

Jankees de Ridder en Lisette Wijnkoop

Cannabisolie bij Kanker, de nieuwe panacee?

De cannabisplant bevat ruim honderd verschillende cannabinoïden, waarvan THC en CBD de belangrijkste zijn. Daarnaast zijn er ruim 120 verschillende terpenen, die cannabis de karakteristieke geur en smaak geven, invloed hebben op het effect van THC en mogelijk een eigen medicinale werking hebben. De cannabisvariëteiten worden opgedeeld in twee types, sativa en indica, die verschillen in hun terpenenprofiel^{1,2}. Vezelhennep is een cannabis sativa met een relatief hoog gehalte CBD en zonder THC (max 0,2%), waarvan CBD-olie wordt gemaakt.



J.W.C. de Ridder, huisarts
jankeesderidder@tiscali.nl

L.C.M. Wijnkoop, apotheker
(niet-praktiserend),
onafhankelijk adviseur
medicinale cannabis

Cannabisolie

Sinds 2003 kan een arts op een opiumrecept cannabis voorschrijven. Dit wordt door het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) beschikbaar gesteld en geleverd via de apotheek. Het BMC valt onder het ministerie van vws. Tot 2015 werd cannabis alleen verkocht in de vorm van (wel of niet gemalen) bloemtoppen. Sinds mei 2015 is ook cannabisolie beschikbaar voor oraal gebruik. De verkoop van cannabis via de apotheken is door het beschikbaar komen van deze olie de laatste jaren sterk toegenomen, in 2016 zelfs met 80% tot een aantal van 45.000 gebruikers³. Cannabisolie voor oraal gebruik is op dit moment in vier vormen beschikbaar (zie tabel). In Nederland wordt deze olie door enkele apotheken bereid. De Transvaalapotheek in Den Haag (www.transvaalapotheek.nl/cannabisolie), SMA in Rosmalen (www.cannabiszorg.nl) (deze maakt ook sterkere oliën) en in Limburg de VAL-apotheken.



Tabel THC- en CBD-gehalten in cannabisproducten die in Nederland legaal via de apotheek verkrijgbaar zijn

Variëteit	% THC in flos	% CBD in flos	Cannabis-olie
Bedrocan	22	<1,0	THC 2,0%
Bedrobinol	13,5	<1,0	-
Bedica	14	<1,0	THC 2,0%
Bediol	6,3	8	THC 1,3%; CBD 2,0%
Bedrolite	<1,0	9	CBD 10%

Naast de medicinale cannabis via de apotheek zijn er voor patiënten verschillende andere manieren om cannabis te verkrijgen. Deze zijn minder betrouwbaar wat betreft kwaliteit en samenstelling; medische ondersteuning ontbreekt en bovendien zijn deze producten illegaal. De patiëntenvereniging PGMCG* adviseert ten aanzien van zelfteelt van cannabis en het bereiden van olie. Stichting Mediwiet organiseert bijeenkomsten om patiënten te leren cannabisolie te maken. Via internet is met veel zoeken ook illegale cannabisolie te bestellen.

CBD olie is verkrijgbaar als voedingssupplement bij drogisten en webshops en wordt veel gebruikt. Of en hoe kwaliteitscontrole van deze producten wordt uitgevoerd is niet duidelijk en verschilt per fabrikant.⁴ Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum signaleert een toename

van het aantal meldingen van vergiftigingen van verschillende soorten cannabis-, CBD-olie en zelfbereide wietolie. Voor CBD zijn geen regels vastgelegd in de Opiumwet. De eis van de Inspectie voor de Gezondheidszorg is dat het geen THC bevat (<0,05%), de dagdosering niet hoger is dan 160mg – wat overeenkomt met 7ml van 2% olie – en er geen indicaties vermeld staan. De maximale dagdosering is vastgesteld omdat daarboven medicinale effecten beschreven zijn. Veel mensen melden evenwel klachtenverbeteringen bij lage doseringen.

