

RIVM rapport 267002001/2006

**Dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis**

Tj.T. Mensinga, I. de Vries, M. Kruidenier,  
C.C. Hunault, I.S. van den Hengel-Koot,  
J.W. Fijen, M.E.C. Leenders, J. Meulenbelt

Contact:

Tj.T. Mensinga,  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC)  
Tjeert.mensinga@rivm.nl

Dit rapport bevat een erratum d.d. 18 mei 2006 op de laatste pagina

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het ministerie van VWS, in het kader van project V/267002, Dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis.

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030 - 274 91 11; fax: 030 - 274 29 71

## Het rapport in het kort

### **Een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis**

Systematische metingen van de concentratie van de psychoactieve stof delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in ‘nederwiet’ cannabis afkomstig van coffeeshops in Nederland, hebben laten zien dat de gemiddelde THC concentraties geleidelijk aan zijn gestegen van circa 8,6% in december 1999-januari 2000 tot 17,7% in december 2004-januari 2005. Het roken van cannabis met hogere THC-gehalten (externe blootstelling: 9,75 tot 23,12% THC) gaat gepaard met een dosis-gerelateerde toename van de serumconcentratie van THC (de inwendige blootstelling).

Het roken van cannabis met hogere THC-gehalten vervolgens gaat tevens gepaard met een dosis-gerelateerde toename van lichamelijke effecten (zoals hartslagfrequentieverhoging, bloeddrukverlaging) en psychomotorische effecten (zoals trager reageren, concentratievermindering, het maken van meer fouten bij het testen en het slechter functioneren van de spiercoördinatie en meer slaperigheid). Bovengenoemde resultaten komen voort uit een klinische studie met 24 cannabisgebruikers.

#### **Trefwoorden:**

Humane risicoanalyse, cannabis, tetrahydrocannabinol, THC, farmacokinetiek, lichamelijke effecten, psychomotorische effecten

## **Abstract**

### **A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study on the pharmacokinetics and effects of cannabis**

Systematic measurements of the concentration of the psycho-active substance (THC) in 'netherweed' cannabis obtained from coffeeshops in the Netherlands have revealed that the mean THC concentrations have steadily increased from circa 8.6% in December 1999-January 2000 to 17.7% in December 2004-January 2005. Smoking cannabis with higher THC contents (external exposure: 9.75 to 23.12% THC) was associated with a dose-related increase of the serum concentrations of THC (internal exposure).

Smoking cannabis with higher THC contents was also associated with a dose-related increase of physical effects (such as increase of heart rate, and decrease of blood pressure) and psychomotor effects (such as reacting more slowly, being less concentrated, making more mistakes during testing, having decreased functioning of motor control, and having more drowsiness). Results as mentioned above were derived from a clinical study with 24 cannabis users.

#### **Key words:**

Human risk assessment, cannabis, tetrahydrocannabinol, THC, pharmacokinetics, physical effects, psychomotor effects



## Voorwoord

Dit rapport beschrijft de resultaten van een klinische studie naar de farmacokinetiek en de effecten van cannabis met een hoge concentratie THC. Meerdere disciplines waren betrokken bij de uitvoering van dit onderzoek. We willen de wetenschappelijke begeleidingscommissie bedanken voor hun waardevolle bijdragen tijdens de ontwerp- en data analyse fase van deze studie. De leden van deze commissie worden hieronder genoemd:

Dr. L.A.G.J.M. van Aerts, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu  
Drs. W. Best, Inspectie voor de Gezondheidszorg  
Dr. M. de Kort, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Mw. dr. M.W. van Laar, Trimbos Instituut  
Dr. R.J.M. Niesink, Trimbos Instituut  
Dr. J.G. Ramaekers, Universiteit Maastricht  
Dr. W.K. Scholten, Bureau voor Medicinale Cannabis  
Dr. M.J. van de Velde, Bureau voor Medicinale Cannabis  
Prof. Dr. F.A. de Wolff, Leids Universitair Medisch Centrum  
Mw. drs. M. Wouters, Universiteit van Amsterdam  
Mw. drs. W.M. de Zwart, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

We bedanken de studiedeelnemers voor hun bijdrage aan dit onderzoek en het naleven van het protocol.

We bedanken het Bureau voor Medicinale Cannabis voor de levering van de juiste kwaliteit cannabis noodzakelijk voor deze studie.

