

ONDERZOEK NAAR MEDICINALE CANNABIS PREPARATEN MET BIJHORENDE INDICATIE

Brecht Van de Kerckhove

Masterproef in de opleiding Master in de Farmaceutische Zorg

Academiejaar 2018-2019

ONDERZOEK NAAR MEDICINALE CANNABIS PREPARATEN MET BIJHORENDE INDICATIE

Brecht Van de Kerckhove

Masterproef in de opleiding Master in de Farmaceutische Zorg

Academiejaar 2018-2019

Deze pagina is niet beschikbaar omdat ze persoonsgegevens bevat.
Universiteitsbibliotheek Gent, 2021.

This page is not available because it contains personal information.
Ghent University, Library, 2021.

SAMENVATTING

Doel: (1) Het in kaart brengen van de verschillende preparaten en toedieningsvormen van medicinale cannabis. (2) Voor elk preparaat afzonderlijk nagaan voor welke indicatie het op de markt is gekomen en via interviews kijken of artsen dezelfde keuzes maken. (3) Het ontwikkelen van een tool die gebruikt kan worden door apothekers en/of artsen om hen te helpen bij het kiezen van het juiste preparaat.

Methode: Voor elk doel werd een andere manier van werken toegepast. Voor de verschillende preparaten in kaart te brengen werd een literatuurstudie gedaan en contact opgenomen met de verschillende firma's die medicinale cannabis afleveren aan apothekers. Daarnaast werden ook sites geraadpleegd waar men op een legale manier cannabisproducten kan kopen. De indicaties van de verschillende preparaten werden onderzocht via studies en reviews die opgenomen waren medische research databases. De kennis die de arts bezit over medicinale cannabis en de indicaties ervan werd gepeild via een semi-gestructureerd interview, na een selectie. Dit interview werd in de praktijk van de arts afgenomen. Wanneer dit niet mogelijk was, werd het interview telefonisch afgenomen. Het ontwikkelen van de tool gebeurde aan de hand van de informatie die uit het literatuuronderzoek werd gehaald en ook uit de ervaringen van de artsen. Om er zeker van te zijn dat de flowchart duidelijk was werd deze voorgelegd aan enkele apothekers en de ondervraagde artsen om fouten of onduidelijkheden aan te passen in het schema.

Resultaten: In Nederland kan medicinale cannabis in twee grote categorieën ingedeeld worden. Zo kan men medicinale cannabis aankopen onder de vorm van bloemtoppen (ook flos genoemd) en onder de vorm van olie. Er zijn vijf soorten flos (Bedrocan®, Bediol®, Bedrobinol®, Bedica® en Bedrolite®). Deze soorten zijn elk afkomstig van een andere plantenvariant, waardoor de concentratie aan THC en CBD verschillend is voor elk preparaat. Dit heeft als gevolg dat er een diversiteit is tussen de indicaties van de preparaten. De oliën kunnen ingedeeld worden in vier soorten. Er is CBD-olie, THC/CBD-olie en twee soorten THC-olie (indica en sativa). Bij deze preparaten wordt nog een onderverdeling gemaakt op basis van concentratie. Naast deze twee grote groepen zijn er nog enkele CBD bevattende producten die online kunnen worden aangekocht, echter is er nog maar weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van deze producten. De geïnterviewde artsen hadden maar enkele patiënten die medicinale cannabis gebruikten en de kennis was gelimiteerd.

Conclusie: Er zijn heel veel soorten medicinale cannabis op de markt. Veel van deze preparaten hebben een verschillende indicatie waarbij ze kunnen voorgeschreven worden. Door deze diversiteit weten artsen vaak niet wat ze moeten voorschrijven. Het is dus belangrijk om hen te informeren en de kwaliteiten van elk preparaat afzonderlijk uit te leggen. Op dit moment is het voorschrijven van medicinale cannabis nog een onduidelijk gegeven in de geneeskunde, in België en Nederland.

Inhoudsopgave

AUTEURSRECHT

SAMENVATTING

DANKWOORD

LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN

1. INLEIDING.....	1
1.1. MEDICINALE CANNABIS.....	1
1.1.1. Introductie.....	1
1.1.2. Situering.....	1
1.1.3. Werking.....	2
1.1.4. Gebruik.....	4
1.1.5. Indicatie.....	7
1.1.6. Productieproces.....	11
1.2. BEGELEIDING BIJ MEDICATIE.....	12
1.3. BEGELEIDING BIJ MEDICINALE CANNABIS.....	15
2. OBJECTIEVEN.....	16
3. METHODEN.....	17
3.1. LITERATUURSTUDIE.....	17
3.1.1. 6S-systeem van Haynes.....	17
3.1.2. Specifieke indicaties van de verschillende preparaten.....	18
3.2. SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW.....	20
3.2.1. Semi- gestructureerd interview opstellen.....	20
3.2.2. Verzamelen van informatie via databank.....	20
3.2.3. Artsen contacteren.....	21
3.2.4.Semi-gestructureerd interview afnemen.....	21

3.3. FLOWCHART TOOL	22
3.3.1. Praktische informatie inwinnen.....	22
3.3.2. Opstellen van de flowchart	22
3.3.3. Voorleggen van de flowchart.....	23
4. RESULTATEN	24
4.1. LITERATUURSTUDIE	24
4.1.1. Bloemtoppen of flos.....	24
4.1.2. Olie met doktersvoorschrift.....	26
4.1.3. Olie zonder doktersvoorschrift.....	28
4.1.4. Andere CBD producten	33
4.1.5. Medicinale Cannabis op de Belgische markt: Sativex®	34
4.2. SEMIGESTRUCTUREERD INTERVIEW.....	36
4.2.1. Data-analyse van de voorgeschreven cannabis.....	36
4.2.2. Interview Nederlandse huisartsen.....	36
4.2.3. Interview Belgische huisartsen	37
4.2.4. Interview Nederlandse Specialist (internist)	38
4.2.5. Interview Belgische Specialist (Neuroloog).....	39
4.3. FLOWCHART TOOL	40
4.3.1. Design.....	40
4.3.2. Beschrijving van de flowchart.....	41
5. DISCUSSIE.....	43
5.1. LITERATUURSTUDIE: BETROUWBAARHEID VAN DE GEGEVENS.....	43
5.1.1. Bloemtoppen of flos.....	43
5.1.2. Oliën	43
5.1.3. Andere CBD-producten.....	45

5.1.4. Sativex®.....	45
5.2. SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW.....	45
5.2.1. Data-analyse van de voorgeschreven cannabis.....	45
5.2.2. Semi gestructureerde interviews met artsen.....	46
5.3. FLOWCHART TOOL.....	47
6. CONCLUSIE.....	48
7. LITERATUURLIJST.....	50
BIJLAGE 1: VRAGENLIJST	
BIJLAGE 2: LEZINGEN	

DANKWOORD

Het schrijven van een thesis is een fundamenteel onderdeel van een universitaire opleiding. Na vier jaar studeren aan de faculteit farmaceutische wetenschappen was het aan mij om te tonen dat ik de kennis en vaardigheden bezit om dit essentiële aspect van de masteropleiding tot een goed einde te brengen.

Dit zou niet gelukt zijn zonder de mensen die mij hebben begeleid en geholpen tijdens het onderzoek.

Op deze mensen wordt hieronder nog even de aandacht gevestigd:

Ten eerste wens ik mijn promotor, prof. dr. apr. K. Boussey te bedanken voor de tips die ik kreeg in verband met het schrijven van een thesis en voor de tijd die hij vrijmaakte om de volgende stappen in het onderzoek te bespreken en te beoordelen naar wat er al uitgewerkt was.

Als tweede wil ik mijn begeleider, apr. Hendrik De Rocker, bedanken voor de begeleiding tijdens het onderzoek. Dit gaat over het zoeken naar een interessante invalshoek tot het geven van bruikbare informatie in verband met medicinale cannabisproducenten, medicinale cannabisproducten en het vinden van artsen die deze producten voorschrijven.

Als derde zou ik de aandacht willen vestigen op de hulpverleners (artsen en apothekers) die mij wouden helpen tijdens het onderzoek. Medicinale cannabis is geen gemakkelijk onderwerp om over te praten omdat het een alternatief geneesmiddel is, maar toch praatten deze artsen makkelijk over dit onderwerp en de problemen die het met zich meebrengt. De apothekers die gecontacteerd werden om de opgestelde flowchart te bespreken waren heel open en gaven tips om de flowchart nog eenduidiger te maken, zodat er geen verwarring kan zijn in verband met het kiezen van het juiste product.

Naast de zorgverleners wil ik ook de producenten van medicinale cannabis bedanken en in het bijzonder Bedrocan en Cannabis Care B.V. voor het helpen bij mijn vragen en de indicaties van de verschillende producten.

Ik wens ook mijn familie (ouders en zus) te bedanken voor het ter beschikking stellen van de auto zodat ik naar Terneuzen kon gaan. Daarnaast wil ik hen ook bedanken voor het nalezen van mijn thesis en me te wijzen op mijn fouten.

Als laatste wil ik mijn vrienden bedanken waarmee ik me kon ontspannen tussen het werken aan mijn thesis.

De boog kan tenslotte niet altijd gespannen staan.

LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN

2-AG:	2-arachidonoyl glycerol
ADHD:	Attention deficit hyperactivity disorder
ATC:	anatomical therapeutic chemical
BMC:	Bureau voor medicinale cannabis
CB1:	Cannabinoïd receptor 1
CB2:	Cannabinoïd receptor 2
CBD:	Cannabidiol
CBDA:	Cannabidiolzuur
CBG:	cannabigerol
CBN:	cannabinol
CIBG:	Centraal Informatiepunt Beroepen Gezondheidszorg
GIC:	Geneesmiddel informatie centrum
KNMG	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
NVIC:	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
PGMCG:	Stichting Patiënten Groep Medicinaal Cannabis Gebruikers
THC:	Tetrahydrocannabinol
THCA:	Tetrahydrocannabinol zuur

1. INLEIDING

1.1. MEDICINALE CANNABIS

1.1.1. Introductie

In 2003 werd het voorschrijven van medicinale cannabis door artsen gelegaliseerd in Nederland. De cannabis kan worden afgehaald bij een apotheek. Uit de cijfers van het Trimbos instituut blijkt dat het geneesmiddel steeds vaker wordt gebruikt: in 2006 gebruikten ongeveer 450 patiënten medicinale cannabis in Nederland, in 2016 is dit gestegen naar meer dan 1800. Het aantal personen dat cannabis gebruikt voor medicinale doeleinden zal nog hoger liggen, omdat naast cannabis die te verkrijgen is in de apotheek ook gebruik gemaakt wordt van zelf gekweekte cannabis en cannabis uit de coffeeshop om hulp te bieden bij bepaalde indicaties (www.trimbos.nl). Er is dus een sterke stijging van voorschrijven de laatste tien jaar, deze stijging neemt wel af. Zo werd er in 2016 75% meer geneesmiddelen op basis van medicinale cannabis afgeleverd, terwijl dit in 2017 nog maar een stijging van 15% was. Dit kan ook te maken hebben met de sterke opkomst van oliën. Er werd 60% meer medicinale cannabisolie afgeleverd in 2017 (www.trimbos.nl).

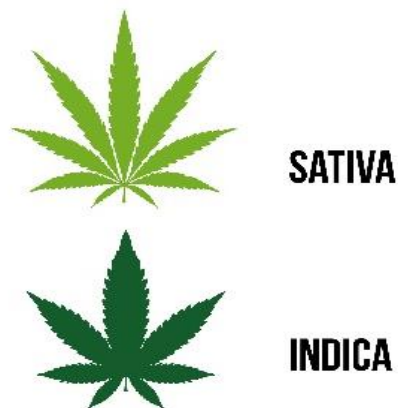
1.1.2. Situering

Medicinale cannabis behoort tot de familie van de Cannabaceae. Het geslacht van de plant is *Cannabis L.* en de soort is *Cannabis sativa L.* Deze soort bestaat uit drie ondersoorten waarvan er twee gebruikt worden voor het telen van medicinale cannabis: *Cannabis sativa L. sativa* en *Cannabis sativa L. indica*. (plants.sc.egov.usda.gov/java/, plants.sc.egov.usda.gov/java/).

Deze twee ondersoorten verschillen sterk van elkaar in verschillende opzichten. Ten eerste geografisch: de ondersoort Sativa groeide in de 18^{de} eeuw in Europa en het westen van Eurazië (*Pollia, 2016*). In de 21^{ste} eeuw wordt deze soort over heel de wereld geteeld ook in Amerika. Dit gebeurt in verschillende staten. Zo is Californië de grootste producent van cannabis in de Verenigde Staten. Het is er het hele jaar door warm en zonnig, wat uitstekende condities zijn voor de groei en bovendien is het telen er legaal. Andere staten waar men hoogwaardige cannabis kan telen zijn Nevada, Oregon en Washington (www.civilized.life/). De ondersoort Indica groeide vroeger vooral in India en landen in die regio zoals Afghanistan, Pakistan... (*Pollia, 2016*). Nu kan ook deze overal gekweekt worden wanneer er onder de juiste omstandigheden gewerkt wordt. Het tweede punt van verschil is het uitzicht van de plant zelf. Je kan aan de hand van de structuur van de plant en het blad de subspecies onderscheiden. Zo is de Sativa plant een lange smalle plant met bladeren die bestaan uit smalle deelbladeren. De grootste kunnen uit dertien deelbladeren bestaan en hebben een limoen- tot donkergroene

kleur. De Indica plant heeft veel bredere deelbladeren. Het aantal deelbladeren is minder, de grootste bladeren hebben zeven tot negen deelbladeren. De kleur van de bladeren is diep olijfgroen. (*www.sensiseeds.com*).

Het derde en naar farmaceutische eigenschappen toe het belangrijkste punt is het effect dat de plant veroorzaakt. Beiden hebben een verschillende en sterk uiteenlopende werking. Het is belangrijk om te weten hoe dit komt, want zo kunnen we de ondersoort kiezen die het beste effect heeft bij een bepaald symptoom of een bepaalde klacht. Hier wordt verder op ingegaan in het volgend onderwerp: de werking van medicinale cannabis.



Figuur 1.1 De uiterlijke verschillen tussen beide ondersoorten, overgenomen van www.sensiseeds.com

1.1.3. Werking

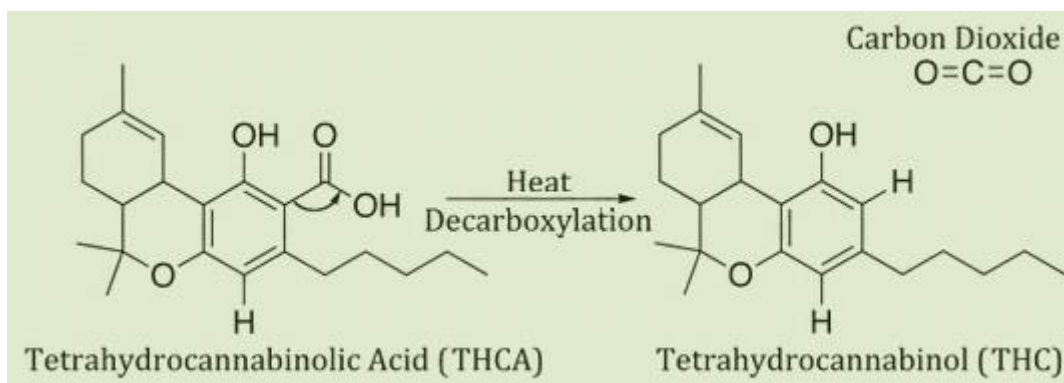
In medicinale cannabis zitten meer dan vijfhonderd chemische componenten, waarvan 60 cannabinoïden die al geïdentificeerd zijn (cannabigerol, cannabichromene, cannabinoïol ...). De twee belangrijkste cannabinoïden zijn: (*De Rocker, 2015*)

- THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol): dit zorgt voor het euforische effect van cannabis. Het geeft een hongerig en high gevoel en vermindert symptomen zoals pijn en misselijkheid. Deze variant wordt soms ook gebruikt bij Gilles de la Tourette (*De Rocker, 2015*).
- CBD (cannabidiol): dit zorgt voor het kalmerend effect van cannabis en vermindert inflammatie (*De Rocker, 2015*).

De Sativa plant werd vroeger gezien als de plant van het euforische effect omdat deze meer THC bevatte dan de indica plant. De indica plant werd gezien als de plant met de kalmerende werking door zijn hoge CBD-gehalte. Door het kweken van deze planten kan men de THC- en CBD-gehalten van de planten manipuleren. Daarom wordt het gebruik van de ondersoorten niet meer aangeraden als indicator van effect (*Rahn, 2018*).

Dit is ook wat de neuroloog en bekende cannabis researcher Ethan Russo zei: "*The clinical effects of the cannabis chemovar have nothing to do with whether the plant is tall and sparse vs. short and bushy, or whether the leaflets are narrow or broad.*" (Piomelli en Russo, 2016). Hiermee wil hij zeggen dat de werking van de plant niet meer eenduidig gezegd kan worden op basis van het uiterlijk door de verschillende kweekmethodes die zorgen voor een samengestelde variant.

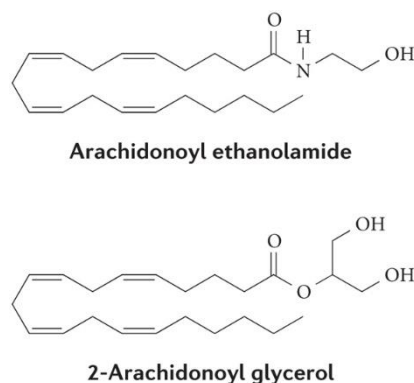
Wanneer men cannabis inneemt, komen er honderden soorten cannabinoïden in ons lichaam. Een van de twee belangrijkste cannabinoïden is Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). THC kan op twee manieren verkregen worden. THC is voor een deel zelf aanwezig in de plant, maar men verkrijgt THC ook door een ander cannabinoïd te verwarmen. Dit cannabinoïd is Δ^9 -tetrahydrocannabinol zuur (THCA). De omzetting hiervan vergt veel energie. Dit is de reden dat cannabis eerst gedroogd en daarna verbrand wordt. De verbrandingsreactie is uitgeschreven op figuur 1.2. CBD wordt op dezelfde manier verkregen uit de precursor cannabidiol zuur (CBDA). De moleculen worden opgenomen in het bloed en kunnen zo de hersenen bereiken. (Grotenhermen, 2003; *The national academies for sciences, engineering and medicine 2017*).



Figuur 1. 2 De verbrandingsreactie van het cannabinoïd Tetrahydrocannabinol zuur (THCA) overgenomen van www.azarius.nl

In ons lichaam zijn twee soorten receptoren aanwezig waar THC en CBD een sterke invloed op hebben. Het zijn G-proteïne gekoppelde receptoren die gevoelig zijn voor cannabinoïden, namelijk de cannabinoïd receptor 1 (CB1) en de cannabinoïd receptor 2 (CB2). CB1-receptoren kennen een hoge dichtheid ter hoogte van bepaalde regio's in de hersenen (substantia nigra, globus pallidus, hippocampus, cerebral cortex, cerebellum...) (Herkenham et al., 1991). Ze komen ook tot expressie in niet-neuronale cellen zoals de adipocyten en hematocyten. CB2-receptoren zijn minder verspreid en bevinden zich in bepaalde immuuncellen (vooral in B-cellen) en neuronen (Bridgeman en Abazia, 2017). Naast de cannabinoïden van de plant, die als eerst werden ontdekt, was men ervan overtuigd dat ons lichaam zelf ook moleculen aanmaakt die op de receptor kunnen binden. Dit bleek na onderzoek inderdaad het geval te zijn te zijn. Deze moleculen worden endocannabinoïden genoemd. De 2 meest voorkomende moleculen zijn arachidonoyl ethanolamide (kortweg anandamide

genoemd) en 2-arachidonoyl glycerol (2-AG). Beide structuren zijn terug te vinden op figuur 1.3. Ze spelen een rol bij eten, slapen, relaxeren en vergeten. De moleculen zullen de G-proteïne gekoppelde receptoren activeren en dit zal aanleidinggeven tot de inhibitie van adenylaacyclase (Howelett et al., 2002). Activatie van de receptoren leidt ook tot het sluiten van calciumkanalen en openen van kaliumkanalen. Daarnaast hebben ze ook een invloed op de distributie van arachidonzuur en het sluiten van de serotonine receptor ion kanalen (Grotenhermen, 2003). THC heeft eenzelfde hoge affiniteit voor beide receptoren, terwijl de werkzaamheid (efficacy) voor de CB2-receptor lager is dan voor de CB1-receptor. Men spreekt daarom van een agonist voor de CB1-receptor en partiële agonist voor de CB2-receptor. CBD is de niet-psychoactieve component en zal volgens sommige onderzoekers reageren als een antagonist van de CB1 en in mindere mate van de CB2 receptor en zorgt voor een vermindering van de afbraak van de endocannabinoïden (<http://sciencedirect.com>). Het volledige mechanisme is nog niet bekend, maar men kon wel reeds aantonen dat CBD in combinatie met THC zorgt voor een demping van het psychoactief effect, waardoor het beter bruikbaar is als geneesmiddel voor de patiënt (Grotenhermen, 2003).