Positieve verhalen op internet

Op internet staan veel succesverhalen van mensen die door cannabis genezen zijn van kanker. Ze delen dit onder andere in diverse Facebookgroepen. In Nederland heeft iemand afgelopen jaar honderd verhalen verzameld en op haar website gezet⁵⁾. Sommige verhalen zijn mogelijk verzonden, andere lijken niet over kanker te gaan, maar bijvoorbeeld over een verhoogd PSA-gehalte. Vaak hebben mensen cannabisolie naast een andere behandeling gebruikt en soms is het niet duidelijk. De dosering en de samenstelling van de gebruikte producten zijn meestal niet goed bekend. De patiënten met veel bijwerkingen of zonder genezing laten het niet op internet weten. Dit alles maakt het moeilijk om deze getuigenissen te gebruiken voor wetenschappelijk onderzoek.

De Canadese Rick Simpson is deze hype gestart en hij claimt in vijftien jaar tijd vijfduizend patiënten voor verschillende medische aandoeningen te hebben behandeld, met een succespercentage voor kanker van 70%. Echter slechts 1 op de 10 patiënten zou een positieve getuigenis hiervan doen op internet. Rick Simpson heeft niet de moeite genomen om te zorgen dat medische en behandelgegevens goed vastgelegd werden; kwalijker is dat hij patiënten adviseert af te zien van chemotherapie of bestraling.⁶⁾



Wetenschappelijke stand van zaken

Amerikaanse, Engelse en Nederlandse (KWF) kankerverenigingen geven op hun websites een uitgebreide samenvatting van onderzoek naar cannabis en kanker dat tot nu is gedaan.^{7,8,9)} Veel laboratoriumonderzoeken met cellen van ratten en muizen en met proefdieren hebben aangetoond dat cannabinoïden de groei van tumoren kunnen remmen door celdood, zonder normale cellen te beschadigen. Ook zouden ze de ingroei kunnen voorkomen door de ontwikkeling van bloedvaten te blokkeren en daarnaast het ontstaan van metastasen remmen.¹⁰⁾ Bij verschillende vormen van kanker is dit onderzocht, zoals borstkanker, schildkliercarcinoom, melanoom, pancreascarcinoom, prostaatcarcinoom, cervixcarcinoom, neuroglioblastoom, hepatocellulair carcinoom, M. Kahler, vormen van leukemie en osteosarcoom.

De manier waarop cannabinoïden kankercellen aanvallen is complex en verloopt via verschillende mechanismen.¹¹⁾ Via binding aan de CB1- en CB2-receptoren kunnen cannabinoïden kankercellen aanzetten tot autofagie of zelfdoding.

Epidemiologisch onderzoek naar cannabis en kanker had tot nu toe veel beperkingen, zoals beperkte duur van het onderzoek, het roken van marihuana in combinatie met tabak en de bias van het rapporteren door de illegaliteit, en liet geen duidelijk verband zien tussen een toename of afname van kanker bij cannabisgebruikers^{12,13,14)}.

In een cohort van de *Californian Men's Health Study* bleek blaaskanker vaker bij rokers voor te komen (*Hazard Regression*, HR 1.52) en minder bij cannabisgebruikers (HR 0,45). Bij cannabisgebruikers die ook tabak rookten was de *Hazard Regression* 1.28.¹⁵⁾

Neuroglioblastoom

Neuroglioblastomen zijn agressieve hersentumoren met een laag overlevingspercentage. In een review van 34 studies van cannabinoïden bij tumorcellculturen bleek dat, op een na, in alle onderzoeken de neuroglioblastoom cellen gedood worden, zonder de gezonde cellen te beschadigen.⁷⁾ In een fase 1-onderzoek werd bij patiënten bij wie standaardbehandeling had gefaald, THC in de tumor gespoten. De conclusie was dat het een veilige behandeling is met een potentieel curatief effect.¹⁶⁾

Na positieve bevindingen in proeven met muizen, heeft GW Pharmaceuticals een fase 2-onderzoek gedaan bij patiënten met recidief neuroglioblastoom. In een placebo-gecontroleerd onderzoek kregen twaalf mensen THC en CBD (1:1) in midspray, naast temozolomide. De eenjaars-overleving was in de cannabisgroep hoger dan in de groep die alleen temozolomide kreeg, 83% vs 53%. Twee patiënten staakten de behandeling met THC en CBD in verband met bijwerkingen van braken en misselijkheid.¹⁷⁾ De fabrikant ziet reden om verder onderzoek te gaan doen.