We bedanken het NIDA (National Institute on Drug Abuse, U.S.A.) voor de levering van placebo cannabis.

We bedanken het Universitair Medisch Centrum Utrecht en met name de Centrale Apotheek voor het leveren van de cannabis joints noodzakelijk voor het 4-weg gekruist onderzoek.

We bedanken het DeltaLab voor hun laboratorium analyses van het cannabis materiaal voor cannabinoïd concentraties en analyse van het serum op THC en metabolieten.

We bedanken het Trimbos Instituut voor het delen van hun expertise op het gebied van cannabis rookgewoonten.

We bedanken de Universiteit Utrecht met name de faculteit Psychofarmacologie voor hun assistentie bij de implementatie van de psychomotorische testen.

We bedanken het Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische Producten van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu voor hun assistentie tijdens de ontwerpfase van de studie bij het maken van de goede voorschriften voor de preparatie van de gebruikte joints.

De bovengenoemde personen en instituten hebben allen bijgedragen aan de kwaliteit van deze studie.

Bilthoven, mei 2006



# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	<b>9</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>11</b>
1.1 <i>Achtergrond</i>	11
1.2 <i>Verschillende gebruikersgroepen</i>	12
1.3 <i>Cannabisreceptoren en het vóórkomen van effecten</i>	12
1.3.1 Cannabisreceptoren	12
1.3.2 Het optreden van effecten	12
1.4 <i>Vraagstelling</i>	13
<b>2. Materiaal en methoden</b>	<b>15</b>
2.1 <i>Materiaal</i>	15
2.1.1 Studiepopulatie	15
2.1.2 Studiemateriaal	15
2.2 <i>Methoden</i>	17
2.2.1 Studieprotocol, opzet en procedures	17
2.2.2 Datamanagement en analyse	22
<b>3. Resultaten</b>	<b>23</b>
3.1 <i>Studiepopulatie</i>	23
3.2 <i>Rookperiode</i>	23
3.3 <i>Farmacokinetiek</i>	23
3.4 <i>Effecten</i>	25
3.4.1 Cardiovasculaire bepalingen	25
3.4.2 Psychomotorische bepalingen	27
3.4.3 Resultaten van zelf-rapportage	31
<b>4. Discussie</b>	<b>33</b>
<b>5. Conclusie</b>	<b>33</b>
<b>Literatuur</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 1 Opiumonthefing voor wetenschappelijke doeleinden</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 2 Informed Consent Formulier</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 3 GCP certificaat</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 4 Monitorverklaring</b>	<b>33</b>
<b>Bijlage 5 Additionele figuren</b>	<b>33</b>





## Samenvatting

De *Cannabis sativa* L. plant wordt gekweekt (zowel binnen als buiten) voor de productie van enerzijds hennep (de stengels) en anderzijds marijuana (de bloemtoppen). Marijuana bevat met name zure precursors van de belangrijkste psychoactieve stof delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Bij verhitting, zoals bij roken, worden deze precursors omgezet in THC. Mensen roken cannabis voornamelijk voor de psychoactieve werking, met geestverruimende en ontspannende effecten.

In de algemene populatie van Europa is cannabis de meest gebruikte illegale drug: 14-37% van de bevolking heeft cannabis minstens één keer gebruikt. In Nederland is momenteel ongeveer 5% van de bevolking gebruiker. Met name onder jongeren van 15-35 jaar, is het huidige gebruik hoog, namelijk 11,8%.

Gedurende de afgelopen zes jaar is de concentratie van de psychoactieve stof THC in 'nederwiet' geleidelijk aan gestegen van circa 8,6% in december 1999 - januari 2000 tot 17,7% in december 2004 - januari 2005 (data Trimbos Instituut, Nederland). Naar aanleiding van dit verschijnsel, is er nieuwe bezorgdheid ontstaan over de mogelijke implicaties voor de volksgezondheid. Literatuur over de farmacokinetiek en het voorkomen van effecten bij hogere doseringen is niet voorhanden. Het huidige onderzoek werd ontworpen om dit hiaat op te vullen, gebruikmakend van cannabis met THC-concentraties oplopend van 9,75% tot 23,12 %THC.