Nature Reviews | Neuroscience

Figuur 1. 3 Structuurformule van de twee belangrijkste endocannabinoïden, overgenomen van Mechoulam et al., 2014

1.1.4. Gebruik

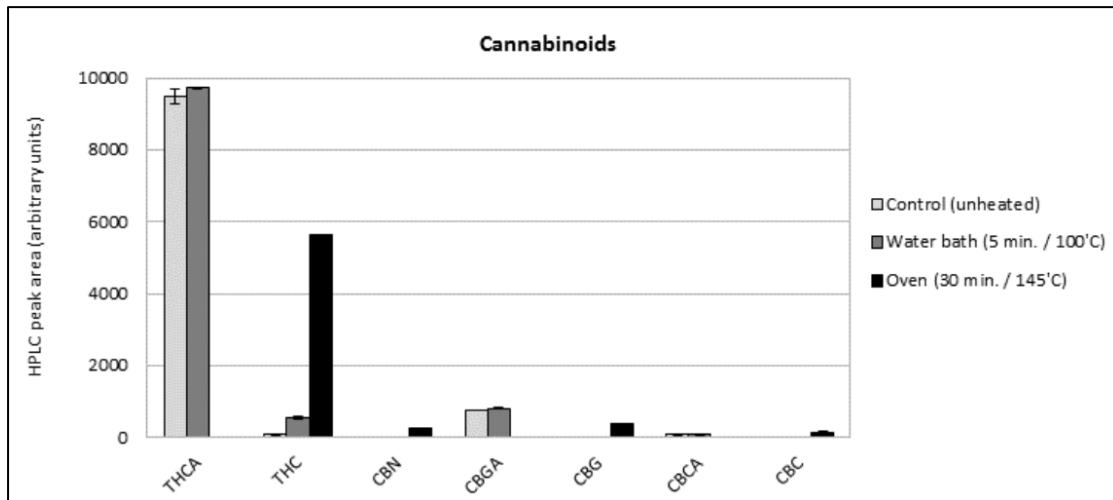
De twee meest voorkomende soorten of vormen van medicinale cannabis zijn: De gedroogde cannabis bloemtoppen van de vrouwelijke plant (ook wel flos genoemd) en de olie.

Er zijn op dit moment 5 variëteiten op de markt wanneer men flos wil kopen. Het zijn de klierharen die de cannabinoïden produceren (*presentatie CIBG*). Elke variëteit heeft een andere concentratie aan THC en CBD (www.bedrocan.com).

Naast de verschillende variëteiten kan men ook een onderscheid maken in de manier van toedienen of inname van de flos. Men kan de werkende componenten inhaleren door de bloemtoppen te verwarmen in een

vaporizer of de bloemtoppen in thee te verwerken. Roken wordt ten sterkste afgeraden omdat er veel schadelijke afbraakproducten kunnen gevormd worden. Dit komt omdat er bij roken een temperatuur bereikt wordt van meer dan 235°C. Hierdoor zal er een decarboxylering plaatsvinden van de cannabinoïd-zuren, naar cannabinoïden. Dit is de reactie die noodzakelijk is voor de werking van het product, maar daarnaast wordt er ook plantaardig materiaal (de bloemtoppen) verbrand. Hierbij ontstaan polycyclische aromatische koolwaterstoffen en koolmonoxide (*Grotenhermen, 2003*), die kankerverwekkend zijn. Bovendien blijkt uit onderzoek van Wu et al. (1988) dat bij het roken van marihuana drie maal meer teer en vijf maal meer carboxyhemoglobine in het lichaam aanwezig is. Daarom wordt er gebruik gemaakt van een inhalator of vernevelaar. Hierbij wordt de cannabis voor 5 minuten opgewarmd tot 210°C. Zo worden er geen toxische verbindingen gevormd, maar zullen de THC-zuren wel omgezet worden naar de actieve THC-molecule (*Grotenhermen, 2003*). Wanneer de dampen geïnhaleerd worden, komen de THC-moleculen snel in de longen terecht, waar ze door de vele alveoli opgenomen worden en de bloedbaan kunnen bereiken. Doordat het lipofiele moleculen zijn, kunnen THC-moleculen makkelijk door de celmembraan naar het bloed en de hersenen. Dit proces gebeurt in enkele minuten tijd, maar gaat toch iets trager dan bij het roken van cannabis. Het grote voordeel bij inhalatoren is dat er geen carcinogene nevenstoffen worden geproduceerd (*Grotenhermen, 2003*). Door zijn snelle en volledige omzetting wordt de inhalator gebruikt bij acute klachten, al wordt een inhalator in sommige gevallen ook voorgeschreven bij chronische klachten (*presentatie CIBG*). Een tweede manier van inname is via de mond en zo het gastro-intestinaal stelsel te doorlopen. Meestal wordt als orale vorm thee gebruikt. Men kookt 1 liter water om THCA om te zetten naar THC (*infofiche BENU-apotheek*). Omdat kokend water maar 100°C bereikt, is er een trage en onvolledige omzetting. Er is dus een trage en zwakkere werking bij thee. Het wordt vooral gebruikt bij chronische klachten (*presentatie CIBG*). Op figuur 1.4 is te zien dat bij temperaturen hoger dan 100°C de omzetting naar THC veel effectiever verloopt. Wel moet er op gewezen worden dat er tweede reden is waarom deze omzetting zo effectief is op de figuur. De tijd van blootstelling aan de warmtebron is drie maal langer in de oven dan het warmwaterbad, waardoor THCA ook meer tijd heeft om omgezet te worden naar THC.

Door medicinale cannabis oraal in te nemen, is er een first pass effect en zal THC omgezet worden naar verschillende metabolieten. De twee belangrijkste zijn 11-hydroxy-THC (11-OH-THC) en 11-nor-9-carboxy-THC (11-COOH-THC). 11-OH-THC is twee maal zo psychoactief als THC zelf. Bij inhalatie is er geen first pass effect waardoor de omzetting veel trager gebeurt. In tabel 1.1 worden de verschillen tussen inhalatie en orale inname nog eens op een rijtje gezet. (*Romano en Hazekamp, 2013*)



Figuur 1. 4 HPLC-pieken van verschillende cannabinoïden in functie van de manier van opwarmen, overgenomen van Romano, Hazekamp (2013)

Tabel 1. 1 vergelijking tussen inhalatie en orale inname van medicinale cannabis, eerste effect staat voor de tijd wanneer het eerste effect optreedt, maximaal effect staat voor tmax en werkingsduur staat voor de tijd dat het effect voelbaar is bij de patiënt.

	Inhalatie	Oraal (thee)
Eerste effect	< 5 minuten	30 – 90 minuten
Maximaal effect	< 15 minuten	Na 2 à 3 uur
Werkingsduur	3 à 4 uur	4 à 8 uur

Naast gedroogde bloemtoppen zijn er ook 4 soorten oliën. CBD-olie, 2 soorten THC-olie, THC/CBD-olie. De indicaties zijn dezelfde als bij de vaste toedieningsvorm, maar er is minder controle over de productie aangezien heel wat bedrijven het kunnen maken. Uit een studie is gebleken dat de kwaliteit in veel gevallen laag is, met in sommige gevallen zelfs de aanwezigheid polycyclische aromatische koolwaterstoffen, die kankerverwekkend kunnen zijn. (Hazekamp en Epifanova, 2017). De belangrijkste reden voor deze ondermaatse kwaliteit is het gebrek aan goede richtlijnen. Zelfs bij commerciële producten is de herkomst soms niet te traceren. Het is dus aangeraden om enkel bij erkende olieproducenten te kopen (Hazekamp en Epifanova, 2017). Uit een vragenlijst voor patiënten bleek dat 97,3% gebruik maakt van olie tegen kanker om de symptomen te verminderen. De meesten doen dit zonder voorschrift. Wat dus betekent dat men naar die minder zuivere vorm gaat (www.bedrocan.com). In 2017 kreeg het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 85 meldingen binnen in verband met CBD-olie. CBD-olie is de enige variant van medicinale cannabis die te koop is zonder voorschrift. Het is dus de variant waar men de minste controle over heeft. Het grootste deel van de meldingen had te maken met psychoactieve effecten zoals angst, hallucinaties en slaapproblemen. Dit wijst erop dat er THC in de CBD-olie verwerkt is of er te weinig CBD aanwezig is in het product (Kan et al., 2018).

1.1.5. Indicatie

Medicinale cannabis wordt voorgeschreven voor heel wat uiteenlopende symptomen van verschillende ziektes. In deze sectie volgt een korte omschrijving van de belangrijkste symptomen en ziektes waarbij medicinale cannabis een duidelijk positief effect zou hebben volgens de tot nu toe uitgevoerde studies. De meeste studies zijn kleinschalig en open label, waardoor de conclusie van de wetenschappers meestal voorzichtig is, in afwachting van grotere, gerandomiseerde studies.

- Chemotherapie geïnduceerde misselijkheid

Er bevinden zich veel cannabinoïd receptoren ter hoogte van de tractus solitarius. Dit is een gebied in de hersenen dat een belangrijke invloed heeft op het proces van misselijkheid. Er zijn verschillende studies die aantonen dat THC een positief effect heeft op misselijkheid. In de jaren '70 en '80 is men tot deze conclusie gekomen, al is het effect van THC minder sterk dan dat van metoclopramide. Zo toont de studie van Joy et al. (1999) aan dat er een verbetering is bij 73% van de patiënten die metoclopramide gebruiken, terwijl dit bij patiënten die cannabis gebruiken slechts 27% is. Het kan wel een goede keuze zijn om medicinale cannabis voor te schrijven wanneer misselijkheid niet onder controle kan gehouden worden met enkel metoclopramide.

- Chronische non-kanker pijn: neuropatische pijn, fibromyalgie...

Uit onderzoek blijkt dat cannabinoïden ook een sterk effect hebben op pijn en fibromyalgie. Lynch en Campbell (2011) voerden een review uit van studies waarin men de correlatie onderzocht tussen het gebruik van cannabinoïden en pijn. Het resultaat was dat 15 van de 18 studies, die aan de inclusiecriteria voldeden (meer dan 10 participanten, geen acute, experimentele of kanker gerelateerde pijn. Er was een significant analgetisch effect bij het gebruik van medicinale cannabis en ook de slaap verbeterde in vergelijking met de placebogroep. Eén studie in de review onderzocht de DAS28-score, deze was significant gedaald na gebruik van een cannabis extract, ook hier werd vergeleken met een placebo controle groep. De bijwerkingen waren mild tot matig. Het ging over sedatie, duizeligheid, droge mond en vermindering van de concentratie.

- Multiple sclerose en spasmen

De American Academy of Neurology (AAN) heeft een summary van reviews die aantoont dat patiënten met spasmen zichzelf een lagere spasticiteit-score geven nadat medicinale cannabis wordt toegevoegd aan het medicatieschema. Dit geeft dus aan dat de patiënt een beter gevoel heeft, en minder pijnlijke spasmen (*Bridgeman en Ariza, 2017*). In België is er maar één cannabinoïd op de markt: Sativex®. Dit is een mondspray

en heeft als doel de spasmen bij multiple sclerose te verminderen. Het wordt ook gebruikt voor verlichting van de pijn en het verlagen van de frequentie van urineren (*Rice en Cameron, 2018*).

- Epilepsie

Een Cochrane review van 4 klinische studies waarbij in totaal 48 patiënten waren opgenomen en bekeek het gebruik van CBD als aanvullende therapie op de medicatie die al gegeven wordt tegen epilepsie. In deze review lag de nadruk vooral op de bijwerkingen van medicinale cannabis. Geen van de patiënten in het onderzoek had last van bijwerkingen (*Gloss en Vickrey, 2017*). Een andere studie toont dat er wel degelijk een effect is van CBD. Zo is er een daling van het aantal aanvallen met 42%, 37% en 17% voor respectievelijk 20mg Epidiolex, 10mg Epidiolex en de placebogroep. Het gaat in dit geval over patiënten (bij volwassenen en kinderen boven de 2 jaar) die lijden aan de vorm van Lennox-Gastaut en Dravet. Het principe achter de werking en de relatie tussen CBD en epilepsie is echter nog niet ontdekt (*Thompson, 2018*). Een derde studie toont aan dat wanneer kinderen met onbehandelbare epilepsie een hoog gehalte aan CBD innemen (0.5 mg/kg/dag tot 28.6 mg/kg/dag) een heel sterke daling is van het aantal aanvallen. 16 van de 19 kinderen hadden minder aanvallen. Bij 11 hiervan was de frequentie gedaald met 50%, twee waren zelfs klachtenvrij. Dit is slechts één kleine studie, dus is er volgens het onderzoek nood aan nog meer studies op grote schaal om duidelijke conclusies te kunnen trekken. (*Porter en Jacobson, 2013*).

- Angst/ slaapstoornis

Uit de studie van Bergamaschi et al. (2011) blijkt dat patiënten die lijden aan een sociale angststoornis minder angst vertonen na inname van cannabidiol t.o.v. de controlegroep die een placebo toegediend kreeg. Een tweede studie die onderzoek deed naar het effect van CBD op angst en slaapstoornissen vond plaats in een psychiatrische instelling. Het gaat om een retrospectieve case series waarbij gekeken werd naar de slaapkwaliteit en graad van angst bij 103 patiënten. Hiervan bleven er nog 72 over na exclusie. 57 patiënten (79.2%) hadden een verlaging van hun angstscores en 48 patiënten (66.7%) hadden een betere nachtrust. Ook voor de veiligheid was er een positieve evaluatie aangezien geen patiënten het geneesmiddel slecht tolereerden. (*Elms et al., 2019*).

- Tics zoals Gilles de la Tourette

Uit onderzoek blijkt dat cannabis kan helpen bij de behandeling van tics. In een kleine observationele studie met 42 personen gaven 38 patiënten aan dat de symptomen verminderden, ze beter sliepen en een betere gemoedstoestand hadden. Toch stopten 10 patiënten met het gebruik na 1 jaar door bijwerkingen (*Thaler et al.,*

2018). Een tweede kleine studie toonde verbetering van de klachten volgens 18 van de 19 patiënten in de studie. Om meer algemene uitspraken te kunnen doen over deze effecten, is er volgens de studie nood aan extra onderzoek met grotere studiepopulaties en interventionele studies (*Abi-jaoude et al, 2017*).

- Glaucoom

De indicatie glaucoom is ook wetenschappelijk onderbouwd. Hiervoor werd een interventionele studie gedaan bij acht gezonde artsen. Deze namen 7,5mg Marinol® in en twee uur later werd hun oogdruk gemeten (parameter om glaucoom op te sporen, verhoogde oogdruk is tenslotte een van de symptomen). Er was een significante intra-oculaire drukverlaging in vergelijking met voor de inname van het product. Daarnaast bleek dat ook de arterioveneuze passage tijd verminderd was. Dit toont aan dat er een stijging is van de hemodynamica ter hoogte van de retina (*Plange et al, 2007*).

Hieronder worden de resultaten beschreven van enkele studies die aantonen dat een toevoeging van medicinale cannabis aan het behandelingschema een positief resultaat heeft bij de ziekte van Crohn, ADHD, migraine en de ziekte van Parkinson. Deze zijn echter vooral gebaseerd op de ervaring van patiënten. Er moet dus nog iets voorzichtiger omgegaan worden met de resultaten uit deze studies.

- Anti-inflammatoire ziektes o.a. Ziekte van Crohn

Medicinale cannabis zou een anti-inflammatoire werking hebben. Bij multiple sclerose zou het een tweede werkingsmechanisme zijn naast het verminderen van de spasmen. Medicinale cannabis zou ook effectief bij inflammatoire ziekten zoals de ziekte van Crohn. Uit een studie van Hergenrather et al. (2005) bleek dat er een sterkere verbetering was van de klinische symptomen (diarree, vermoeidheid...) wanneer gebruik gemaakt werd van een combinatie van medicinale cannabis met een geregistreerd geneesmiddel voor de ziekte van Crohn (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat, Infliximab (anti-TNF alpha)). Ook een tweede studie toont aan dat het gebruik van medicinale cannabis een positief effect kan hebben. Zo zorgt het voor een verbetering van de levensomstandigheden en symptomen bij 21 van de 30 patiënten (*Naftali et al, 2011*). Hier wordt echter de bedenking gemaakt dat prospectieve, placebo gecontroleerde studies nodig zijn om de werkzaamheid en veiligheid met zekerheid te kunnen evalueren. Een derde studie, van Kafil et al. (2018) is een review van 3 studies. Hierbij is een licht tot redelijk effect gevonden van medicinale cannabis op de klachten van de ziekte van Crohn. Na acht weken daalt de levenskwaliteit echter opnieuw door de bijwerkingen die optreden of door een mogelijke daling van het effect van medicinale cannabis. Een mogelijke oorzaak hiervoor

is tolerantie. Volgens de studie moet er nog verder onderzoek gedaan worden in grotere populaties voor een duidelijker beeld van de effecten te krijgen.

- ADHD

Er is een kleine studie (30 deelnemers) waarbij het effect van medicinale cannabis wordt nagegaan bij hyperactiviteit. De secundaire uitkomst van de studie van Cooper et al. (2017), toont aan dat er een significante verschil is tussen de placebogroep en de interventiegroep. Er is een verbetering in hyperactiviteit en impulsiviteit. Daarnaast is er ook een verbetering van de onoplettendheid. Er is echter nood aan meer onderzoek met een grotere steekproef en meer studies over de relatie tussen het cannabinoïden systeem en ADHD om een sterk onderbouwde conclusie te kunnen formuleren.

- Migraine

Een studie van Rhyne et al. (2016) toont aan dat het gebruik van medicinale cannabis leidt tot een vermindering van het aantal migraineaanvallen bij 48 van de 121 patiënten die deelnamen. Ook het gebruik van medicinale cannabis tijdens een acute aanval zorgde voor positief effect. Het zorgde voor een daling van de ernst van de aanval. Er is echter een nood aan meer prospectieve studies om meer inzicht te verkrijgen over welke cannabinoïden een rol spelen in dit proces en welke dosis, toedieningsvorm het beste gebruikt worden.

- De ziekte van Parkinson

Er zijn verschillende studies die het effect van cannabis onderzoeken op de symptomen van Parkinsonpatiënten. Zo is er een survey afgenomen in Tsjechië waarbij 46% van de 85 patiënten zich beter voelde met het gebruik van cannabis. Er was een verbetering van de levenskwaliteit, de tremor, bradykinesie en rigiditeit (*Venderová et al., 2004*). Een tweede, observationele, studie toonde een verbetering van dezelfde symptomen in 22 van de 28 patiënten (*Lotan et al., 2014*). Er zijn ook enkele studies waarbij het effect minder duidelijk of zelfs afwezig is dus er moet nog verder onderzoek gedaan worden naar dosis en andere variabelen die een belangrijke rol spelen in het effect van cannabis bij de ziekte van Parkinson.

Een belangrijke kanttekening die hierbij gemaakt moet worden, is dat de medicamenteuze behandeling steeds de voorkeur krijgt. Enkel wanneer de medicatie niet aanslaat of niet het beoogde effect heeft, gaat men de keuze maken om cannabis voor te schrijven, met als doel de symptomen te verlichten. Er is nog geen ziekte ontdekt waarbij medicinale cannabis dient als remedie. In de meeste studies wordt gebruik gemaakt van een therapie met 2 geneesmiddelen: medicinale cannabis en een erkend geneesmiddel tegen de aandoening.

1.1.6. Productieproces

Bij het productieproces van cannabis moet een onderscheid gemaakt worden tussen enerzijds het productieproces van de medicinale cannabis die afkomstig is van bloemtoppen en anderzijds het productieproces van de oliën.

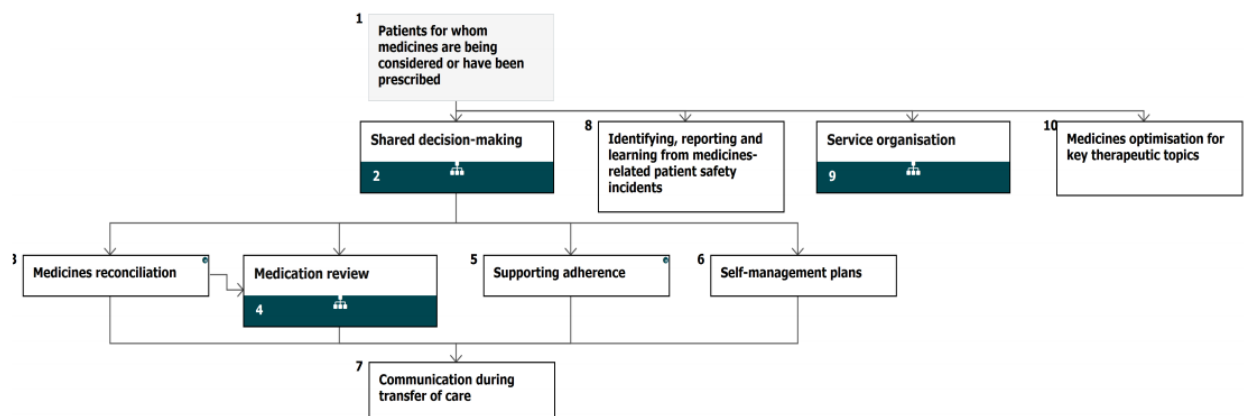
Medicinale cannabis van het bureau van medicinale cannabis (BMC) wordt door een bedrijf geteeld dat hierin gespecialiseerd is. Het telen gebeurt op een zeer zorgvuldige manier en volgens de EU-richtlijnen voor plantaardige geneesmiddelen. Doordat het als geneesmiddel gebruikt wordt, moet het aan enkele farmaceutische eisen voldoen. Zo moet de sterkte en verhouding van de werkende bestanddelen steeds in dezelfde range liggen en moet de samenstelling van het product steeds dezelfde zijn. Bij het telen van de cannabis worden geen insecticiden en andere bestrijdingsmiddelen gebruikt. Om afbraak door insecten en ziektekiemen te voorkomen is een goede hygiëne essentieel (www.cannabisbureau.nl). Daarnaast maakt men ook gebruik van sluipwespen. Dit zijn insecten die hun eitjes leggen op andere insecten. Wanneer de larven uit de eitjes komen, kunnen ze de gastheer opeten en het insect doden. De sluipwespen zelf zijn onschadelijk voor de cannabis plant. Alles samen zorgen ze dus voor de bescherming van de plant (www.sciencedirect.com). Cannabis groeit beter in een warm klimaat dus gebeurt het kweken vaak onder kunstlicht en in serres. Wanneer de bloemtoppen groot genoeg zijn kunnen ze geoogst worden. Daarna worden de bloemtoppen gewogen, op uiterlijk gecontroleerd en overgebracht naar het laboratorium in zakken van 250g. In het laboratorium wordt getest of het gehalte van de cannabis wel klopt met de voorschriften en of schadelijke stoffen zoals bestrijdingsmiddelen, zware metalen en ziektekiemen afwezig zijn. Er wordt gebruik gemaakt van gammastraling om het product steriel en langer houdbaar te maken. De straling heeft als nadelige invloed dat ze zou kunnen zorgen voor een daling van de concentratie van enkele terpenen die voorkomen in cannabis. Dit nadeel weegt echter niet op tegen de voordelen van gammastraling. Door deze positieve benefit/risk verhouding wordt gammastraling tocht gebruikt in het productieproces (www.cannabisbureau.nl; Hazekamp, 2016).

