

Folia Pharmacotherapeutica december 2019

## Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden: een stand van zaken

De discussie over *het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden* neemt wereldwijd toe en roept veel vragen op. In dit artikel wordt een antwoord gegeven op:

1. Wat zijn cannabis en cannabinoïden die voor medische doeleinden gebruikt worden? Wat is hun werkingsmechanisme? Welke preparaten bestaan er?
2. Wat zeggen de wetenschappelijke studies over de werkzaamheid en veiligheid van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?
3. Wat is de regelgeving rond het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden in België en de ons omringende landen?
4. Wat moet de voorschrijvende arts weten over het magistrale voorschrift van cannabidiol (CBD)?
5. Wat is het standpunt van het BCFI?

### Kernboodschappen:

- De interesse voor het medisch gebruik van cannabis berust vooral op de aanwezigheid van volgende twee cannabinoïden in de plant: delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, verder afgekort als 'THC') en cannabidiol (CBD). Het is vooral THC dat een psychoactief en verslavend effect kan geven, in tegenstelling tot CBD dat eerder pijnstillend en rustgevend is.
- Het BCFI is van oordeel dat er **voor geen enkele indicatie overtuigende argumenten zijn voor het systematisch aanbevelen van het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden**. Er zou **enig symptomatisch effect** zijn bij spasticiteit door multipele sclerose, chronische neuropathische pijn, het Lennox-Gastaut-syndroom, anorexie bij hiv-patiënten en chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken. Wetenschappelijk bewijs daarvoor is echter beperkt.
- In België kan magistraal bereide cannabidiol-olie (CBD-olie) onder bepaalde voorwaarden voor medische doeleinden gebruikt worden. De Omzendbrief 648 van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en voor Gezondheidsproducten (FAGG) schept duidelijkheid wat betreft de resthoeveelheid THC die deze magistrale bereiding mag bevatten. Bij gebruik aan de onderzochte dosissen overschrijdt men echter deze vastgelegde grenswaarde, wat niet is toegestaan. **Het effect van CBD blijft hoe dan ook beperkt en mag bij de patiënt geen verkeerde verwachtingen scheppen, zeker gezien de hoge kostprijs.**

Wil je je kennis over dit onderwerp versterken? **Beantwoord de quizvragen in onze e-learning FoliaQuiz** – Medisch gebruik van cannabis. Deze e-learning is gratis. Accreditering wordt voorzien voor artsen en apothekers.

Het medisch gebruik van *cannabis en cannabinoïden* neemt wereldwijd toe. Artsen krijgen steeds vaker vragen hieromtrent van patiënten bij wie de huidige behandeling onvoldoende werkzaam is of te veel ongewenste effecten geeft<sup>1</sup>. Er zijn beperkte wetenschappelijk onderbouwde gegevens die besluiten dat cannabis werkzaam zou zijn bij chronische pijn en spasmen. Er circuleert echter ook heel wat informatie, al dan niet correct, over het gebruik van cannabis bij andere aandoeningen of klachten.

### 1. Wat zijn cannabis en cannabinoïden die voor medische doeleinden gebruikt worden? Wat is het werkingsmechanisme? Welke preparaten bestaan er?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:

- Welke namen gebruikt men voor cannabis?
- Welke actieve stoffen zitten er in cannabis?
- Hoe werken cannabinoïden in het lichaam?
- Welke medisch gebruikte preparaten en producten van cannabis bestaan er?

### Welke namen gebruikt men voor cannabis?

*Cannabis sativa* L. is de Latijnse benaming voor de *hennep*plant. De plant is tweehuizig: er bestaat een mannelijke en vrouwelijke plant met elk verschillende eigenschappen. *Wiet*, *cannabis* of *marihuana* is de benaming voor de gedroogde (soms verkruidelde) bloemtoppen van de vrouwelijke hennepplant. *Hasj* en *hasjies* zijn de benamingen voor de hars afkomstig uit de bladeren en bloemtoppen van de vrouwelijke plant<sup>2</sup>. De *Cannabis sativa* L. plant heeft verschillende toepassingen. Het zaad van de hennepplant is eetbaar. De vezels worden gebruikt om touw, papier, kleding en isolatiemateriaal te maken<sup>2</sup>. In cannabis zitten er actieve stoffen die recreatief gebruikt worden, maar ook interessant kunnen zijn voor medisch gebruik.

↩

### Welke actieve stoffen zitten er in cannabis?

De actieve stoffen in de cannabisplant zijn *cannabinoïden*, waarvan het **delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC, verder afgekort als 'THC')** en **cannabidiol (CBD)** de meest gekende zijn<sup>1</sup>. **Het is vooral THC dat een psychoactief en verslavend effect kan geven, in tegenstelling tot CBD dat eerder pijnstillend en rustgevend zou zijn.** De medische interesse gaat voorlopig vooral uit naar deze 2 stoffen.