Er bestaan verschillende groepen gebruikers met verschillende rookgewoontes (Korf, 2004).<sup>5</sup> De groep die waarschijnlijk het meeste risico loopt betreft relatief jonge blowers, zij streven naar de 'sterkste roes'. Zij passen hun rookgedrag niet aan, inhaleren diep en roken vaak de gehele cannabissigaret zonder pauzeren in een keer op. De deelnemers van de huidige studie bestaat uit volwassen gebruikers (18-45 jaar). Zij representeren een gebruikersgroep die streeft naar een 'stabiele roes', met gematigde psychedelische en ontspannende effecten. Gewoonlijk delen zij een joint met vrienden onder elkaar, en roken de joint dan ook niet in zijn geheel individueel op. Om te modelleren voor de gebruikers die voor de 'sterkste roes' gaan, dienden de deelnemers de gehele joint in zijn geheel achter elkaar op te roken in circa 22 minuten.

Op grond van de resultaten van het huidige onderzoek, concluderen we dat het roken van cannabis met hogere THC-gehalten (zoals momenteel verkocht in Nederlandse coffeeshops) leidt tot hogere concentraties THC in serum (de inwendige dosis). Ook werd vastgesteld dat het roken van cannabis met hogere THC-gehalten gepaard gaat met een dosis-gerelateerde toename van lichamelijke effecten (zoals hartslagfrequentieverhoging en bloeddrukverlaging) en psychomotorische effecten (zoals trager reageren, concentratievermindering, het maken van meer fouten bij de testen en het slechter functioneren van de spiercoördinatie en meer slaperigheid).



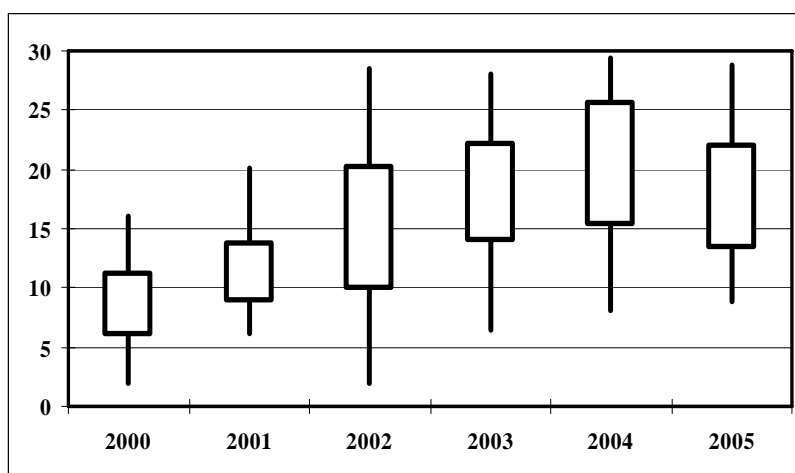
# 1. Inleiding

## 1.1 Achtergrond

De *Cannabis sativa* L. plant wordt gekweekt (zowel binnen als buiten) voor de productie van enerzijds hennep (de stengels) en anderzijds marijuana (de bloemtoppen). Marijuana bevat met name zure precursors van de belangrijkste psychoactieve stof delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Bij verhitting, zoals bij roken, worden deze precursors omgezet in THC. Mensen roken cannabis voornamelijk voor de psychoactieve werking, met geestverruimende en ontspannende effecten.

In de algemene populatie van Europa is cannabis de meest gebruikte illegale drug: 14-37% van de bevolking heeft cannabis minstens één keer gebruikt.<sup>1</sup> In Nederland is momenteel ongeveer 5% van de bevolking gebruiker.<sup>2</sup> Met name onder jongeren van 15-35 jaar, is het huidig gebruik hoog, namelijk 11,8%.<sup>2</sup>

Cannabis uit het buitenland dat voornamelijk buitenshuis wordt geteeld, bevat gemiddeld 5,5% THC.<sup>3</sup> Er is echter nieuwe bezorgdheid ontstaan over het THC-gehalte in cannabis, samenhangend met recente ontwikkelingen in de hydrocultuurtechnieken.<sup>1</sup> Deze ontwikkelingen hebben geleid tot verhoogde THC-gehalten in Nederlandse cannabis, de zogenaamde ‘nederwiet’. Resultaten van het monitoringsonderzoek van het Trimbos Instituut geven aan dat het gemiddelde gehalte van THC in nederwiet, zoals die wordt verkocht in Nederlandse coffeeshops, steeg van 8,6% in 1999/2000 naar 17,7% in 2004/2005 (Figuur 1).<sup>4</sup> De hoogst gemeten THC-concentraties in deze periode verdubbelden bijna van circa 16% tot bijna 30%.<sup>4</sup>