Bij oliën gaat men nog een stap verder in het productieproces. Men voert namelijk een CO₂-extractie uit. Hierbij wordt er een hoeveelheid cannabis in de centrale extractiecilinder van het extractietoestel gedaan. Daarna wordt de CO₂ toegevoegd, die zal zorgen voor een extractie. Dit proces maakt gebruik van vloeibare CO₂. Deze zal lipofiele stoffen van de cannabisbloemtoppen meevoeren, waarna de verschillende cannabinoïden en ander componenten van elkaar gescheiden kunnen worden via scheidingstechnieken en zuiveringsstappen. Daarna wordt de vloeibare CO₂ omgezet naar de gasvorm zodat die weer naar een tank kan vloeien en opgeslagen kan worden voor een volgende extractie. Met dit productieproces verkrijgt men een hoge concentratie aan CBD of

THC, die na een zuiveringsstap ook zuiver is. Om het gestandaardiseerde percentage te bereiken wordt er amandelolie toegevoegd. Tenslotte volgt nog een laatste analyse waarna de flesjes worden gevuld met tien milliliter verdunde olie (www.cannabiszorg.nl).

1.2. BEGELEIDING BIJ MEDICATIE

Wanneer een patiënt zijn medicatie komt ophalen is het belangrijk dat de zorgverleners (arts en apotheker) ervoor zorgen dat het geneesmiddel optimaal en veilig gebruikt zal worden. Hierbij speelt de begeleiding van de patiënt een belangrijke rol. De begeleiding is in grote mate terug te brengen tot medicatie optimalisatie. Medicatie optimalisatie heeft alles te maken met een goed gebruik van het geneesmiddel. Er werd door het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) een flowchart en richtlijn opgesteld om een universele methode te genereren om de patiënt op de juiste manier aan te sporen en te helpen bij een optimaal gebruik van de medicatie (www.nice.com).



De flowchart bestaat uit verschillende hokjes die de verschillende fasen van het proces beschrijven. Zo is voorgeschreven dat de arts of apotheker op voorhand met de patiënt overlegt over wat het best passende geneesmiddel is voor zijn symptomen en/of aandoening (shared decision-making). Het is belangrijk om te overleggen met de arts, want er kunnen fouten optreden tijdens het elektronisch voorschrijven. In Nederland is het verplicht om elektronisch voor te schrijven, dit is neergeschreven in de KNMG-richtlijnen (Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst). In een review studie van Brown et al. (2017) zijn een aantal fouten bij elektronisch voorschrijven belicht. Zo is er een situatie bekend waarbij de volledige medicatielijst niet op het scherm kon. Hierdoor werden interacties tussen geneesmiddelen niet opgemerkt en werden dubbele dosissen voorgeschreven. Ook het gebruik van drop-down menu's (menu's waarbij je op een onderwerp zweeft en een lijst met opties krijgt) of juxtapositie fouten (de variant boven of onder de juiste medicatie kiezen) worden vermeld in de studie. In het geval van cannabis zou dit betekenen dat de verkeerde

variëteit voorgeschreven kan worden. In andere gevallen heeft de arts te weinig kennis van het product of de achtergrond ervan. Dit wordt bevestigd door een studie van Madsen et al. Hieruit blijkt dat 81% van de artsen de belangrijkste oorzaak van het misgebruiken van opioïden niet kenden. Ook de communicatie tussen de arts en apotheker is essentieel om deze fouten en onduidelijkheden te verhelpen. Uit een enquête van de apothekersvereniging van Brussel blijkt dat de communicatie in België nog oppervlakkig is. 43 huisartsen en 127 apothekers namen deel aan deze enquête over communicatie. Daaruit bleek dat 50% van de artsen en apothekers zelden contact met elkaar opnemen. De apotheker neemt het vaakst initiatief volgens de ondervraagden, 91% van de apothekers en 77% van de artsen kozen voor dit antwoord. De meeste contacten hebben betrekking op voorschriften (leesbaarheid, vervalsing...) en onbeschikbaarheid van het product. Dit is respectievelijk 78% en 74%. Er is echter slechts een klein deel van de ondervraagden (33%) die contact opneemt met de arts in verband met medische en farmaceutische redenen. Dit onderwerp omvat zaken als therapietrouw, opvolging, interacties, contra-indicatie, misbruik... Dit zijn allemaal factoren die onder de begeleiding van de patiënt vallen. De gesprekken die gevoerd worden tussen arts en apotheker zijn bovendien vrij vluchtig in 90% van de gevallen. Wat ten koste gaat van goede begeleiding voor de patiënt. De belangrijkste drempels voor communicatie zijn tijdgebrek, gebrek aan (financiële) ondersteuning of niet bereid zijn te overleggen. (*Geslin, Dragon en van Cleynenbreugel, 2012*)

Een tweede punt waar de aandacht op gevestigd wordt in de enquête is medicines reconciliation. Het kan gezien worden als een onderdeel van medication review. Bij medicines reconciliation wordt na het ontslag uit het ziekenhuis gekeken of alle geneesmiddelen die afgeleverd en gebruikt worden nog even veilig zijn en of er geen fouten gemaakt zijn in verband met dosis, frequentie, concentratie... van het voorgeschreven geneesmiddel. Uit een studie in Ierland blijkt dat dit sporadisch voorkomt en dat het belangrijk is dat dit nazicht gebeurt (*Michaelson et al., 2017*). Medication review is een bredere vorm van medicatiebeoordeling waarbij men op bepaalde tijdstippen gaat kijken of alle voorgeschreven geneesmiddelen nog nodig zijn. Men probeert dan ook te achterhalen of de patiënt nog weet waarvoor het geneesmiddel gebruikt wordt en of die zelf geen aanpassingen heeft gedaan met betrekking tot de dosis of de frequentie van het geneesmiddel. Het belangrijkste punt van deze flowchart is het stimuleren van de adherence of de therapietrouw. Volgens de HARM-studie van het Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) blijkt dat 15% van alle potentieel vermijdbare geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames te wijten is aan problemen met therapietrouw (www.knmp.nl). Dit is dus een belangrijk onderdeel waar de apotheek geen rechtstreekse invloed op heeft. Wat wel kan gedaan kan worden, is de patiënt zo stimuleren dat hij het geneesmiddel op een juiste manier inneemt. In de richtlijnen spreekt men van assessing adherence, wat betekent dat men de therapietrouw in eerste instantie niet gaat monitoren maar indirect gaat beoordelen en

kijken of de patiënt meer informatie of hulp nodig heeft (*www.nice.com*). Dit gebeurt op een empathische manier zodat de patiënt zich zeker niet beschuldigd voelt. Hij zou zich hierbij namelijk defensief kunnen opstellen en geen hulp meer willen aanvaarden. Wat men kan vragen is of de patiënt de afgelopen weken een dosis gemist heeft. Door gebruik te maken van een tijdsinterval zal de patiënt zich dit sneller herinneren. Men zegt er ook steeds bij dat het vaak voorkomt dat er eens een dosis wordt vergeten. Zo voelt de patiënt zich minder aangevallen (*www.nice.com*). Als de apotheker een probleem met de therapietrouw detecteert, moet hij dit proberen verbeteren. Hierbij moet eerst een onderscheid gemaakt worden tussen twee soorten therapieontrouw namelijk intentionele en niet-intentionele therapieontrouw (*www.ge-bu.nl*). Bij intentionele therapieontrouw neemt de patiënt het geneesmiddel met opzet niet in. Een mogelijke reden kan zijn dat de patiënt twijfels heeft in verband met werking en/of veiligheid. Het is ook mogelijk dat het geneesmiddel pas na een tijdje begint te werken. Dit kan aanleiding geven tot een gebrek aan vertrouwen en het stoppen van de behandeling. Daarnaast is het mogelijk dat de patiënt zich niet ziek voelt en de noodzaak van het geneesmiddel dus niet inziet. Geneesmiddelen kunnen ook het gevoel van ziekte creëren. Mensen willen dit liever niet ervaren en zullen daardoor het geneesmiddel vermijden. Niet-intentionele therapieontrouw is het fenomeen waarbij de patiënt het geneesmiddel niet inneemt door bepaalde barrières, zo is het mogelijk dat de patiënt het geneesmiddel vergeet in te nemen (*www.ge-bu.nl*). Uit een studie blijkt dat bij 30% van de mensen die therapieontrouw zijn de oorzaak ligt bij het vergeten van de medicatie (*Osterberg en Blaschke, 2005*). Ook analfabetisme en slechthoortheid hebben een negatieve invloed op de therapietrouw. Daarnaast kunnen ook hoge kosten voor medicatie een oorzaak zijn voor een daling van de therapietrouw. Mensen kunnen de geneesmiddelen niet betalen dus ook niet innemen. Tot slot kunnen ook slechte gebruiksinstructies een negatieve invloed hebben op de therapietrouw. Dit is een belangrijke oorzaak die door de apotheker moet worden voorkomen. (*www.ge-bu.nl*).

1.3. BEGELEIDING BIJ MEDICINALE CANNABIS

Als apotheker is het belangrijk om te weten wanneer men cannabis kan afleveren en in welke gevallen dit niet verantwoord is of een risico met zich meebrengt waar de patiënt van op de hoogte moet zijn. De twee belangrijkste factoren hierbij zijn de contra-indicaties en interacties. Bij enkele patiëntenpopulaties is het niet aangeraden om cannabis af te leveren. Het gaat hierbij voornamelijk over zwangere en vrouwen die borstvoeding geven. THC is een lipofiele stof die makkelijk door membranen kan distribueren, dus ook naar de placenta en de moedermelk. Dit kan leiden tot verminderde geheugenfunctie, concentratiestoornissen en hyperactiviteit bij het kind (*BMC brochure*). Ook patiënten met een bepaald ziektebeeld mogen geen cannabis voorgeschreven krijgen. Het gaat hier om mensen met psychische stoornissen of een psychische problematiek. Cannabis geeft een verhoogde kans op psychologische problemen (*BMC brochure*). Dit is enerzijds door het product, de THC zorgt voor psychoactieve effecten, en anderzijds ook de levensstijl van de patiënt (*Ksir C et al., 2016*). Uit een enquête bleek dat 37% van de ultra-high-risk patiënten voor psychoses hun eerste symptomen kregen nadat er een te hoge hoeveelheid cannabis werd gebruikt. In de enquête ging het over cannabis in het algemeen dus niet medicinaal (*De aquino et al. 2018*). Wanneer medicinale cannabis wordt afgeleverd, wordt daarom voor een preparaat met een laag THC- en een hoog CBD-gehalte gekozen. Een tweede ziektebeeld waarbij men moet opletten, is bij patiënten met hartziekten (angina pectoris en hartritmestoornissen). Een van de bijwerkingen is tachycardie, wat problemen zou kunnen veroorzaken bij de patiënt. Er treedt echter tolerantie op voor deze bijwerking waardoor de dosis geleidelijk opgedreven kan worden in een later stadium van de behandeling. De laatste groep waarbij het gebruik van cannabis een risico inhoudt, is bij adolescenten. Onderzoek heeft aangetoond dat de ontwikkeling van de hersenen verstoord kan worden. Daarom wordt het enkel aangeraden als laatste medicamenteuze mogelijkheid (*BMC brochure*). Ook interacties zijn een belangrijk aandachtspunt, aangezien cannabinoïden een substraat van CYP3A4 EN CYP2C9 zijn. Vooral THC wordt afgebroken door deze enzymen. Dit zorgt ervoor dat de concentratie en effect van THC lager zullen zijn dan men voorspelde wanneer cannabis wordt ingenomen met een inducer van deze enzymen. Hierbij moet de dosis verhoogd worden. Wanneer cannabis wordt ingenomen met een inhibitor van deze enzymen zal de concentratie hoger liggen, er zullen meer bijwerkingen (zoals een sterker high gevoel) optreden, wat vermeden moet worden. Hierbij moet de dosis verlaagd worden. Wanneer men stopt met de interfererende behandeling moet men de dosis opnieuw instellen op de standaardbehandeling. Inname van het geneesmiddel met alcohol, benzodiazepines of opiaten kan leiden tot een hoger sederend effect. Daarnaast heeft cannabis ook een versterkend effect op het effect van deze medicatie en op het effect van NSAID's. Hierdoor wordt aangeraden om de dosis van benzodiazepines, opiaten en NSAID's te verlagen (*Brochure Bureau voor medicinale cannabis*).

2. OBJECTIEVEN

In deze masterproef wordt onderzoek gedaan naar de verschillende variëteiten van cannabis die op de markt zijn en of deze op de juiste manier voorgeschreven worden. Het doel van dit onderzoek is drieledig.

- In het eerste deel van deze masterproef worden de verschillende preparaten die op de Nederlandse markt zijn in kaart gebracht. In dit deel wordt de nadruk vooral gelegd op de toedieningsvorm en de verschillende varianten in medicinale cannabis.
- In het tweede deel wordt dieper ingegaan op de indicaties en bepalende factoren van de verschillende varianten en wordt nagegaan of artsen over deze kennis beschikken.
- In het derde deel wordt beschreven hoe we op basis van de resultaten uit de eerste twee delen een gebruiksvriendelijke tool ontwikkeld hebben voor apothekers om op een eenvoudige manier steeds de juiste keuze te maken bij het voorschrijven van medicinale cannabis. Het eindresultaat van deze studie wordt in dit deel gepubliceerd.

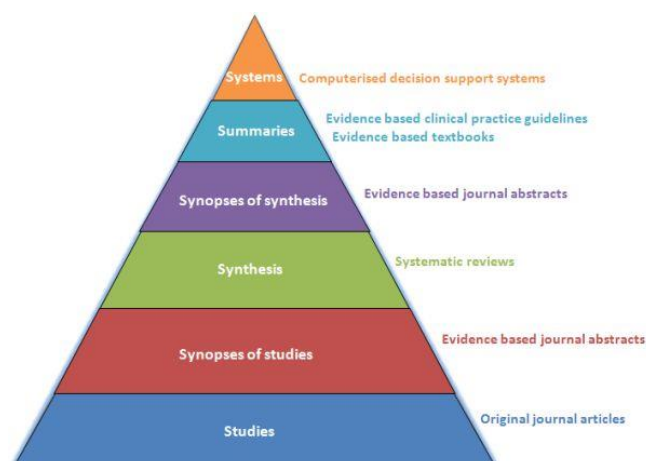
Het onderzoek in de eerste twee delen gebeurde grotendeels aan de hand van een literatuurstudie. Door de literatuurstudie krijgt men een volledig beeld van de beschikbare preparaten en bijhorende indicaties van medicinale cannabis. In het tweede deel wordt deze informatie aangevuld met een semi-gestructureerd interview dat werd afgenomen met verschillende artsen. De vergaarde kennis uit deel één en twee kan voor een diep en sterk semi-gestructureerd interview zorgen en kan op zijn beurt ervoor zorgen dat er nog extra informatie verkregen wordt over de problematiek. De combinatie van de semi interviews en de literatuurstudie zorgt ervoor dat er voldoende relevante data verkregen wordt om een goede tool te ontwikkelen. Dit is het derde deel van deze masterproef.

3. METHODEN

3.1. LITERATUURSTUDIE

3.1.1. 6S-systeem van Haynes

Het onderzoek begon met het vergaren van informatie over het onderwerp: medicinale cannabis. Hierbij werden studies bekeken die betrekking hadden tot de indicaties van medicinale cannabis en informatie in verband met de begeleiding. Er werd gebruik gemaakt van de 6S-hiërarchie van Haynes (zie figuur 3.1). Hierbij kijkt men eerst naar de top: 'systems', deze werden niet gebruikt om informatie te verzamelen in dit onderzoek. 'Summaries' zijn gebruikt om de medicatiebegeleiding bij patiënten te begrijpen. Er werd gebruik gemaakt van de NICE-guidelines voor medicatie optimalisatie. De informatie over de begeleiding voor cannabis werd gehaald uit een brochure die opgesteld is voor het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Dit kan dus ook onder de term guidelines geplaatst worden. Voor de indicaties werd in eerste instantie gebruik gemaakt van Cochrane reviews. Reviews zijn betrouwbaarder dan enkelvoudige studies, omdat men gegevens heeft van verschillende studies. Dit leidt tot een objectiever beeld van het effect. Doordat medicinale cannabis de laatste jaren meer en meer de status van 'geneeskrachtige plant' krijgt in de wetenschappelijke wereld, begint men vaker en grondiger onderzoek te doen. Dit is ook te zien aan het aantal recente bronnen. Dit betekent ook dat er nog maar weinig reviews zijn, er zijn tenslotte nog niet veel studies die men samen kan zetten om een gemeenschappelijke conclusie uit te trekken. Een groot deel van de informatie voor dit deel van de thesis komt daarom uit studies aangevuld met enkele reviews waar het kon.



Figuur 3.1 Het piramidaal 6S-model van Haynes, overgenomen van DiCenso A, Bayley L, Haynes RB (2009)

Voor de research naar studies werd gebruik gemaakt van Pubmed, subcategorieën: artikels en boeken. De zoektermen die hiervoor gebruikt werden waren *cannabis AND indication*, *'medical cannabis'*, *'medical*

cannabis' AND indication. Daarna werd er gezocht op verschillende indicaties die vermeld waren in studies of boeken zoals: *'Multiple sclerosis' AND 'medical cannabis', epilepsy AND 'medical cannabis'*... Daarnaast werd er ook gebruik gemaakt van een gespecialiseerde site in medicinaal cannabisonderzoek die een databank bijhoudt van een groot aantal onderzoeken: *cannabis-med.org*. Deze bron wordt ook gebruikt door het ministerie van volksgezondheid. In de database werd gezocht naar de indicaties waar al een sterke evidentie voor is dat medicinale cannabis kan helpen: misselijkheid bij chemotherapie, multiple sclerose, chronische pijn, epilepsie, glaucoom, angst en tics zoals Gilles de la Tourette. Een kleine kanttekening die hierbij gemaakt moet worden, is dat het gaat over de indicaties waarop medicinale cannabis het sterkste effect zou hebben volgens het Bureau van Medicinale Cannabis. Er zijn echter veel mogelijke indicaties, waardoor andere instanties of bedrijven de nadruk leggen op andere indicaties. Omdat het BMC een onafhankelijk orgaan van het ministerie van volksgezondheid is en alle richtlijnen opgesteld zijn door deze instantie werd er gekozen voor deze indicaties als meest betrouwbaar.

3.1.2. Specifieke indicaties van de verschillende preparaten

Nadat het algemene beeld van de indicaties van cannabis in kaart werd gebracht, werd er onderzoek gedaan naar de verschillende preparaten die op de markt zijn in Nederland en de bijhorende indicaties. Hierbij werd het onderzoek gestart bij de Nederlandse instantie die alles regelt wat met medicinale cannabis te maken heeft: het BMC (Bureau van medicinale cannabis). De site leidde naar de grootste producent van medicinale cannabis Bedrocan. Het is het enige bedrijf dat medicinale cannabis mag produceren in opdracht van het Nederlandse ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Op de site van Bedrocan stonden de verschillende variëteiten met een korte uitleg. De uitleg was echter gelimiteerd en niet gestaafd. Dus voor extra informatie werd persoonlijk contact opgenomen via e-mail met de infobalie. Deze gaven op hun beurt het e-mailadres van een clinical reasearcher: Mikael Kowal, die me kon helpen bij vragen. In de tussentijd werden extra studies over de producten opgezocht. Hiervoor werden pubmed en web of science geraadpleegd. De zoekwoorden *bedrocan, bediol, bedrolite, bedica, bedrobinol* (dit zijn de producten op de Nederlandse markt) leverden echter geen relevante artikels op. Voor de beïnvloedende factoren en indicaties van de flosvarianten werd ook gebruik gemaakt van een brochure van het BMC en CIBG. Er werd ook meerdere keren contact opgenomen met het BMC. De respons gaf geen nieuwe informatie.

Op de site van Bedrocan stonden ook verschillende oliën die geproduceerd worden met hun cannabis, maar voor echte specialisten werd er contact opgenomen met drie andere producenten: Transvaal apotheek, clinical cannabis care B.V. en GMP apotheek Mierlo-hout. Er werd eerst contact opgenomen met Transvaal apotheek. Net als Bedrocan is Transvaal apotheek een erkende producent, maar van olie in plaats van de bloemtoppen.

