Cannabis - Tetrahydrocannabinol (THC) Monografie

Inhoud

Algemeen	1
Synoniemen	1
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld	4
Differentiaal diagnose	4
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling	4
Overige diagnostiek	4
Therapie	4
Auteurs	4
Literatuur	5
Bijlagen	5
Revisie	5

Algemeen

De term cannabis wordt gebruikt als verzamelnaam voor de (psycho)actieve stoffen (cannabinoïden) die zich bevinden in de Cannabis plant (bijv: *Cannabis Sativa en Cannabis Indica).* Van deze cannabinoïden is D9-tetrahydrocannabinol (THC) waarschijnlijk het meest psychoactieve bestanddeel [1]. Cannabidiol (CBD) is ook een actieve cannabinoïd. Deze werkt echter in tegenstelling tot THC niet psychoactief. Er is een aparte toxicologie monografie die geraadpleegd kan worden voor verdere informatie over CBD.

Daarnaast zijn er synthetische cannabinoid receptor agonisten (SCRA's) zoals ' spice', ' K2', 'ADB-BINACA' en ' 5F-ADB' . Deze stoffen zijn sterker werkzaam en hebben afwijkende symptomen bij gebruik en intoxicatie. Hiervoor wordt een aparte monografie opgesteld.

De Cannabis plant produceert minimaal 66 verschillende soorten cannabinoïden, welke verschillende effecten lijken te hebben [2]. Sterkte varieert per soort en locatie van oogsten. Effecten vinden plaats door binding aan cannabinoïd receptoren. Er bestaan twee verschillende soorten cannabinoïd receptoren, namelijk CB1 en CB2. CB1 receptoren komen voornamelijk voor in het centrale zenuwstelsel en CB2 receptoren bevinden zich uitsluitend perifeer in het immuunsysteem, het gastro-intestinale systeem en in de wanden van zenuwcellen van arteriële bloedvaten [2-4]. Binding aan deze receptoren zorgt voor het vrijkomen van verschillende neurotransmitters en neuromodulatoren, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), histamine, serotonine, noradrenaline en prostaglandines [5,6]. Hierdoor kunnen veel verschillende effecten ontstaan, waaronder psychoactieve, analgetische, spierverslappende, anti-emetische en eetlustopwekkende effecten. Daarbij kunnen cannabinoïden zorgen voor een verlaging van de intra-oculaire druk en hebben ze mogelijk een anticonvulsieve werking [5,6].

In Nederlandse coffeeshops wordt voornamelijk wiet en hasj verkocht. Hasj ontstaat uit het hars van de cannabisplant. Wiet is het kant-en-klare product, namelijk de gedroogde bloemen die je overhoudt na het knippen van de plant. Hasj bevat meer THC dan wiet. Daarnaast zijn er diverse medicinale (legale) cannabis producten in gebruik[1] .

Andere niet-medicinale producten waarin cannabis/THC is verwerkt zijn:
- Cannabis sigaret (ook wel Number of Reefer genoemd)
- Hash brownie
- Spacecake

Synoniemen

Omdat THC gewonnen wordt uit cannabis, worden hier ook synoniemen voor cannabis genoemd. Tetrahydrocannabinol, Dronabinol, Marihuana, (neder-)wiet, hash, hennep, hasjish, joint, stickie, THC.

Toxische dosis

In de literatuur is er geen toxische THC dosis in mensen beschreven. Wel is er door de World Health Organization een 50% Lethal Dose (LD50) in ratten, honden en apen bepaald. Door deze te extrapoleren naar de mens, is berekend dat de LD50 voor een volwassene van 70kg ongeveer 4gr THC is. Om aan deze hoeveelheid THC in korte tijd systemisch bloot gesteld te worden, zou er een enorme hoeveelheid cannabis moeten worden gerookt/ingenomen. In de praktijk blijkt dit niet haalbaar [7].

Ingestie van verse cannabis bladeren heeft geen effect, omdat de cannabinoïden pas geactiveerd worden door decarboxylering als gevolg van verhitting of drogen. Daarvoor zijn ze aanwezig als inactieve zuren [3,8].