*Figuur 1. Percentage THC in nederwiet in de afgelopen 6 jaar (data Trimbos Instituut). Het laagste en hoogste punt van de verticale lijnen geven respectievelijk het laagst en hoogst gemeten percentage weer. De blokken representeren percentagewaarden van een standaarddeviatie rond het gemiddelde.*

## 1.2 Verschillende gebruikersgroepen

Als gebruikers cannabissigaretten nog op dezelfde manier zouden roken als in het verleden, zou, gezien de gestegen THC-gehalten in cannabis, de dosis waaraan men wordt blootgesteld (uitwendige dosis) de afgelopen jaren zijn toegenomen. Dit zal echter niet voor alle gebruikers het geval zijn. Er bestaan namelijk verschillende typen cannabisgebruikers<sup>5</sup>. Een deel van de cannabisgebruikers past zijn rookgedrag aan aan de sterkte van de cannabis en rookt tot het gewenste 'high'-effect is bereikt ('*stabiele roes*' rokers). Deze gebruikers roken meestal niet de gehele cannabissigaret in één keer op. Er zijn echter ook gebruikers, vaak jongeren, die hun rookgedrag niet aanpassen, diep inhaleren en vaak de gehele cannabissigaret zonder pauzeren in één keer oproken. Ze streven naar het sterkste effect ('*sterkste roes*' rokers). De uitwendige dosis zal bij deze groep gebruikers waarschijnlijk hoger zijn dan in het verleden, waardoor er een groter risico bestaat voor een toegenomen inwendige dosis (hoeveelheid THC in het lichaam) en het vóórkomen van effecten. Een ander deel van de gebruikers, dat vaak iets ouder is, gebruikt een constante hoeveelheid ('*stabiele hoeveelheid*' rokers). Deze gebruikers krijgen niet snel toename van de effecten, ondanks het roken van cannabis met een hogere concentratie THC. De drie gebruikersgroepen hebben mogelijk betrekking op de rookgewoonten in verschillende levensstadia. Op jongere leeftijd streven de gebruikers naar de sterkste 'high', gevolgd door een periode van meer gecontroleerd gebruik en daarna in een meer specifieke groep van mensen die cannabis gecontroleerd blijven gebruiken.<sup>5</sup>

Cannabis wordt meestal gerookt in de vorm van handgedraaide sigaretten ('joints'). Op welke manier dit gebeurt, verschilt echter per land. In Nederland rookt meer dan 95% van de gebruikers een mengsel van cannabis en tabak.<sup>5</sup>

## 1.3 Cannabisreceptoren en het vóórkomen van effecten

### 1.3.1 Cannabisreceptoren

Op de zenuwcellen in het menselijk lichaam zitten zogenaamde cannabisreceptoren. Deze receptoren zijn bindingsplaatsen voor specifieke chemische bestanddelen (endogene cannabinoiden) die de impulsoverdracht kunnen moduleren. Anandamide is bijvoorbeeld zo'n cannabinoid dat in het lichaam geproduceerd wordt. Cannabisreceptoren komen voor in de hersenen en in enkele perifere weefsels (zoals op de zenuwen in de wand van bloedvaten). THC, dat tijdens het roken wordt geïnhaleerd, heeft een sterke affiniteit voor deze cannabisreceptoren (sterker dan de binding van endogene cannabinoiden) en kan via binding deze receptoren activeren.

### 1.3.2 Het optreden van effecten

Als THC wordt geïnhaleerd door het roken van een cannabissigaret, wordt het zeer snel via het bloed door het lichaam verspreid. De volgende effecten kunnen optreden:

- *Fysische effecten:* via cannabisreceptoren in de zenuwcellen in de wanden van arteriële bloedvaten, kan THC een sterke bloeddrukdaling geven (hypotensie). Tevens kan THC een verhoogde hartslag veroorzaken (tachycardie).
- *Psychomotorische effecten:* door de binding van THC aan cannabisreceptoren in de hersenen kan het dagelijks functioneren negatief worden beïnvloed. Gebruikers kunnen bijvoorbeeld trager gaan reageren, minder goed kunnen concentreren, meer fouten maken bij testen, slechtere spiercoördinatie hebben en last hebben van meer slaperigheid.

