

Grote variatie in samenstelling cannabisolie noopt tot regels

Productie en werking van CBD-olie moeten nader worden onderzocht

PW44 - 03-11-2017 | door Arno Hazekamp en Svetlana Epifanova

De cannabinoïdesamenstelling (THC en CBD) van aangeboden cannabisolie varieert sterk en komt niet altijd overeen met wat op het etiket staat, concluderen Arno Hazekamp en Svetlana Epifanova op basis van eigen onderzoek. “Regels zijn nodig voor productie en verkoop en meer onderzoek is nodig naar kwaliteit en werking.”

Cannabidiol (CBD) en delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) zijn de meest relevante inhoudsstoffen van de cannabisplant (*Cannabis sativa* L.). Chemisch gezien behoren deze tot de zogenoemde cannabinoïden, waarvan meer dan honderd types ontdekt zijn in deze plant [1]. THC is verantwoordelijk voor de psychotrope werking van cannabis (high worden), maar daarnaast heeft het ook interessante therapeutische effecten. Medicijnen op basis van THC, zoals Marinol en Sativex (bevat ook CBD), zijn goedgekeurd voor behandeling van neuropathische pijn, misselijkheid en overgeven, en multiple sclerose [2].

Het nauw verwante CBD heeft geen psychotrope werking. In de afgelopen jaren is CBD onder patiënten snel bekend geworden als mogelijke behandeling voor een reeks medische aandoeningen. Dit begon met de ontdekking dat CBD een behandeling bleek voor een vorm van kinderepilepsie, genaamd Dravet-syndroom [3]. Dit wordt nu verder onderzocht met het middel Epidiolex [4]. Verder zijn er aanwijzingen dat CBD mogelijk effectief is bij de ziekte van Parkinson, schizofrenie en angststoornissen [5].

De effecten van CBD en THC resulteren voornamelijk uit interactie met het lichaams-eigen endocannabinoïdesysteem (ECS). Het ECS wordt intrinsiek gereguleerd door lichaamseigen cannabinoïden. Deze endocannabinoïden hebben vooral effect op de twee cannabinoïdebindende (CB) receptoren, genaamd CB1 en CB2. De CB1-receptoren zijn vooral aanwezig in het centrale zenuwstelsel, terwijl CB2-receptoren vooral in perifere weefsels voorkomen. Het ECS reguleert de homeostase, onder meer door het controleren en corrigeren van de pijngevoelens en het immuunsysteem [6].

Wetgeving

Naar aanleiding van vele, doorgaans preklinische, studies naar de therapeutische toepassingen van cannabinoïden is er een levendige, maar niet-gereguleerde handel ontstaan in allerlei types cannabisextracten. Vaak wordt gedacht dat alle handelingen met CBD zijn toegestaan omdat dit geen psycho-trope werking heeft [7]. Producten met CBD worden daarom sinds kort aangeboden als voedingssupplement, vaak in combinatie met ongefundeerde gezondheidsclaims. Hierbij wordt uitgegaan van het principe ‘baat het niet dan schaadt het niet’.

In beginsel is de wetgeving rondom cannabis heel duidelijk: omdat het volgens VN-verdragen een verboden narcotische plant is, mogen alle handelingen met cannabis in beginsel enkel plaatsvinden als dat expliciet is toegestaan. De verkoop van cannabis (wiet) wordt in Nederland weliswaar gedoogd in coffeeshops, maar is in feite illegaal. Voor medicinale cannabis van gecontroleerde kwaliteit in de apotheek is specifiek een uitzondering gemaakt.

De teelt van overige cannabis is wel toegestaan in Nederland, mits dit enkel gebeurt met het doel om vezels of hennepzaad te produceren (ook wel vezelhennep genoemd). De zaden moeten afkomstig zijn van een gecertificeerde leverancier en de planten moeten in de volle grond geteeld worden. Vezelhennep mag niet meer dan 0,2% THC bevatten in de gedroogde bloemtoppen [8]. Bij het toegestane gehalte aan CBD in vezelhennep staan echter geen grenswaarden vermeld.