Kinetiek

De actieve bestanddelen van cannabis (cannabinoïden), waaronder THC worden geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal en de longen [2-9]

Tabel 1. Farmacokinetische parameters THC [2,4-6,9,10]

Route	**Biologische beschikbaarheid (%)**	**Tmax**	**Duur effect (uur)**
Inhalatie	18-50	10-30 min	1-4
Ingestie	4-20	2-3 uur	4-8

Vd: 2,5-10L/kg [5,7,11,12]

Eiwitbinding: 97-99% [3,5,10-13]

Metabolisme: THC wordt in de lever gemetaboliseerd tot het actieve 11-hydroxy-THC metaboliet en inactieve metaboliet carboxy- THC. Hierbij zijn cytochroom p450 isoenzymen CYP2C9 en CYP3A4 betrokken [4].

Halfwaardetijd: 20 - 57uur (THC) en 12-36 uur (actieve metaboliet 11-hydroxy THC) [4]

Eliminatie: THC wordt bijna volledig uitgescheiden als metabolieten, waarvan voornamelijk carboxy-THC [1]. Hiervan wordt 15% uitgescheiden via de urine en 25-50% via de feces [2,4]. Slechts 5% van de THC wordt onveranderd uitgescheiden [11,12] en ongeveer 50-75% van de dosis wordt binnen 72 uur uitgescheiden [7,10]. Doordat THC en de metabolieten een enterohepatische kringloop ondergaan kan de periode waarin metabolietexcretie plaatsvindt verlengd zijn [4,15].

Binnen 5 dagen heeft 80-90% van de dosis THC het lichaam verlaten en de volledige eliminatie van een dosis duurt meer dan een week [2,4,7,14].Bij chronisch gebruik is de eliminatie waarschijnlijk versneld, maar door accumulatie van THC in vetweefsel kan nog wekenlang THC of metabolieten worden aangetoond in de urine [10,16].

THC gaat over in de moedermelk, waarbij de concentratie in de moedermelk 8x hoger kan zijn dan de plasmaconcentratie. THC passeert ook de placenta [2,3,11,12].

Klinisch beeld

In de literatuur wordt nauwelijks onderscheid gemaakt tussen de effecten van cannabis en THC. Het is om deze reden lastig om te bepalen of de waargenomen effecten bij gebruik van cannabis ook voorkomen bij gebruik van enkel THC. De symptomen van cannabis gelden waarschijnlijk grotendeels ook voor het geneesmiddel dronabinol (THC) m.u.v. de effecten op de longen en de inductie van braken.

Naast de gebruikte parameters zoals dosis, toedieningsroute, snelheid van inname en individuele gevoeligheid spelen ook de situatie waarin het gebruikt wordt en de verwachting, stemming en ervaring van de gebruiker een belangrijke rol in het klinische beeld na inname van cannabis/THC

Over het algemeen kennen intoxicaties met cannabis een mild verloop. Ernstiger verlopend intoxicaties kunnen optreden na ingestie van grote hoeveelheden cannabis. Symptomen treden vooral op in het centraal zenuwstelsel, maar er zijn ook perifere effecten. Men moet vooral alert zijn op de volgende symptomen: hallucinaties, psychose, euforie, slaperigheid, misselijkheid en braken. Zie tabel 2 voor alle mogelijke effecten.

Tabel 2. Symptomen cannabis/THC [7-17]

Centraal zenuwstelsel	**Cardiovasculair**	**Gastro-intestinaal**	**Pulmonaal**	**Oculair**
Hallucinaties **Psychose** **Euforie** **Slaperigheid** Onrust	Tachycardie Bradycardie Hypotensie Hypertensie	**Misselijkheid** **Braken** Diarree Verminderde - darmmotiliteit	Bradypnoe Tachypnoe Bronchospasme* Hoesten* Irritatie luchtwegen*	Miosis Mydriasis Visus stoornissen Nystagmus Trillende oogleden

Angstaanvallen Agitatie Dromerigheid Lachbuien Gestoorde coördinatie Slaperigheid Slapeloosheid Toename eetlust Coma				Verlaging intra-oculaire druk

**Alleen na inhalatie*

Differentiaal diagnose

Schizofrenie, allergisch en niet-allergische astma, angststoornissen, atriale tachycardie, benzodiazepine intoxicatie, opiaten intoxicatie, psychotische stoornis, delirium, depressie, gebruik van hallucinogene middelen, paniekstoornis, primaire hypersomnie, gebruik van synthetische cannabinoïden.