## 1.4 Vraagstelling

Het is de inwendige dosering van THC die de effecten veroorzaakt. Daarom zijn data over de inwendige dosering van THC door het roken van cannabissigaretten noodzakelijk voor risicoanalyses. Inwendige dosis-effectrelaties met betrekking tot THC zijn tot nu toe alleen beschreven voor lagere THC-gehalten (<5%, absolute dosis <39 mg bij het roken van pure cannabis, zonder tabak).<sup>6-8</sup> Informatie betreffende de farmacokinetiek en effecten bij hogere THC-doseringen ontbreekt. Hierdoor is het moeilijk te voorspellen welke effecten optreden bij blootstelling aan hogere THC-concentraties. Het huidige experimentele onderzoek is uitgevoerd om dit hiaat op te vullen en antwoord te geven op de volgende twee vragen:

- *Leidt een hoger THC-gehalte in cannabis (uitwendige dosis) tot een hogere concentratie van THC in het bloedserum (inwendige dosis)?* Om dit te onderzoeken werd de farmacokinetiek en effecten van THC en zijn metabolieten 11-OH-THC en THC-COOH bestudeerd na het roken van joints met vier verschillende THC-doseringen: respectievelijk placebo, 9,75%, 16,38% en 23,12% THC.
- *Leidt een hogere inwendige dosis vervolgens ook tot een toename van (nadelige) effecten?* Hierbij gaat het om de aard en ernst van de effecten. Om dit te onderzoeken werden fysische en psychomotorische effecten bestudeerd na het bereiken van hogere serum THC-concentraties.



## 2. Materiaal en methoden

### 2.1 Materiaal

#### 2.1.1 Studiepopulatie

Mannelijke deelnemers (18-45 jaar, lichaamsgewicht 65-95 kg) met een regelmatig marijuanagebruik (2-9 cannabissigaretten per maand), zijn geworven via advertenties in lokale en landelijke nieuwsbladen. De deelnemers zijn voor de start van het onderzoek gescreend en zijn uitgesloten van deelname als ze bekend waren met psychische ziekten, ziekte aan de ademhalingswegen, leverziekte, ziekte aan hart- en bloedvaten, ernstige of langdurige ziekte van welke aard dan ook, langdurig medicijngebruik, of als er sprake was van overmatig alcoholgebruik. In de huidige studie mogen alleen mannen deelnemen, aangezien THC een zeer lipofiele stof is en mannen en vrouwen te veel in vetweefselpercentage verschillen. Tevens is in Nederland 63% van de gebruikers van het mannelijk geslacht.<sup>1</sup>

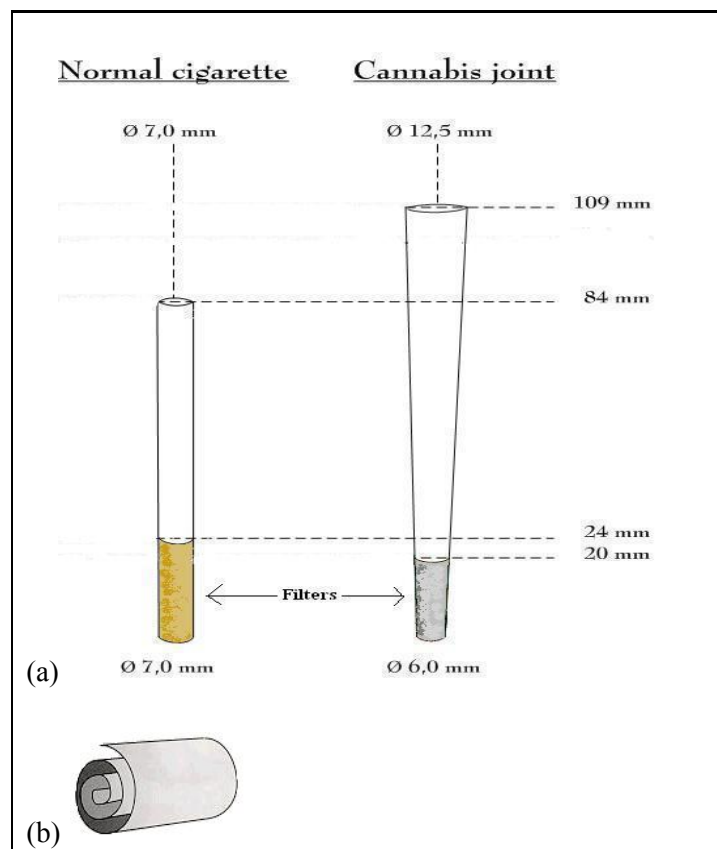
De deelnemers zijn geselecteerd op cannabis-rookfrequentie. Aan de ene kant is het noodzakelijk dat de deelnemers enige ervaring hebben in het roken van cannabis (geen beginners) waardoor ze bekend zijn met de te verwachten effecten van cannabis. Aan de andere kant mogen ze geen chronische cannabisgebruikers zijn (grens gesteld op 10 of meer joints per maand) in verband met gewenning aan THC.