↩

### Hoe werken cannabinoïden in het lichaam?

In het lichaam bevinden zich meerdere types cannabinoïdreceptoren (CB-receptoren, onderverdeeld in CB<sub>1</sub> en CB<sub>2</sub>) die deel uitmaken van *het endocannabinoïdsysteem* dat een effect heeft op pijnmodulatie, geheugen, motoriek, misselijkheid en braken, maar ook op het immuunsysteem<sup>1</sup>. **THC** is een partiële agonist voor de CB<sub>1</sub>- en CB<sub>2</sub>-receptoren in het lichaam. **CBD** heeft geen direct stimulerend effect op deze receptoren, maar zou langs andere, nog niet zo goed bekende, wegen het effect van het endocannabinoïdsysteem beïnvloeden. Als de *CB<sub>1</sub>-receptoren* worden geactiveerd, leidt dit tot sedatie, euforie (het "high"-gevoel), duizeligheid en een verhoogde eetlust<sup>3</sup>. Bij de mens zijn de effecten van de activatie van *CB<sub>2</sub>-receptoren* nog niet zo goed gekend. Activatie zou anti-inflammatoire, immunomodulerende en antinociceptieve effecten geven<sup>3,4</sup>. De CB<sub>1</sub>-receptoren bevinden zich in het centraal zenuwstelsel, terwijl de CB<sub>2</sub>-receptoren vooral in het perifere zenuwstelsel en immuunsysteem aanwezig zijn.

↩

### Welke medisch gebruikte preparaten en producten van cannabis bestaan er?

Het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden gaat over een brede waaier van preparaten en producten. Vooraleer dit te bespreken, is het belangrijk 3 zaken te vermelden<sup>5</sup>:

1. Men spreekt van **natuurlijke cannabinoïden (syn. fyto-cannabinoïden)** als die afkomstig zijn uit de plant; daartegenover staan de **synthetische cannabinoïden** die in laboratoria worden aangemaakt.
2. In dit artikel wordt onder **medisch gebruik** verstaan producten met natuurlijke en/of synthetische cannabinoïden die een **vergunning** hebben **om op de markt gebracht te worden voor medische doeleinden**. Dit houdt normaliter in dat er onderzoek is gebeurd en dat er controle is op de kwaliteit, de veiligheid, de doeltreffendheid en ongewenste effecten<sup>5</sup>.
3. De **hoeveelheid THC en CBD** kan in elk natuurlijk cannabispreparaat sterk verschillen, terwijl die in synthetische cannabinoïden gekend is. Hierdoor kan elk natuurlijk cannabispreparaat verschillende effecten hebben of een verschil in snelheid van werkzaamheid vertonen, afhankelijk van de kweekcondities, de manier van bewaren, de hoeveelheid die men gebruikt en de manier waarop (inhalatie of ingestie)<sup>3,5</sup>, omdat dit alles leidt tot verschillende verhoudingen van THC ten opzichte van CBD.

Rekening houdend met de 3 bovenvermelde zaken, kan men 4 verschillende groepen preparaten/producten onderscheiden.

1. Men spreekt van (in België illegale) **ruwe cannabis als men die zelf kweekt of aanschaft**. Men kent hier de verhouding THC/CBD niet, en vaak zijn deze preparaten vervuild met pesticiden, zware metalen, haren en micro-organismen<sup>2</sup>. Men gebruikt dit soort cannabis voornamelijk als genotmiddel<sup>4</sup>. Het komt voor in de vorm van – al dan niet tot granulaat vermalen – gedroogde delen van de plant, zalf, tabletten, sprays of olie-extracten uit de plant.
2. **Gestandaardiseerde cannabispreparaten** worden onder gecontroleerde omstandigheden geteeld en verwerkt, onder toezicht van de overheid in sommige landen. Er bestaan verschillende preparaten, waarvan men de juiste THC/CBD verhoudingen kent. Men gebruikt de term “*medicinale cannabis*” om te duiden op deze gestandaardiseerde cannabispreparaten die in landen met een Bureau voor Medicinale Cannabis (o.a. Nederland, Duitsland) wel vergund zijn om onder bepaalde voorwaarden medisch gebruikt te worden. Voorbeelden van gestandaardiseerde cannabis in Nederland zijn Bedrocan (onder de vorm van gedroogde bloemtoppen), Bediol (onder de vorm van granulaten) of Tilray 10:10 Balance (onder de vorm van olie-extracten)<sup>5</sup>. Deze preparaten zijn niet vergund in België.
3. Er bestaan **vergunde geneesmiddelen** op basis van medicinale cannabis of zuivere actieve farmaceutische ingrediënten. **Sativex®** is sinds 2012 als enig geregistreerd geneesmiddel onder bepaalde voorwaarden beschikbaar in België. Het bevat fyto-cannabinoïden in ongeveer 50%/50% THC/CBD-verhouding en heeft als indicatie “de verlichting van symptomen bij volwassen patiënten met matige tot ernstige spasticiteit vanwege multipele sclerose die niet adequaat gereageerd hebben op andere medicatie tegen spasticiteit en die tijdens een eerste proefbehandelingsperiode een klinisch significante verbetering hebben laten zien wat betreft de spasticiteitsgerelateerde symptomen”<sup>7</sup>. In de Verenigde Staten bestaat ook **Epidiolex®**, een geneesmiddel met enkel natuurlijke cannabidiol (CBD), voor de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie. Epidiolex® is onder deze indicatie recent ook vergund in de Europese Unie (maar niet beschikbaar in België, situatie op 26/11/2019). Het kan in theorie volgens de Belgische wetgeving wel ingevoerd worden. **Marinol®** en **Syndros®**, geneesmiddelen die dronabinol bevatten, een synthetisch THC, worden gebruikt bij anorexie bij patiënten met AIDS en bij patiënten met nausea en braken ten gevolge van chemotherapie, waarbij voorgaande behandelingen hebben gefaald<sup>5</sup>. Ze zijn in België niet vergund.
4. Er is de laatste tijd veel te doen om **magistraal bereide cannabidiololie (CBD-olie)**. Deze mag nu onder bepaalde voorwaarden in België voor medische doeleinden gebruikt worden. Omdat CBD niet vergund is als grondstof, behoort het tot de cannabispreparaten zonder marktvergunning. Deze olie wordt gemaakt op basis van cannabidiolpoeder, dat onder verwarming gemakkelijk hierin oplost. Orale capsules zijn niet aangewezen omdat het poeder moeilijk fijn te wrijven is<sup>8</sup>. Cannabidiol wordt gewonnen uit de cannabisplant en bevat nog minimale hoeveelheden THC. Dit laatste heeft een aantal implicaties binnen de Belgische context.

