

Acceptatie van twee medicinale cannabisvarianten door patiënten met schizofrenie: een gerandomiseerde cross-over studie (N = 12).

Gepubliceerd: 19-02-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De voorgestelde experimentele pilotstudie richt zich op *harm reduction* bij een specifieke subpopulatie, dat wil zeggen bij patiënten met schizofrenie (langdurige psychotische stoornis) met een suboptimale respons op de huidige beschikbare...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44002

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Acceptatie van medische cannabis

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

hallucinaties, schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: GGD Utrecht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cannabis, Neveneffecten, Psychose, Schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair is de vraag of de deelnemer de cannabis-variant met 8% CBD (Bediol) in het vervolg wil gaan roken in plaats van de door hem zelf tot nu toe aangeschafte cannabisvariant.

Vraag 1. Zou u deze cannabis in het vervolg nemen als voorkeursvariant?

Vraag 2. Indien ja. Is dit vanwege minder bijwerkingen bij het roken van deze variant of van vanwege andere redenen?

Secundaire uitkomstmaten

1. Ervaring met de aangeboden (net gerookte) cannabis (genoeg 'high', smaak)?

Verschil of gelijkenis met de soort die u normaal rookt?

2. Beleving na het roken van de joints (minder angst, paniek, rust, sufheid, opgewonden, prettig, stoned, duizeligheid, rusteloosheid, lusteloos, somber of sloom gevoel, zweten, misselijkheid, duizeligheid, tremoren, hartkloppingen (zie Vragenlijsten F9+F10).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De belangrijkste kenmerken van de studie zijn:

1. Frequent cannabisgebruik en cannabisafhankelijkheid komen veel voor onder patiënten met schizofrenie.
2. Het roken van cannabis is een risicofactor voor patiënten met schizofrenie,

omdat het psychotische episoden kan uitlokken en tot meer opnames leidt.

3. Patiënten met schizofrenie zeggen cannabis te roken ter verlichting van negatieve symptomen, zoals spanningen en angst. Het korte-termijn effect is daarmee mogelijk in overeenstemming, maar op wat langere termijn leidt cannabisgebruik tot psychotische verschijnselen en meer klinische opnames.

Probleemstelling

Cannabis kan psychotische symptomen uitlokken, maar het wordt door patiënten met schizofrenie ook gebruikt om bepaalde symptomen van de ziekte en bijwerkingen van geneesmiddelen te bestrijden (zelfmedicatie). De verhouding THC/CBD (tetrahydrocannabinol/cannabidiol) in de cannabis die gerookt wordt kan bepalend zijn voor het ontstaan of juist het voorkómen van psychotische symptomen. Nederlandse cannabissoorten (Nederwiet) bevatten typisch veel THC (ongeveer 15%) en weinig/geen CBD wat de kans op een psychotische terugval bij patiënten met schizofrenie kan verhogen.

Cannabis als oorzaak van schizofrenie

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat cannabis dosis-afhankelijk het risico op het ontstaan van schizofrenie verhoogt en de kans op nieuwe psychotische episodes bij patiënten met schizofrenie verhoogt (Zammit et al., 2002; Fergusson et al., 2005; Henquet et al., 2005). Bij mensen die cannabis roken is de incidentie van het optreden van schizofrenie verhoogd (Moore et al., 2007) en chronische cannabisrokers laten cognitieve stoornissen zien die vergelijkbaar zijn met die bij patiënten met schizofrenie (Solowij and Michie, 2007). Bovendien is het gebruik van cannabis geassocieerd met een vroeger begin van de schizofrenie en jongeren met genetische gevoeligheid voor schizofrenie zijn overgevoelig voor de fysieke en psychische effecten van cannabis (Degenhardt and Hall, 2006; Hollis et al., 2008). Toch zijn de in longitudinale cohortstudies gevonden associaties moeilijk te interpreteren tengevolge van methodologische problemen, zoals met name de betrouwbaarheid van zelfgerapporteerde gegevens en de mogelijke rol van (niet gemeten) confounders. Tenslotte lijkt de sterke toename van het gebruik van cannabis niet vergezeld te zijn gegaan met een hogere incidentie van schizofrenie (Anonymous, 2011; van Amsterdam et al., 2004).

Cannabisgebruik als vorm van zelfmedicatie bij schizofrenie

Veel patiënten met schizofrenie lijken cannabis als zelfmedicatie te gebruiken om hun negatieve symptomen en hun angst te bestrijden. Bij deze patiënten wordt daarom, in vergelijking met de gezonde populatie, een hoge prevalentie van cannabisgebruik en cannabisafhankelijkheid gezien. Studies met behulp van vragenlijsten over de motieven van cannabisgebruik door patiënten met schizofrenie, wijzen erop dat verbetering van stemming, maatschappelijke acceptatie en het omgaan met negatieve symptomen de voornaamste redenen zijn voor het gebruik van cannabis in deze groep (Spencer et al., 2002). Aanvullend bewijs dat patiënten cannabis als zelfmedicatie gebruiken om stress te verminderen komt uit een populatiestudie waar kwetsbaarheid voor psychose een voorspeller was voor het gebruik van cannabis bij patiënten die voor het begin

van psychotische symptomen nog nooit cannabis hadden gebruikt (Ferdinand et al., 2005). Dagelijks cannabisgebruik was ook een voorspeller van toegenomen positief affect bij patiënten en controles, maar ook van een afgenomen negatief affect en een toename in de hallucinerende ervaringen in patiënten.