#### 2.1.2 Studiemateriaal

Het studiemateriaal bestaat uit cannabissigaretten, verder in het rapport 'joints' genoemd. De ruwe cannabis is verkregen van het Bureau Medicinale Cannabis van het ministerie van VWS. Ook is er een placebo cannabisbatch van het NIDA (National Institute on Drug Abuse, U.S.A) gebruikt, dat minder dan 0,003% THC bevat. De joints zijn gemaakt en aangeleverd door de Centrale Apotheek van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU), dat hiervoor via een opiumonthefing geautoriseerd was (Bijlage 1). Er zijn vele verschillende manieren om een joint te maken, maar meestal heeft het een conische vorm zoals weergegeven in Figuur 2a. Een cannabis joint is meestal langer dan een normale sigaret en heeft bij het mondstuk een filtertip, een zogenaamde 'tipi' (gemaakt van gerold karton, zie Figuur 2b), in het smalle gedeelte van de joint. Een 'tipi' filtert de rook niet zoals bij een normale sigaret, maar zorgt ervoor dat er geen cannabis in de mond terecht komt (onplezierig). In deze studie bestaat elke joint uit kant-en-klare conisch gevormde hulzen van sigaretpapier (met filtertip), gevuld met 300 mg cannabis en 700 mg sigarettentabak.

De hoeveelheid THC in het ruwe cannabismateriaal is onderzocht om de spreiding te bepalen in de vier verschillende doseringen voor blootstelling. Deze bepalingen (door DeltaLab, Poortugaal) zijn gebaseerd op 30 metingen van 75 mg cannabis voor elk van de vier verschillende cannabisbatches (placebo, laagste, middelste en hoogste dosis), verkregen van de Centrale Apotheek van het UMCU. De Centrale Apotheek heeft de vier cannabisbatches bereid door de ruwe cannabis te zeven en vervolgens te mengen om zo homogeen materiaal

voor de joint te krijgen. Algemeen beschrijvende statistiek van de gemiddelde THC-gehalten in het ruwe cannabismateriaal is te zien in Tabel 1. Er is geen overlap in THC-gehalten tussen de verschillende doseringen en de gemiddelde waarden liggen voldoende uit elkaar voor de doelstelling van dit onderzoek (respectievelijk 0%, 9,75%, 16,38%, and 23,12%). Omrekening van THC-percentages naar het aantal mg in de gebruikte doseringen in de joints geeft respectievelijk 0 mg (placebo), 29,3 mg (laagste dosering), 49,1 mg (middelste dosering) en 69,4 mg (hoogste dosering). Naast THC bevat cannabis ook andere cannabinoiden, zoals cannabidiol (CBD) en cannabinoal (CBN). CBD is van zichzelf niet psychoactief, maar het zou door het versterken of verzwakken van het 'high'-gevoel wel de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden. Het ruwe cannabismateriaal moet daarom zo min mogelijk CBD bevatten, zodat de resultaten van dit onderzoek niet worden beïnvloed en de interpretatie hiervan niet wordt belemmerd. In deze studie was de gemiddelde CBD-concentratie 0,36% of minder (Tabel 1). De CBN-concentratie in ruwe cannabis geeft de versheid van het materiaal weer en is bij voorkeur minder dan 1%. In deze studie was de gemiddelde CBN-concentratie maximaal 0,95% (Tabel 1).