Verder wordt uitgebreider ingegaan op de wetgeving en de magistraal bereide CBD-olie.



## 2. Wat is de wetenschappelijke evidentie over de werkzaamheid en veiligheid van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:

- Is er enige wetenschappelijke onderbouwing dat medisch gebruikte cannabis werkt?
- Wat zijn de ongewenste effecten van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?
- Hoe zit het met de rijvaardigheid?
- Zijn er contra-indicaties voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden?
- Zijn er interacties?
- Mogen cannabinoïden gebruikt worden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

***Is er enige wetenschappelijke onderbouwing dat medisch gebruikte cannabis werkt?***

In de informatiebrochure van het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) in Nederland (zie: <https://www.cannabisbureau.nl/arts-en-apotheker/documenten/brochures/2018/11/27/medicinale-cannabis-informatiebrochure-voor-artsen-en-apothekers>) worden een aantal indicaties vermeld voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, waarnaar er enig onderzoek gebeurd is<sup>9</sup>. Maar **wat is de wetenschappelijke onderbouwing** hiervoor? In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* verscheen in mei 2019 een overzichtsartikel van *GAH van den Elsen et al*, die de wetenschappelijke onderbouwing nagingen van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden voor 16 potentiële indicaties, vermeld in deze informatiebrochure van het BMC<sup>3</sup>.

De auteurs zochten per indicatiegebied naar systematische reviews via PubMed en de Cochrane Library. Indien die niet beschikbaar waren, werden RCT's en eventueel ongecontroleerde studies opgezocht. **De kwaliteit van de beschikbare evidentie per indicatiegebied varieerde van “matig” tot “zeer laag”<sup>3</sup>.**

De auteurs besluiten als volgt.

1. Er zijn geen aanwijzingen dat medisch gebruikte cannabisproducten eender welk *ziekteproces* beïnvloeden.
2. Onderzoek toont dat medisch gebruikte cannabisproducten *symptomatische effecten* kunnen hebben, onder andere bij
  - spasticiteit door multipele sclerose (enkel aangetoond voor nabiximols (Sativex®)),
  - chronische neuropathische pijn,
  - het syndroom van Lennox-Gastaut,
  - hiv-patiënten met anorexie,
  - chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken (enkel voor nabilon, een synthetisch cannabinoïd dat de werking van THC nabootst, en dronabinol, een synthetisch THC).
3. Voor de andere indicaties uit de bovenvermelde lijst werden geen bewijzen van enig effect gevonden.

De auteurs merken wel op dat de kwaliteit van wetenschappelijke bewijsvoering voor elk van deze indicaties *beperkt* is<sup>3</sup>:

- Soms zijn er alleen resultaten van observationele studies beschikbaar.
- De studies hebben methodologische tekortkomingen, zoals kleine patiënten-aantallen, onduidelijkheid over randomisatie of blindering. Er is daarenboven een belangrijk placebo-effect.
- De concentraties van THC, CBD en andere cannabinoïden in de onderzochte preparaten/producten verschillen, wat vergelijken moeilijk maakt.

In de *Lancet Psychiatry* verscheen in oktober 2019 een systematische review en meta-analyse over het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van mentale aandoeningen en hun symptomen. Er blijft volgens deze publicatie onvoldoende bewijs om het gebruik van cannabinoïden voor de behandeling van deze ziektes te rechtvaardigen<sup>11</sup>.

Zowel de studie in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* als in de *Lancet Psychiatry* besluiten dat er nood is aan goed uitgevoerde gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studies.