Stemmingsverbeterende eigenschappen van cannabis waren acuut, terwijl de psychose-inducerende effecten subacuut waren. Er was geen direct bewijs voor effectiviteit van zelfmedicatie in het dagelijks leven (Henquet et al., 2010).

Deze bevindingen sluiten goed aan bij een meta-analyse, waarbij gekeken werd naar de resultaten van 9 studies waarin patiënten met schizofrenie (N=725) met en zonder een comorbide stoornis in het gebruik van middelen (SUD) met elkaar werden vergeleken op de aanwezigheid van positieve en negatieve symptomen (Talamo et al., 2006). Patiënten met schizofrenie en SUD hadden meer positieve symptomen, maar minder negatieve symptomen op de Positieve en Negatieve Syndroom Schaal (PANSS). Hoewel tabak en alcohol door hen voornamelijk om sociale redenen werden, gebruikt werd cannabis door 64 patiënten met schizofrenie vooral vanwege het plezierverhogende effect gebruikt (Thornton et al., 2012).

Patiënten met schizofrenie zijn dus gevoelig voor zowel de psychose-inducerende als de stemmings-verbeterende effecten van cannabis. De temporele dissociatie tussen de acute belonende effecten (minder angst, meer plezier) en sub-acute toxische effecten (psychose) spelen vermoedelijk een belangrijke rol bij de vicieuze cirkel van schadelijk gebruik bij deze patiënten (Henquet et al., 2010). Henquet et al. toonden verder aan dat cannabis met name de stemming verbeterde bij patiënten met schizofrenie. De combinatie van differentiële gevoeligheid bij patiënten met acute beloningseffecten en de sub-acute psychotische effecten van cannabis (ondanks het feit dat de meerderheid van de patiënten antipsychotische medicatie gebruikte) kan nuttig zijn bij het verklaren van voortdurend cannabisgebruik bij patiënten met psychose (Spencer et al., 2002). Volgens dit model wordt het gebruik van cannabis gedreven door verwachtingen die de mensen hebben over de (acute) effecten van cannabis. Sub-acute negatieve psychotische effecten kunnen dan ervaren worden als bewijs dat men meer moet gebruiken om te verwachte beloningseffecten te ervaren. Hallucinaties worden sterk geassocieerd met een negatief affect (Delespaul et al., 2002), maar bevorderen (voortgezet) gebruik vanwege de acute verbetering in de stemming. Uit een andere studie in 18 patiënten met schizofrenie bleek dat cannabis de PANNS-negatieve en affectieve symptomen juist verminderde (Compton et al., 2004); de reden van deze verschillen in resultaten is niet duidelijk.

De literatuurgegevens zijn echter niet overtuigend gunstig over het effect van cannabisgebruik door patiënten met schizofrenie, omdat zowel positieve resultaten (stemmingsverbetering, minder angst/depressie en minder psychotische episodes) als negatieve resultaten (meer psychotische episodes en meer opnames) worden gerapporteerd (zie hieronder).

Effecten van cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie

Het gebruik van cannabis kan bij patiënten met schizofrenie leiden tot psychotische episodes en daarmee samenhangend een grotere kans op klinische

opnames die aan THC kunnen worden toegeschreven (Zammit et al., 2008b; van Dijk et al., 2012). Andere uitkomstmaten die duiden op een ongunstige uitkomst bij patiënten met schizofrenie die cannabis gebruiken zijn meer ernstige en refractaire symptomen, slechtere behandelrespons, hogere terugval en een algemene slechte prognose (Linszen et al., 2004; Compton et al., 2004) met inbegrip van meer ziekenhuisopnames (van Dijk et al., 2012). In 1982 bleek ook in Zuid-Afrika dat patiënten met schizofrenie vaker acute psychotische episodes hadden, dat wil zeggen meer hypomanie en agitatie na het gebruik van verschillende cannabis sativa soorten, die vrijwel geen CBD bevatten (Rottanburg et al., 1982). Verschillende studies bevestigden dat het gebruik van cannabis geassocieerd was met een verergering van de symptomen bij patiënten met een psychotische stoornis en een negatief effect hadden op het verloop van de ziekte (Degenhardt et al., 2007; D'Souza et al., 2009).