In de *Novel food catalogue* van de Europese Commissie staat dat “met CBD verrijkte *Cannabis sativa*-extracten” vallen onder de wetgeving voor nieuwe voedingsproducten [9]. Echter, nog onduidelijk is of extracten waaraan geen extra CBD is toegevoegd ook onder deze wetgeving vallen. Wel staat in de Nederlandse Opiumwet dat het maken van extracten of concentraten van de hennepplant niet is toegestaan. Dit alles maakt de interpretatie van de wetgeving door producenten en consumenten er niet makkelijker op.

Momenteel verschaffen enkele bereidende apotheken in Nederland verschillende typen medicinale cannabisolie (zowel CBD- als THC-houdend) legaal op recept. Deze producten zijn echter prijzig, met name voor chronisch zieke patiënten die het dagelijks willen gebruiken. Medicinale cannabis-producten worden in de meeste gevallen niet vergoed door de zorgverzekeraar.

Samenstelling en kwaliteit

Het gebruik van CBD-olie is mogelijk niet zonder risico's. Op basis van de beschikbare literatuur is over de langetermijneffecten van chronisch CBD-gebruik [10] niets te zeggen; ook is weinig bekend over de kwaliteit en samenstelling van de vele producten die verkrijgbaar zijn. Het toenemende gebruik van CBD-olie, gecombineerd met de onzekere kwaliteit, zorgen voor een mogelijk gezondheidsrisico. Ook artsen die geen CBD-olie voorschrijven kunnen hiermee worden geconfronteerd, wanneer hun patiënten op eigen initiatief gebruikmaken van de beschikbare preparaten, of deze zelf maken.

Voor een inschatting van de mogelijke werking, maar ook de legaliteit, van een cannabisextract, is het van belang de exacte samenstelling te kennen. Uit analyses van bijvoorbeeld de Amerikaanse FDA blijkt echter dat CBD- en/of THC-gehalten op het etiket vaak niet kloppen [11].

Met onze studie hebben wij een eerste poging gedaan meer te weten te komen over de samenstelling van cannabisolie die in Nederland wordt gebruikt. Monsters zijn verzameld door een oproep te verspreiden via Facebook, patiëntorganisaties en persoonlijke contacten. Hierin werden gebruikers opgeroepen om een monster van hun cannabisolie op te sturen. Daarbij werd respondenten gevraagd een korte vragenlijst in te vullen om informatie te verkrijgen over bereidingswijze, therapeutische effecten, gebruikte dosering, en CBD- en THC-gehalten volgens het etiket of de verkoper.

Alle monsters zijn verzameld in de eerste helft van 2016. Gehaltes van CBD en THC werden vastgesteld met behulp van een reeds gepubliceerde HPLC-analysemethode [12]. Van alle verkregen monsters werd exact 0,1 ml opgelost in 10 ml zuivere ethanol voor analyse. De monsters werden vervolgens vergeleken met gekalibreerde standaarden van CBD en THC. Gehaltes zijn uitgedrukt als percentage in de oorspronkelijke olie: een gehalte van 1% staat daarbij gelijk aan 10 mg cannabinoïde (CBD of THC) per milliliter cannabisolie. Een kwantificatielimiet van 0,1% werd aangehouden.