↩

### **Wat zijn de ongewenste effecten van medisch gebruikte cannabis en cannabinoïden?**

Uit een systematische review (*Whiting PF et al*, 2015) blijkt dat cannabinoïden *op korte termijn* meer ongewenste effecten en hierdoor meer studie-uitval geven dan placebo<sup>3,5,12</sup>. De voornaamste **ongewenste effecten op korte termijn** zijn *duizeligheid, verlies van evenwicht (met een verhoogd valrisico), droge mond, desoriëntatie, nausea, slaperigheid en euforie*. Ernstige – zeldzame - ongewenste effecten zijn verwardheid, hallucinaties, paranoia en psychose (voornamelijk bij antecedenten of aanleg). Deze effecten zijn meestal voorbijgaand en afhankelijk van de dosis en de samenstelling van het product (voornamelijk het THC gehalte), de wijze van gebruik (inhalatie of ingestie), de ervaring van de patiënt

en individuele kenmerken<sup>2,5</sup>.

Over ongewenste effecten **op lange termijn** bij het chronisch medisch gebruik van cannabinoïden is er weinig wetenschappelijke evidentie, maar ze zijn over het algemeen gelijkaardig aan deze op korte termijn. Sommige schadelijke effecten die men ziet bij langdurig recreatief gebruik van cannabis zijn ook mogelijk bij het chronisch medisch gebruik. Deze vooral aan THC toegeschreven effecten omvatten onder andere *afhankelijkheid, apathie, verminderd concentratie- en beoordelingsvermogen en psychotische symptomen*. De mate waarin dit voorkomt, is moeilijk te bepalen door de afwezigheid van goede studies en het feit dat dit risico ook door andere factoren beïnvloed wordt<sup>2</sup>, zoals het type preparaat/product en de manier van gebruik<sup>5,12,13</sup>.

Hoewel ervan wordt uitgegaan dat cannabidiolpreparaten (zonder of met een zeer laag gehalte THC) veiliger zijn omdat de psychoactieve, euforische eigenschappen en afhankelijkheidspotentieel niet aanwezig zijn, kunnen ze toch ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen geven. De gegevens die bestaan over ongewenste effecten van cannabidiol zijn nog beperkt en komen vooral van klinische studies met Epidiolex®, een geneesmiddel op basis van fytocannabidiol. Ze omvatten een stijging van leverenzymen, slaperigheid, sedatie, lethargie, vermoeidheid, verminderde eetlust, diarree, gewichtsverlies, slaapproblemen, toegenomen risico voor infecties, suïcidale gedachten of gedrag, en convulsies<sup>13,14,15</sup>. Deze ongewenste effecten zouden meestal, maar niet altijd, dosis-gebonden zijn<sup>13,14,15</sup>. Het grootste gevaar schuilt in het gelijktijdig gebruik van andere middelen die bovenvermelde effecten kunnen versterken<sup>14</sup>.

↩

### **Hoe zit het met de rijvaardigheid?**

Uitgaande van de bovenvermelde ongewenste effecten, kan het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden wel degelijk een *invloed hebben op de rijvaardigheid en het prestatievermogen*<sup>2,14</sup>. Men raadt aan om bij dagelijks medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden (ook CBD-olie), de eerste 2 weken geen voertuig te besturen. Bij incidenteel gebruik is het advies niet te rijden tot en met 15 uur na het gebruik<sup>2</sup>. Verderop wordt ingegaan op de wetgeving hieromtrent.

↩

### **Zijn er contra-indicaties voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden?**

**Contra-indicaties** voor het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden zijn: een voorgeschiedenis van psychotische stoornissen, cardiale problemen (verlengd QT-interval, coronaire aandoeningen), afhankelijkheidsproblematiek, verhoogd valrisico, zwangerschap en borstvoeding. Cannabinoïden worden best niet bij adolescenten gebruikt omdat de in die leeftijdscategorie belangrijke ontwikkeling van de hersenen zou kunnen verstoord worden<sup>2,3,5</sup>.

↩

### **Zijn er interacties?**

Cannabinoïden worden afgebroken door **cytochroom P450**, wat een risico van interacties zou kunnen geven, vooral met de krachtige CYP3A4-inhibitoren. Centraal werkende stoffen, zoals benzodiazepines, opioïden en alcohol, kunnen het versuffende effect versterken<sup>14</sup>.

↩

### **Mogen cannabinoïden gebruikt worden tijdens de zwangerschap en borstvoeding?**

**Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.**

↩

### 3. Wat is de regelgeving rondom het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden in België en de ons omringende landen?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:

- Mag cannabis in België gebruikt worden?
- Zijn cannabis en cannabinoïden voor medisch gebruik in België toegelaten?
- Wat is de situatie in verband met magistraal voorgeschreven cannabidiololie (CBD-olie) in België?
- Hoe zit het met CBD-shops?
- Wat is de regelgeving in de ons omringende landen?
- Mag men als Belgische arts cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die bijvoorbeeld in Nederland of Duitsland aan te schaffen?

De regelgeving in verband met cannabis en afgeleide producten, al dan niet voor medisch gebruik, is **complex**. Hieronder worden deze elementen besproken die voor de gezondheidswerker het meest relevant zijn.

