten toegevoegd om de wetgeving verder te versterken. Deze wetten vormden uiteindelijk een belangrijke basis voor de wereldwijde 'War on Drugs', die doorgaat tot de dag van vandaag.

Sinds de introductie van het Enkelvoudig Verdrag staan de potentiële risico's van drugsgebruik van cannabis veel hoger op de politieke agenda dan het gebruik als bron voor vezels, voeding of medicijnen. Het klinkt moeilijk om te geloven, maar de toenmalige Amerikaanse president Nixon dacht dat cannabis een geheim wapen van de communisten was, dat werd verspreid om de Westerse wereld te ondermijnen. Dergelijke angst voor cannabis is de basis geweest voor de wetgeving die momenteel de herontdekking van cannabis als medicijn in de weg staat. Ons wetenschappelijke inzicht van de cannabisplant is weliswaar enorm toegenomen, maar deze nieuwe kennis wordt nog maar mondjesmaat vertaald in nieuwe wetgeving.

In de komende jaren worden de resultaten van allerlei wetenschappelijke en klinische studies verwacht, waardoor de medicinale werking van cannabis en het endocannabinoïde systeem (zie *HOOFDSTUK 4*) nog

duidelijker zullen worden. Verschillende landen hebben al besloten om medicinale cannabis aan patiënten te gaan verschaffen. In sommige landen wordt zelfs gedacht aan het decriminaliseren van recreatief gebruik. Deze ontwikkelingen laten zien dat het Enkelvoudig Verdrag, en de strenge wetgeving die erop is gebaseerd, misschien wel zijn uiterste houdbaarheidsdatum heeft bereikt. De wetgeving van de nabije toekomst hangt voor een groot deel af van de kwaliteit van cannabisonderzoek van vandaag. Meer onderzoek blijft dus erg nodig, en Nederland doet daar gelukkig hard aan mee.

De Nederlandse drugspolitiek

De meeste landen ter wereld hebben een cannabiswetgeving gekenmerkt door repressie en strenge straffen, terwijl Nederland juist heeft gekozen voor een aanpak gebaseerd op schadebeperking (harm reduction). De basis van dit principe is grotendeels geformuleerd in de jaren zeventig. Het Nederlandse beleid is niet moraliserend, maar gaat uit van het feit dat drugsgebruik onvermijdelijk is in de samenleving en zo praktisch mogelijk moet worden aangepakt. Het belangrijkste doel van deze aanpak is om risico's en overlast die gepaard gaan met drugsgebruik zoveel mogelijk te voorkomen of te beperken, zowel voor de drugsgebruiker zelf als voor de samenleving als geheel.

De hoeksteen van deze politieke aanpak is de Opiumwet, die gebaseerd is op twee principes. Ten eerste wordt er onderscheid gemaakt tussen verschillende soorten drugs op basis van de schade die ze kunnen veroorzaken. Hierbij staan de zogenoemde 'softdrugs' zoals cannabis, hasj en paddo's aan de ene kant, en de 'harddrugs' die onacceptabel riskant zijn aan de andere kant. Ten tweede maakt de wet verschil tussen het bezit van kleine hoeveelheden drugs voor persoonlijk gebruik, en bezit van grote hoeveelheden bedoeld voor verkoop en distributie. Het persoonlijk gebruik van drugs wordt daardoor gedoogd: hoewel het eigenlijk niet legaal is wordt er niet tegen opgetreden als misdrijf.

Teelt, verkoop en gebruik van cannabis zijn formeel gezien illegaal volgens de Nederlandse wet. Maar via de beroemde winkels die bekend staan als koffieshops (of coffeeshops) is de verkoop van kleine hoeveelheden cannabis toch toegestaan, zij het onder strenge voorwaarden. Er zijn momenteel ongeveer 600 koffieshops in Nederland, waarvan het overgrote deel in de grote steden zit. Gedogen is een typisch Nederlandse manier van wethandhaving, gebaseerd op de mogelijkheid van de Openbare Aanklager om bepaalde overtredingen te mogen negeren. Dit principe is vastgelegd in de wet en heet ook wel het 'gedoogbeleid'. De kleinschalige verkoop die plaats vindt in koffieshops is strikt gezien dus wel degelijk een overtreding, maar onder bepaalde voorwaarden wordt er niet overgegaan tot aanklagen. Deze voorwaarden zijn: niet adverteren, geen harddrugs verkopen, geen overlast in de buurt veroorzaken, geen verkoop aan minderjarigen (onder de 18 jaar), en niet meer dan 5 gram cannabis per klant per dag. De totale voorraad van de koffieshop mag niet meer zijn dan 500 gram cannabis. Als deze regels worden overtreden dan kan de shop door de gemeente worden gesloten. Meer recente wetgeving eist bovendien dat koffieshops niet te dicht bij scholen zijn gelegen.

De belangrijkste gedachte achter de Nederlandse aanpak is het nastreven van een daling van aan drugs gerelateerde schade. Als kleinschalig gebruik en verkoop van cannabis onder bepaalde voorwaarden worden toegestaan, dan worden de gebruikers – meestal jongeren die experimenteren met drugs – niet





Figure 6-1 Een paar voorbeelden van cannabis medicijnen uit het verleden.

Collection Hash Marihuana & Hemp Museum, Amsterdam



Figuur 6-2 Onofficiële verkeersbord dat aangeeft dat cannabis gebruik op deze plek niet gepast is. (openbaar park, stadsplein, momument, speeltuin etc.)