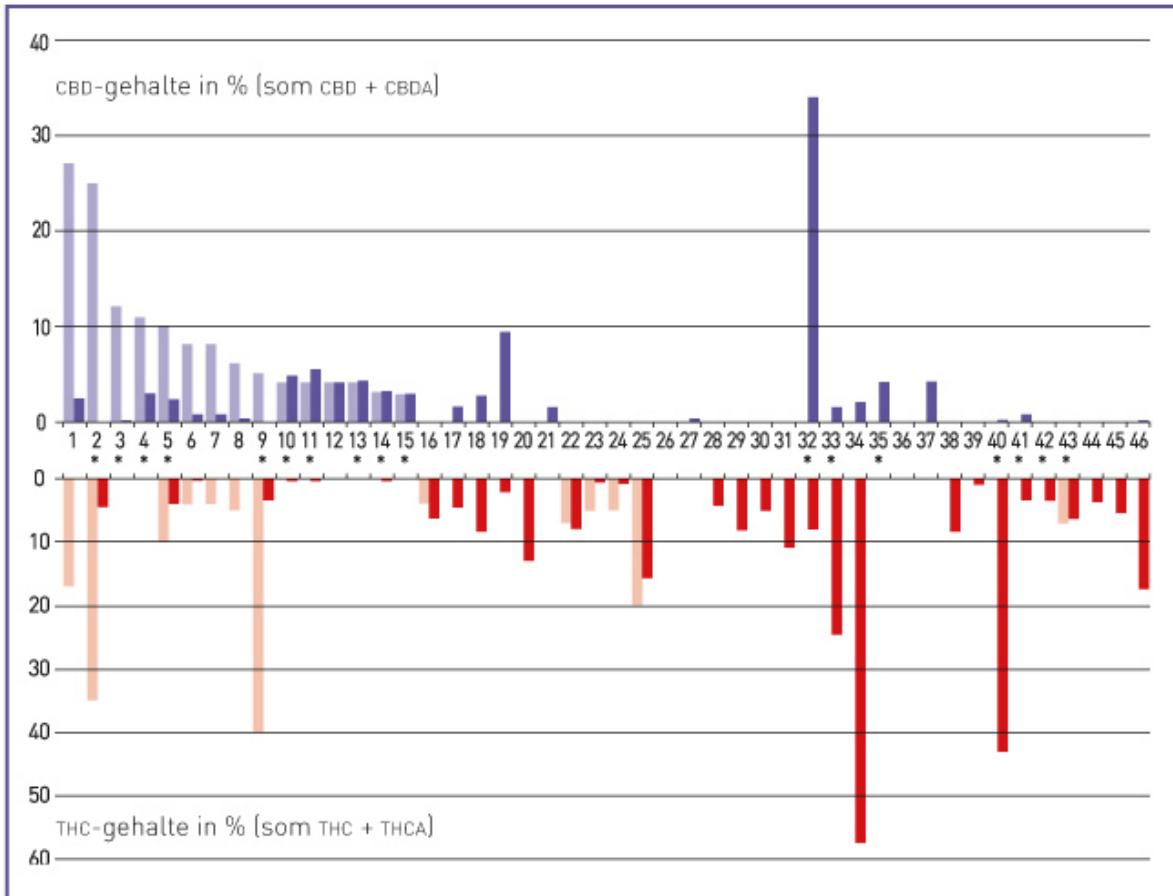
Carboxylzuren

In totaal zijn 46 monsters geanalyseerd. Zeventien daarvan waren commercieel verkregen en 29 door de gebruiker zelf gemaakt. Geen van de monsters was afkomstig van de apotheek. Volgens de ingevulde vragenlijsten was extractie uitgevoerd met diverse soorten oplosmiddelen, waaronder giftige stoffen zoals isopropylalcohol en wasbenzine. Dit roept de vraag op of oplosmiddelrestanten een additioneel gezondheidsrisico kunnen zijn, zoals eerder al aangetroffen in cannabisolie [12].

Voor slechts 22 van de 46 producten (48%) was informatie beschikbaar over verwachte CBD- en/of THC-gehalten. Het is niet duidelijk in welke gevallen een analytisch laboratorium betrokken was bij het vaststellen van de geclaimde gehalten. Zowel de geclaimde als gemeten CBD- en THC-gehalten zijn weergegeven in de figuur. Uit de resultaten blijkt dat er grote afwijkingen zijn die kunnen oplopen tot een tekort van bijna 100%. Dergelijke afwijkingen kwamen voor in zowel zelfgemaakte als commerciële monsters. In enkele gevallen werd zelfs helemaal geen actieve stof (CBD of THC) aangetroffen.