#### ***Mag cannabis in België gebruikt worden?***

Zowel de invoer, de uitvoer, het vervoer, het verbouwen, het vervaardigen, het produceren, het bezit, de verkoop, het leveren, afleveren of aanschaffen van cannabis (**met een totaal THC gehalte groter dan 0,2%**) is in België door het KB van 6 september 2017 **verboden**, tenzij een vergunning wordt gegeven wat enkel kan voor wetenschappelijke of medische doeleinden<sup>6,19,20</sup>.

Aan het bezit van cannabis voor "persoonlijk gebruik" wordt echter de laagste vervolgingsprioriteit gegeven. Onder "persoonlijk gebruik" begrijpt men het bezit van maximum 3 gram cannabis of één plant. **Cannabis met een totaal THC gehalte gelijk aan of minder dan 0,2% valt niet onder dit KB**<sup>6,19,20</sup>.

Naast de drugswetgeving bestaat ook wetgeving die cannabis als voedingsmiddel of in cosmetische producten regelt.



#### ***Zijn cannabis en cannabinoïden voor medisch gebruik in België toegelaten?***

Het KB van 11 juni 2015 verbiedt het afleveren van magistraal bereide preparaten die THC bevatten<sup>2</sup>. **Gestandaardiseerde cannabis voor medisch gebruik (met gekende THC/CBD concentraties) mag niet als magistraal product afgeleverd worden door de apotheek**. Als vergund geneesmiddel is gestandaardiseerde cannabis wel toegelaten. Er is op dit moment in België één geneesmiddel vergund en op de markt, zijnde Sativex®, dat enkel door een neuroloog of neuropsychiater met ervaring in multipale sclerose kan voorgeschreven worden en strikte voorwaarden voor de terugbetaling heeft<sup>7,19</sup>. De hoge kostprijs, de strikte indicaties en terugbetalingsvoorwaarden leiden er toe dat Sativex® zelden wordt gebruikt<sup>4</sup>. Er is op dit moment geen enkel geneesmiddel met enkel CBD in België vergund<sup>9</sup>. Invoer door een apotheker van het in het buitenland vergunde geneesmiddel Epidiolex® kan in principe wel met een artsenverklaring, maar dit is omslachtig en de kostprijs van invoer is hoog.



#### ***Wat is de situatie in verband met magistraal voorgeschreven cannabidiololie (CBD-olie) in België?***

Cannabidiol (CBD) is een fytocannabinoïd dat onder lichte verwarming gemakkelijk oplost in een olieachtig medium. Daarom wordt het gewoonlijk bereid in de vorm van CBD-olie. Het probleem is dat fytocannabidiol gewonnen wordt uit cannabis en dus **nog steeds een kleine hoeveelheid THC kan bevatten**. Doordat dit gehalte THC minder dan 0,2% is, valt cannabidiol niet onder de drugswet. Als men echter het KB van 11 juni 2015 strikt volgt, mag in België geen magistraal bereid geneesmiddel op basis van cannabidiol gemaakt worden omdat het geen THC mag bevatten, ook al is die concentratie verwaarloosbaar klein<sup>22</sup>. **Dit schiep een onduidelijke situatie, die door de Omzendbrief 648 van het FAGG**

**van 16 juli 2019 opgelost is: de maximale hoeveelheid THC die magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik mag bevatten is 1 µg THC per kilogram lichaamsgewicht per dag<sup>23</sup>.**

Het afleveren van magistrale bereidingen met cannabidiol (CBD) (met slechts spoorhoeveelheden THC) kan dus enkel onder de voorwaarden van deze Omzendbrief.

CBD-poeder staat vooralsnog niet op de lijst van 'vergunde grondstoffen voor magistrale bereidingen' en behoort dus tot de niet-vergunde grondstoffen met analysecertificaat, afkomstig van een erkend laboratorium.

Er is op dit moment slechts één bedrijf dat de grondstof CBD met een begeleidend analysecertificaat kan aanleveren aan de apotheker. **Er bestaat dus nu de mogelijkheid dat een apotheker cannabidiol in de vorm van olie als magistrale bereiding op medisch voorschrift aflevert, mits aan de voorwaarden van Omzendbrief 648 voldaan is. Deze stelt dat de apotheker erop moet toezien dat de patiënt aan maximaal 1 microgram THC per kilogram lichaamsgewicht per dag wordt blootgesteld.**

↩

### ***Hoe zit het met CBD-shops?***

Tegenwoordig is er heel wat te doen om de CBD-shops die in het Belgisch straatbeeld verschijnen. Een duidelijk wettelijk kader voor deze winkels ontbreekt echter. Ze mogen enkel cannabis en cannabidiol verkopen met een THC-gehalte van minder dan 0,2%. Er mogen geen medicinale of recreatieve eigenschappen aan toegeschreven worden en ze mogen evenmin als voedingsmiddel of cosmetica aangeboden worden. Het probleem is dat men nooit weet wat de kwaliteit van deze preparaten is. Uit steekproeven blijkt dat het gehalte THC vaak hoger is dan toegestaan.