Van der Meer et al. (van der Meer et al., 2012) voerden een systematische review uit in patiënten met een verhoogd risico op een klinische psychose naar de impact van cannabisgebruik op de overgang naar een eerste psychotische episode. Van de 729 potentieel relevante documenten, voldeden 11 aan de inclusiecriteria. De resultaten van deze studies waren tegenstrijdig. In sommige studies werd cannabisgebruik geassocieerd met meer ernstige symptomen op *baseline* (de prodromale fase), meer pre-psychotische symptomen onmiddellijk na intoxicatie en het eerder ontstaan van bepaalde hoog-risico symptomen. In andere studies werd echter geen significante associatie tussen het cannabisgebruik en symptomensymptomen op *baseline* gevonden. In een studie werd het gebruik van cannabis ook significant geassocieerd met een afname van de pre-psychotische negatieve symptomen en met minder depressie- en angst-symptomen. Vier van de vijf studies vonden geen significant effect van cannabisgebruik op de overgang naar psychose. De studie concludeerde dat cannabisgebruik in deze groep patiënten de subklinische symptomen zowel lijkt te provoceren als te verbeteren (van der Meer et al., 2012). De resultaten geven echter geen eenduidig bewijs voor een verband tussen cannabisgebruik en de overgang naar een eerste psychose bij deze groep patiënten (van der Meer et al., 2012). In een vier-jarige follow-up studie van een kleine steekproef van 119 patiënten met een recent ontstane psychose werd aangetoond dat patiënten die volhardden in het gebruik van cannabis bij de follow-up meer positieve (maar niet negatieve) symptomen hadden en vaker ziek waren (Grech et al., 2005).

Over de relatie tussen cannabisgebruik en het verloop van de psychotische stoornis gaven verschillende studies aan dat co-morbide cannabisgebruik stoornis (CUD) het beloop van de aandoening in patiënten met schizofrenie negatief beïnvloedde. Het psychosociaal functioneren ("verwardheid" en "vijandigheid") was verslechterd (Caspari, 1999), er traden meer ernstige psychotische symptomen op (Foti et al., 2010), meer en eerder psychotische recidieven werden gemeld, er waren meer ziekenhuisopnames (Caspari, 1999) en de patiënten vertoonden een slechtere therapietrouw (Linszen et al., 1994; Zammit et al., 2008a). Een retrospectief onderzoek bij patiënten met schizofrenie (N = 455) toonde daarentegen aan, dat patiënten met cannabismisbruik (CUD+, N = 175) beter presteerden op een aantal neuropsychologische taken dan de CUD- groep (N = 280). De CUD+ groep scoorde ook beter op de Global Assessment of Functioning

(GAF) schaal dan de CUD- groep (DeRosse et al., 2010). Andere studies (Scheller-Gilkey et al., 2002; Dervaux et al., 2003; Machielsen et al., 2010) vonden op psychosociaal functioneren (bijvoorbeeld in GAF scores) geen significante verschillen tussen patiënten met en zonder CUD. In patiënten met een eerste episode psychose met CUD vonden Compton et al. (Compton et al., 2004) geen verschil in positieve symptomen en algemene psychopathologie, maar zij ervoeren minder prominente negatieve symptomen dan vergelijkbare patiënten zonder CUD.

Cannabis- en alcohol gebruik was geassocieerd met een hogere kans op psychose en wanen (Nunn et al., 2001). Ook de resultaten van een systematische review suggereerde een verband tussen het gebruik van cannabis en psychose, waarbij een hoger gebruik geassocieerd was met een hoger risico (RR 2,09) (Moore et al., 2007). Indien THC in zeer hoge doseringen (intraveneus) aan gezonde mensen werd toegediend, induceerde THC psychose-achtige en anxiogene effecten (D'Souza et al., 2004; D'Souza et al., 2008).

Conclusie

Het lijkt erop dat cannabisgebruik bij patiënten met schizofrenie kan leiden tot minder negatieve symptomen en minder angst, terwijl er tegelijkertijd een grotere kans is op positieve symptomen (psychose) en daarmee samenhangende opnames ten gevolge van een psychoserecidief. De positieve relatie tussen cannabisgebruik en psychosociaal functioneren die soms gevonden werd is waarschijnlijk een gevolg van selectie, waarbij vooral de beter functionerende patiënten in staat zijn cannabis te bemachtigen.

Farmacologisch profiel van THC en CBD

Het psychose inducerend effect van cannabis heeft mogelijk te maken met de THC:CBD ratio: relatief veel THC is psychose-faciliterend. THC, het belangrijkste psychoactieve bestanddeel van de Cannabis sativa plant, stimuleert de centrale cannabinoïde CB1 receptor en veroorzaakt daardoor de karakteristieke psychomotorische effecten en lokt een (reeds in aanleg bestaande) psychose uit. CBD is het tweede meest voorkomende psychoactieve component van Cannabis sativa. CBD remt de heropname en hydrolyse van anandamide, de belangrijkste endogene CB1 receptor agonist. Als zodanig, blokkeert CBD (deels) de fysiologische en gedragseffecten van CB1 receptor agonisten, zoals THC. Nog belangrijker: CBD heeft niet de ongewenste psychotrope eigenschappen van THC en cannabis die het meest gebruikt wordt. Net als SR141716, een selectieve CB1 receptor antagonist, bezit CBD zelfs anti-psychotische eigenschappen (Zuardi et al., 2006; Schier et al., 2012), die lijken op die van atypische antipsychotica (Roser et al., 2010). Door de anti-psychotische eigenschappen kan CBD een therapeutische optie zijn bij de behandeling van een psychose in het bijzonder bij de behandeling van schizofrenie in het bijzonder (Zuardi et al., 2012). Een dubbelblinde studie die Zuardi c.s. in 1982 uitvoerde (Zuardi et al., 1982) toonde in acht gezonde vrijwilligers interacties tussen THC en CBD aan: CBD (1 mg/kg) onderdrukte de door THC geïnduceerde angst en subjectieve veranderingen, zoals alertheid, en gevoelens van onvermogen, ontevredenheid, heldere geest en zich onhandig