Er komen veel mengintoxicaties met andere drugs voor waar men bedacht op dient te zijn.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Gebruik/misbruik van cannabis kan kwalitatief worden vastgesteld in urine (immunoassay, sneltest). Bij langdurig gebruik kan een test 1-4 weken na gebruik nog positief blijven. Hierdoor hoeft een positief uitslag niet altijd te duiden op recent gebruik [17].

Overige diagnostiek

Gericht op symptomen. Denk aan:

- Bloeddruk
- ECG
- Saturatie
- Elektrolyten

Therapie

Intoxicaties met cannabis kennen over het algemeen een mild verloop, waarbij de behandeling voornamelijk is gericht op symptoombehandeling in een rustige omgeving. Herstel treedt in het algemeen binnen 6-12 uur op of uiterlijk na 36 uur. Over het algemeen is klinische observatie en/of medicamenteus ingrijpen niet nodig.

Bij acute intoxicaties na ingestie van cannabis kan geactiveerde kool in combinatie met een laxans worden overwogen. Zie tabel 1.

Symptoombehandeling

- Bij paniekreacties, hallucinaties of psychose kan indien niet medicamenteuze benadering onvoldoende resultaat heeft geleverd, een benzodiazepine worden toegediend. In geval van acute psychotische of paranoïde reacties die langdurige aanhouden, kan haloperidol worden toegediend.

- Overige: symptomatisch behandelen.

Tabel 3. doseerschema geneesmiddelen

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
Lorazepam	> 18	0.5-2 mg elke 2 uur oraal of IV	
	6 - 18	0,02 - 0,1 mg/kg/dag in 2 - 3 doses.	Acute angsten
Haloperidol	> 18	0,5-7 mg per dag, max 15 mg per dag	Psychosen
	6 -18	0.01-0.025 mg/kg per dag in 2-3 doses	

Auteurs

Vera Weinberg, AHZ-LUMC
Mojtaba Abdul Roda, AHZ-JBZ
Erik Wilms, AHZ

Literatuur

[1] https://www.vergiftigingen.info/f?p=300:STOFMONOGRAFIE:13677390816750::NO:RP:P1210_ROUTE:
[2] Baardman R.Verkenning medicinale cannabis.2003; ZonMw.
[3] Medicinale cannabis. Informatie voor medische en farmaceutische beroepsbeoefenaren.Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.Bureau voor Medicinale Cannabis.01-08-2003.

[4] Goldfrank's Toxicologic Emergencies.editors: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank
[5] POISINDEX® System: plants-marijuana. MICROMEDEX® 2.0. Truven Health Analytics Inc
[6] Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose.editors: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF.Philadelphia, PA., USA; WB Saunders Company.1998; 3e ed.: 528-541.
[7] WHO Expert Committee on Drug Dependence Pre-Review: Delta-9-tetrahydrocannabinol. 2018.
[8] Mensinga TT, de Vries I, Kruidenier M, Hunault CC, van den Hengel-Koot IS, Fijen JW, Leenders MEC, Meulenbelt J.A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study on the pharmacokinetics and effects of cannabis.2006; RIVM rapport nr.267002002/2006.
[9] Bonbowski JL, Sarco D, Pomeroy SL Ataxia and shaking in a 2-year-old girl - Acute marijuana intoxication presenting as seizure. Pediatr Emerg Care. 2005; 21(8): 527-528.
[10] Martens F.Het opsporen van cannabis. Betekenis van de analyse van THC en zijn metabolieten in bloed en urine van gebruikers.Nieuwe technieken binnen AZ Groeninge. 2004; 1: 14-16.
[11] Marinol ® (Dronabinol) capsules.Unimed Pharmaceuticals, inc.www.marinol.com 05/2003
[12] Medical Toxicology.Dart RC, et al.Baltimore/London, Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 3e ed.: 1112-1116.
[13] Ghodse AH.Cannabis Psychosis.Br J Addict.1986; 81: 473-478.
[14] Clinical Toxicology of Commercial Products. Editors: Gosselin E, Smith RP, Hodge HC. Baltimore, WA, USA; Williams & Wilkins, 1984, 5e ed: II-221, III-252-258
[15] Nahas GG. Cannabis: toxicological properties and epidemiological aspects. Med J Aust. 1986; 145: 82-87.
[16] Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. editors: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. New York, NY; Pergamon Press.1990; 8e ed.: 549-553.
[17] CVZ/CAD. Diagnostisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2003.

Bijlagen

geen

Revisie

1ste versie