↩

### ***Wat is de regelgeving in de ons omringende landen?***

In **Nederland** zijn de regels in verband met medisch cannabisgebruik anders dan in België: het voorschrijven van gestandaardiseerde cannabis voor medisch gebruik is daar sinds september 2003 mogelijk. De levering en productie van deze (in Nederland zo genoemde) "medicinale cannabis" vallen onder de verantwoordelijkheid van het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC). Medicinale cannabis valt er onder de Opiumwet, die bepaalde regels oplegt bij het voorschrijven, afleveren of gebruik<sup>7</sup>. Sativex<sup>®</sup> is ook als geneesmiddel vergund in Nederland. CBD-olie valt in Nederland onder de voedingswarenwet en niet onder de geneesmiddelenwet en is daarom vrij verkrijgbaar via drogisterijen<sup>4</sup>. Uit onderzoek blijkt echter dat de samenstelling wisselt en de informatie op het etiket niet altijd klopt. Er is, zoals boven vermeld (zie + meer info), ook CBD-olie met gegarandeerde samenstelling in de apotheek verkrijgbaar onder voorschrift.

In **Frankrijk** loopt op dit moment een tweejarig programma via het ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) om het gebruik van cannabis voor 5 therapeutische indicaties te onderzoeken<sup>24</sup>. Sinds 2017 is cannabis voor medisch gebruik in **Duitsland** toegestaan. In **Luxemburg** zou cannabis voor recreatief gebruik als eerste Europese land gelegaliseerd worden. Er is tot nog toe geen geharmoniseerde wet over het gebruik van cannabis in de EU. Meer informatie kan men vinden via: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf><sup>25</sup>.

↩

### ***Mag men als Belgische arts cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die bijvoorbeeld in Nederland of Duitsland aan te schaffen?***

**Een arts in België kan geen cannabis voor medisch gebruik voorschrijven om die in Nederland of Duitsland te laten aanschaffen door de patiënt:** de invoer in België van cannabispreparaten die werden verkregen in een buitenlandse apotheek, op medisch voorschrift van een arts, mag slecht gebeuren wanneer de patiënt een Schengenverklaring op naam bezit. Aangezien de aflevering van cannabis voor medisch gebruik die meer dan 0,2% THC bevat in België verboden is, zal er geen Schengendocument gevalideerd worden om medicinale cannabis over de grens naar België te brengen<sup>19</sup>.

Verdere informatie over de regelgeving rond cannabis kan men vinden op website van het FAGG:

[https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/bijzondere\\_producten/speciaal\\_gereguleerde\\_stoffen/verdovende\\_middelen/faq\\_cannabis](https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/speciaal_gereguleerde_stoffen/verdovende_middelen/faq_cannabis)<sup>49</sup>.



#### 4. Wat moet de voorschrijvende arts weten over het magistrale voorschrift van cannabidiol (CBD)?

In dit deel worden de volgende vragen beantwoord:

- Hoe schrijft men CBD magistraal voor?
- Wat kost magistrale CBD-olie voor medisch gebruik in België?
- Wat moet men zeker weten vooraleer men magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik voorschrijft?
- Is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie (en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis) in het verkeer in België toegelaten?

##### *Hoe schrijft men cannabidiol magistraal voor?*

De samenstelling voor het magistrale voorschrift voor cannabidiol in de vorm van CBD-olie is hieronder terug te vinden of via de Medisch Farmaceutische Kwaliteitszorg (MFK) website: <https://www.mfk-qmp.be/nl> <sup>26</sup>. Het wordt door MFK voorgesteld in sterktes van 50 mg/ml en 100 mg/ml en wordt geleverd in een bruine fles met doseerpipet- of pomp voor exacte volumemeting.



##### *Wat kost magistrale CBD-olie voor medisch gebruik in België?*

De kostprijs van de grondstof is ongeveer 100 euro per gram. Voor een fles van 100ml (50 mg/ml) is de kostprijs in de apotheek rond de 550 € (honorarium inbegrepen). Terugbetaling is niet voorzien.



##### *Wat moet men zeker weten vooraleer men magistraal bereide CBD-olie voor medisch gebruik voorschrijft?*

Er is een recente toename in het aantal voorschriften voor magistrale CBD in de vorm van olie sinds de publicatie van Omzendbrief 648 van het FAGG. De Algemene Farmaceutische Bond heeft in de nieuwsbrief van Domus Medica (<https://domusmedica.be/actueel/fagg-opent-deur-voor-magistrale-bereidingen-met-cannabidiol>) toch een aantal bemerkingen bij deze toeloop en het gebruik van deze olie<sup>4,8</sup>:

- Het moet duidelijk zijn dat de **apotheek geen kanaal is voor het recreatief gebruik van CBD en verwante preparaten**. Het blijft een magistraal geneesmiddel dat enkel verkrijgbaar is op voorschrift van een arts.
- Therapeutisch onderzochte dagdosissen voor CBD variëren volgens wetenschappelijke studies van 100 tot 1500 mg. Bij het voorschrijven en afleveren van de magistrale bereiding op basis van cannabidiol moet echter rekening gehouden worden met de maximaal toegelaten concentratie THC. **Als men de therapeutisch onderzochte CBD-dosissen met de huidige beschikbare grondstof wil bereiken, zal men vaak de maximaal toegestane hoeveelheid THC van 1 µg per dag per kilogram lichaamsgewicht (op basis van de Omzendbrief 648) overschrijden**. Dit betekent dat **de therapeutisch onderzochte dosissen CBD met de huidige beschikbare grondstof vaak niet of nauwelijks bereikbaar** zijn<sup>4,8</sup>. De apotheker is wettelijk verplicht bij elke aflevering na te gaan of deze maximaal toegestane hoeveelheid THC in wat de arts voorschrijft voor een specifieke patiënt niet wordt overschreden. Men



kan van deze beperking niet afwijken om b.v. een hogere dagdosis af te dwingen, ook niet met een expliciete schriftelijke vermelding van de arts tot het afleveren van een hogere dagdosering.



### ***Is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie (en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis) in het verkeer in België toegelaten?***

Onder de huidige toestand is het gebruik van magistraal bereide CBD-olie en vergunde geneesmiddelen op basis van cannabis (zoals Sativex®) in het verkeer in België **verboden** (Wet van 31 juli 2009), omdat er THC in zit en dat mag niet: **men maakt geen onderscheid tussen recreatief en therapeutisch gebruik**. Hoewel er enkel spoorhoeveelheden THC aanwezig mogen zijn in de beschikbare magistraal bereide CBD-olie, bestaat de kans dat een speekseltest positief is<sup>27</sup>. De wet gaat uit van nultolerantie, maar zowel voor een speekseltest als voor een speekselanalyse in tweede instantie zijn er limietwaarden bepaald omdat resultaten onder deze waarden geen wetenschappelijke betrouwbaarheid bieden. De wettelijk voorziene grenswaarde voor THC is 10 ng/ml. Overschrijding van deze wettelijk bepaalde grenswaarde van THC is in principe met de huidige beschikbare grondstof cannabidiol mogelijk, waardoor de wet van toepassing is<sup>27</sup>. Meer info vindt men via <https://www.vad.be/artikels/detail/wat-zegt-de-wet-over-alcohol-en-drugs-in-het-verkeer>.

Gezien het risico op ongewenste effecten en de invloed op de rijvaardigheid, raadt men aan om bij dagelijks medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, dus ook CBD-olie, de eerste 2 weken geen voertuig te besturen. Bij incidenteel gebruik is het advies niet te rijden tot 15 uur na het gebruik<sup>2</sup>.



## **5. Wat is het standpunt van het BCFI?**

De wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van medicinale cannabis is nog steeds beperkt en er zijn **voor geen enkele indicatie overtuigende argumenten voor het systematisch aanbevelen van cannabis of cannabinoïden voor medisch gebruik, ook niet voor CBD in de vorm van olie (als magistrale bereiding)**. Er zijn beperkte argumenten voor enig symptomatisch effect bij enkele specifieke patiëntengroepen: bij spasticiteit door multipel sclerose (enkel voor Sativex®), bij chronische neuropathische pijn, bij het syndroom van Lennox-Gastaut, bij hiv-patiënten met anorexie en bij chemotherapie-gerelateerde misselijkheid en braken.

Het risico op ongewenste effecten op korte termijn lijkt gering, maar er zijn nog heel wat onduidelijkheden op lange termijn. Het werkingsmechanisme van CBD is bovendien nog niet volledig gekend. Het medisch gebruik van THC en CBD kan de rijvaardigheid beïnvloeden. Ook de contra-indicaties en potentiële interacties mogen niet vergeten worden. Men moet als voorschrijvende arts en als afleverende apotheker dus de voor- en nadelen van het medisch gebruik van cannabis en CBD kennen. Er is inderdaad onzekerheid over de meerwaarde en de werkzaamheid van deze middelen ten opzichte van andere meer onderbouwde behandelingen. Dit alles is te bespreken met de patiënt die vaak zijn laatste hoop hierop gevestigd heeft. In het geval van magistraal bereide CBD-olie zijn ook de beperking in therapeutische dosis en de hoge kostprijs in rekening te brengen.

Ondanks een overvloed aan publieke informatie en aanbevelingen, die vaak gesponsord worden door commercieel georiënteerde belangengroepen, en de individuele succesverhalen van patiënten, zijn er **weinig wetenschappelijke argumenten om het medisch gebruik van cannabis en cannabinoïden, in het bijzonder CBD-olie, aan te bevelen ten opzichte van andere meer onderbouwde behandelingen die echter niet altijd voldoening geven**.

## **Algemene bronnen**

1 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-standpunt cannabis. Utrecht, juni 2018. Bron:

<https://www.nhg.org/standpunten/nhg-standpunt-cannabis>. Geraadpleegd op 27/08/2019.

2 Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Medicinaal gebruik van cannabis (e-learning).