De olie wordt dus legaal afgeleverd. Deze firma werd ook benaderd om meer informatie te verkrijgen in verband met indicaties en soorten oliën. Helaas gaven zowel Transvaal apotheek als apotheek van Mierlo en Hout geen gehoor aan onze oproep. De derde firma die gespecialiseerd is in medicinale cannabisolie werd eerst geraadpleegd via de site om informatie in te winnen over de verschillende producten. Om een beter en ruimer beeld te krijgen, werd er via e-mail contact opgenomen. Clinical cannabis care B.V. was bereid om op alle vragen te antwoorden tijdens een telefoongesprek. Door het gesprek kon een heel uitgebreide lijst van indicaties worden opgesteld voor de verschillende cannabisolie varianten. Niet alle oliën zijn voorschriftplichtig. Men kan CBD-olie online kopen of in verschillende drogisterijen, waardoor naast de THC- en CBD-producenten (Transvaal apotheek en clinical cannabis care B.V.) nog een grote groep producenten oliën op de markt brengt die enkel gespecialiseerd zijn in CBD. Om deze uit te lichten, werd gebruik gemaakt van verschillende gezondheidssites waar men online cannabisolie verkoopt. Omdat deze groep oliën in heel veel verschillende soorten en maten bestaan, hebben we in het onderzoek een restrictie opgelegd. Er werd enkel rekening gehouden met de merken die vaak terugkwamen op verschillende sites en die aanbevolen werden omdat ze kwalitatief sterk zijn en onderzoek doen naar de werking én veiligheid van verschillende CBD-concentraties. Het zijn tenslotte de kwalitatieve merken die aanbevolen moeten worden door de zorgverleners. Naast het gebruik van oliën worden nog producten aangeboden op basis van CBD-olie en/of de hennepplant (zoals capsules, pleisters...). Deze werden gezocht online op sites als: www.apollyon.nl en www.cbd-olie.nl. Daarnaast werden ook de producten die verkocht worden in de apotheek meegenomen in het onderzoek en verwerkt in de resultaten.

Naast de Nederlandse producten werd ook informatie gezocht over het enige Belgische cannabis product op de markt: Sativex®. Voor de informatie van dit product werd de site van de producent Bayer geraadpleegd. Deze gaven de monografie van het product vrij. Naast de monografie werd ook nog gebruik gemaakt van twee sites waar het product beschreven werd: www.drugbank.ca en www.medicines.org.uk. Er werd via pubmed en de cannabis-med database nagegaan of er naast de indicaties in de monografie nog andere potentiële indicaties zijn. Hiervoor werd gezocht naar de merknaam van het product (Sativex®) en de naam van het extract nabiximols. Omdat nabiximols meer internationaal verspreid is, werden er verschillende studies gevonden. Het grootste deel van de gevonden studies ging over spasmen bij MS, maar een studie van Cooper et al. toonde ook een mogelijk effect bij ADHD. Dit wordt verder besproken in het hoofdstuk resultaten.

3.2. SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW

3.2.1. Semi- gestructureerd interview opstellen

Eerst werd nagegaan welke soorten interviews er allemaal bestaan, om zo te beslissen welke het best past bij dit onderzoek. De drie grote soorten zijn gestructureerde interviews, semi-gestructureerde interviews en open interviews. Bij gestructureerde interviews wordt vastgehouden aan een vragenlijst zonder dieper in te gaan op de antwoorden van de ondervraagde. Deze vorm wordt vaak gebruikt bij kwantitatieve analyses. Het huidige onderzoek was vooral kwalitatief en het was dus belangrijk om in te gaan op de antwoorden van de participanten. Daarom werd niet gekozen voor deze interviewvorm. De tweede soort interviews zijn open interviews. Hier wordt enkel gebruik gemaakt van een topiclijst. Dit was ook niet de juiste manier voor dit onderzoek, aangezien het belangrijk was om steeds dezelfde vragen te stellen om zo een hogere validatie te verkrijgen. Omwille van deze redenen werd er gekozen voor het semi-gestructureerd interview (www.scribbr.nl) Pubmed werd geraadpleegd om een beeld te krijgen van hoe een semigestructureerd interview is opgebouwd. Hierbij was één review artikel interessant (McIntoch en Morse, 2015). In dit artikel werden enkele richtlijnen aangereikt om een goede interviewstructuur op te stellen en om zo een goed interview te kunnen afnemen. Daarna werd gezocht naar interviews of enquêtes in verband met het voorschrijven van geneesmiddelen. Er werd gezocht op verschillende zoektermen: '*semi structured interview*' *AND* *prescribing*, '*quality interview*' *AND* *prescribing*. Er werd echter geen relevant artikel gevonden. Daarna werd er gezocht naar interviews met als onderwerp medicinale cannabis of andere alternatieve geneesmiddelen, maar ook daar werd geen relevant artikel gevonden. Het onderwerp van de masterproef is tenslotte vernieuwend. Om de vragen op te stellen werd gebruik gemaakt van de kennis die vergaard werd tijdens de literatuurstudie. Hierbij werden 15 vragen opgesteld met als onderwerp de indicaties bij het voorschrijven van medicinale cannabis en de toedieningsvormen die daarbij gekozen worden. Deze 15 vragen werden voorgelegd aan een hoofdapotheker in Nederland ter controle om er zeker van te zijn dat deze diepgaand genoeg en niet te aanvullend zijn.

3.2.2. Verzamelen van informatie via databank

Voor het selecteren van de artsen werd gebruik gemaakt van de database van de BENU-apotheek waar het onderzoek gevoerd werd. Zo kon een beeld verkregen worden van welke artsen medicinale cannabis voorschrijven. De manier van werken ging als volgt: de apotheker zocht in het systeem naar alle afleveringen van medicinale cannabis van het laatste jaar. Dit deed hij op basis van de ATC-code voor cannabinoïden. Deze is N02BG10. Hierbij werd gekeken hoeveel patiënten een product met deze code kregen. Dit waren er negen. Daarna werd een extractie gedaan op deze hits om meer informatie te verkrijgen. Hierbij werden de volgende

gegevens verkregen: afleverdatum, hoeveelheid, internnummer, basisproduct, daggebruik, voorschrijver, arts van inschrijven, de verkoopprijs (inclusief BTW), mensnummer, geboortedatum en bewakingssignalen. Het internnummer is een nummer dat verbonden is met een product dat zo makkelijker terug kan gevonden worden in het softwaresysteem. Het mensnummer is een nummer dat verbonden is met een klant, ook dit nummer is specifiek voor het softwaresysteem dat gebruikt wordt in de apotheek, andere clusterapotheken en artsenpraktijken. Met deze gegevens werden er enkele statistische analyses uitgevoerd. Zo kon er nagegaan worden op welke leeftijd medicinale cannabis vaak werd voorgeschreven en welke soort voorgeschreven werd. We houden er echter rekening mee dat dit een heel kleine steekproef is, die om privacy redenen niet naar een grotere populatie uitgebreid kon worden. Doordat de voorschrijvende arts gekend was in de database, kon er meteen contact opgenomen worden met artsen die openstaan voor het voorschrijven van medicinale cannabis, wat het zoeken naar artsen vergemakkelijkte. Het wordt tenslotte niet vaak voorgeschreven. Er werden zes artsen gevonden in de databank (twee Belgische artsen, twee Nederlandse huisartsen, één Nederlandse en één Belgische specialist). Dit was een beperkte steekproef, maar het was een goede manier om het onderzoek op te starten en te kijken wat deze artsen konden vertellen over medicinale cannabis.

3.2.3. Artsen contacteren

Er werd telefonisch contact opgenomen met de artsen om hen uit te nodigen voor deelname aan het onderzoek en een tijdstip af te spreken om de onderzoeker te woord te staan. Naast de zes artsen uit de databank werd er ook een mail gestuurd naar de patiëntenvereniging van medicinale cannabis (Stichting Patiënten Groep Medicinaal Cannabis Gebruikers, afgekort het PGMCG). Het is namelijk inefficiënt om willekeurig artsen op te bellen, aangezien slechts een klein deel medicinale cannabis voorschrijft. Dit werd dus omzeild door via patiënten in contact te komen met artsen die medicinale cannabis voorschrijven. Er werd door het PGMCG geen gehoor gegeven aan deze oproep, dus kon deze piste niet verder uitgewerkt worden.

3.2.4. Semi-gestructureerd interview afnemen

Eerst werd een pilootinterview afgenomen bij een arts om na te gaan hoe lang het duurt en of de vragen diepgaand genoeg en duidelijk zijn. Dit testinterview gaf de kans om kleine foutjes of onduidelijkheden aan het licht te brengen. Omdat het aantal artsen dat geïnterviewd werd niet heel hoog lag, werd dit interview ook mee geanalyseerd. Het was tenslotte een kwalitatief goed interview. Omdat het hier gaat over exploreren onderzoek werd er gekozen om het lage aantal te behouden en gebruik te maken van datasaturatie. Dit is een techniek waarbij gekeken wordt naar nieuwe informatie die gegeven wordt tijdens het onderzoek. Als er geen nieuwe inzichten meer aan het licht komen, wordt de data-verzameling gestopt. Indien er geen sprake is van datasaturatie en er na het laatste interview nog steeds nieuwe informatie verkregen wordt, moet het

onderzoek verdergezet worden. Dit was echter niet nodig aangezien de artsen die meededen aan het onderzoek gelijklopende antwoorden gaven in verband met het voorschrijven van medicinale cannabis. De Nederlandse artsen werden in hun praktijk geïnterviewd, de Belgische huisartsen hebben de onderzoeker telefonisch te woord gestaan. De Belgische specialist kon ook in zijn praktijk geïnterviewd worden.

3.3. FLOWCHART TOOL

3.3.1. Praktische informatie inwinnen

Voor de tool werd eerst informatie verzameld in verband met het opstellen van een flowchart. Er werd gezocht naar een goed programma. De keuze viel eerst op office PowerPoint, maar na verdere research werd een gespecialiseerd programma van office gevonden voor schema's: Visio 2016. Dit kon geraadpleegd worden via Athena, een platform van de Universiteit Gent. Daarna werd er gezocht in Google naar tips voor het opstellen van een flowchart en regels waarmee rekening moest gehouden worden. De zoektermen '*flowchart tips*', '*flowchart structure*' werden hiervoor gebruikt. Er waren verschillende gespecialiseerde sites die men kon raadplegen in verband met het opstellen van een goede flowchart zoals: *www.smartdraw.com*, *creatly.com*. Daarna werd er gezocht naar enkele artikels op pubmed waar een flowchart werd opgesteld om de tips en structuren eens in de medische context te zien. Daarnaast werden er ook artikels geraadpleegd waar flowcharts geanalyseerd werden om ervoor te zorgen dat de fouten die hierin opgemerkt werden niet in de zelf-opgestelde flowchart zouden voorkomen. Er werden dus verschillende voorbeelden geraadpleegd met een medicinale context om tot een kwaliteitsvolle flowchart te komen. Hiervoor werd gezocht op de zoekterm *flowchart* en '*flowchart medication*'. Er werd een artikel gebruikt van Conway en Brown, 2014.

3.3.2. Opstellen van de flowchart

Er werd een flowcharts opgesteld met als uitgangspunt de toedieningsvorm. Hierbij werd vooral rekening gehouden met de wensen van de patiënt of arts en bij welke vorm ze zich het beste voelen. De eerste stap in de flowchart is dus nagaan voor welke toedieningsvorm de patiënt een voorkeur heeft of welke toedieningsvorm het best bij de patiënt zou passen. In de flowchart wordt gekeken naar welke indicaties het meest worden voorgeschreven en op basis daarvan maakt men een volgorde van de verschillende indicaties. Zo kunnen de juiste keuzes gemaakt worden op een snelle en efficiënte manier. Dit is de logische methode die vaak wordt toegepast bij het opstellen van een flowchart. Men wil zo snel mogelijk de juiste keuzes maken. Zo komt het vaker voor dat medicinale cannabis wordt voorgeschreven voor chronische pijn dan voor epilepsie. Waardoor chronische pijn hoger in het schema zal terug te vinden zijn. Omdat in het schema rekening gehouden wordt met de volgorde van indicatie bij flos en ook bij olie zijn er twee verschillende bronnen

gebruikt. Voor flos werd er gebruik gemaakt van een studie van Hazekamp en Heerdink, 2013 waarbij gekeken werd naar de verschillende indicaties waarvoor medicinale cannabis werd voorgeschreven. Niet alle indicaties werden hierin vermeld, omdat nog niet alle preparaten op de markt waren in 2013. Naast bronnen werd ook gebruik gemaakt van de getuigenissen van de artsen om zo de meest voorkomende indicaties te achterhalen en hoger in het schema te verwerken. Voor de oliën werd dezelfde structuur als bij de flos toegepast, omdat er geen relevante bronnen konden gevonden worden in verband met indicaties en verkoop van de verschillende preparaten.

3.3.3. Voorleggen van de flowchart

Na het opstellen van de flowchart werd 20% (4/20) van de apothekers in Zeeland benaderd om de flowchart te beoordelen en de laatste foutjes en onduidelijkheden uit het schema te halen. Er werd eerst telefonisch contact gelegd. Wanneer dit niet lukte werd er contact gelegd via e-mail om een afspraak te maken. De apotheken van Hulst, Breskens, Axel en Terneuzen stonden open voor een gesprek. De apothekers gaven hun mening over de structuur, maar inhoudelijk konden ze niet met zekerheid zeggen of het aanvaardbaar was. Daarom werd er naast de apothekers ook het GIC (geneesmiddel informatie centrum) geraadpleegd en werd de flowchart ook aan hen voorgelegd om te kijken of zij nog opmerkingen hadden. Hier werd contact gelegd met de verantwoordelijke voor de informatie over cannabis in het Informatorium Medicamentorum, een naslagwerk met medicijninformatie. Er werd geen antwoord gegeven voor de deadline van deze thesis.

4. RESULTATEN

4.1. LITERATUURSTUDIE

Het eerste deel van deze masterproef bestaat uit het in kaart brengen van de verschillende soorten medicinale cannabis die verkrijgbaar zijn op de Nederlandse markt. Er zijn twee grote groepen zoals eerder vermeld: de vrouwelijke bloemtoppen, ook wel flos genoemd en daarnaast ook de oliën.

4.1.1. Bloemtoppen of flos

4.1.1.1 Preparaten

Medicinale cannabis op basis van bloemtoppen wordt in Nederland enkel geproduceerd door de erkende firma Bedrocan. De firma heeft in 2017 een vijfde soort bloemtop op de markt gebracht. Deze soorten werden in de inleiding al opgesomd, maar daar wordt nu dieper op ingegaan.

- Cannabis Bedrocan®

Dit is de merknaam die gegeven wordt aan medicinale cannabis waarbij men gebruik maakt van de bloemtoppen van de *Cannabis sativa* L. 'Afina'. Deze variant is de eerste die op de markt gekomen is. De introductie gebeurde in 2003. Deze variant heeft een THC-gehalte van 22% en een CBD-gehalte van minder dan 1%. Bedrocan® wordt gebruikt bij verschillende aandoeningen waaronder verminderde eetlust, misselijkheid en braken als bijwerking op een chemokuur bij kanker (www.bedrocan.com).

- Cannabis Bedrobinol®

Dit is de merknaam voor cannabis van de *Cannabis sativa* L. 'Ludina'. Deze werd geïntroduceerd in 2005. Het THC-gehalte is lager dan deze van Bedrocan®, wat dus aanleiding geeft tot een verminderd effect van het geneesmiddel, maar ook minder kans op een 'high' gevoel. De concentratie is gestandaardiseerd op 13,5%. Het CBD-gehalte is minder dan 1% (www.bedrocan.com).

- Cannabis Bediol®

Dit is de merknaam voor de bloemtoppen van *Cannabis sativa* L. 'Elida'. Bediol® werd geïntroduceerd in 2007. Deze variant werd ontwikkeld nadat men onderzoek had gedaan naar varianten met een hogere concentratie CBD. Deze worden namelijk beter verdragen en bezitten een lagere hoeveelheid THC. Bediol® heeft een CBD-gehalte van 8% en een THC-gehalte van 6,3%. Bediol®. (www.bedrocan.com).

- Cannabis Bedica®

Dit is merknaam voor de 'Talia' variant, die ontwikkeld werd in 2011. Wat deze variant zo speciaal maakt is zijn verhoogde concentratie het terpeen myrceen, wat zorgt voor een kalmerende werking. De concentratie van THC en CBD zijn respectievelijk 14% en minder dan 1%. (*www.bedrocan.com*).

- Cannabis Bedrolite®

Het is de merknaam voor de 'Rensina' variant. Deze wordt ook wel het CBD-only product genoemd. Deze naam is afgeleid van het feit dat het CBD-gehalte 9% is en het THC-gehalte minder dan 1% is. Door het lage gehalte aan THC heeft deze variant ook geen psychoactieve eigenschappen (*www.bedrocan.com*).

In Tabel 4.1 zijn de belangrijkste kenmerken nog eens samengevat in verband met de concentraties.

Tabel 4.1 Schematische voorstelling van de verschillende medicinale cannabis variëteiten met hun THC- en CBD-waarden

Variëteit	Gehalte THC	Gehalte CBD
Bedrocan®	22%	< 1%
Bedrobinol®	13,5%	< 1%
Bediol®	6,3%	8%
Bedica®	14%	< 1%
Bedrolite®	< 1%	9%

4.1.1.2 Indicaties

Soorten met een hoog THC-gehalte, zoals Bedrocan® en Bedrobinol® hebben een sterkere evidentie bij symptomen zoals weinig eetlust, anorexia, misselijkheid, glaucoom en tics zoals Gilles de la Tourette. Wanneer deze als thee ingenomen worden, kunnen deze twee soorten een anti-inflammatoire werking hebben (*brochure CIBG*).

Bediol® is een variant met een lagere concentratie aan THC en een hogere concentratie aan CBD dan Bedrocan® en Bedrobinol®. Dit zorgt voor een milder effect en ook de bijwerkingen zijn milder van aard, waardoor het vaak wordt voorgeschreven aan mensen die een cannabiskuur beginnen. Wanneer de werking niet sterk genoeg is kan er gekozen worden voor een andere preparaat met een hoger THC-gehalte. Bediol® wordt voornamelijk gebruikt bij chronische zenuwpijnen maar kan volgens het BMC ook gebruikt worden bij spasmen en zelfs bij inflammatie door zijn relatief hoog CBD-gehalte.

Bedica® heeft naast de indicatie van pijnvermindering, ook een werking op de mentale rust van de patiënt. Het kan dus ook gebruikt worden bij slapeloosheid, onrust en migraine (*brochure CIBG*).

Bedrolite® zou door zijn extreem laag gehalte aan THC en hoog gehalte aan CBD vooral een werking hebben bij epileptische syndromen en epilepsie (*brochure CIBG*).

4.1.2. Olie met doktersvoorschrift

- THC 2,0% (op basis van: Bedrocan® of Bedica®)

Cannabisolie met voornamelijk THC als cannabinoïd wordt voorgeschreven bij chronische pijn, daarnaast kan het ook hulp bieden bij aandoeningen zoals het syndroom van Gilles de la Tourette, bij therapieresistent glaucoom en bij intestinale klachten zoals gewichtsverlies of anorexia om het hongergevoel te stimuleren, maar ook bij misselijkheid en braken. Het is vaak de THC 2,0% op basis van Bedrocan® die wordt voorgeschreven, omdat er al meer onderzoek is gedaan naar indicaties met de sativa variant. Cannabis Bedica® THC 2,0% olie is afkomstig van de indica soort. Deze heeft naast de hierboven vermelde effecten ook een extra ontspannende werking op lichaam en geest. Dit kan voor patiënten die te maken hebben met onrust of spasmen een goede cannabis variant zijn. (*Mierlo-hout apotheek bijsluiter*)

Uit een studie van Shelef et al. (2016) zou THC-olie ook een positief effect hebben op de ziekte van Alzheimer. Er werd een verbetering waargenomen van verschillende psychologische symptomen van dementie: waanbeelden, agitatie of agressie, irritatie, apathie, slaapproblemen. Het lijkt een mogelijkheid om medicinale cannabis te gebruiken bij deze indicatie, echter moet verder onderzoek meer uitsluitsel geven want het onderzoek bestond maar uit 10 patiënten.

- CBD 2,0% en THC 1,3% (Bediol®)

CBD 2,0% en THC 1,3% is de variant die bij veel indicaties als eerste keuze wordt gezien voor patiënten die met cannabis beginnen. De lage concentratie aan THC en de aanwezigheid van een relatief hoge concentratie CBD, dat de psychoactieve activiteit onderdrukt, zorgen ervoor dat de bijwerkingen eerder mild zijn (*Grotenhermen, 2003*). Deze variant wordt ook gebruikt bij lichte symptomen. Het preparaat wordt via een CO₂-extractie van het plantenmateriaal geproduceerd om zo het THC te verkrijgen. Dit wordt dan meestal verdund met amandelolie tot de gewenste concentratie. In dit geval is dit 1,3%, maar dat kan ook 5 of 10% zijn. Daarna wordt het plantaardig CBD, dat gemaakt is op farmaceutische basis, in de juiste concentratie toegevoegd. Het CBD van de plant zelf wordt niet gebruikt in dit preparaat, omdat deze in te lage concentratie aanwezig is (*www.cannabiszorg.nl*).

- Afgeleide zalf van de CBD 2,0% en THC 1,3% variant

Er wordt ook een zalf gemaakt op basis van de Bediol® CBD 2,0% / THC 1,3%. Er wordt een verdunning gemaakt van de olie, deze wordt 1 op 2 verdund waardoor er een zalf met een concentratie van CBD 1,0% en een THC van 0,65% kan worden geproduceerd. De zalf heeft lokale anti-inflammatoire en pijn verlichtende effecten. Dit komt door de relatief hoge CBD-concentratie die aanwezig is in dit preparaat. De zalf kan gebruikt worden bij artritis of dermatologische problemen. Er zijn ook enkele factoren die een invloed hebben op het voorschrijven van de arts. Zo mag de zalf niet gebruikt worden bij: (*Mierlo-hout apotheek bijsluiter*)

- huidinfecties veroorzaakt door bacteriën, virussen, schimmels, gisten of parasieten;
- op open wonden
- in het oog of op de oogleden
- op de geslachtsdelen
- in neus, oor of mondholten.

