



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Algemeen

Cannabidiol, CBD, is een component van de *Cannabis sativa* plant en wordt verkocht als voedingssupplement in onder andere drogisterijen, coffeeshops en via het internet. CBD is structureel zeer gerelateerd aan een andere component van dezelfde plant, D9-terahydrocannabinol (THC), de stof die verantwoordelijk is voor schadelijke effecten van cannabis.

CBD wordt over het algemeen beschouwd als veilig en goed verdraagbaar [1,2] en wordt door een breed publiek gebruikt om vermeende werkzaamheid tegen angst, epilepsie, pijn en slapeloosheid [1,2,3]. Er is redelijk veel bekend over mogelijke bijwerkingen op de korte termijn, maar er is nog veel onduidelijk wat betreft de risico's van gebruik op de langere termijn (>1 jaar), bijvoorbeeld mogelijke effecten op vruchtbaarheid en voortplanting.

CBD producten mogen maximaal 0,05% THC bevatten, deze grens wordt echter regelmatig overschreden. Van producten die het Europees keurmerk dragen is de samenstelling gecontroleerd [20].

CBD wordt onderzocht voor potentiële klinische effecten waaronder als ontstekingsremmer, antipsychoticum, tegen epilepsie, astma en tumoren. Het onderzoek naar epilepsie is het verst gevorderd. Sinds 2018 is het CBD preparaat, Epidyolex®, op de markt voor behandeling van epileptische aanvallen bij patiënten > 2 jaar met Lennox-Gastaut of Dravet syndroom.

Het werkingsmechanisme is niet helemaal opgehelderd, maar CBD lijkt het centraal zenuwstelsel (CZS) op meerdere manieren te beïnvloeden door onder andere binding met de cannabinoid receptor 1 (CB1), CB2, serotonine 1A receptor (5-HT1A), transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) en peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ).

Preparaten:

- Epidyolex®
- Cannabidiol, CBD olie, druppels, capsules, zalf, crème, spray, shampoo, drankjes, etc. met doseringen tot ongeveer 1500 mg. Er is grote variatie aan en variabiliteit in CBD aandeel tussen de preparaten [5].
- CBD-THC combinaties (bijv. Savitex®)
- Arvisol® (in ontwikkeling)

Synoniemen

Cannabidiol, CBD

Toxische dosis

Er is geen toxische CBD dosis in mensen beschreven.

Monografie CBD olie - versie 1



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Dier studies

Apen die 90 dagen lang 150 of 300 mg/kg per dag oraal kregen toegediend lieten geen tekenen van CZS depressie zien en gedroegen zich normaal [6], bij eenzelfde eenmalige i.v. dosis overleed een deel van de apen [6] ten gevolge van ademdepressie of hartfalen. Verder werden convulsies inhibitie van CZS, hypotensie en hepatocellulaire schade gezien [2,3].

Kinetiek

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van CBD is nooit goed vastgesteld hoewel in de literatuur soms een waarde van 6-19% wordt genoemd. Wel is duidelijk is dat de biologische beschikbaarheid sterk varieert per preparaat [13].

Na roken is de gemiddelde biologische beschikbaarheid 31% [9].

Biologische beschikbaarheid lijkt tot 4-5 keer toe te nemen indien gecombineerd met voedsel [8, 13].

T_{max} na inhalatie: 3-10 minuten.

T_{max} na orale toediening: 2-5 uur [8,10].

Vd

Snelle verdeling over de weefsels met een groot verdelingsvolume (2520 L bij i.v. toediening [11]) en geschatte verdelingsvolume na orale inname (V_d/F) van 26298-31994 L na orale toediening.

Bij chronisch gebruik kan er ophoping in vetweefsel ontstaan waardoor effecten nog gedurende lange tijd kunnen aanhouden (weken).

Eiwitbinding

CBD: 87-92% [12].

CBD metabolieten (zie eliminatie): 96-99% [12].

Eliminatie

CBD wordt gemetaboliseerd in de lever en darm door meerdere cytochroom P450 (CYP) enzymen, waaronder CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, en CYP2D6, en diverse UDP-glucuronosyltransferases (UGT). Uitscheiding vindt plaats in feces en urine [2,3].

Er zijn meerdere actieve metabolieten: 6-OH-CBD, 7-OH-CBD en 7-COOH-CBD.

CBD klaring na orale inname (CL/F) is 740-870 L/h [10].

Halfwaardetijd

Inhalatie: 31 uur [14].

Oraal: 1-11 uur.

Monografie CBD olie - versie 1

Pagina 2 van 5



Chronisch oraal gebruik: 2-5 dagen [10,13].

i.v.: 24 uur [14].

N.B. Deze route- en gebruik afhankelijk halfwaardetijden zijn deels te verklaren door het grote verdelingsvolume van CBD, zie ook subsectie "Vd", en dus mogelijk terug te voeren op de fase waarin men de halfwaardetijd bepaald heeft.

Klinisch beeld

Bijwerkingen in klinische studies

In klinische trials naar CBD effecten bij personen vanaf 0,5 jaar met epilepsie, schizofrenie en/of angststoornissen zijn de volgende meest voorkomende bijwerkingen gemeld (CBD doseringen van 0,5 - 30 mg/kg/dag): moeheid, slaperigheid, diarree, misselijkheid, veranderingen in eetlust/gewicht, levertoxiciteit, insulten en suïcidale gedachten [2].