vinden. Deze waarneming werd later bevestigd door verschillende studies (Zuardi et al., 2006; Fusar-Poli et al., 2010; Bhattacharyya et al., 2010), case reports en in een klinisch onderzoek van Leweke et al. (Leweke et al., 2007). In deze laatste studie in 42 patiënten met acute paranoïde schizofrenie, induceerde CBD (200 mg gedurende 2-4 weken) een vergelijkbare afname van symptomen als de behandeling met het antipsychoticum amisulpiride, maar gaf het minder bijwerkingen. Recent meldden Bhattacharyya et al. (Bhattacharyya et al., 2010) dat een voorbehandeling met CBD (10 mg oraal) van 15 gezonde mannen, die nauwelijks ervaring hadden met cannabis, de acute inductie van psychotische symptomen door THC verhinderde. Ongeveer 20 klinische trials naar het gebruik van synthetische CBD voor een reeks medische aandoeningen (reeds afgerond of nog gaande) werden in 2012 geregistreerd (Clinical trials, 2012). Mogelijk geven deze resultaten aan dat CBD de negatieve effecten van THC bij patiënten met schizofrenie kan onderdrukken.

Tenslotte lijkt CBD enkele van de drugszoekende effecten van THC bij mensen te remmen. Dit werd aangetoond bij rokers van cannabis met een hoge CBD/THC ratio die tijdens intoxicatie minder interesse vertoonden voor drugs- en voedingsstimuli dan rokers van cannabis met een lage CBD/THC ratio. Bovendien vertoonden de rokers van cannabis met een hogere CBD/THC op beide testdagen ook een lagere **self-rated** wens van cannabisstimuli (Morgan et al., 2010a). De lage stimulerende potentie van CBD werd bevestigd in studies met knaagdieren (Vann et al., 2008), waar CBD de door THC geïnduceerde geconditioneerde plaatsvoorkeur (**conditioned place preference**) remde in CBD/THC verhoudingen van 1:1 en 1:10 (Vann et al., 2008).

De THC:CBD verhouding in cannabissoorten

De geografische herkomst en groeiomstandigheden (temperatuur, binnen, buiten) kan een aanzienlijk verschil geven in het THC-gehalte in cannabis.

Bijvoorbeeld, Nederlandse cannabis (Nederwiet) bevat ongeveer 15-16% THC (geïmporteerde cannabis ongeveer 7%) en vrijwel geen CBD (<1%), terwijl de uit Nepal, Afghanistan en Marokko geïmporteerde hasj een iets hogere concentratie THC (17%) bevat, maar relatief meer CBD (tot 9%; gemiddeld 6%) (Niesink and Rigter, 2012).

Ondanks de negatieve effecten van cannabis in patiënten met schizofrenie die hierboven vermeld worden, zijn er ook aanwijzingen dat de THC/CBD verhouding in de cannabis de klinische uitkomst mede bepaalt. Associaties tussen het gebruik van bepaalde cannabisvarianten en het optreden van psychotische symptomen werden in drie 'naturalistische' studies in het Verenigd Koninkrijk en Nederland in 2010 en 2011 gevonden (Schubart et al., 2011; Morgan et al., 2010b; Morgan et al., 2011). Deze studies geven echter geen informatie over het effect van de verschillende cannabisvarianten op de aanwezigheid van psychotische symptomen bij patiënten met schizofrenie.

Hoge THC/CBD ratio's zijn ook in verband gebracht met een hoger risico op een eerste psychotische episode (Di Forti et al., 2009), terwijl cannabis met een hoog CBD gehalte in verband werd gebracht met minder psychotische ervaringen (Schubart et al., 2011). Cognitieve stoornissen ontstonden bij personen die cannabis met een laag CBD-gehalte rookten, terwijl rokers van cannabis met een

hoge CBD even goed op geheugentesten presteerden onder acute intoxicatie als in drugsvrij (Morgan et al., 2010b).

Het belang van de THC/CBD verhouding werd mooi gedemonstreerd door Morgan en Curran (Morgan en Curran, 2008) die haarmonsters analyseerden om de concentratie van THC en CBD te onderzoeken in 140 individuen. Drie groepen komen duidelijke naar voren: 'THC alleen', 'THC + CBD' en degenen zonder cannabinoïden in het haar. De 'THC alleen' groep toonde een hoger niveau van schizofrenie-achtige symptomen (anhedonie, hallucinaties, wanen) dan de 'THC + CBD' en degenen zonder cannabinoïden in het haar. Behalve een lagere score voor anhedonie voor de *THC + CBD*-groep in vergelijking met geen cannabinoïden, verschilden beide groepen niet van elkaar.