Figuur 2. (a) Normale sigaret en een voorbeeld van een cannabisjoint; (b) filtertip in de joint



Tabel 1. Beschrijvende statistiek van de bestanddelen in ruwe cannabis (%) per dosering

Dosering	THC		CBD		CBN	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	0,01	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00
Laagste	9,75	0,77	0,32	0,02	0,64	0,05
Middelste	16,38	1,01	0,34	0,02	0,76	0,04
Hoogste	23,12	0,89	0,36	0,01	0,95	0,04

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Studieprotocol, opzet en procedures

*Protocol:* Het onderzoek is uitgevoerd volgens het protocol, dat is goedgekeurd door de Ethische Commissie van het UMCU. Elke deelnemer is geïnformeerd over de mogelijke risico's en nadelige effecten van de blootstelling aan een cannabissigaret, en heeft vervolgens een 'informed consent' formulier getekend (Bijlage 2). De deelnemers zijn behandeld volgens de richtlijnen van Good Clinical Practice (GCP). Tevens is de onderzoeksgroep GCP-gecertificeerd (Bijlage 3). De studie is gemonitord om te verzekeren dat de studie werd uitgevoerd, gedocumenteerd en gerapporteerd volgens Standard Operating Procedures, GCP en andere toepasbare wetgeving en regels (Bijlage 4).

*Opzet:* de studie (uitgevoerd in UMCU) is een dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek. Om te voorkomen dat de studie door voorkennis wordt beïnvloed weten noch de deelnemers, noch de onderzoekers wanneer welke dosering wordt gegeven (dubbel-blind). Tijdens het onderzoek zijn de joints aangeleverd door de Centrale Apotheek van het UMCU volgens een gecodeerde lijst. Om te voorkomen dat de volgorde van de doseringen de resultaten van de studie zullen beïnvloeden, worden de doseringen willekeurig aan de deelnemers toegekend (ad random). Iedere deelnemer rookt in totaal vier joints, elk met verschillende THC-percentages, respectievelijk 0,003%, 9,75%, 16,38% en 23,12% (4-weg gekruist). Tussen de blootstellingen zit een uitwas-periode van minimaal zeven dagen om invloeden van de ene dosering op de volgende dosering te voorkomen. Een van de doseringen is een placebo met bijna 0% THC, zodat geëvalueerd kan worden dat andere cannabisbestanddelen de studieresultaten niet vertekenen.

*'Ascending dose fase':* voorafgaand aan de definitieve studie is er met een beperkt aantal deelnemers een pilotstudie uitgevoerd met toenemende doseringen, om de blootstellingsrisico's voor hogere THC-concentraties te bepalen. Om de gezondheidsrisico's voor de deelnemers te beperken is in het onderzoeksprotocol de maximaal toelaatbare hartslagfrequentie op 170 slagen/min en de minimaal toelaatbare gemiddelde slagaderlijke bloeddruk (MAP) op 55 mmHg gesteld. Deze limieten worden tijdens het onderzoek niet overschreden. Tevens is deze onderzoeksfase gebruikt voor het optimaliseren van het

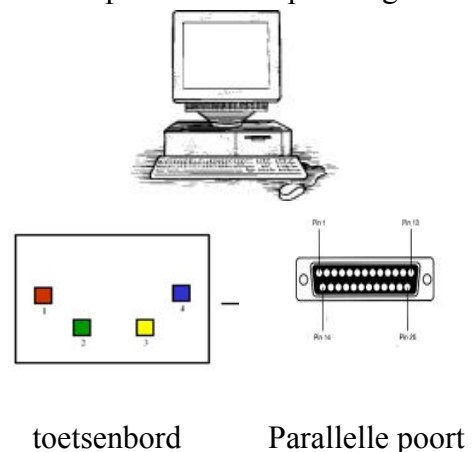
tijdsschema voor bloedafname, psychomotorische testprocedures en rookprocedures. Het is belangrijk dat de blootstellingomstandigheden aan cannabis voor iedere dosering en voor elke deelnemer in de studie zo identiek mogelijk zijn. Daarom zijn via een computerscherm rookinstructies gegeven: 3 seconden (s) ‘voorbereiden’, 2 s ‘inhaleren’, 3 s ‘adem inhouden’, en 32 s ‘uitademen en normaal verder ademen’. De gehele joint moet in ongeveer 22 min worden opgerookt.