- CBD 5% /THC 5% en CBD 5%/THC 10%

De twee varianten worden gebruikt voor dezelfde indicaties als CBD 2,0% / THC 1,3%. Deze zijn terug te vinden in tabel 4.4. De keuze voor deze preparaten is gebaseerd op de ernst van de symptomen. Wanneer de zwakkere olie niet helpt zal er overgeschakeld worden naar CBD 5%/THC 5%. Wanneer er nog steeds geen verbetering is én de bijwerkingen zijn onder controle, kan men overschakelen op de sterkste concentratie van 10% THC. De preparaten bestaan naast THC ook uit CBD om net zoals bij CBD 2,0% / THC 1,3% de psychoactieve bijwerkingen tegen te gaan en het versterken van het THC-effect door een synergetische reactie tussen de cannabinoïden (www.cannabiszorg.nl).

- THC 75%

THC 75% is een speciale variant die uitzonderlijk bereid wordt op aanvraag. De bereiding van het product duurt drie dagen, omdat er verschillende extracties moeten plaatsvinden. Dit product is nog maar enkele keren aangemaakt en werd de laatste keer gebruikt bij de behandeling van kankerpijn (www.cannabiszorg.nl).

Het doseerschema voor de verschillende varianten (exclusief de 75%) ligt steeds in dezelfde lijn. Er wordt laag opgestart met één tot twee druppeltjes twee maal per dag en wordt opgedreven bij te weinig effect. Dit is ook uitgeschreven in tabel 4.2. In mindere mate wordt gebruik gemaakt van een doseerschema op basis van het gewicht. Bij CBD-olie wordt gestart met een dosis van 0,2 mg/kg/dag en dit mag maximaal opgedreven worden

tot 25 mg/kg/dag. Bij kinderen wordt er enkel gebruik gemaakt van het doseerschema op basis van het gewicht, omdat een gewichtsverschil van enkele kilo's een grote invloed kan hebben op de sterkte van het effect van het preparaat en ook op de bijwerkingen van medicinale cannabisolie. Daarom wordt bij de meest voorkomende olie bij kinderen, de CBD-olie, een startdosering van 0.5 mg/kg/dag voorgesteld, gespreid over twee inname momenten per dag. Relatief worden ze dus aan een hogere concentratie blootgesteld. CBD is ook niet psychoactief dus het gevaar voor verslaving of bijwerkingen is heel laag.

Het is belangrijk om te vermelden dat voor alle indicaties hetzelfde doseringsschema wordt gevolgd. Er kan wel een andere concentratie genomen worden wanneer het gewenste effect uitblijft.

Tabel 4. 2 doseringsschema voor het gebruik van medicinale cannabisolie bij volwassenen (2% THC en 2,0% CBD / 1,3% THC), overgenomen van Mierlo-hout apotheek.

Opbouwschema met druppeldop										
Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Per druppels per keer	1-2	1-2	2-3	2-3	3-4	3-4	4-5	4-5	5-6	5-6
Aantal keer per dag	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3	2-3
<i>De olie is alleen geschikt voor gebruik onder de tong. Start volgens bovenstaand opbouwschema. Verhoog op geleide van effect het aantal ml met een maximum van 3x per dag 10 druppels of 3x per dag 0,25ml.</i>										

4.1.3. Olie zonder doktersvoorschrift

Cannabis kan ook verkocht worden zonder doktersvoorschrift op de illegale en de legale manier. Hieronder worden enkele soorten vermeld die op de legale markt te verkrijgen zijn.

Eerst moet er een onderscheid gemaakt worden tussen de verschillende soorten producenten. Je hebt enerzijds de producenten zoals bv. Clinical cannabis care B.V. Zij maken naast medicinale cannabisolie op voorschrift (THC-bevattende preparaten) ook cannabisolie die enkel CBD bevat. Anderzijds heb je ook firma's die enkel CBD-cannabisolie maken. Bij CBD is het BMC soepeler in verband met het aantal producenten dan bij THC-bevattende varianten.

De drie meest voorkomende CBD varianten van de medicinale cannabis producenten die alle preparaten mogen maken zijn:

- CBD 2% (Bedrolite®)
- CBD 5% (Bedrolite®)
- CBD 10% (Bedrolite®)

Deze oliën bevatten geen THC waardoor het geen psychoactieve effecten heeft. Dit is de reden waarom het vrij verkrijgbaar is in de apotheek maar ook op internet en andere winkels. De keuze van het geneesmiddel heeft hier ook te maken met de ernst van de symptomen en het eerder gebruik ervan. Wanneer de doeltreffendheid onvoldoende is en de veiligheid laat het toe, kan er een hogere concentratie gekozen worden. Cannabis Bedrolite® CBD 10% olie wordt vooral toegepast bij de behandeling van epilepsie en slaapstoornissen.

Wanneer er gekeken wordt naar producenten die enkel CBD-producten maken, kunnen er tientallen opgesomd worden. De producenten die gespecialiseerd zijn in CBD-cannabisolie maken gebruik van hennepplanten, niet uit de zaden want deze bevatten geen cannabinoïden. Hennepplanten zijn planten met een hoge concentratie CBD en tegelijkertijd een THC-waarde hebben die minder dan 0,25% is. Men kan er dus geen THC-producten mee maken. Bij aankoop van CBD-olie online krijgt men vaak de keuze tussen ruwe en pure medicinale cannabisolie. De pure versie van medicinale cannabisolie is zoals de naam zelf zegt puur. Het bevat enkel CBD en geen andere cannabinoïden. Hoe men tot deze twee soorten komt, heeft te maken met de manier van extractie om de CBD-component uit de hennepplant te verkrijgen. Bij de ruwe versie gebruikt men CO₂-extractie, waarbij verschillende componenten overblijven. Terwijl men bij pure olie gebruik maakt van verhitting, waarbij enkel het CBD intact blijft. Pure olie heeft als nevenwerking dat de smaak beter is dan de ruwe versie. De belangrijkste verschillen worden in onderstaande tabel vermeld (www.cbdolie.nl¹).

Tabel 4. 3: Geordende weergave van de verschillen tussen ruwe en pure olie

Ruwe olie	pure olie
CO ₂ -extractie	Verhitting
Bevat andere cannabinoïden	Enkel CBD bevattend
Volledige plant	Enkel bloemtoppen gebruiken
Goedkoper	Duurder
Bittere, scherpe smaak	Zachte, nootachtige smaak

Het belangrijkste voordeel van ruwe olie is de prijs. Beide processen zijn duur, maar doordat bij ruwe olie de volledige plant wordt gebruikt, is de olie goedkoper dan de pure olie waar enkel de bloemtoppen gebruikt worden. Een ander voordeel is dat het meer cannabinoïden bevat zoals: cannabichromeen, cannabitol en cannabigerol (CBC, CBN en CBG) (www.cbdolie.nl¹). Het effectieve voordeel van deze componenten is op dit moment moeilijk in te schatten door het feit dat er nog maar weinig onderzoek is gedaan naar andere cannabinoïden dan CBD en THC. Er zijn al enkele indicaties en symptomen waarvoor de hierboven vermelde cannabinoïden effectief zouden kunnen zijn. CBG heeft in muismodellen een positief effect bij de ziekte van Huntington door zijn neuroprotectieve werking, er was een verbetering van de motorische problemen,

daarnaast werd de afbraak van neuronen in het corpus striatum tegengegaan (*Valdeolivas et al. 2015*). Het is echter nog te vroeg om conclusies te trekken, verder onderzoek is nodig. Er moeten nog goed gestructureerde studies opgezet worden. Naast de cannabinoïden zijn er ook meerdere soorten terpenen aanwezig in de ruwe olie. Het belangrijkste voordeel van de pure olie is dat het een betere smaak heeft dan de ruwe olie, het heeft een nootachtige en zachte smaak (*www.cbdolie.nl*¹). Wat een belangrijke factor is omdat de olie oraal wordt ingenomen. Wanneer men toch de goedkopere, ruwe olie wil innemen maar de bittere smaak wil vermijden, kan men kiezen voor capsules. Deze capsules bevatten dezelfde olie maar doordat ze pas in de maag worden geopend, kan men de bittere smaak omzeilen.

Omdat er zoveel CBD-producenten bestaan, wordt in deze thesis de nadruk gelegd op de producenten die onderzoek doen naar de mogelijkheden die de (verdunde) oliën bieden, want onderzoek naar de werking van CBD is een belangrijke component voor de bewustwording van het product. De producenten zijn onder andere: MediHemp, Hemplife, Stichting Mediwiet (*www.CBD-expert.nl*).

MediHemp heeft drie soorten oliën: de ruwe en pure olie en olie op basis van olijfolie. De percentages CBD van de ruwe en pure olie zijn dezelfde als bij Clinical cannabis care BV. (2,5%/5%/10%). De ruwe olie heeft nog een sterkere variant van 18%. Er is naast de sterkte ook een verschil in samenstelling. Zo is de 18%-variant verdund met kokosolie, terwijl de drie lagere concentraties verdund zijn met hennepzaadolie. De olie op basis van olijfolie is zoals de naam zelf zegt verdund met olijfolie. Deze olie wordt gemaakt van een zuivere CBD-pasta (30%). Door verdunning heeft deze olie een gehalte van 6% (*www.medihip.nl*).

Een andere producent van online CBD-olie is Hemplife: Hier zijn twee grote groepen die van elkaar kunnen onderscheiden worden: de tinctuur en de potente concentraten. De tinctuur sluit het best aan bij de klassieke CBD-oliën. Hierbij wordt een druppelteller gebruikt waarbij dosissen worden gebruikt van ongeveer één milliliter. De olie wordt verkocht met een concentratie van 1% en 2% (250mg in 25ml en 500mg in 25ml). De concentraten worden verkocht in een spuit. Het volume van de spuit wordt niet vermeld enkel dat er 300mg CBD in aanwezig is. Vier druppeltjes zouden een hoeveelheid van 20mg CBD bevatten. Ook hier is een tweede concentratie verkrijgbaar. De sterkere variant bevat 800mg CBD-olie in een spuit van drie milliliter. Wanneer de volledige spuit gevuld is met CBD-extract, geeft dit een concentratie van bijna 27% (<https://hemplifetoday.com>).

Een derde producent is Stichting Mediwiet. De olie die verkocht wordt op Mediwiet wordt verdund met olijfolie. Dit wordt gedaan om de dikke pasta van het concentraat weker te maken op per druppel te kunnen doseren. Na verdunning heeft de pure olie nog een gehalte van 2,1% CBD. Het gebruik en bewaren wordt ook vermeld bij het product wat een juist en verantwoordelijk gebruik kan stimuleren. Het product wordt verkocht in flesjes

met een volume van 10 en 20ml wat overeenkomt met respectievelijk 200 en 400 druppels. Naast de pure olie wordt ook ruwe olie verkocht. De olie is aangelengd met olijfolie, maar doordat ze ongeraffineerd is, is de structuur dikker dan bij de ruwe olie en wordt in een spuit verkocht. De concentratie is 1,8% en komt in drie volumes voor (10ml,30ml en 50ml) (<https://wietolie.nl>).

In de Nederlandse apotheek worden ook preparaten verkocht waarbij geen doktersvoorschrift nodig is. In BENU-apotheek zijn dit andere preparaten dan degene die online gekocht kunnen worden. Het gaat vaak over producenten die meer (plantaardige) geneesmiddelen produceren dan enkel CBD-producten. Zo worden er producten verkocht van onder andere: Fagron, Neo-Cure, Lucovitaal, Mattisson Healthcare BV en Jacob Hooy & Co.

Fagron is de meest gevestigde waarde in het apotheekmilieu op gebied van medicinale cannabis. Ze hebben één preparaat met een concentratie van 2,75% en het product is vervaardigd volgens GMP (Good Manufacturing Practice). Dit zijn de richtlijnen die opgesteld zijn die een kwaliteitsvol productieproces te garanderen. (www.fagron.nl/)

Neo-cure maakt preparaten op basis van liposomen, op deze manier is er een snellere opname met een hogere concentratie en een sneller effect. Deze voordelen van liposomen kunnen aangetoond worden. De orale absorptie is verhoogd wanneer liposomen worden gebruikt omdat ze een bilayer lipidenmembraan waardoor moleculen makkelijker worden opgenomen (*Nguyen et al., 2016*). Wanneer expliciet gekeken wordt naar de molecule CBD is er een studie van neo-cure die de voordelen heeft aangetoond. Er is na 5 minuten al een meetbare concentratie, zonder liposomen zou dit pas na twee uur mogelijk zijn. De tijd tot de maximale concentratie blijft constant, maar er is een sterke stijging van de C_{max} (twee tot vier maal hoger in olie met liposomen in vergelijking met standaard olie) (www.neo-cure.com). De producten die worden geproduceerd zijn enerzijds oliën die enkel CBD bevatten en anderzijds oliën die naast CBD nog andere micronutriënten en hormonen bevatten zoals vitamine B12 of melatonine.

De oliën die enkel CBD bevatten zijn te verkrijgen in drie sterktes (90mg, 150mg of 300mg; allen in 30ml). Daarnaast zijn er ook verschillende samengestelde oliën die nog niet vermeld zijn bij vorige producenten. Zo wordt er een olie gemaakt op basis van CBD en melatonine. De concentratie ervan is 75mg CBD en 45mg Melatonine per 30ml. Door deze twee geneeskrachtige componenten te combineren kan het product gebruikt worden bij slaapproblemen en jetlags. Daarnaast zijn er nog drie combinatiepreparaten op de markt. Een eerste preparaat is CBD (750mg in 150ml) in combinatie met Curcuma longa (3000mg/150ml) en vitamine D (45000IU/150ml) om het immuunsysteem te versterken. Een tweede preparaat zou helpen bij stress en vermoeidheid en bevat CBD (900mg per 150ml), L-theanine (3000mg/150ml) uit groene thee, vitamine B6

(60mg/150ml) en vitamine B12 (150µg/150ml). Het laatste combinatiepreparaat bevat naast CBD (750mg in 150ml) petasines uit hoefblad (540mg/150ml).. Dit preparaat zou een verlichtend en kalmerende werking hebben. Over de combinatiepreparaten werden geen studies gevonden in verband met de doeltreffendheid van het product (www.neo-cure.com).

Een tweede producent waar producten van worden verkocht in de BENU-apotheek is Lucovitaal. Naast de standaard oliën met een concentratie van 2,8%, 4%, 5% (met sinaasappelaroma) en 10%, is deze producent ook gespecialiseerd in het maken van capsules met CBD-olie. De capsules hebben een massa van 5mg, 10mg of 20mg olie per capsule. Capsules van 5mg zijn te vergelijken met het innemen van vier druppels cannabisolie. Het voordeel van de capsules is dat men steeds exact dezelfde hoeveelheid kan innemen. Het nadeel is dat de dagdosis in één capsule zit. Bij mensen die een lage hoeveelheid olie gebruiken, kan er overdosering optreden doordat de volledige dagdosis in één keer moet worden ingenomen. Naast de gewone capsules met CBD worden er ook combinatiepreparaten verkocht. Er zijn twee soorten capsules: CBD (5mg) in combinatie met curcumine (40mg) wat een positief effect zou hebben op het afweersysteem. De curcumine is in micellen verpakt zodat het beter opgenomen kan worden in het lichaam. Een tweede preparaat bestaat uit CBD (5mg) en melatonine (5mg). Het zou helpen bij slaapstoornissen en bij jetlags (www.lucovitaal.nl).

Mattisson Healthcare en Jacob Hooy zijn ook gespecialiseerd in het maken van oliën. Omdat het gaat over standaardoliën met dezelfde concentraties die al enkele keren is aangegeven, worden deze niet meer in detail besproken. In onderstaande tabel zijn alle indicaties opgesomd waarvoor de meest voorkomende varianten worden gebruikt. Sommigen zijn meer ondersteund door studies dan anderen. Onderzoeken om het resultaat nog meer te staven worden nog volop gevoerd.

Tabel 4. 4 Weergave van alle mogelijke indicaties bij de meest voorkomende olie preparaten.

Indicaties	THC 2% (stativa)	THC 2% (Indica)	CBD 2%/ THC 1,3%	CBD 5%/ THC 10%	CBD 10%
ADHD			x	x	
ALS			x	x	
Alzheimer	x	x			
Artrose			x	x	
Astma			x	x	
Chronische pijn			x	x	x
Colitis ulcerosa			x	x	
COPD			x	x	
Depressie			x	x	
Epilepsie					x
Fibromyalgie			x	x	
Gilles de la Tourette	x				
Huidirritatie			x	x	
Kanker (misselijkheid, eetlust,...)	x				
Kanker (pijn)	x	x	x	x	
Migraine	x				
Multiple sclerose			x	x	x
Palliatief	x	x	x	x	
Parkinson			x	x	
Post Traumatisch Stress Syndroom			x	x	
Reumatoïde artritis			x	x	x
Slaapstoornissen		x			x
Therapieresistente glaucoom			x	x	
Ziekte van Chrohn			x	x	
Ziekte van Lyme			x	x	

4.1.4. Andere CBD producten

Zonet werd al gesproken over het gebruik van capsules die men kan gebruiken in plaats van het rechtstreeks oraal innemen van CBD. Online kan men nog meer CBD-producten kopen. Hieronder volgt een opsomming van nog andere CBD-olie afgeleide producten. Of deze producten echt bijdragen tot een betere levenskwaliteit van de patiënt wordt vaak niet vermeld of men spreekt in algemene termen. Meestal geeft men de algemene, positieve effecten van cannabis olie zonder in te gaan op de indicaties van het product zelf. De statements die worden gemaakt zijn onder andere: versterkt de levenskracht, bevordert een fit lichaam, bevordert snel herstel na allerlei ziektes, kan hulp bieden bij overgewicht... (www.cbdolie.nl², www.apollyon.nl)

- Cannabis kristallen
- Cannabis dabs (soort wax die wordt verwarmd en dan opgerookt)
- CBD-zalf en crèmes (onder andere zonnebrandcrème)
- CBD-chocolade en snoep
- CBD-zetpillen
- CBD-pleisters
- CBD-kauwgum
- Vape olie (60mg in 5ml vials of omgerekend 1,2%)

Ook in de apotheek worden er nog andere producten verkocht dan oliën die sublinguaal ingenomen dienen te worden. Zo worden er theezakjes met CBD verkocht en ook uitwendige oliën of crèmes.

Lucovitaal produceert theezakjes die 100 microgram puur CBD, valeriaan en citroengras bevatten. De thee kan gebruikt worden bij stress door zijn ontspannende werking. Er mogen twee theezakjes per dag gebruikt worden en het theezakje moeten twee tot drie minuten in heet water gedrenkt worden.

Voor mensen die problemen hebben bij slikken kan in de apotheek gekozen worden voor CBD-smelttabletten. Elke tablet bevat 2mg CBD en ook vitamine C om de bittere smaak van CBD te maskeren. De startdosis wordt geschat op twee tabletten per dag.

Een preparaat dat uitwendig gebruikt kan worden, is de huidwonder olie. Deze bevat naast hennepzaadolie en CBD-olie ook saffloer olie. De olie heeft een verzachtende en hydraterende werking. Het preparaat bevat naast de oliën ook acht essentiële aminozuren, onverzadigde vetzuren: alfa-linoleenzuur (omega 3) en linolzuur (omega 6), vitamine B en E. Het bevat ook een hoge concentratie gamma-linoleenzuur, wat een positief effect heeft op de celdeling. Het preparaat wordt uitwendig gebruikt bij een geïrriteerde huid. Het kan ook oraal ingenomen als olie bij het bereiden van de maaltijd.

Er is ook een crème op de markt. Deze bevat naast CBD ook gamma-linoleenzuur en glycerine. Deze

componenten zorgen respectievelijk voor het tegengaan van de huidveroudering en voor een snellere hydratatie. De indicatie is dezelfde als bij de olie, maar deze is niet bedoeld om oraal in te nemen (www.lucovitaal.nl).

Mattisson healthcare produceert naast oliën, ook producten op basis van hennep poeder. Hierbij wordt ongepasteuriseerd sap van het blad van de hennepplant meteen na de oogst gevriesdroogd de concentratie aan CBD-zuur is in dit preparaat 2,5g per 100g. Als dosis wordt een theelepel poeder van ongeveer 0,55g aangeraden. Dit betekent een dagelijkse dosis inname van 13,75mg CBD-zuur. Het voordeel van dit preparaat is dat het niet met thee moet worden ingenomen. Het kan ook met yoghurt of sinaasappelsap ingenomen worden, dit kan de bittere smaak maskeren. Het nadeel aan het product is dat er geen verhittingsfase is waardoor er CBD-zuur wordt ingenomen. Het product wordt ook in capsules verkocht (www.mattisson.nl).

Jacob Hooy is gespecialiseerd in het maken van CBD-producten. Van de producenten die hier besproken zijn is het degene met de meeste alternatieve producten. Naast olie, crèmes en thee wordt er ook een CBD-spray, lipbalsem en zeep verkocht. Omdat deze producten nog niet aan bod zijn gekomen in de opsomming van cannabisproducten, worden deze kort besproken.

De CBD-spray heeft een concentratie van 1,5% CBD en bevat daarnaast nog rode zonnehoed en curcumine. Een indicatie stond niet vermeld. Het product wordt toegevoegd aan een glas water en op die manier oraal ingenomen.

De lipbalsem bevat naast CBD ook 14 soorten plantenextracten (*Ricinus communis* zaadolie, *Cera alba*...). Er is geen specifieke indicatie gegeven voor het product, maar CBD heeft volgens Jacob Hooy een anti-oxiderende en bevochtigende werking. Het kan dus gebruikt worden bij geïrriteerde lippen.