Ziekte van Kahler

In diverse onderzoeken in cellijnen en bij muizen blijken THC en CBD multipelmyelomacellen te doden.^{18,19,20} OWC (One World Cannabis) heeft bij de FDA toestemming gevraagd om in een fase 2-onderzoek een THC/CBD-combinatie in een bruistablet te testen bij patiënten met de ziekte van Kahler als adjuvante therapie. (21)

Borstkanker

CBD zorgt voor celdood bij oestrogeen receptorpositieve en -negatieve borstkankercellen zonder gezonde borstklier-cellen te beschadigen. In muismodellen van uitgezaaide borstkankercellen bleek de groei en de verspreiding te verminderen. Ook THC heeft antitumoreffect bij muizenborstkankercellen.^{22,23,24,25}

Beschouwing

De resultaten van preklinisch onderzoek naar cannabis en kanker nodigen uit om klinisch onderzoek te doen. In Nederland wordt al vijftien jaar cannabis gekweekt met een constante hoeveelheid THC en CBD. Ook is er sinds kort een cannabisplacebo met dezelfde geur en smaak, maar zonder THC en CBD. Wie voelt zich uitgedaagd om in Nederland een *randomized clinical trial* te starten? De Nederlandse Verenigingen voor Oncologie kunnen een registratieformulier ontwerpen voor patiënten die vertellen dat ze cannabis gebruiken, om op die manier retrospectief onderzoek te doen.



Er is echter nu nog lang geen indicatie om cannabis voor te schrijven voor de behandeling van enige vorm van kanker. CBD en THC in olie, thee of verdampers kunnen natuurlijk wel kankerpatiënten helpen om symptomen te verlichten van pijn en spasmen, misselijkheid en verminderde eetlust en zo de kwaliteit van leven bevorderen.²⁶⁾

Hoe om te gaan met de patiënt die toch graag cannabis wil proberen voor de behandeling van kanker?

1. Leg uit dat niet is aangetoond dat cannabis kanker kan genezen.
2. Leg uit dat cannabis in de meeste onderzoeken gebruikt wordt als aanvulling op de gebruikelijke reguliere behandeling.
3. Adviseer om dit altijd in overleg met de oncoloog te doen, omdat er interacties kunnen optreden met andere medicijnen, zoals een vertraging van kinetiek door remming van P450-enzymen in de lever bij hoge concentraties CBD, waardoor de werking van bijvoorbeeld een chemotherapeutikum sterker wordt.
4. Leg uit dat bij de geadviseerde hoge doseringen bijwerkingen kunnen optreden van THC en een heel langzame opbouw van de dosering nodig is om de optimale dosering te vinden, waarbij geen bijwerkingen optreden. Een combinatie van CBD en THC vermindert de kans op bijwerkingen. CBD heeft in tegenstelling tot THC geen psycho-actief effect.
5. Adviseer om de cannabisolie via een apotheek te betrekken en geef hiervoor eventueel een recept mee. Sommige apotheken zijn echter terughoudend om voor deze indicatie cannabisolie af te leveren. De apotheek levert cannabisolie met een bekende en constante hoeveelheid THC en CBD.
6. Vertel dat zorgverzekeraars medicinale cannabis meestal niet vergoeden. ■