In twee case reports wordt een sedatief toxidroom beschreven na inname van een hoge dosis CBD. In beide gevallen was het niet mogelijk om te testen op de aanwezigheid van CBD in bloed of urine en is het moeilijk te beoordelen of het klinisch beeld volledig is veroorzaakt door CBD. De casuïstiek wordt hieronder kort besproken.

Aangezien CBD THC kan bevatten dient men ook bedacht te zijn op intoxicatie met THC.

Casus CBD-olie

Een 9-jarige jongen, bekend met o.a. een refractaire epileptische aandoening, presenteerde zich met een verminderd bewustzijn en twee insulten eerder die dag na accidentele toediening van 5 ml online aangeschafte CBD olie. Vanwege progressieve afname van het bewustzijn met ademdepressie was intubatie nodig. Na 24-48 uur trad herstel op. Zijn urine was positief voor THC, wat duidt op THC inname. Dit bleek na analyse van het product ook aanwezig in de olie [16]. Onduidelijk blijft of het beeld door THC, CBD of de combinatie is ontstaan.

Casus CBD-gummies

Een 56-jarige man nam 2 pakjes 'CBD-gummies' in (370 mg CBD in totaal) en presenteerde zich daarna met bizar gedrag, onduidelijke spraak en braken. Bij opname was er sprake van een verminderd bewustzijn en lage saturatie, de ademfrequentie, bloeddruk en hartslag waren op dat moment normaal. Drie uur na opname was er sprake van achterdocht, bradycardie, hypotensie en bradypnoe met hypoxie. Een toxicologische urine drug screen (inclusief cannabinoiden) was negatief. Patiënt werd overgeplaatst naar de intensive care, waar hij symptomatisch behandeld werd. Na 18-26 uur trad spontaan herstel op [15].

Differentiaaldiagnose

Monografie CBD olie - versie 1



Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

Door middelen gebruik veroorzaakte depressie van het CZS zoals b.v. door ethanol, opiaten, benzodiazepinen. Intracraniele pathologie.

Bloedspiegelbepaling
n.v.t.

Overige diagnostiek

CBD is niet aantoonbaar door middel van bestaande *drugs of abuse* screeningsmethodes. Er zijn geen mogelijkheden om CBD aan te tonen tijdens een acute presentatie. Eventuele blootstelling aan THC in combinatie met CBD kan wel aangetoond worden met de bestaande urinetesten voor cannabis.

Therapie

Er is geen specifieke therapie beschikbaar, de behandeling is ondersteunend. Bij braken in combinatie met een verminderd bewustzijn kan de luchtweg bedreigd zijn.

Auteurs

M.J.E. Brill, PhD, Klinisch farmacoloog in opleiding
C. Voors-Pette, MD, Klinisch farmacoloog in opleiding
C. Bethlehem, MD, internist - intensivist, klinisch farmacoloog in opleiding
Prof. dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT

Literatuur

1. Expert Committee on Drug Dependence, Critical Review Report, World Health Organization, 4-7 June 2018, Geneva
2. Huestis, Solimini, *et al.* *Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity*, *Curr Neuropharmacol* (2019)
3. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, consumer products and the Environment, *Scoping Paper on the potential adverse effects of CBD products*, TOX/2019/32, <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/tox2019-32.pdf>
4. Bergamashi, Queiroz, *et al.* *Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent*, *Curr Drug Saf* (2011)
5. Khoury, de Castro Lourenco das Neves, *et al.* *Is there a role for cannabidiol in psychiatry?*, *The World Journal of Biological Psychiatry* (2019)
6. Rosenkrantz, Fleischman *et al.* *Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys*. *Toxicol Appl Pharmacol* (1981)
7. Martin, Schneider, *et al.* *Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction?* *Clin Pharmacokinet* (2018).
8. Stott, White, *et al.* *A Phase I study to assess the effects of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray*. *Eur J Clin Pharmacol* (2013)



9. Grotenhermen. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids*. Drug Disposition (2003).
10. Hosseini, McLachlan, Lickliter. *A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of sublingual wafer in healthy volunteers*. Br J Clin Pharmacol (2020)
11. Ohlsson, Lindgren, et al. *Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration*. Biomed Environ Mass Spectrom (1896)
12. Tayo, Taylor, et al. *A phase I, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics, safety and tolerability of cannabidiol in subjects with mild to severe renal impairment*. Clin Pharmacokinet (2020)
13. Millar, Stone, et al. *A systemic review of the pharmacokinetics of cannabidiol in humans*. Front Pharmacol (2018)
14. Lucas, Galettis, Schneider. *The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids*, Br J Clin Pharmacol (2018).
15. Bass, Linz. *A Case of Toxicity from Cannabidiol Gummy Ingestion*. Cureus (2020)
16. Herbst, Linz. *Respiratory depression following accidental overdose of a CBD-labeled product: A pediatric case report*. J Am Pharmacists Association (2020)
17. Summary of Product Characteristic Epidyolex 100 mg/mL oral solution.
18. Patsalos, Szaflarski, Gidal, et al. *Clinical implications of trials investigating drug-drug interactions between cannabidiol and enzyme inducers or inhibitors or common antiepileptic drugs*. Epilepsia (2020)
19. Leino, Emoto, Fukuda, et al. *Evidence of a Clinically Significant Drug-Drug Interaction between Cannabidiol and Tacrolimus: A Case Report*. 2018 American Transplant Congress, B331, 2018
20. <https://www.cannabinoidenadviesbureau.nl/>