Het laatste product is CBD-zeep. Het is een zeep op basis van verschillende oliën (Glycine, soja olie, *Elaeis guineensis* olie, *Cocos nucifera* olie) en *Cannabis sativa* extract. De zeep kan gebruikt worden bij een gevoelige, droge huid. Door de anti-oxiderende en anti-seborroe eigenschappen van CBD zorgt het product voor minder talgafscheiding en meer bescherming van de huid (<https://jacob-hooy.nl>).

4.1.5. Medicinale Cannabis op de Belgische markt: Sativex®

In België is er één geneesmiddel op de markt dat afgeleid is van cannabis: Sativex®. Het is een oromucosale spray. Het mag sinds 5 juli 2015 wettelijk afgeleverd worden in de apotheek. Sativex® is de merknaam voor nabiximols, een specifiek plantenextract van de Cannabis species Cannabis sativa L. Het wordt gezuiverd tot een mengsel van CBD en THC. De verhouding van beide cannabinoïden leunt aan bij een verhouding 1:1. Met een concentratie van 2,7mg THC en 2,5mg CBD per 100 microliter spray of anders gezegd respectievelijk 27mg/ml

en 25 mg/ml (www.drugbank.ca). De andere bestanddelen zijn hulpstoffen: ethanol, propyleen glycol en pepermuntolie. Sativex® wordt gebruikt als geneesmiddel om de milde tot zware symptomen van spasticiteit tegen te gaan bij MS-patiënten die niet goed reageren op de normale medicatie (www.medicines.org.uk). In de monografie staan er nog twee andere indicaties waarvoor Sativex® gebruikt kan worden. Het kan dienen als medicatie voor symptomatische neuropatische pijnverlichting bij MS-patiënten en het zou ook kunnen gebruikt worden als combinatietherapie voor kankerpatiënten die bij de hoogste opioïde concentratie nog steeds veel pijnklachten hebben (*Bayer, 2015*). Momenteel wordt er verder onderzoek gedaan naar nieuwe indicaties waarbij Sativex® zou kunnen helpen. Zo heeft een studie van Cooper et al. (2017) de relatie tussen de symptomen van ADHD en Sativex® onderzocht, hiervoor werden 30 patiënten met ADHD gebruikt. Dit leverde positieve resultaten (er was een verbetering van de hyperactiviteit en impulsiviteit, daarnaast is er ook een verbetering van de onoplettendheid), echter moeten er nog extra studies uitgevoerd worden om de relatie te staven.

Een belangrijke factor waarmee rekening dient gehouden te worden bij het voorschrijven van dit geneesmiddel is de leeftijd van de patiënt. Er zijn gelimiteerde data beschikbaar bij geriatrische patiënten waardoor het met voorzichtigheid moet worden voorgeschreven, dit staat neergeschreven in de monografie van het product. Daarnaast mag het geneesmiddel niet worden voorgeschreven aan vrouwen of mannen die zich op dat moment willen voortplanten want Sativex® heeft een invloed op de spermatogenese en post-menstruele leeftijd. Er moet anticonceptie gebruikt worden tot drie maanden na het innemen. Het geneesmiddel is ook gecontra-indiceerd bij patiënten:

- Met een allergie voor de drie hulpstoffen (ethanol, propyleen glycol en pepermunt olie)
- Met cardiovasculaire problemen zoals ischemisch hartlijden, aritmieën of slecht gecontroleerde hypertensie of ernstig hartfalen zijn
- Met een voorgeschiedenis voor schizofrenie en andere psychotische stoornissen
- Onder de 18 jaar
- Die zwanger zijn of borstvoeding geven

4.2. SEMIGESTRUCTUREERD INTERVIEW

4.2.1. Data-analyse van de voorgeschreven cannabis

Uit de database van de twee apotheken (BENU-apotheek Epicurus en BENU-apotheek Zuidpolder) kunnen enkele voorlopige conclusies getrokken worden in verband met het voorschrijfgedrag van de artsen.

- De gebruikers van medicinale cannabis

Medicinale cannabis wordt door 10 patiënten gebruikt wanneer de database van de twee apotheken wordt geraadpleegd. De leeftijd van de patiënten is tussen de 30 en 70 jaar. Toch is de helft van de patiënten boven de 60 jaar. Het wordt maar sporadisch voorgeschreven aan mensen jonger dan 40 jaar. Dit is ook te verklaren door het feit dat men eerst de meer ingeburgerde geneesmiddelen zal voorschrijven en pas later, wanneer deze niet blijken te werken bij de patiënt, kiezen voor medicinale cannabis.

- Voorgeschreven product

Het meest voorgeschreven cannabinoïd bevattende geneesmiddel is Bedrocan® medicinale cannabis, dat als gedroogde bloemtoppen wordt verkocht. Het wordt met voorsprong het meest afgeleverd in deze apotheken. Elke arts, dit zijn er zes, die medicinale cannabis heeft voorgeschreven voor een patiënt, schreef al eens Bedrocan® voor. De indicatie waarvoor het geneesmiddel wordt voorgeschreven is niet vermeld in het systeem. Waardoor er geen uitspraken kunnen gedaan worden over het juist voorschrijven van het product. Bedrocan® wordt voorgeschreven aan 9 van de 10 patiënten. Andere middelen die voorgeschreven worden zijn:

4.2.2. Interview Nederlandse huisartsen

Twee Nederlandse huisartsen werden in hun praktijk persoonlijk geïnterviewd in verband met medicinale cannabis. De vragenlijst is terug te vinden in bijlage 1. Wat meteen opvalt, is dat er veel gelijkenissen zijn tussen beide ervaringen met medicinale cannabis. De overeenkomsten tussen beide voorschrijvers en het voorschrijfgedrag worden hieronder weergegeven in de vorm van een opsomming. Daarna wordt er dieper ingegaan op deze punten.

- Er zijn weinig patiënten aan wie medicinale cannabis wordt voorgeschreven
- De patiënt komt zelf met de vraag voor medicinale cannabis
- Bedrocan® wordt voorgeschreven voor de indicatie van chronische pijn
- De kennis over het product is gelimiteerd
- Er wordt overleg gepleegd met de apotheker over welk product er gekozen moet worden.

De twee geïnterviewde artsen zijn ervaren artsen, die al heel wat jaren bezig zijn met het uitoefenen van hun functie. Zelf hadden ze maar één en twee patiënten die medicinale cannabis voorgeschreven krijgen. Men verkiest de standaard medicatie voordat men naar alternatieve medicatie overschakelt. Dit is ook wat er wordt opgedragen om te doen (www.cannabishulp.be). Zeker voor de minder uitgesproken en bekende indicaties als slaapstoornissen en epilepsie zou men niet snel kiezen voor medicinale cannabis. De indicatie waarvoor beide artsen voorschrijven is chronische pijn (Chronisch lage rugpijn/MS en Chronische nekpijn/hernia). Dit is tevens ook de meest voorkomende indicatie. Daarnaast wordt het ook één maal voorgeschreven aan een patiënt met een cannabisverslaving. Net als bij methadon wordt medicinale cannabis gebruikt om de verslaving van de patiënt tegen te gaan, in de mate van het mogelijke. Het preparaat dat wordt voorgeschreven is Bedrocan® en wordt in thee vorm gebruikt. Het werd in overleg met de apotheker gekozen als preparaat. Dit preparaat is volgens het BMC en Bedrocan de juiste keuze bij deze aandoening. Kennis over andere preparaten hebben de artsen niet. Men kent het product 'medicinale cannabis' maar niet alle verschillende vormen en maten waarin het te verkrijgen is. De patiënten komen zelf met de vraag of het mogelijk zou zijn om hen medicinale cannabis voor te schrijven. Nadat ze er met een specialist al eens over hadden gesproken en omdat de standaardmedicatie niet aansloeg. De artsen zullen uit zichzelf geen cannabis voorschrijven wanneer er reguliere medicatie mogelijk is, omdat men angst heeft voor verslaving. Men is dus heel voorzichtig met het voorschrijven van cannabis. Daarnaast wordt het alternatieve geneesmiddel in combinatietherapie gebruikt met een erkend geneesmiddel, wat ook vaak werd gedaan in de studies die werden geraadpleegd. Dit gaf vaak een positiever effect dan monotherapie.

4.2.3. Interview Belgische huisartsen

De twee Belgische artsen die geïnterviewd werden, waren minder open dan de Nederlandse artsen. Dit is ook te begrijpen: het product is tenslotte niet op de Belgische markt verkrijgbaar, omdat het niet wettelijk verkocht mag worden. Wanneer het wordt voorgeschreven door een Belgische arts, moet de patiënt de medicinale cannabis halen in het buitenland. Hierbij worden drugs geïmporteerd, hiermee bevinden de patiënten zich op juridisch glad ijs. Wat ethisch een moeilijk vraagstuk is voor de voorschrijvers (www.scriptiebank.be). Dit is een van de redenen waarom medicinale cannabis nog steeds een taboe is onder de Belgische artsen. Het interview werd vervangen door een kort telefoon gesprek waar toch genoeg informatie uitkwam om een oordeel te vellen over het voorschrijven van medicinale cannabis.

Uit dit gesprek kwam naar voor dat de artsen niet veel ervaring hebben met de producten. De kennis van de producten was vergelijkbaar met de kennis van de Nederlandse artsen. De artsen kenden het product dat ze voorschreven, maar andere producten kende men niet. De kennis was gelimiteerd tot de informatie uit artikels

over het overkoepelend begrip 'medicinale cannabis', dus niet over de verschillende preparaten die in Nederland worden verkocht. Men kent door de actualiteit wel het begrip CBD-olie.

Het aantal patiënten was vergelijkbaar met dat van de Nederlandse artsen. Zo had de ene arts één patiënt en de andere twee patiënten. De indicatie voor het product is opnieuw chronische pijn en er werd Bedrocan® voorgeschreven, na overleg met de apotheek. Dit is ook hier opnieuw de juiste keuze. De artsen denken wel dat het aantal medicinale cannabisgebruikers in Nederland veel hoger ligt en vonden zichzelf minderwaardig op vlak van kennis ten opzichte van hun Nederlandse collega's. Maar na de gesprekken met beide nationaliteiten blijkt dit dus niet het geval. Er is tussen beide landen weinig verschil, ondanks het feit dat het in Nederland wel legaal kan worden voorgeschreven.

4.2.4. Interview Nederlandse Specialist (Internist)

Tijdens het onderzoek was er ook de mogelijkheid om een specialist uit het ziekenhuis van Terneuzen te interviewen. Deze vrouwelijke arts is een medisch specialist die gespecialiseerd is in het voorkomen, diagnosticeren en behandelen van complexe of multi-systeem aandoeningen bij volwassenen op de afdeling oncologie. Er was één patiënt die medicinale cannabis voorgeschreven krijgt. De reden van voorschrijven was opnieuw chronische pijn, hier met reuma-achtige klachten. De patiënt kreeg al medicinale cannabis voordat deze in contact kwam met deze arts. De arts stond open voor het gebruik ervan en bleef het voorschrijven. Ook hier speelt het feit dat de arts enkel voorschrijft wanneer de patiënt zelf met het idee komt. Dit komt omdat de arts het voorschrijven van medicinale cannabis verwarrend vindt door het rijke aanbod dat op de markt is. Er is te weinig kennis van het product en de arts wordt hierover ook niet geïnformeerd door de verschillende instanties waardoor er liever gekozen wordt voor zekerheid van een standaard geneesmiddel dan voor het risico tot het voorschrijven van een verkeerd cannabispreparaat of een verkeerde startdosis. De medicinale cannabis kan ook gebruikt worden bij de misselijkheid die kanker en de chemokuur met zich meebrengen. Het is geen reden van voorschrijven bij deze patiënt, de kanker bevindt zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling, maar het kan wel een positief effect hebben op de eetlust en is in dit geval dus een soort positief neveneffect. De patiënt gebruikt de bloemtoppen als thee of als ingrediënt in het voedsel en krijgt elke drie maanden zeven gram voorgeschreven. De specialist heeft minder angsten voor contra-indicaties zoals verslaving, omdat deze patiënt sterk gemonitord worden en ook al langere tijd opioïden innemen bij zware kankerbehandelingen. De kennis over medicinale cannabis van de apotheker wordt verwacht evenwaardig te zijn aan deze van de arts. Als laatste puntje werd de aandacht gevestigd op het feit dat de taboesfeer die er nu nog heerst doorbroken moet worden. Om zo de juiste informatie makkelijker te kunnen verkrijgen, te kunnen

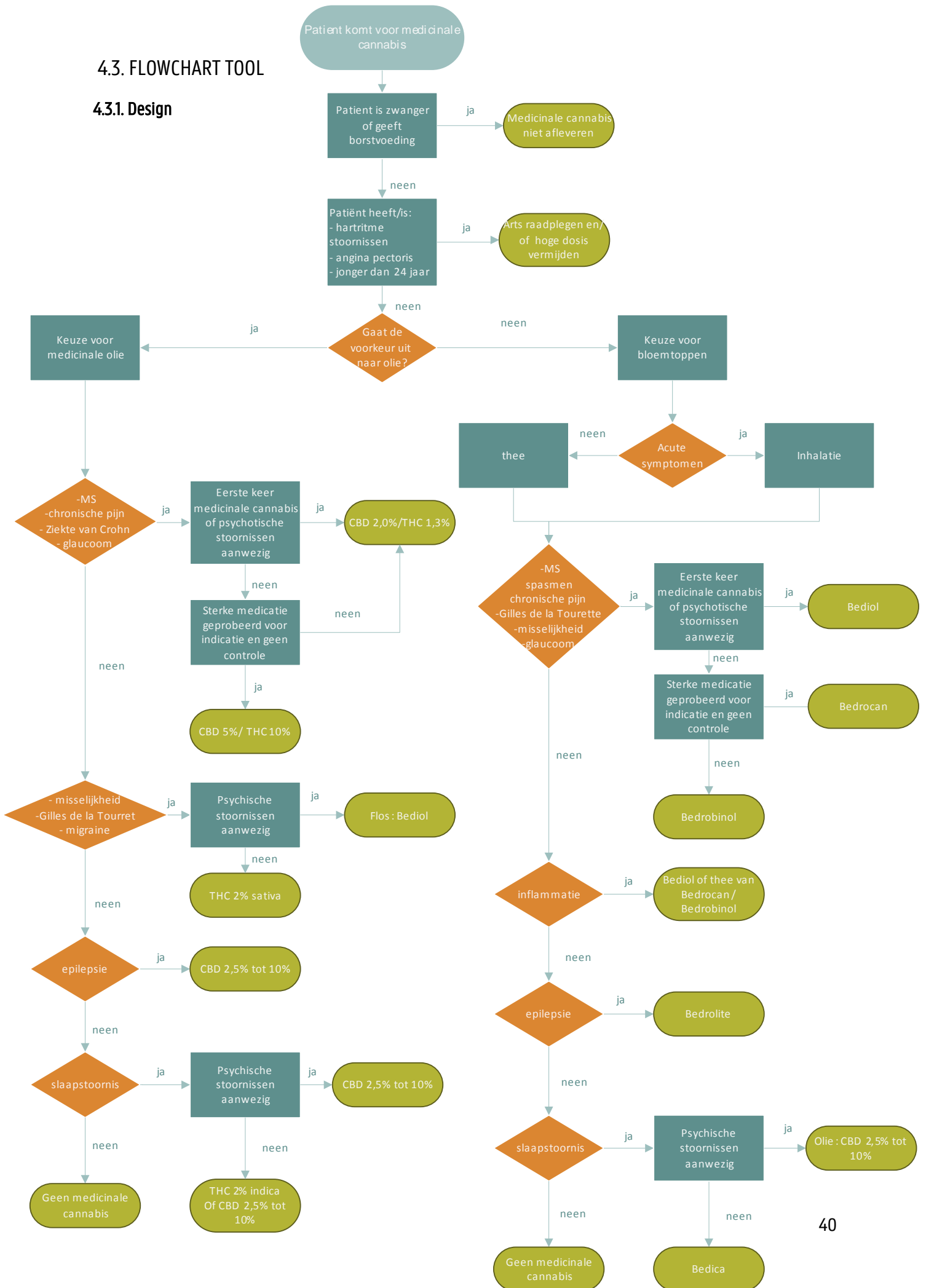
discussiëren en het debat aan te gaan met andere zorgverleners om het juiste product te kiezen. Dit kan enkel de begeleiding van de patiënt ten goede komen.

4.2.5. Interview Belgische Specialist (Neuroloog)

Tijdens het onderzoek was er ook de mogelijkheid om met een Nederlandse arts te praten die in het AZ Sint-Lucas in Gent, België werkt. Omdat de arts onder de Belgische wetgeving valt in verband met voorschrijven wordt hij in dit geval als “Belgisch” beschouwd. De geïnterviewde arts werkt op de afdeling neurologie. In tegenstelling tot zijn geïnterviewde collega's heeft deze arts meerdere patiënten die medicinale cannabis voorgeschreven krijgen. Een exact aantal werd niet gegeven maar het zou gaan om 30 tot 40 patiënten. De leeftijd van de patiënten varieert van 25 tot 75 jaar. De toedieningsvorm die wordt voorgeschreven is ook verschillend bij deze arts. Er wordt geen preparaat op basis van bloemtoppen voorgeschreven maar wel op basis van olie. Het product dat het vaakst wordt voorgeschreven is de minst sterke vorm van THC-olie (2,0%) of een combinatie van THC en CBD (1,3% en 2,0%). Afhankelijk van de sterkte van de symptomen, bijwerkingen en voorgeschiedenis met cannabis wordt gekozen voor één van deze twee preparaten. De indicaties waarvoor het product wordt voorgeschreven is chronische pijn, zoals bij de andere artsen, maar ook twee andere indicaties. De twee indicaties zijn gerelateerd aan neurologie: het syndroom van Gilles de la Tourette en de ziekte van Parkinson. Alle patiënten worden op dezelfde manier behandeld. De start concentratie is twee druppeltjes per dag en kan opgevoerd worden wanneer het effect niet sterk genoeg is. Naar een hogere concentratie werd nog niet overgeschakeld, men blijft de laagste concentratie gebruiken. Door enkel deze twee preparaten te blijven, krijgt de arts een beeld van het product door zijn persoonlijke ervaringen. Doordat er weinig informatie te vinden is over medicinale cannabis olie in studies is het een goede manier om vertrouwd te worden met het product. Naast de kennis die hij zelf opbouwt met het voorschrijven van het product, krijgt de arts ook informatie via olieproducent Transvaal apotheek. Deze zorgen ook voor de export van de olie naar een Gentse apotheek waar de patiënten hun product kunnen ophalen. Medicinale cannabis is vaak een onderdeel van de combinatietherapie en de patiënt komt in sommige gevallen zelf met de vraag om medicinale cannabis te gebruiken. Op de vraag wat de rol van de apotheker zou moeten zijn was de arts duidelijk. De apotheker moet informatie geven over het product die aanvullend op de informatie die gegeven wordt door de arts en een herhaling van de belangrijke punten. Daarnaast moet de apotheker ook de kennis hebben over de juiste dosering van het product en wanneer een aanpassing hiervan nodig is.

4.3. FLOWCHART TOOL

4.3.1. Design



4.3.2. Beschrijving van de flowchart

Deze flowchart is gebaseerd op twee grote delen van deze masterproef en worden hier samengebracht tot een geheel. Het is met name een samenvatting van de resultaten van het literatuuronderzoek en van de begeleiding bij medicinale cannabis. Het is belangrijk om deze zaken nog eens kort te herhalen om duiding te geven bij de flowchart en verschillende stappen en keuzes te verduidelijken.

Het eerste deel van de flowchart bestaat uit het uitsluiten van de personen die geen medicinale cannabis mogen gebruiken. Volgens het BMC zijn dit patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven. Omdat de lipofiele stoffen makkelijk door de placenta kunnen getransporteerd worden en ook opgeslagen kunnen worden in de melkklieren (*Grotenhermen, 2003*). Hier wordt dus geen medicinale cannabis voorgeschreven. Een populatie bij wie men extra voorzichtig moet zijn, zijn patiënten met hartproblemen. De twee belangrijkste hartproblemen zijn vermeld in de flowchart (hartritmestoornissen en angina pectoris). Volgens het BMC mag er geen hoge dosis gegeven worden om tachycardie te vermijden. Als dit toch wordt voorgeschreven is overleg tussen de arts en apotheker noodzakelijk. Ook bij adolescenten die jonger zijn dan 24 jaar is overleg nodig. Omdat medicinale cannabis de ontwikkeling van de hersenen kan verstoren wordt het enkel gebruikt wanneer de benefit/risk balans positief is (*BMC brochure*).

Bij de keuze van het preparaat wordt er een onderscheid gemaakt tussen de twee grote preparaat categorieën: olie en bloemtoppen. Door deze te scheiden is de flowchart minder chaotisch en kan bij een voorkeur van de patiënt of arts makkelijk het juiste preparaat gevonden worden zonder de hele flowchart te moeten doorlopen. Daarnaast kan ook de keuze gemaakt worden op basis van de aard van de symptomen. Chronische en acute symptomen hebben tenslotte een verschillende strategie. Al is er overlap en kan inhalatie dus ook gebruikt worden voor chronische symptomen (*CIBG presentatie*).