Patiënten met schizofrenie hebben vaak problemen met inslapen of doorslapen. Afhankelijk van de mate van de psychotische symptomen wordt in 30-80% van de schizofrenie-patiënten slaapstoornissen gevonden (Cohrs, 2008). Van cannabis is bekend dat het slaperigheid induceert, maar er zijn maar weinig gegevens in de literatuur beschreven. Slaapeffecten van THC werden in de jaren 1970 aangetoond; THC verhoogde de fase 3 slaap en verlaagde de REM slaap (Feinberg et al., 1975). Zowel gerookte cannabis als orale THC vermindert de REM-slaap. Bovendien lijkt acute toediening van cannabis de diepe slaap (fase 3 en 4 te verbeteren (Schierenbeck et al., 2008).

Conclusie

Het gebruik van cannabis is nadelig voor patiënten met chronische psychotische aandoeningen, maar de mate van schade hangt waarschijnlijk samen met de verhouding tussen THC en CBD in de cannabis. Om de behandeling van deze patiënten te verbeteren is inzicht nodig in de effecten van cannabisprodukten met een verschillende THC/CBD verhouding op het welzijn van deze patiënten.

Probleem-analyse

In de Utrechtse GGZ instellingen Altrecht en Victas staan ongeveer 80 patiënten met een chronische psychotische stoornis en ernstige cannabisafhankelijkheid onder behandeling die:

1. onvoldoende reageren op de momenteel beschikbare interventies,
2. (bijna) dagelijks de coffeeshops bezoeken, en
3. onbekende hoeveelheden cannabis gebruiken, inclusief cannabis met een samenstelling die psychotische episoden uitlokt.

Uit diverse onderzoeken (Barnes et al., 2006; Mauri et al., 2006; Talamo et al., 2006; Wade et al., 2007) is gebleken dat veel patiënten met een psychotische stoornis én middelengebruik (deze studies onderzochten niet specifiek cannabis, maar ook andere psychotrope stoffen) in staat zijn om abstinente te worden zodat ze beter gaan functioneren. Vooral patiënten met een eerste psychotische episode hebben baat bij het stoppen van gebruik van psychoactieve stoffen. Omgekeerd kunnen zij, om redenen van therapietrouw en bijwerkingen van medicijnen, ook profiteren van gecontroleerd gebruik van cannabis met een hoog CBD-gehalte (zie studies van Leweke). Dit roept de behoefte op aan een klinische studie om de therapeutische potentie van

CBD-rijke cannabis te onderzoeken.

Een meta-analyse van reeds beschikbare studies over middelengebruik en psychotische stoornissen (Mullin et al., 2012) toonde echter geen significante vermindering van de symptomen aan bij patiënten met een langdurige psychotische stoornis die hun middelengebruik staakten. Hoewel de auteurs ook methodologische argumenten gaven (te klein aantal longitudinale studies, de beperkingen van cross-sectionele studies en de slechte kwaliteit van veel studies), kan niet worden uitgesloten dat het stoppen met middelengebruik alleen effectief is wanneer het zich voordoet in de vroege fase van de ziekte. Huidige cannabisgebruikers kunnen echter profiteren van het voorschrijven van medicinale cannabis met een andere samenstelling (dat wil zeggen een lage THC/CBD ratio).

Referenties

- Anonymous (2011) Adverse effects of cannabis. *Prescrire Int* 20: 18-23.
- Barnes TRE, Mutsatsa SH, Hutton SB et al. (2006) Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 188: 237-242.
- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P et al. (2010) Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35: 764-774.
- Caspari D (1999) Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: 45-49.
- Clinical trials (2012) [Clinical.Trials.Gov/cannabidiol](http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cannabidiol).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=cannabidiol>.
- Cohrs S (2008) Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs* 22: 939-962.
- Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ (2004) Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res* 71: 61-64.
- D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. (2004) The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29: 1558-1572.
- D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G et al. (2008) Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology* 33: 2505-2516.
- D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259: 413-431.
- Degenhardt L, Hall W (2006) Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* 51: 556-565.
- Degenhardt L, Hall WD, Roxburgh A et al. (2007) UK classification of cannabis: is a change needed and why? *Lancet* 370: 1541.
- Delespaul P, deVries M, van Os J (2002) Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37: 97-104.
- DeRosse P, Kaplan A, Burdick KE et al. (2010) Cannabis use disorders in schizophrenia: effects on cognition and symptoms. *Schizophr Res* 120: 95-100.

Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC et al. (2003) [Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates]. *Encephale* 29: 11-17.

Di Forti M, Morgan C, Dazzan P et al. (2009) High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 195: 488-491.

Feinberg I, Jones R, Walker JM et al. (1975) Effects of high dosage delta-9-tetrahydrocannabinol on sleep patterns in man. *Clin Pharmacol Ther* 17: 458-466.

Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J et al. (2005) Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* 100: 612-618.

Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM (2005) Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 100: 354-366.

Foti DJ, Kotov R, Guey LT et al. (2010) Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry* 167: 987-993.

Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S et al. (2010) Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol* 13: 421-432.

Grech A, van Os J, Jones PB et al. (2005) Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* 20: 349-353.

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. (2005) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330: 11.

Henquet C, van Os J, Kuepper R et al. (2010) Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry* 196: 447-453.

Hollis C, Groom MJ, Das D et al. (2008) Different psychological effects of cannabis use in adolescents at genetic high risk for schizophrenia and with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Schizophr Res* 105: 216-223.

Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D et al. (2007) Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res* 94: 29-36.

Linszen D, Peters B, de Haan L (2004) Cannabis abuse and the course of schizophrenia. In: Castle DJ, Murray R, eds, *Marijuana and Madness*. Cambridge: Cambridge University Press. 119-126.

Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51: 273-279.

Machielsen M, van der Sluis S, de HL (2010) Cannabis use in patients with a first psychotic episode and subjects at ultra high risk of psychosis: impact on psychotic- and pre-psychotic symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* 44: 721-728.

Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF et al. (2006) Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2: 4.

Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370: 319-328.

Morgan CJA, Morgan CJ, Gardener C et al. (2011) Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med*: 1-10.

Morgan CJA, Freeman TP, Schafer GL et al. (2010a) Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* 35: 1879-1885.

Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP et al. (2010b) Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry* 197: 285-290.

Mullin K, Gupta P, Compton MT et al. (2012) Does giving up substance use work for patients with psychosis? A systematic meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 46: 826-839.

Niesink R and Rigter S (2012) THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2011-2012). *Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) Trimbos-instituut, Utrecht.*

Nunn JA, Rizza F, Peters ER (2001) The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *J Nerv Ment Dis* 189: 741-748.

Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W (2010) Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry* 11: 208-219.

Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O et al. (1982) Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* 2: 1364-1366.

Scheller-Gilkey G, Thomas SM, Woolwine BJ et al. (2002) Increased early life stress and depressive symptoms in patients with comorbid substance abuse and schizophrenia. *Schizophr Bull* 28: 223-231.

Schier ARdM, Ribeiro NPdO, de Oliveira e Silva AC et al. (2012) Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr* 34 Suppl 1: S104-S110.

Schierenbeck T, Riemann D, Berger M et al. (2008) Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev* 12: 381-389.

Schubart CD, Sommer IEC, van Gastel WA et al. (2011) Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 130: 216-221.

Solowij N, Michie PT (2007) Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci* 32: 30-52.

Spencer C, Castle D, Michie PT (2002) Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull* 28: 233-247.

Talamo A, Centorrino F, Tondo L et al. (2006) Comorbid substance-use in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Schizophr Res* 86: 251-255.

Thornton LK, Baker AL, Johnson MP et al. (2012) Reasons for substance use among people with psychotic disorders: method triangulation approach. *Psychol Addict Behav* 26: 279-288.

van Amsterdam JGC, Opperhuizen A, van den Brink W (2004) Amsterdam J.G.C. van, A. Opperhuizen en W. van de Brink. Cannabis als risicofactor van schizofrenie. *Tijdschr Psychol* 46: 515-524.

van der Meer FJ, Velthorst E, Meijer CJ et al. (2012) Cannabis use in patients at clinical high risk of psychosis: impact on prodromal symptoms and transition to psychosis. *Curr Pharm Des* 18: 5036-5044.

van Dijk D, Koeter MWJ, Hijman R et al. (2012) Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr Res* 137: 50-57.

Vann RE, Gamage TF, Warner JA et al. (2008) Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend* 94: 191-198.

Wade D, Harrigan S, McGorry PD et al. (2007) Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry* 68: 767-774.

Wald FDM and Mellenbergh GJ (1990) Instrumenteel onderzoek: De verkorte versie van de Nederlandse vertaling van de Profile of Mood States (POMS). *Ned Tijdschr Psychologie* 45: 86-90.

Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A et al. (2008a) Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 193: 357-363.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 325: 1199.

Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A et al. (2008b) Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry* 193: 357-363.

Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67: 361-370.

Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC et al. (2006) Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 39: 421-429.

Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E et al. (1982) Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 76: 245-250.

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JEC et al. (2012) A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des* 18: 5131-5140.

Doel van het onderzoek

De voorgestelde experimentele pilotstudie richt zich op *harm reduction* bij een specifieke subpopulatie, dat wil zeggen bij patiënten met schizofrenie (langdurige psychotische stoornis) met een suboptimale respons op de huidige beschikbare interventies, die veel cannabis roken. Cannabisvarianten met lagere THC/CBD ratio's zouden voor deze patiënten aanzienlijk gunstiger kunnen zijn dan de coffeeshopvariant (met een hoog THC-gehalte en een relatief laag CBD-gehalte) die door deze groep patiënten meestal wordt gebruikt. Het betreft dan angst- en paniek-effecten en meer psychotische symptomen. Alvorens een RCT te starten naar het effect van vervanging van cannabis met een hoge THC/CBD ratio door cannabis met een lage THC/CBD ratio dient eerst onderzocht te worden of deze laatste variant door deze patiënten wordt geaccepteerd. Daarnaast wordt met deze pilotstudie een eerste indruk verkregen over de mogelijke verschillen in de (sub)acute effecten van de twee aangeboden cannabisvarianten.

Primair doel van deze pilotstudie is daarom het bepalen van de acceptatiegraad van cannabisvarianten met verschillende THC/CBD ratio's door patiënten met schizofrenie met (bijna) dagelijks gebruik van cannabis. Secundaire uitleesparameters zijn zelfrapportage van (sub)acuut optredende angst, onrust, genot/plezier en psychotische symptomen. Onder (sub)acute effecten wordt gedacht aan effecten die binnen 2 uur na gebruik optreden, waarbij waarschijnlijk de angstremmende CBD-effecten eerder optreden (ca. 15 minuten) dan de dissociatieve THC-effecten (60 minuten).