3 van den Elsen G.A.H. et al. Medicinale cannabis. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3629

- 4** Domus Medica nieuwsbrief. FAGG opent deur voor magistrale bereidingen met cannabidiol. Augustus 2019. Bron: <https://domusmedica.be/actueel/fagg-opent-deur-voor-magistrale-bereidingen-met-cannabidiol>. Geraadpleegd op 30/08/2019.
- 5** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. Questions and answers for policymaking. Bron: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584\\_TD0618186ENN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf). Geraadpleegd op 02/09/2019.
- 6** Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs (VAD). Dossier Cannabis. Bron: <https://www.vad.be/illegale-drugs/cannabis>. Geraadpleegd op 20/09/2019.
- 7** SKP Sativex®
- 8** Association pharmaceutique Belge (APB). Cannabidiol. Août 2019.
- 9** Bureau voor Medicinale Cannabis. Medicinale cannabis, informatiebrochure voor artsen en apothekers. Bron: <https://www.cannabisbureau.nl/arts-en-apotheker/documenten/brochures/2018/11/27/medicinale-cannabis-informatiebrochure-voor-artsen-en-apothekers>. Geraadpleegd op 30/08/2019.
- 10** Asadi-Pooya A. Lennox-Gastaut syndrome : a comprehensive review. Neurological Sciences 2018 Marc, 39(3) : 403-414. DOI: 10.1007/s10072-017-3188-y
- 11** Black N. et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry, published online October 28 2019. DOI: 10.1016/ S2215-0366(19)30401-8
- 12** Whiting P.F. et al. Cannabinoids for Medical Use. A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Medical Association. June 23/30, 2015. Volume 313, number 24.
- 13** Bijwerkingen Centrum Lareb. Bron : [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl), zoekterm "cannabidiol".
- 14** Brown J.D. et al. Potential adverse drug events and drug-drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use. Journal of Clinical Medicine 2019, 8, 989. DOI:10.3390/jcm8070989
- 15** Martindale. Cannabidiol. Geraadpleegd op 02/10/2019.
- 16** Briggs GG and Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 11de editie (elektronische versie). Hoofdstuk Marijuana.
- 17** Grant KS et al. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. Pharmacol Ther. 2018 Feb;182:133-151. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.014.
- 18** The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Cannabidiol. November 5, 2018.
- 19** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten FAGG. FAQ Cannabis. 26 April 2019. Bron: [https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/bijzondere\\_producten/speciaal\\_gereguleerde\\_stoffen/verdovende\\_middelen/faq\\_cannabis](https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/bijzondere_producten/speciaal_gereguleerde_stoffen/verdovende_middelen/faq_cannabis). Geraadpleegd op 02/09/2019.
- 20** Koninklijk Besluit van 6 september 2017. Bron: [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2017090603&table\\_name=wet](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2017090603&table_name=wet). Geraadpleegd op 02/10/2019.
- 21** Federale overheidsdienst Volksgezondheid, veiligheid van de voedselketen en leefmilieu. FAQ Cannabis. Bron: <https://www.health.belgium.be/nl/Faq-cannabis-sativa-cannabidiol-als-of-in-voedingsmiddelen-toegelaten-of-niet>. Geraadpleegd op 30/08/2019.
- 22** Koninklijk Besluit van 11 juni 2015. Bron: [http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2015061113&table\\_name=wet](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2015061113&table_name=wet). Geraadpleegd op 02/10/2019.
- 23** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten FAGG. Omzendbrief nr. 648. Interpretatie van het koninklijk besluit van 11 juni 2015 tot het reglementeren van producten die één of meer tetrahydrocannabinolen bevatten, voor wat betreft grondstoffen voor magistrale bereidingen. 16 Juli 2019. Bron: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/omzendbrief\\_648\\_fr\\_thc\\_for\\_web.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/omzendbrief_648_fr_thc_for_web.pdf)
- 24** Vidal. Cannabis thérapeutique: vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. 24 Juillet 2019. Bron: [https://eurekasante.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html?id=23604&permalink=cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications&cid=Eml\\_000582](https://eurekasante.vidal.fr/actualites/23604-cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications.html?id=23604&permalink=cannabis-therapeutique-vers-une-experimentation-de-l-usage-dans-5-indications&cid=Eml_000582). Geraadpleegd op 02/09/2019.
- 25** European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Cannabis legislation in Europe. Bron: [http://www.emcdda.europa.eu/publications/adhoc/cannabis-legislation-europe\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/adhoc/cannabis-legislation-europe_en). Geraadpleegd op 20/09/2019.
- 26** Medisch Farmaceutische Kwaliteitszorg. Magistraal voorschrift Olieachtige cannabidioloplossing. Bron: [http://www.mfk-qmp.be/nl/content/zoek-formules?title=cbd&field\\_main\\_component\\_nl\\_tid](http://www.mfk-qmp.be/nl/content/zoek-formules?title=cbd&field_main_component_nl_tid). Geraadpleegd op 02/09/2019.
- 27** VanDolah H. et al. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils. Mayo Clin Proc. September 2019; 94(9):1840-1851 DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.003

## **Colofon**

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### **Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.