Wat daarnaast opvalt is dat 26 van de 46 monsters (57%) een gemeten THC-gehalte hadden van meer dan 1%, met een uitschieter van 57,5% THC als hoogste waarde. In 18 gevallen (39%) bevatte de olie zelfs enkel THC, zonder noemenswaardige hoeveelheid CBD ($\leq 0,1\%$). Het valt te bezien of alle gebruikers zich ervan bewust zijn dat zij THC consumeren, en zich daardoor blootstellen aan mogelijke effecten zoals intoxicatie, evenwichtsproblemen en paniekaanvallen.

Ten slotte moet nog worden opgemerkt dat THC en CBD door de cannabisplant niet als zodanig worden geproduceerd, maar in de vorm van de carboxylzuren genaamd THC-zuur (THCA) en CBD-zuur (CBDA). De fysiologische werking van deze zuren is grotendeels onbekend. Pas bij grondige verhitting (zoals het geval is bij het roken of verdampen van cannabis) worden deze precursors omgezet in het bekende THC en CBD [13]. In de figuur hebben we voor het gemak het totale gehalte weergegeven (CBD + CBDA, respectievelijk THC + THCA). In de meeste producten was de decarboxylatie dan ook compleet. In 7 van de 46 gevallen (15%) bleek echter dat ten minste 25% van THC of CBD nog in de zuurvorm bestond. Dit zou de farmacologische werking kunnen beïnvloeden.



Regulering van kwaliteit

Hoewel cannabisolie, en met name de CBD-rijke variant, in toenemende mate populair wordt, blijkt uit deze studie dat de cannabinoïdesamenstelling sterk varieert en vaak onduidelijk is. Dezelfde conclusies zijn getrokken in recente studies naar CBD-houdende producten in bijvoorbeeld de VS [14] en de EU [15]. Kort gezegd: men weet niet wat men koopt, en men weet ook niet wat men maakt.

Bovendien is nog maar weinig onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van verontreinigingen zoals pesticiden, zware metalen, schimmels en bacteriën, of oplosmiddelrestanten [12]. Dergelijke verontreinigingen zijn recent gevonden in cannabis afkomstig uit coffeeshops [16,17]. Op dit moment is grotendeels onbekend waar de cannabis, zelfs voor commerciële producten, precies vandaan komt. Een beter begrip van de herkomst, productiewijze en kwaliteit van cannabisolie is duidelijk van belang.

Terwijl CBD een toegevoegde rol kan spelen als therapeutisch middel, moet worden afgevraagd of de ongereguleerde productie van CBD-olie wel verantwoord is. Ook lijkt het erop dat THC-rijke olie veelvuldig wordt verkocht, wellicht onder dekking van de als minder illegaal beschouwde CBD-olie. Beter lijkt het om duidelijke regels op te stellen voor productie en verkoop van dergelijke middelen, en om onderzoek te stimuleren naar de kwaliteit en de werking ervan. Een degelijk etiket met de juiste gehalten aan actieve inhoudsstoffen lijkt daarbij een belangrijke, en haalbare, eerste stap. Om hierbij de toegankelijkheid niet te veel te beperken, dient de betaalbaarheid van deze middelen meegenomen te worden.

Arno Hazekamp is biofarmaceutisch wetenschapper en cannabis-onderzoeker. Svetlana Epifanova verzamelde informatie over cannabidiol tijdens haar eindstage bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA) voor de master Food Safety, Wageningen Universiteit (WUR). De inhoud van dit artikel geeft niet het officiële standpunt weer van de NVWA of WUR; de verantwoordelijkheid voor informatie en standpunten berust volledig bij de auteurs.