© kochxbos.com

gecriminaliseerd (ze krijgen geen strafblad). Ook hoeven cannabis gebruikers op die manier niet op zoek naar drugs in het criminele circuit, waar er een grotere kans bestaat dat ze ook met gevaarlijkere drugs, zoals heroïne, in aanraking kunnen komen. Gedogen betekent echter niet dat cannabis rokers zomaar overal hun joint kunnen opsteken. Formeel zijn er geen regels die cannabis roken op openbare plekken verbiedt, zoals op een plein, speelplaats of in een park. Toch zijn er maar weinig mensen die dit doen. Als men op ongepaste plekken cannabis gebruikt, dan volgt er meestal geen sanctie, maar wordt de persoon gewoon gevraagd om de joint uit te maken of weg te gaan.

Door de afwezigheid van wettelijke regels zijn er verschillende informele normen ontstaan voor cannabis gebruik. Buitenlandse bezoekers aan Nederland zien deze normen vaak over het hoofd en hebben moeite om de effectiviteit ervan te zien. Toeristen in Amsterdam maken bijvoorbeeld regelmatig de fout te denken dat cannabis roken 'overal' maar mag. Om dergelijke situaties te beperken heeft de stad Amsterdam daarom een nieuw verkeersbord laten ontwerpen (zie figuur 6-2). Overigens heeft het grootste deel van Nederland, ouderen in het bijzonder, nog nooit cannabis geprobeerd. Zij weten doorgaans weinig van wetten en gewoontes rondom cannabis gebruik.

Het opzetten van een Medicinaal Cannabis Programma

Gelet op zijn liberale drugspolitiek, is het niet verbazingwekkend dat Nederland een van de eerste landen was dat een overheidsprogramma voor medicinale cannabis heeft opgezet. Het was voormalig Minister van Volksgezondheid (1994-2002) Els Borst die als eerste inzag dat patiënten cannabis uit de koffieshop gebruikten voor medicinale toepassingen. In koffieshops is er echter geen enkel toezicht op de kwaliteit, samenstelling of herkomst van de cannabis. Om patiënten te kunnen voorzien van betrouwbare cannabis, en om artsen en apothekers erbij te kunnen betrekken, maakte de Minister het mogelijk om een Nationaal programma te starten. Uiteindelijk leidde dit in 2000 tot het oprichten van een officieel Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC).

Het BMC is onderdeel van het Ministerie van VWS en is verantwoordelijk voor het produceren en ter beschikking stellen van cannabis voor medische of wetenschappelijke doelen. Door het opzetten van dit overheidsbureau voldoet Nederland aan het Enkelvoudig Verdrag van de VN, dat het medische gebruik van cannabis onder strenge voorwaarden toestaat. Sinds september 2003 is cannabis van farmaceutische kwaliteit beschikbaar in alle apotheken, waar het op recept van een arts kan worden verkregen. Naast het leveren van cannabis aan Nederlandse patiënten via de apotheek stelt BMC ook cannabis beschikbaar voor wetenschappelijke studies, het ontwikkelen van medicijnen door farmaceutische bedrijven, en export naar andere landen.

Vanaf het begin was het duidelijk dat een betrouwbare bron van hoge kwaliteit cannabis essentieel was voor het succes van het programma. Om die reden werd een ervaren kweekbedrijf gezocht die een vergunning kreeg voor de teelt van cannabis planten onder streng gestandaardiseerde condities, resulterend in veilige en betrouwbare cannabis. Sinds 2001 is dat het bedrijf Bedrocan BV, gevestigd in Veendam. Het hele proces van teelt, oogsten, verwerken en verpakken van de plant wordt daarbij uitgevoerd volgens farmaceutische kwaliteitsregels, onder toezicht van het BMC. De uiteindelijke kwaliteit wordt gecontroleerd door onafhankelijke en gespecialiseerde laboratoria (zie HOOFDSTUK 1).

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur heeft het BMC een lijst opgesteld van aandoeningen die waarschijnlijk goed met medicinale cannabis zijn te behandelen (zie HOOFDSTUK 5). Het product wordt uiteindelijk aan patiënten geleverd in potjes van 5 gram, zoals in figuur 6-3.



Figuur 6-3 Medicinale cannabis is op recept verkrijgbaar via alle Nederlandse apotheken, in 5 grams verpakking. Producent is Bedrocan BV te Veendam.

Photo: Bedrocan



AANBEVOLEN LITERATUUR

Een korte selectie uit de wetenschappelijke literatuur:

Ben Amar M (2006) Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 105(1-2), 1-25

Hazekamp A (2006) An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids*, 1(1), 1-9

Hazekamp A and Grotenhermen F (2010) Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids*, 5(special issue), 1-21

Hazekamp A and Fishedick JT (2012) Cannabis - from cultivar to chemovar. Towards a better definition of cannabis potency. *Drug Testing and Analysis*, 4, 660-667

Hazekamp A and Heerdink ER (2013) The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(8), 1575-1580.

Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F (2013) The medicinal use of cannabis and cannabinoids; an international cross-sectional survey on administration forms. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(3), 199-210

Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009) Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(10), 515-527

Russo EB (2011) Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163, 1344-1364

Skaper SD, Di Marzo V (2012) Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607): 3193-3200

NUTTIGE WEBSITES

Nederlands Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) www.cannabisbureau.nl

Bedrocan BV www.bedrocan.com

Informatiecentrum Cannabis www.informatiecentrumcannabis.nl

International Association for Cannabinoid Medicines (IACM) www.cannabis-med.org

International Cannabinoid Research Society (ICRS) www.icrs.co

Canadian Consortium for the Investigation of Cannabinoids (CCIC) www.ccic.net

Stichting Patiënten Groep Medicinale Cannabis www.pcmcg.nl