Hypothesen

Patiënten met schizofrenie geven de voorkeur aan het roken van cannabis met een relatief lage THC/CBD ratio, omdat het een gunstiger werkingsprofiel heeft met minder angst, paniek en onrust en een gunstig effect op dissociatieve en prepsychotische symptomen. Er wordt daarom verwacht dat patiënten met schizofrenie bereid zijn om de cannabis die zij gewoonlijk gebruiken te vervangen door varianten met een lagere THC/CBD ratio.

Onderzoeksopzet

In een gerandomiseerde en geblindeerde opzet roken 12 mannelijk patiënten met schizofrenie (de deelnemers) twee soorten cannabis; van elke soort twee joints (in totaal vier joints; 0,25 gram cannabis per joint). De twee te gebruiken cannabissoorten zijn:

A. Medicinale cannabis I: Bedrobinol (13,5% THC; 0% CBD). Deze soort lijkt erg op de coffeeshop cannabis en dient als referentie.

B. Medicinale cannabis II: Bediol (6,3% THC; 7,5% CBD)

Het roken vindt plaats in hostels van de verslavingsinstelling Victas in Utrecht.

Daarnaast wordt de deelnemers gevraagd welke cannabis zij normaliter roken. Een monster daarvan wordt door de onderzoeker gekocht bij de coffeeshop voor onderzoek naar de verhouding THC/CBD in deze cannabis.

Studiemedicatie

De Slotervaart-apotheek (hoofd: Prof. J.H. Beijnen) koopt de twee medicinale cannabisvarianten Bedrobinol® en Bediol® bij de firma Fagron Pharmaceuticals, Nieuwerkerk aan de IJssel; de producent is Bedrocan). Bediol wordt verkocht in granulaatvorm (de gedroogde bloemen zijn vernalen tot deeltjes met een grootte van maximaal 5 millimeter). De Bedrobinol wordt in de apotheek gegranuleerd, zodat beide cannabissoorten er hetzelfde uitzien (ter blinding). De Slotervaart-apotheek is verantwoordelijk voor de drug accountability.

Bedrobinol® en Bediol® zijn volgens de Nederlandse wetgeving geregistreerd als medicinale grondstof. Voor beide producten zijn per batch analyse-certificaten en (vertrouwelijke) IMPD-files beschikbaar. Bedrobinol en Bediol worden reeds meerdere jaren door artsen op recept off label voorgeschreven aan patiënten voor diverse medische doeleinden en vergoed door verschillende zorgverzekeraars. Na accordering door de METC in Leiden en Erasmus METC zijn in Nederland al eerder klinische studies uitgevoerd met de medicinale cannabisvariant

Bedrocan®, dat dezelfde wettelijke status heeft als Bedrobinol®. Trialregister nummer Bedrocan (Erasmus Universiteit) NTR783. Titel Influence of Medicinal Cannabis (Bedrocan) on the pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel in cancer patients (METC 2003-171 Erasmus MC). METC Leiden protocol nummer P11.007 en P13.262.

<http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctsearch.asp?Term=bedrocan>

Blinderen, randomiseren en uitgifte

De studie heeft een randomized design met een klassiek cross-over model (6 x AABB en 6x BBAA). Na aankoop van de twee medicinale cannabissoorten en het granuleren van Bedrobinol door de Slotervaart-apotheek worden beide cannabissoorten in porties van 0,25 gram uitverdeeld in af te sluiten potjes (met trekstrip te openen) en gestickerd. Deze in totaal $12 \times 2 \times 2 = 48$ potjes worden gerandomiseerd en voor onderzoeker geblindeerd. De 48 potjes worden met het gerandomiseerde uitgifteschema in drie rondes overgedragen aan de onderzoeker, telkens vast te leggen op een overdrachtsformulier. Dat laatste heeft ermee te maken dat een behandelinstelling niet meer dan 5 gram cannabis in voorraad in de kluis mag hebben. Op de onderzoeksdag ontvangt de deelnemer van de onderzoekmedewerker een gecodeerd potje met cannabis, waarmee hij zelf met zijn eigen tabak, vloeit en *draaitechniek* de joint draait en deze in de hostel van de instelling rookt in aanwezigheid van de onderzoekmedewerker.

Tijdslijn

T1 T2 A B C Analyse Beschrijving rapportage

|||||

T1

Voorselectie, werving en inclusie na informed consent.

Inkoop van 0.5 gram van de coffeeshopcannabis die normaal door de deelnemers wordt gebruikt voor de bepaling van het gehalte aan THC en CBD. Maximaal zijn dit 12 verschillende Nederwietmonsters.

Inkoop van de twee medicinale cannabissoorten door de Slotervaart-apotheek.

T2

Baseline assessment. De deelnemers vullen vragenlijsten in over demografische, lichamelijke en psychische kenmerken en de medische behandeling van de psychose (zie Vragenlijst F1-F8).