Daarna worden de verschillende indicaties vermeld. De indicaties die terugkomen in het schema zijn verkregen door contact op te nemen met de producenten van de oliën en de bloemtoppen, ook werd het BMC geraadpleegd voor uitleg. De klassen van bloemtoppen zijn geordend op meest voorgeschreven product volgens een artikel van Hazekamp uit 2013. Naast de studie werden ook de interviews met de artsen geraadpleegd om te kijken welke producten er het vaakst worden voorgeschreven. Op basis van deze gegevens wordt er een volgorde van preparaten opgesteld (meest voorkomende preparaat als eerste...). Voor de olie was er geen artikel in verband met het meest voorgeschreven preparaat, dus werd dezelfde volgorde van indicaties gebruikt als bij de bloemtoppen. In het schema wordt enkel CBD-olie 10% vermeld, deze werd gekozen omdat op de indicatielijst ook enkel deze sterkte werd vermeld. Maar eigenlijk kan elke concentratie neergeschreven worden. Bij CBD-olie is er geen duidelijk onderscheid tussen de verschillende concentraties. Er zijn geen richtlijnen voor welke indicatie welke concentratie moet gebruikt worden. Het is een proces van proberen en

kijken bij welk preparaat de patiënt zich het beste voelt.

De laatste factor waar rekening mee moet gehouden worden is de psychologische toestand van de patiënt. Zo wordt medicinale cannabis met terughoudendheid voorgeschreven aan patiënten met psychische stoornissen. De voorkeur gaat hierbij uit naar een preparaat met een hoge concentratie CBD volgens het BMC. Uit een review studie van Krebs et al. (2019) blijkt dat THC kan zorgen voor psychotische bijwerkingen, deze kunnen verzwakt worden door CBD. Om deze reden valt de keuze in de flowchart op de preparaten: Bediol®, Bedrolite®, CBD-oliën en CBD 2,0%/THC 1,3% voor patiënten met psychische aandoeningen. Er is ook bijkomstige voordeel voor het gebruik van CBD bij patiënten met psychotische stoornissen. Zo zou CBD volgens een dubbel blinde studie, bestaande uit 90 patiënten met schizofrenie, een positief effect hebben op schizofrenie. Wat dus zou betekenen dat naast pijn of slaapproornissen ook de psychische symptomen kunnen verbeteren. Al is er nog verder onderzoek nodig naar deze indicatie (*McGuire et al., 2018*).

5. DISCUSSIE

5.1. LITERATUURSTUDIE: BETROUWBAARHEID VAN DE GEGEVENS

5.1.1. Bloemtoppen of flos

Voor de informatie in verband met de verschillende soorten bloemtoppen werd de site van de producent (Bedrocan) geraadpleegd. Ook op de site van het BMC kunnen de indicaties gevonden worden, maar een onafhankelijke onderzoeksgroep die onderzoek heeft gedaan naar de indicaties werd niet gevonden. Het is dus belangrijk om in het achterhoofd te houden dat er een meer positieve blik kan worden geworpen op de preparaten, dan dit in werkelijkheid is. Al blijkt op de site van Bedrocan dat men transparant is over het onderzoek dat men uitvoert. Zo wordt er een artikel geplaatst voor het onderzoek start met uitleg over de studie, waardoor het onmogelijk is om aan publicatie bias te doen. Er wordt een artikel verwacht dat gepubliceerd moet worden, ongeacht of de studie een positief of negatief resultaat heeft. Dit is ook te zien in de eerste studie dat een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde cross-over onderzoek doet naar de therapeutische effecten van geïnhaleerde medicinale cannabisproducten van Bedrocan. Het toont een significant positief effect van Bedrocan® en Bediol® bij fibromyalgie pijn, de druk en chronische pijn verlaagde volgens de patiënt. Bedrolite® heeft geen significant effect bij fibromyalgie. De studie werd uitgevoerd in samenwerking met de universiteit van Leiden, om een onafhankelijk onderzoek te kunnen voeren met 20 fibromyalgie patiënten die alle preparaten en een placebo product gebruikten, met steeds een washout periode tussen twee preparaten (*Van de Donk et al., 2019*). Onderzoek om de indicaties van de andere preparaten te bevestigen moet nog gebeuren. De indicaties van Bedrocan zijn dus voornamelijk gebaseerd op case reports van patiënten met een aandoening die een bepaald preparaat medicinale cannabis innemen of studies met gelijkaardige varianten van Bedrocan preparaten.

Het is belangrijk om aan de ene kant kritisch te zijn bij de verschillende indicaties die worden gegeven door de producent, omdat deze altijd een vorm van subjectiviteit heeft. Aan de andere kant is ook te zien dat er intensief onderzoek wordt gedaan naar de werking van de producten met onafhankelijke instanties en ook de kwaliteit van het product wordt gegarandeerd door gebruik te maken van een analytische monografie waar onder andere staat neergeschreven dat men chromatografie moet toepassen om de aanwezigheid van de juiste cannabinoïden te bepalen. Er zit dus een groot deel objectiviteit in de claims over indicaties en de kwaliteit van het product.

5.1.2. Oliën

Bij Tabel 4.4 is gebruik gemaakt van een bestand verkregen door contact op te nemen met de firma zelf. Net zoals bij de flos moet er kritisch gekeken worden naar alle indicaties. Zo zijn er enkele indicaties waarbij er

twijfel heerst of medicinale cannabis wel een positief effect zou hebben. Omdat de olie nog maar enkele jaren op de markt te verkrijgen is en pas de laatste jaren aan populariteit gewonnen heeft, is er nog niet veel onderzoek gedaan naar het onderbouwen van de indicaties. De meeste informatie over indicaties worden via clinical case reports verkregen en in kleine studies. In de flowchart werden ook enkel de indicaties vermeld waarbij medicinale cannabis volgens het BMC een significante werking hebben.

Bij de online oliën moet men zeker de kanttekening maken dat er geen bewijs van werking is bij alle preparaten. Zo lijken de preparaten die online vrij verkrijgbaar zijn niet allemaal van dezelfde kwaliteit en betrouwbaarheid. Op de site van Medihemp is het mogelijk de kwaliteitscontrole/ analyserapporten van alle batchen met cannabisproducten te raadplegen, maar op sommige van deze sites is dit niet het geval. Na navraag bij een van deze producent om een analyse op te sturen, werd er geen antwoord gegeven. De gelimiteerde openheid van de producent zorgt ervoor dat er kritisch gekeken wordt naar de kwaliteit van het product. Sommige indicaties die vermeld worden op de site worden in studies niet eenduidig bewezen. Zo is er een studie uit 1987 die aantoont dat er geen significant effect van CBD is bij chronische pijn, wanneer er 450mg per dag wordt gegeven aan 10 chronische patiënten dit is te vergelijken met oliën met een percentage van 4,5% (*Lindstorm et al., 1987*). Ook uit de studie van Bedrocan, die hierboven al eens vermeld werd, blijkt dat hoge CBD-gehalten van bloemtoppen (tot 9%) geen effect hebben op de pijnbestrijding. Hieruit kan men besluiten dat CBD geen effectieve werking heeft op de pijn, placebo-effect buiten beschouwing gelaten. Toch zijn er CBD-producenten die dit als indicatie aangeven.

De oliën van de producenten die ook in de officina worden verkocht zijn vaak combinatiepreparaten met andere geneeskundige planten of componenten, bijvoorbeeld curcumine van de *Curcuma longa* plant of melatonine. Daardoor kan niet eenduidig aangetoond worden dat het CBD zorgt voor een verbetering van de levens- en/of slaapkwaliteit van de patiënt. Zo is de hoeveelheid aan melatonine die dagelijks wordt ingenomen door gebruik te maken van de olie hoger dan de dosis die door het BCFI wordt aangegeven. De dosering voor slapeloosheid is 2mg volgens het BCFI, terwijl de capsules van Lucovitaal meer dan de dubbele hoeveelheid bevatten (5mg). Wanneer er wordt overgeschakeld van melatonine naar het combinatiepreparaat kan het dus een verbetering van de slaap geven door de hoge concentratie aan melatonine in plaats van door de aanwezigheid van CBD.

Ook bij het preparaat met curcumine kan deze denkwijze gevolgd worden. Curcumine is tenslotte een kleurstof met anti-inflammatoire en anti-oxidatieve eigenschappen (*Yao et al., 2015*). Deze plantaardige component zal het immuunsysteem stimuleren waardoor niet kan gezegd worden dat het immuunsysteem wordt gestimuleerd door de CBD die aanwezig is in dit preparaat.

5.1.3. Andere CBD-producten

Over de overige CBD-producten (suppo's, pleisters, kauwgum...) zijn heel weinig studies te vinden. Suppo's worden enkel vermeld in wetenschappelijke artikels als mogelijke toedieningsvorm maar studies over het gebruik, absorptie, metabolisme, werkzaamheid of veiligheid zijn nog niet uitgevoerd.

Het gedroogde hennepoeder van Mattisson Healthcare bestaat voornamelijk uit CBD-zuur. Het zuur zou dezelfde werking hebben als CBD zelf, dit is voor angstvermindering (*Rock et al, 2017*). Maar over de farmacokinetiek van CBD-zuur kan niets worden teruggevonden, waardoor niks gezegd kan worden over de stabiliteit van de molecule en met uitbreiding de stabiliteit van dit product.

5.1.4. Sativex®

De informatie van Sativex® is voornamelijk afkomstig uit de monografie van het product. De indicaties die hierin vermeld staan, spasmen en neuropatische pijn, zijn ook bewezen in meerdere studies. In een ongecontroleerde, open label studie met 63 MS-patiënten zag men dat Sativex® zorgt voor een verlichting van de spasmen en neuropatische pijn. Dit zorgt voor een verbetering van de levenskwaliteit van de patiënt (*Rog et al, 2007; Bridgeman en Ariza, 2017*). Er wordt niet getwijfeld aan de effectiviteit van het product.

5.2. SEMI-GESTRUCTUREERD INTERVIEW

Het onderzoek met de gestructureerde interviews vindt om praktische redenen vooral plaats in het zuiden van Nederland (Terneuzen en randgemeenten). Door de wetgeving in verband met de privacy van de patiënt kon er geen gebruik gemaakt worden van nationale databases om patiënten te zoeken. Enkel de database van de BENU-apotheek waar het onderzoek werd uitgevoerd kon dienen als informatiebron. Om te weten of het onderzoek geëxtrapoleerd kan worden naar alle provincies in Nederland wordt er kritisch gekeken naar de leefwijze en demografie in Terneuzen.

5.2.1. Data-analyse van de voorgeschreven cannabis

Eerst wordt er gekeken naar de gegevens van de data-analyse. Hierbij is de leeftijd van de verschillende patiënten die medicinale cannabis voorgeschreven krijgen een belangrijke parameter. De gemiddelde leeftijd van de inwoners van Terneuzen is 3,5 jaar hoger dan deze in Nederland (45,2 tegenover 41,7), wat een duidelijk verschil is. Maar wanneer er gekeken wordt naar het aandeel van 75+'ers in de populatie van Terneuzen, dan is te zien dat dit 3% meer is dan het globale beeld. Dit betekent dus dat het verschil in leeftijd voor een groot deel te wijten is aan het feit dat er een hoog aantal 75+'ers woont in Terneuzen. De leeftijdsverdeling van

mensen aan wie medicinale cannabis kan worden voorgeschreven (25 tot 75-jarigen), is in Terneuzen zeer vergelijkbaar met deze in de rest van Nederland (*terneuzen.incijfers.nl*).

5.2.2. Semi gestructureerde interviews met artsen

Voor het onderzoek werd gekozen om artsen te interviewen uit verschillende takken van de gezondheidszorg: huisartsen en specialisten uit een ziekenhuis. Zo kon een volledig beeld verkregen worden van het voorschrijfgedrag en de kennis van de artsen. Daarnaast kon er ook een vergelijking gemaakt worden tussen beide groepen van artsen. Om dezelfde reden werd er ook gekozen om beide nationaliteiten (Belgisch en Nederlands) te interviewen, ook hier kon er een verschil tussen beide populaties onderzocht worden.

Het grootste probleem tijdens dit onderzoek was het vinden van artsen die medicinale cannabis voorschrijven. Het is een product dat heel weinig wordt voorgeschreven waardoor het opbellen van willekeurige artsen inefficiënt is. Doordat de gemeenschap van medicinale cannabisgebruikers geen antwoord gaf op de vraag om in contact gesteld te worden met voorschrijvende artsen, werden enkel de artsen uit de apotheekdatabase geraadpleegd. Deze zes artsen lijken een kleine steekproef, maar het gaat hier over explorerend onderzoek. Het is een aanzet om een dieper en een meer globaal onderzoek te verrichten om het voorschrijven van de artsen en de kennis over medicinale cannabis te onderzoeken. Het gebruik van een kleine steekproef wil niet automatisch zeggen dat er geen conclusie kan getrokken worden. Alle artsen die geïnterviewd zijn, hadden weinig kennis over het onderwerp. Ook het aantal patiënten was bij alle artsen zo goed als hetzelfde en de informatie en ideeën die men had was in veel gevallen gelijklopend. Men kan dus spreken van datasaturatie. Er werd na het laatste interview geen nieuwe informatie meer verkregen. Daarom kan er worden geconcludeerd dat het kleine aantal deelnemers in de steekproef, geen groot probleem hoeft te zijn.

Er moet ook worden nagegaan of de geïnterviewde artsen representatief zijn voor alle voorschrijvende artsen in Nederland. Het zijn progressieve artsen die geloven in het product anders zouden ze dit niet willen voorschrijven. De interesse voor kennis over medicinale cannabis is bij deze artsen even groot als bij hun Nederlandse collega's die het product voorschrijven.

Een andere variabele is de plaats van het onderzoek: Terneuzen, Zeeland en of het cannabisgebruik vergelijkbaar is met de rest van Nederland. Op deze manier kan de ervaring van de arts met dit onderwerp worden vastgesteld.

Hiervoor wordt gekeken naar het aantal patiënten dat in behandeling is bij de verslavingszorg vanwege cannabisproblemen. In het zuiden van Nederland (o.a. Zeeland) is dit getal relatief laag 4 op 10 000 inwoners, terwijl dit in het noorden van Nederland drie keer zo hoog is en over heel Nederland gezien twee maal zo hoog is als in Zeeland. (*www.volksgezondheidszorg.info*) Uit deze cijfers blijkt dat de artsen in Zeeland iets minder

ervaring hebben met medicinale cannabis. Al wil dit niet zeggen dat de kennis van de artsen in noordelijke regio's automatisch beter of ruimer is dan dit van de geïnterviewde artsen. Verslaving is tenslotte maar één indicatie van medicinale cannabis. Dit wil dus niet zeggen dat noordelijke artsen op de hoogte zijn van alle mogelijke indicaties. Er is dus geen duidelijke reden om te stellen dat de geïnterviewde artsen niet representatief zouden zijn.

In België is medicinale cannabis niet erkend als geneesmiddel. Om deze reden is het onmogelijk om officiële cijfers te vinden en deze te vergelijken met de informatie van de ondervraagde Belgische artsen.

5.3. FLOWCHART TOOL

Er zijn veel indicaties waarvoor medicinale cannabis kan voorgeschreven worden. Wanneer deze allemaal in het schema zouden worden neergeschreven, zou dit heel onduidelijk en verwarrend worden. Daarom werd er gekozen om een flowchart te maken dat als een algemeen schema kan dienen met de meest voorkomende indicaties. Voor de flowchart werd enkel gekozen om de indicaties van het BMC te vermelden. De indicaties die minder goed onderbouwd zijn in de literatuur, zijn uit het schema gelaten. Het schema is enkel een leidraad, er kan altijd van afgeweken worden wanneer de patiënt zich niet comfortabel voelt bij het gebruik van een bepaalde variant of slechte ervaringen heeft met het product. Zo kan het zijn dat men toch gebruik maakt van een sterkere vorm bij het opstarten van medicinale cannabis (Bedrocan® in plaats van Bediol®) of dat er bij zwakkere symptomen toch naar een hogere dosis wordt gekozen. Dit kan te maken hebben met feit dat de patiënt in kwestie een geïnduceerd cyp3A4-enzym systeem heeft. Een andere reden kan zijn dat de patiënt al cannabis recreatief heeft gebruikt, waardoor er tolerantie optreedt voor de werking van het product. Het kan ook dat de patiënt net een lagere concentratie THC nodig heeft door een vertraagde afbraak van medicinale cannabis. Om het schema eenvoudig en gebruiksvriendelijk te houden worden enkel de belangrijkste contra-indicaties opgenomen in het schema (leeftijd, hartritmestoornissen, angina pectoris en psychische problemen, zwangerschap). Deze zijn opgenomen voor de veiligheid van de patiënt.

Voor een snel en handig gebruik van het schema worden de meest voorkomende indicaties bovenaan geplaatst. Voor de rangschikking van de indicaties in de categorie bloemtoppen werd een bron gebruikt van Hazekamp uit 2013, Bedrocan® was toen het meest verkochte product, de indicatie was vooral chronische pijn. Een meer recente bron werd niet gevonden. In 2013 waren nog niet alle preparaten op de markt, zo zijn Bedica® en Bedrolite® pas later ontwikkeld, waardoor de volgorde van meest voorkomende preparaat kan afwijken van de realiteit. Al kan uit de studie én de interviews met artsen wel besloten worden dat Bedrocan® met voorsprong het populairste preparaat is en dus als eerste terug te vinden moet zijn in het schema. Voor de oliën werd er geen bron gevonden dus werd dezelfde volgorde als bij de bloemtoppen gebruikt.

6. CONCLUSIE

Medicinale cannabis is een alternatief geneesmiddel dat ingedeeld kan worden in twee grote groepen op basis van de toedieningsvorm: bloemtoppen en olie. Er zijn vijf verschillende soorten bloemtoppen (Bedrocan®, Bedrobinol®, Bediol®, Bedica® en Bedrolite®). Voor de inname moeten de bloemtoppen verwarmd worden om zo het CBDA en THCA om te zetten naar CBD en THC. Deze omzetting zorgt voor een sterker effect van het product. De oliën kunnen ingedeeld worden in drie groepen: CBD-olie, THC-olie en een combinatiepreparaat van CBD en THC. Deze drie soorten olie zijn verkrijgbaar in verschillende concentraties. De keuze is afhankelijk van de ernst van de symptomen, eerder gebruik en kans op contra-indicaties door aanwezigheid van andere ziektebeelden zoals psychische problemen. Naast de oliën en bloemtoppen zijn er ook verschillende andere toedieningsvormen die kunnen verkocht worden. Het gaat onder andere over oliën die bestaan uit een combinatie van CBD en verschillende geneeskundige planten, hormonen... Daarnaast bestaan er ook capsules, zalven en crèmes. Het bewijs van werking voor deze producten is echter veel minder duidelijk dan bij oliën en de bloemtoppen.

Om uitspraken te doen over de effectiviteit van medicinale cannabis moet er naar elk preparaat afzonderlijk gekeken worden. De concentratie van de aanwezige cannabinoïden zal namelijk een invloed hebben op de indicatie. Chronische pijn is de meest voorkomende indicatie waarbij medicinale cannabis wordt voorgeschreven. Dit is terug te vinden in een studie van Hazekamp uit 2013 waarin wordt beschreven dat bij ruim 50% van de patiënten die Bedrocan®, Bediol® of Bedrobinol® gebruiken chronische pijn de belangrijkste indicatie is. Dit was ook af te leiden uit de interviews met de artsen; het grootste deel van de patiënten gebruikte ook hier medicinale cannabis tegen chronische pijn. Het preparaat kan enkel hulp bieden wanneer er THC aanwezig is. CBD-olie of Bedrolite® zullen dus geen effect hebben bij deze indicatie. Voor een gedetailleerde lijst en verdere uitleg bij elk preparaat wordt verwezen naar de resultaten van deze thesis. Een andere belangrijke conclusie is dat veel informatie die online bij bepaalde producenten te vinden is niet de volledige waarheid omvat. Zo wordt door sommige sites en producenten het product beter voorgesteld of wordt geclaimd dat het een effect heeft bij verschillende indicaties waar geen bewijs voor is. Zo beweren sommige sites dat CBD-olie helpt bij pijn, maar zoals eerder gezegd is de aanwezigheid van THC wel degelijk noodzakelijk voor een effect tegen de pijn. Het is dus belangrijk om in het achterhoofd te houden dat verder onderzoek noodzakelijk is voor nog heel wat indicaties. Zelfs de indicaties waarvoor al studies werden uitgevoerd, moeten nog verder onderzocht worden in grotere studiepopulaties.

De geraadpleegde huisartsen waren op de hoogte van de mogelijkheid om medicinale cannabis voor te schrijven. Maar doordat er vijf verschillende soorten flos bestaan en daarnaast ook nog verschillende soorten

oliën (CBD-, THC- en combinatieolie) met een extra opsplitsing op basis van concentratie, is het onduidelijk wanneer welk preparaat voorgeschreven moet worden. Daarom zijn artsen voorzichtig met het voorschrijven van medicinale cannabis. Ze willen zeker geen fouten maken die zorgen voor bijwerkingen of die een verslaving in de hand kunnen werken. In sommige gevallen komt de patiënt zelf met de vraag om medicinale cannabis te gebruiken. Wanneer geen drogredenen gegeven worden door de patiënt, zal de arts hier vaak mee instemmen. De stap om als arts initiatief te nemen in het voorschrijven van medicinale cannabis is moeilijk, vooral voor de huisartsen. Medicinale cannabis wordt het vaakst voorgeschreven tegen chronische pijn. Artsen zijn op de hoogte van deze indicatie omdat deze vaak wordt vermeld in artikels die ze lezen uit interesse. Bij deze indicatie wordt Bedrocan® voorgeschreven, wat een juiste behandelingsstrategie is. Het is belangrijk om te vermelden dat alle artsen het juiste preparaat voorschrijven. De kennis van de artsen is beperkt, maar hetgeen dat men weet over het product is wel correct.

De artsen kennen niet elk preparaat omdat men in artikels (online en in tijdschriften) en in studies vaak over cannabis als algemeen begrip spreekt. Het gaat niet over de afzonderlijke preparaten die op de markt zijn en al zeker niet over de producten die in Nederland op de markt zijn. Om hierover informatie te vinden, moet men naar de sites surfen van de gespecialiseerde producenten zoals Bedrocan voor info over flos of Transvaal apotheek voor info over oliën of naar het BMC die een brochure voor artsen waarin wat er kan helpen bij het voorschrijven van medicinale cannabis. Er wordt geen informatie gedeeld met de artsen over medicinale cannabis vanuit de overheid of het KNMG.