CBD-olie ook te koop via Facebook

Cannabisolie is een geconcentreerd extract van een cannabisbloem of -blad dat is opgelost in een eetbare olie. Dit kan verschillende concentraties THC en CBD bevatten, afhankelijk van de gebruikte cannabissoort. Het meest bekende product momenteel is CBD-olie. Er zijn al tientallen aanbieders van CBD-producten, en dit aantal neemt snel toe.

Aanbieders variëren van ervaren bedrijven die ook andere gezondheids-producten maken, tot personen die kleinschalig CBD-olie aanbieden via Facebook of in eigen kring. Een groeiende trend is om CBD preventief te gebruiken, om te voorkomen dat bepaalde ziekten zich überhaupt ontwikkelen. Deze trend is tevens in andere landen te zien.

Literatuur

1. Andre cm, Hausman jf, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016; 7: 19.
2. Kowal, M., Hazekamp, A., Grotenhermen, F. (2016). Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Cannabinoids*, 11(special issue), 1-18.
3. Devinsky, O. et al. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England journal of medicine.* 376; 21: 2011–2020.
4. gw pharmaceuticals. (2016). gw's Epidiolex Clinical Program. [online]. Beschikbaar op: <https://www.gwpharm.com/epilepsy-patients-caregivers/patients> [Geraadpleegd op 30 augustus 2017].
5. Epifanova, S. (in press). Risk assessment on cannabidiol.
6. Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1593-659.
7. McPartland jm, Duncan M, Di Marzo V, Pertwee rg. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabivarin negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol.* 2015 Feb;172(3):737-53.
8. Commission Regulation (ec) No2860/2000. (2000). [online]. Beschikbaar op: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3700d4bc-0c60-4f10-a329-b41db5b3e57c/language-en> [Geraadpleegd op 30 augustus 2017].
9. European Commission. (2015). Novel Food Catalogue. [online]. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm [Geraadpleegd op 30 augustus 2017].
10. Palleria C, Cozza G, Khengar R, Libri V, De Sarro G. Safety profile of the newest antiepileptic drugs: a curated literature review. *Curr Pharm Des.* 2017 Aug 9. [in press]
11. U.S. Food and Drug Administration (2015/2016); 2015/2016 Warning Letters and Test Results for Cannabidiol-Related Products. [online]. Beschikbaar op: <https://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm484109.htm> & <https://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm435591.htm> [Geraadpleegd op 30 augustus 2017].
12. Romano, L. L., & Hazekamp, A. (2013). Cannabis Oil: chemical evaluation of an upcoming cannabis-based medicine. *Cannabinoids*, 1(1), 1-11.
13. Wang M, Wang yh, Avula B, Radwan mm, Wanas as, van Antwerp J, Parcher jf, ElSohly ma, Khan ia. Decarboxylation Study of Acidic Cannabinoids: A Novel Approach Using Ultra-High-Performance Supercritical Fluid Chromatography/Photodiode Array-Mass Spectrometry. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016, 1(1), 262-271.
14. Vandrey R, Rabber jc et all. Cannabinoid Dose and Label Accuracy in Edible Medical Cannabis Products. *jama.* 2015;313(24):2491-2493.
15. International Cannabis and Cannabinoids Institute (2017); Warning for consumers of cbd and cannabis oils sold on the eu market: <https://icci.science/en/warning-for-consumers-of-cbd-and-cannabis-oils-sold-on-the-eu-market/> [Geraadpleegd op 30 augustus 2017]
16. rivm (2015); studie naar cannabis contaminanten: <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2016/01/18/cannabis-contaminanten/rivm.pdf> [Geraadpleegd op 30 augustus 2017]
17. A Hazekamp, P Sijrier, R Verpoorte, J Bender, N van Bakel. Cannabis uit de apotheek is beter. *Pharmaceutisch Weekblad* 12, 2005, 402-404