A

Bewerking van de medicinale cannabis door de Slotervaart-apotheek (malen, afwegen, uitverdelen, blinderen, randomiseren, stickeren). Overdracht van $12 \times 2 \times 2 = 48$ porties medicinale cannabis van 0,25 gram aan de onderzoeker (in totaal 12 gram cannabis) op drie verschillende dagen, vast te leggen op overdrachtsformulieren.

Week B en C

In deze twee weken worden in totaal vier joints gerookt (twee joints per week, elk op *n ochtend). De onderzoekmedewerker en de deelnemer zijn niet op de hoogte (blind) van de inhoud van de joint.

De deelnemer rookt de aangeboden joint op de kamer (hostel van de instelling) en wordt vlak voor ($t = -5$ min) en drie keer na het roken ($t = 15, 60$ en 120 minuten na het roken) door de onderzoekmedewerker bevraagd over de gevoelens en de rookervaringen (zie Vragenlijsten F9 en F10). De deelnemer wordt ook gevraagd om op te schrijven hoe hij zich een dag later voelt (vragenlijst F9).

Maten (baseline)

Zelfrapportage bij de start van de studie (baseline assessment) aan de hand van de volgende set vragenlijsten (F1 - F8; afdure: 45 - 60 minuten):

F1. Demografische, lichamelijke en psychische kenmerken en medische behandeling, incl. geneesmiddelgebruik

F2. Cannabis rookgedrag in de laatste maand en de laatste week (aantal gerookte joints, type cannabis, prijs cannabis per gram, besteed bedrag) en gebruik van andere middelen.

F3. Motivatie cannabisgebruik en de relatie tussen cannabis roken en het uitlokken van negatieve en positieve symptomen.

F4. Vragenlijst over rookbehoefte (QSU)

F5. Vragenlijst psychotische symptomen (CAPE)

F6. Vragenlijst angst en depressieklachten gemeten (HADS)

F7. Slaapverstoring; verkorte vragenlijst

F8. Kwaliteit van Leven (QOL)

F9. Afnemen voor elke rooksessie

Heeft u in de afgelopen 24 uur drugs gebruikt? Zo ja, welke drugs en hoeveel?

Afnemen 5 min vóór en 4 x na het roken

F10 Gevoel en drugseffect, incl. liking, high, stoned, ontspanning, angst (met VAS). De deelnemer wordt ook gevraagd om een dag later op te schrijven hoe hij zich voelt.

Afnemen 2 uur na het roken

F11 Waardering en acceptatie van déze joint. Vier korte vragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

12 patiënten ontvangen van de onderzoeker in totaal 4 joints (2 met Bediol en 2 met Bedrobinol) die zij in aanwezigheid van de onderzoeker roken op vier verschillende dagen.

Inschatting van belasting en risico

Geen risico en geen bijzondere belasting.

De deelnemers vullen vragenlijsten in en roken op vier verschillende dagen één joint (in totaal 4 joints). De joints bestaan uit twee verschillende soorten medicinale cannabis.

Er worden - behalve enige misselijkheid of duizeligheid - geen problemen of bijwerkingen verwacht. Alle deelnemende patiënten zijn ervaren gebruikers van cannabis met een (zeer) hoog THC- en een laag CBD-gehalte (met name *Nederwiet* met een gemiddeld gehalte van 15% THC). De twee medicinale cannabisvarianten (Bedrobinol® en Bediol®) hebben een vergelijkbaar of lager THC-gehalte van respectievelijk 13,5% en 6,3%. Er zijn daarom geen specifieke risico's door het gebruik van deze varianten te verwachten. Alle deelnemers roken de cannabis onder toezicht van de onderzoeker in het behandelcentrum, waar medisch personeel snel kan assisteren als er (onverwacht) toch ernstige bijwerkingen zouden optreden. Indien het resultaat van het onderzoek positief is, wordt het mogelijk om een vervolgonderzoek te starten naar het potentieel klinische voordeel van hoog CBD/laag THC cannabis voor deze groep patiënten te bepalen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 5
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen tussen 18 en 65 jaar.
2. Momenteel (bijna) dagelijks (minstens 4-5 keer per week) gebruik van Nederwiet (cannabis dat vrijwel alleen THC bevat)
3. Chronisch psychotische stoornis en momenteel in een behandel/zorgprogramma
4. Volgens de behandelaar een suboptimale respons op thans beschikbare interventies, bijvoorbeeld persisterende psychotische symptomen, frequent psychotisch decompensaties en/of ernstige beperkingen in sociaal functioneren
5. Bereid om twee medicinale cannabisvarianten te roken die verschillen in THC/CBD verhouding. Op vier verschillende dagen wordt één joint gerookt (2 joints per variant; in totaal 4 joints).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Lijdt aan een ernstige neurologische of medische aandoening (anders dan schizofrenie)
2. Overmatig gebruik van alcohol (> 60 gram per dag) of regelmatig gebruik (> 2x per week) van amfetamine, cocaïne of opiaten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-12-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bedrobinol® en Bediol® (cannabis sativa)
Generieke naam:	THC en CBD

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2014-005540-17-NL

NL51295.018.15