Literatuur

1. Russo EB, Taming THC: *Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects*. Br J Pharmacol 2011; 163:1344-1364
2. Hazekamp A, Fishedick JT, *Cannabis-from cultivar to chemovar: Towards a better definition of cannabis potency*. Drug Test. Analysis, 2012; 4: 660-667
3. SFK, *Opnieuw forse toename van medicinaal gebruik van cannabis*, Pharm.Weekblad 5-12-2016
4. Romana LL, Hazekamp A, *Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine*. Cannabinoids 2013;1:1-11
5. <http://cannabiseenmedicijn.nl/>
6. Grotenhermen F. *Cannabis gegen Krebs: Der Stand der Wissenschaft und praktische Folgerungen für die Therapie*. Solothurn, Switzerland: Nachtschatten Verlag, 2017.
7. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/cannabis-pdq>
8. <http://scienceblog.cancerresearchuk.org/2012/07/25/cannabis-cannabinoids-and-cancer-the-evidence-so-far/>

9. <https://www.kwf.nl/over-kwf/Pages/standpunt-kwf-cannabis.aspx>
10. Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK : *Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications*. *Oncotarget*. 2014 Aug 15; 5(15):5852-72
11. Pertwee RG, *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press 2014
12. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Friedman GD, Tekawa IS. *Marijuana use and cancer incidence* *Cancer Causes Control*. 1997 Sep;8(5):722-8
13. Huang YH Zhang ZF, Tashkin DP, Feng B, Straif K Hashibe M. *An epidemiologic review of marijuana and cancer: an update*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Jan;24(1):15-31
14. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF.. *Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk*. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):265-75.
15. Thomas AA¹, Wallner LP², Quinn VP², Slezak J², Van Den Eeden SK³, Chien GW⁴, Jacobsen SJ². *Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study*. *Urology*. 2015 Feb;85(2):388-92.
16. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. *A pilot clinical study of Δ9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme*. *British Journal of Cancer*. 2006;95(2):197-203. doi:10.1038/sj.bjc.6603236.
17. Short S.C, and Little C. *A 2-part safety and exploratory efficacy randomized double-blind, placebo-controlled study of a 1:1 ratio of the cannabinoids cannabidiol and delta-9- tetrahydrocannabinol (CBD:THC) plus dose-intense temozolomide (TMZ) in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM)*. Poster presented at: Society for Neuro-Oncology (SNO) 22nd Annual Scientific Meeting, 16–19 November, 2017; San Francisco, CA, USA.
18. Massimo Nabissi, Maria Beatrice Morelli, Massimo Offidani, Consuelo Amantini, Silvia Gentili, Alessandra Soriani, Claudio Cardinali, Pietro Leoni, and Giorgio Santoni. *Cannabinoids synergize with carfilzomib, reducing multiple myeloma cells viability and migration*. *Oncotarget*. 2016 Nov 22; 7(47): 77543–77557
19. Feng R, Tong Q, Xie Z, Cheng H, Wang L, Lentzsch S, Roodman GD, Xie XQ. *Targeting cannabinoid receptor-2 pathway by phenylacetamide suppresses the proliferation of human myeloma cells through mitotic dysregulation and cytoskeleton disruption*. *Mol Carcinog*. 2015 Dec;54(12):1796-806.
20. Barbado MV, Medrano M, Caballero-Velázquez T, Álvarez-Laderas I, Sánchez-Abarca LI, García-Guerrero E, Martín-Sánchez J, Rosado IV, Piruat JI, Gonzalez-Naranjo P, Campillo NE, Páez JA, Pérez-Simón JA. *Cannabinoid derivatives exert a potent anti-myeloma activity both in vitro and in vivo*. *Int J Cancer*. 2017 Feb 1;140(3):674-685
21. www.prnewswire.com/news-releases/owc-pharmaceutical-research-announces-update-on-multiple-myeloma-study-621131413.html
22. Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C. *Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy?* *Cancer Treat Rev*. 2012 Nov;38(7):911-8.
23. Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V. *Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma*. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Sep;318(3):1375-87.
24. McAllister SD, Murase R, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Allison J, Almanza C, Pakdel A, Lee J, Limbad C, Liu Y, Debs RJ, Moore DH, Desprez PY. *Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis*. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Aug;129(1):37-47
25. Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE, Prasad A. *Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy*. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jul;10(7):1161-72
26. Indicatie medicinale cannabis CIBG Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2015. Website www.cannabisbureau.nl