De artsen zelf vinden dat de apotheker minstens evenveel kennis moet hebben over het product dan hijzelf en vindt ook dat de apotheker hem moet helpen bij de keuze van preparaat. Daarnaast moet de apotheker ook informatie geven die aanvullend is op de informatie die de arts al aan de patiënt gegeven heeft. Ook de kennis van dosering, verhogen van de dosis of afbouw ervan is een belangrijk aspect dat apothekers volgens de artsen onder de knie moeten hebben om de patiënten beter te kunnen begeleiden. Het is dus als apotheker belangrijk om op de hoogte te zijn van de verschillende soorten medicinale cannabis en welke dosis het best gebruikt wordt bij de start van de therapie, maar ook om de signalen te detecteren wanneer een dosisaanpassing noodzakelijk is. De artsen en apothekers die werden geraadpleegd, erkenden het probleem over gebrek aan kennis over medicinale cannabis. Tijdens de interviews en het voorleggen van de flowchart waren de zorgverleners zeer aandachtig en open om een zo goed mogelijk beeld te geven van de problematiek. Er moet meer informatie verstrekt worden aan de artsen en apothekers over de verschillende preparaten medicinale cannabis om ervoor te zorgen dat men weet welke patiënten behandeld kunnen worden, maar ook om te weten bij wie de therapie geen effect zal hebben en bij welke groep van patiënten medicinale cannabis een gevaar kan vormen.

7. LITERATUURLIJST

Abi-Jaoude, E., et al. (2017). Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 29(4): 391-400.

Bayer Inc., (2015). Product monography Sativex®; Mississauga, Ontario; 31 maart 2015

Bridgeman, M. B. en Abazia D. T. (2017). Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* 42(3): 180-188.

Bergamaschi, M. M., et al. (2011). "Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients." *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 36(6): 1219-1226.

Bureau voor medicinale cannabis (2018). "Brochure voor patiënten , Medicinale cannabis." Ministerie van volksgezondheid, welzijn en sport

Brown, C. L., et al. (2017). "A systematic review of the types and causes of prescribing errors generated from using computerized provider order entry systems in primary and secondary care." *J Am Med Inform Assoc* 24(2): 432-440.

Conway, J. M. en M. C. Brown (2014). "A flowchart for selecting an ointment base." *American journal of pharmaceutical education* 78(1): 16.

Cooper, R. E., et al. (2017). "Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial." *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 27(8): 795-808.

De Aquino, J. P., et al. (2018). "The Psychiatric Consequences of Cannabinoids." *Clin Ther* 40(9): 1448-1456.

De Rocker, H. (2015) "Medicinale cannabis: een geestesverruimende blik op een oud kruid met een nieuwe toepassing", *farmazine*, jrg. 5, nr. 1, pp. 11-12

DiCenso A., Bayley L., Haynes R.B. (2009). "Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model." *Evidence-Based Nursing*, 12(4),99-101.

Elms, L., et al. (2019). "Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series." *J Altern Complement Med* 25(4): 392-397.

Geslin L., Dragon U. en van Cleynenbreugel E. (2012). Resultaten enquête over overleg apothekers-huisartsen.

Gloss, D. en Vickrey B. (2014). "Cannabinoids for epilepsy." *The Cochrane database of systematic reviews*(3): CD009270.

Grotenhermen, F. (2003). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids." *Clinical pharmacokinetics* 42(4): 327-360.

Hazekamp, A. (2016). "Evaluating the Effects of Gamma-Irradiation for Decontamination of Medicinal Cannabis." *Frontiers in pharmacology* 7: 108.

Hazekamp, A. en E. R. Heerdink (2013). "The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands." *Eur J Clin Pharmacol* 69(8): 1575-1580.

Hazekamp, A. en Epifanova, S. (2017). "Grote variatie in samenstelling cannabisolie noopt tot regels." *Pharmaceutisch weekblad*. <https://www.pw.nl/achtergrond/2017/grote-variantie-in-samenstelling-cannabisolie-noopt-tot-regels> (1/03/19)

Hazekamp, A. en E. R. Heerdink (2013). "The prevalence and incidence of medicinal cannabis on prescription in The Netherlands." *Eur J Clin Pharmacol* 69(8): 1575-1580.

Hergenrather J.Y., et al. (2005). "Clinical improvement and reduction of immunosuppressive drug therapy in cannabis treated patients with crohn's disease." *IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine*, 9-10 September 2005, Leiden, International Association for Cannabis as Medicine.

Herkenham, M., et al. (1991). "Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study." *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 11(2): 563-583.

Howlett, A. C., et al. (2002). "International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors." *Pharmacological reviews* 54(2): 161-202.

<https://azarius.nl/encyclopedia/116/thca-tetrahydrocannabinol-acid/> (geraadpleegd op 17/02/19)

²<https://bedrocan.com/nl/contact/faqs/> (23/02/19)

¹<https://bedrocan.com/nl/producten-diensten/gezondheidszorg/cannabis-voorschrijven/> (16/02/19)

<https://hemplifetoday.com/choose-quantity/> (04/04/19)

<https://informatiecentrumcannabis.nl/kenniscentrum/cijfers-cannabisgebruik/> (18/02/2019)

<https://jacob-hooy.nl/cbd.html> (7/05/2019)

<https://neo-cure.com/nl/over-neo-cure/> (8/05/2019)

<https://pathways.nice.org.uk/pathways/medicines-optimisation> geraadpleegd op (17/02/2019)

¹<https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=casas3> (14/02/2019)

²<https://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=CASAI> (14/02/2019)

<https://sensiseeds.com/nl/blog/alles-wat-je-moet-weten-over-cannabisbladeren/> (14/02/2019)

<https://terneuzen.incijfers.nl/dashboard/Bevolking> (05/05/2019)

<https://wietolie.nl/mediwiet-cbd-olie/> (04/04/19)

<https://www.apollyon.nl/cbd-olie/> (6/04/19)

<https://www.cannabisbureau.nl/productie> geraadpleegd op (17/02/19)

<https://www.cannabiszorg.nl/> (17/02/19)

²<https://www.cbdolie.nl/overige-producten/> (6/04/19)

¹<https://www.cbdolie.nl/verschil-tussen-biologische-en-raw-cbd-olie/> (4/04/2019)

<https://www.civilized.life/articles/best-states-to-grow-marijuana-in/> (14/02/19)

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB14011> (20/03/19)

<https://www.fagron.nl/cbd-olie-2-75-109775?returnurl=%2fsearch%3fq%3dcbd> (30/05/19)

<https://www.ge-bu.nl/artikel/therapietrouw-2#inleiding> (15/02/19)

<https://www.knmp.nl/downloads/harm-rapport.pdf> geraadpleegd op (17/02/19)

<https://www.lucovitaal.nl/cbd-overzicht.html> (6/05/19)

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/602/smpc#INDICATIONS> (20/03/19)

<https://www.mediheemp.nl/producten/cbd-olie/> (03/04/19)

<https://www.mediheemp.nl/wp-content/uploads/2016/01/DNP18-C-00012015.pdf> (03/04/19)

https://www.mediheemp.nl/wp-content/uploads/2017/08/Hanf_Complete_25_SafetyDataSheet_417.pdf
(03/04/19)

<http://www.mierlohout.nl/wp-content/uploads/2018/07/medicinale-cannabisolie-20180724.pdf> (28/03/2019)

²<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/ichneumonidae> (28/05/19)

¹<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cannabidiol> (15/02/19)

<https://www.scribbr.nl/onderzoeksmethoden/soorten-interviews/> (2/04/19)

<https://www.scriptiebank.be/scriptie/2018/medicinale-cannabis-de-grens-over> (21/05/19)

<https://www.trimbos.nl/docs/f8502344-4a38-4a87-9740-bc408805e2fa.pdf> (18/02/2019)

<https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/drugsgebruik/regionaal-internationaal/regionaal#node-cannabis-verslavingszorg-ingeschreven-clin%3ABnten-movb-regio> (05/05/2019)

Infofiche BENU apotheek (2018). Cannabis flos Bedrobinol. Gebruiksaanwijzing. Benu Apotheek.

Joy, J.E., et al. (1999). *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Washington (DC).

Kafil, T. S., et al. (2018). "Cannabis for the treatment of Crohn's disease." The Cochrane database of systematic reviews 11: CD012853.

Kan, A., et al. (2018). "Vaker overdoseringen met opioïde pijnstillers." *Pharmaceutisch weekblad*.

<https://www.pw.nl/achtergrond/2018/vaker-overdoseringen-met-opioide-pijnstillers> (geraadpleegd op 1/03/19)

Krebs, M. O., et al. (2019). "Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders." *Eur J Pain*.

Lotan I., et al. (2014). "*Cannabis* (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-label observational study". *Clin. Neuropharmacol.* 37, 41–44

Lynch, M. E. en Campbell F. (2011). "Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials." *British journal of clinical pharmacology*72(5): 735-744.

Madsen, A. M., et al. (2018). "Opioid Knowledge and Prescribing Practices Among Obstetrician-Gynecologists." *Obstet Gynecol*131(1): 150-157.

Mechoulam, R., et al. (2014). "Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. Nature reviews." *Neuroscience*15(11): 757-764

Michaelson, M., et al. (2017). "Prescribing error at hospital discharge: a retrospective review of medication information in an Irish hospital." *Irish journal of medical science*186(3): 795-800.

McGuire, P., et al. (2018). "Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial." *Am J Psychiatry*175(3): 225-231.

Naftali, T., et al. (2011). "Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study." *The Israel Medical Association journal : IMAJ*13(8): 455-458.

Nguyen, T. X., et al. (2016). "Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery." *Nanomedicine (Lond)* 11(9): 1169-1185.

Osterberg, L. en Blaschke T. (2005). "Adherence to medication." *The New England journal of medicine* 353(5): 487-497.

Piomelli, D. en Russo E. B. (2016). "The Cannabis sativa Versus Cannabis indica Debate: An Interview with Ethan Russo, MD." *Cannabis and cannabinoid research* 1(1): 44-46.

Plange, N., et al. (2007). "Dronabinol and retinal hemodynamics in humans." *American journal of ophthalmology*143(1): 173-174.

Pollio, A. (2016). "The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists." *Cannabis and cannabinoid research* 1(1): 234-238.

Porter, B. E. en Jacobson C. (2013). "Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy." *Epilepsy & behavior : E&B*29(3): 574-577.

Presentatie (2014). "Medicinale cannabis en de plaatsbepaling in de pijnbestrijding therapeutische mogelijkheden en toepassingen." Bureau voor medicinale cannabis.

Rahn, B. (2018) "Part 1, Sativa vs. Indica: An Overview of Cannabis Types", *leafly*
<https://www.leafly.com/news/cannabis-101/sativa-indica-and-hybrid-differences-between-cannabis-types>
(geraadpleegd op 15/02/2019)

Rhyne, D. N., et al. (2016). "Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population." *Pharmacotherapy* 36(5): 505-510.

Rice, J. en Cameron, M. (2018). "Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence." *Curr Neurol Neurosci Rep* 18(8): 50.

Rock, E. M., et al. (2017). "Effect of prior foot shock stress and Delta(9)-tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, and cannabidiol on anxiety-like responding in the light-dark emergence test in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 234(14): 2207-2217.

Rog et al. 2007. "Oromucosal delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial." *Clinical Therapeutics* 29: 2068-2079.

Romano, L. L. en Hazekamp, A. (2013). "Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine." *Cannabinoids* 1(1): 1-11.

Shannon, S., et al. (2019). "Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series." *The Permanente journal* 23.

Shelef, A., et al. (2016). "Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study." *J Alzheimers Dis* 51(1): 15-19.

Thaler, A., et al. (2018). "Single center experience with medical cannabis in Gilles de la Tourette syndrome. Parkinsonism & related disorders."

The national academies for sciences, engineering and medicine (2017). "The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research." Washington (DC).

Thompson, D. (2018). "Low Dose of CBD Liquid Eases Epilepsy Seizures", *webMD*
<https://www.webmd.com/epilepsy/news/20180516/low-dose-of-cbd-oil-eases-epilepsy-seizures#1>
(geraadpleegd op 20/02/2018)

Van de Donk T., et al. (2019). "An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia." *The journal of the International Association for the Study of Pain*. 160 (4): 860-869

Venderová K., et al. (2004). "Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms." *Mov. Disord.* 19, 1102–1106.

Wu, T. C., et al. (1988). "Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco." *The New England journal of medicine* 318(6): 347-351.

Yao, M., et al. (2015). "Neurological recovery and antioxidant effects of curcumin for spinal cord injury in the rat: a network meta-analysis and systematic review." *J Neurotrauma* 32(6): 381-391.

BIJLAGE 1: VRAGENLIJST

Algemene vragen:

Man - vrouw

Leeftijd: ____

Jaar van afstuderen: _____

Nationaliteit: Belg – Nederland – Andere: _____

Regio van dokterspraktijk/ ziekenhuis: _____

Algemeen voorschrijven van cannabis:

Weet u nog de eerste keer dat u medicinale cannabis voorschreef? -> Voor welke indicatie was dat? -> schrijft u nog steeds deze soort voor bij ...[vermelde indicatie]?

ja

neen

Hoe vaak schrijft u cannabis voor (per week/ per maand/ aantal patiënten)? -> Voor welke indicatie schrijft u dan meestal cannabis voor? -> Welke variëteit schrijft u dan voor?

____ per week

____ per maand

____ patiënten

Schrijft u enkel voor *die ene indicatie voor*, of zijn er nog andere symptomen waarvoor u cannabis zou aanbevelen? Gebruikt u dan dezelfde soort?

Hoeveel soorten variëteiten cannabis heeft u al voorgeschreven?

Bedrocan®

THC 2,0% (sativa of indica)

Bediol®

CBD (2,0% / 5,0% / 10%)

Bedrobinol®

CBD 2,0% / THC 1,3%

Bedica®

CBD 5% / THC 10%

Bedrolite®

THC 75%

andere nl. _____

Keuze tussen de vormen:

Schrijft u meestal olie, flos of een andere vorm voor?

olie

flos

andere nl. _____

Reden waarom?

Wanneer u flos voorschrijft, laat u dan de patiënt kiezen tussen thee of inhalatie of kiest u de toedieningsvorm? -> Op basis waarvan maakt u deze keuze?

Zijn er patiënten waar u opteert voor olie in plaats van flos?

Zijn er bepaalde groepen patiënten waarvoor u een voorkeurspreparaat heeft? Bvb. Kinderen ga ik sneller dit geven?

eerste gebruikers lichte vorm (Bediol® of CBD 2,0%)

Zijn er bepaalde patiënten met een contra-indicatie waarvoor u een bepaalde toedieningsvorm of variant niet voorschrijft?

Vindt u het moeilijk om het onderscheid te maken tussen wanneer wel en niet voorschrijven?

ja

neen

Wat vindt u dat de rol van de apotheek is in het proces van medicinale cannabis afleveren?

afleveren

evenveel kennis hebben van medicinale cannabis als arts

meer kennis hebben dan de arts

Schrijft u de generiek voor in de veronderstelling dat de apotheker op de hoogte is van de verschillende soorten of het specifieke product?

BIJLAGE 2: LEZINGEN

Lezing 1: Francqui-leerstoel, prof. dr. Marcel Bouvy

Wanneer men de geschiedenis raadpleegt om de rol van de apotheker te onderzoeken, kunnen drie grote functies onderscheiden worden: het bereiden van geneesmiddelen, het distribueren van geneesmiddelen en de zorgverlening. Dit laatste is het punt waar nu de nadruk op ligt. Het is belangrijk dat geneesmiddelen op de juiste manier gebruikt worden zodat het effect maximaal is én de veiligheid gegarandeerd wordt. Problemen met het gebruik kunnen klein zijn, zoals het openen van de verpakking of bij doordrukstrip dat niet lukt. Het probleem kan ook grote consequenties hebben zoals een ziekenhuisopname. 5,6% van de ziekenhuisopnames is geneesmiddel gerelateerd en bijna de helft hiervan is potentieel vermijdbaar. Om dit aantal te verminderen wordt aanbevolen om de medicatie te controleren bij opname en ontslag uit het ziekenhuis en ook regelmatig een medicatiebeoordeling te doen. Medicatiebeoordeling is belangrijk omdat de meeste medicatie gerelateerde problemen komen door overbehandeling of onderbehandeling. Deze problemen kunnen dan aan het licht komen. Tijdens het proces van diagnose tot inname kan er op verschillende momenten iets fout lopen. Tijdens het voorschrijven, ophalen, afleveren en innemen van het geneesmiddel. Bij inname van geneesmiddelen loopt het vaak fout door een gebrek aan therapietrouw (intentionele of niet-intentionele therapietrouw) Het is aan de apotheker om te achterhalen om welke soort therapieontrouw het gaat en wat de reden erachter is om zo de persoon te helpen of er bewust van te maken deze te verbeteren.

Lezing 2: prof. dr. Ron van Schaik

De doeltreffendheid van geneesmiddelen wordt bepaald door verschillende factoren. Wanneer een geneesmiddel niet lijkt te werken bij een patiënt kan de oorzaak liggen aan het feit dat de patiënt de medicatie niet inneemt of verkeerd inneemt. Dit is de meest voorkomende reden. Het kan echter ook zijn dat de patiënt een genetische modificatie heeft waardoor de nierfunctie of het vermogen voor de afbraak van het geneesmiddel in de lever verschillend is dan bij de wild type populatie. Een modificatie in deze organen kan als gevolg hebben dat de concentratie van het geneesmiddel verschilt van de vooropgestelde concentratie, wat kan zorgen voor adverse drug reactions en subtherapie. Zo kan het zijn dat van twee allelen er één actief is en één niet actief. Hierbij zal de enzymfunctie verlaagd zijn. In dit geval spreekt men van een slow metaboliser. Het geneesmiddel wordt vertraagd afgebroken dit kan zorgen voor een versterkte reactie. Bijvoorbeeld veel geneesmiddelen in de psychiatrie worden via CYP2D6 afgebroken. Bij een traag metabolisme zullen er hogere concentraties bereikt worden en zullen er meer bijwerkingen optreden. Dit kan aanleiding geven tot non-compliance. Bij een hoog metabolisme zal er een verlaagd effect optreden van het geneesmiddel. Om dit te verhelpen kan de dosis opgedreven worden. Tramadol en codeïne zijn twee pijnstillers, tevens zijn dit twee

prodrugs die voor een sterke werking omgezet moeten worden tot morfine . Bij poor metabolisers zal deze omzetting niet of in mindere mate doorgaan afhankelijk van de hoeveelheid enzym dat er aanwezig is. Dit zorgt dus voor een minder effect van het geneesmiddel. Bij rapid metabolisers zal er een verhoogde concentratie morfine in het lichaam aanwezig zijn door de snelle omzetting. Dit geeft bijwerkingen zoals ademrepressie en kan zelfs leiden tot de dood. Het is dus belangrijk om onderzoek te doen naar personalized medicine om elke patiënt de juiste behandeling te geven.

Lezing 3: prof. dr. Anke-Hilse Maitland-van der Zee

Respiratoire ziektes zijn vaak levensbedreigend. Dit komt omdat ondanks dat er gebruik gemaakt wordt van de guidelines er toch nog veel problemen zijn met de medicatie. Zo ondervindt 15% van de kinderen met astma problemen ondanks het gebruik van een bronchodilator en een corticosteroïd. Dit komt omdat de ziekte niet onder controle is. Dit probleem kan toegeschreven worden aan het feit dat er een hele reeks oorzaken en varianten van astma bestaan. Zo zijn er patiënten (vaak obese vrouwen) die veel symptomen hebben, maar weinig inflammatie. Terwijl een andere deel van de patiënten veel inflammatie heeft, maar weinig symptomen. Dit zijn twee verschillende fenotypes die met verschillende medicatie moeten behandeld worden. Om mensen een zo goed mogelijke behandeling te kunnen bieden, is er onderzoek nodig naar precision medicine. Men heeft eerst in de literatuur artikels gezocht waarbij men SNIPs onderzocht en men keek of er een relatie was met astma om zo een beter beeld te krijgen welke modificaties een belangrijke rol spelen. Er wordt onder andere gebruik gemaakt van Manhattan plots om ze een goed beeld te krijgen welke SNIPs een significante invloed hebben op de exacerbaties of de longfunctie. Nu doet men een studie waarbij gekeken wordt naar het verschil tussen gewoon voorschrijven en voorschrijven op basis van precision medicine (waarbij eerst gekeken wordt naar het fenotype). Een andere manier om het fenotype in kaart te brengen is gebruik te maken van metabolomics waarbij een chemische analyse plaatsvindt om zo elke component die aanwezig is of enkele componenten uit een bepaald medium te onderzoeken. In het geval van respiratoire ziektes wordt gekeken naar de uitgeademde lucht. Er wordt gebruik gemaakt van zeven sensoren die elk in paren voorkomen om te corrigeren voor de omgevingslucht. Zo kan er een plot opgesteld worden en kan bepaald worden welke respiratoire ziekte de voornaamste oorzaak is van het leed.

Masterproef voorgelegd aan de faculteit Farmaceutische Wetenschappen, uitgevoerd i.s.m. BENU-apotheek Epicurus.

Promotor: Prof. dr. K. Boussey

Commissarissen: Prof. dr. J. Van Bocxlaer en Dr. Els Mehuys

De informatie, conclusies en standpunten opgenomen in deze masterthesis zijn op rekening van de auteur en vertegenwoordigen niet noodzakelijk de mening van de promotor of zijn/haar onderzoeksgroep.