*Procedures (serumconcentratiebepalingen):* voor de bepaling van serumconcentraties is er veneus bloed afgenomen (10 ml) met behulp van Vacutainer<sup>®</sup> serumbuizen (BD, USA). Deze buizen staan vervolgens een half tot 2 uur om het bloed te laten stollen, en zijn vervolgens gecentrifugeerd (10 min bij 1300 g) en bewaard bij -20°C tot analyse. THC-concentraties zijn bepaald over een tijdsinterval van 30 min voor blootstelling tot 8 uur na blootstelling (geplande tijdstippen -30, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 42, 55 min, 1½, 2, 3, 5, en 8 uur na start van de blootstelling). Ook zijn serumconcentraties van de twee voornaamste metabolieten van THC, 11-OH-THC en THC-COOH, bepaald. De eerste metaboliet is psychoactief, de tweede is dit niet. De concentratiebepalingen in serum zijn uitgevoerd door DeltaLab (Poortugaal). De detectielimiet (ofwel limits of quantitation, LOQ, gedefinieerd als coëfficiënt van variatie < 15% voor n=6) voor THC, 11-OH-THC en THC-COOH is respectievelijk 0,5, 0,5, en 1,0 µg/L.

*Procedures (psychomotorische testen):* Het software pakket ERTS (Experimental Run Time System; Berisoft Corp., Frankfurt, Duitsland) is gebruikt voor het uitvoeren van de psychomotorische testen.

ERTS is oorspronkelijk ontworpen om betrouwbare cognitieve testen uit te voeren in farmaceutische drugstudies. Het ondersteunt een extern toetsenbord (met vier toetsen), dat via de parallelle poort op een personal computer (PC) wordt aangesloten. De reacties van de deelnemers zijn met zeer grote nauwkeurigheid van 0,6 ms geregistreerd. Het toetsenbord heeft een ingebouwde ‘key-event’ buffer, waardoor het meerdere en ook gelijktijdige reacties kan registreren. Tijdens de testen moeten de deelnemers reageren op visuele stimuli die midden op het computerscherm worden gepresenteerd. De avond voorafgaande aan de eerste blootstelling zijn de deelnemers individueel geïnstrueerd en getraind in het uitvoeren van de betreffende psychomotorische testen.

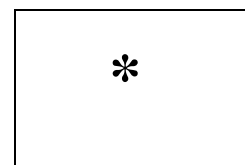
### Experimentele Opstelling



toetsenbord

Parallele poort

Bij de *Simpele Reactietijd Test* (verricht 37 min, 3 en 5 uur na blootstelling) is er maar één stimulus (symbool: \*) en één responsmogelijkheid. Met een random tijdsinterval (100-1000 ms) en locatie (3 posities) worden in totaal 90 opeenvolgende stimuli getoond. De deelnemers moeten telkens zo snel mogelijk op een stimulus reageren via een specifieke toets (op het 4-knoppen toetsenbord). Als resultaat zijn de reactietijden (RT) in milliseconden gemeten.



Bij de *Selectieve Aandacht* test (verricht 44 min na blootstelling) zijn er twee stimuli (symbolen: < en >) met twee bijbehorende responstoetsen (toetsen: links en rechts). Het betreffende symbool staat in het midden van een rij van 7 symbolen. Naast de stimulus staan zes identieke symbolen ofwel flankers (<, =, of >), drie aan elke kant. De middelste stimulus moet door de deelnemers telkens zo snel mogelijk worden herkend. Totaal zijn er 120 opeenvolgende presentaties. Afhankelijk van de flankers naast de stimulus zijn er drie verschillende mogelijkheden: congruent (stimulus en flankers zijn identiek), neutraal (flankers zijn = -tekens) en incongruent (stimulus en flankers zijn tegenovergesteld). In de hersenen zullen de centrale stimulus en de flankers, door beperkingen in hersencapaciteit, één voor één verwerkt worden (selectieve aandacht). Als resultaat zijn de reactietijden (RT) in milliseconden en het aantal fouten gemeten.

**Congruent:**

<<<<<<<

of >>>>>>>

**Neutraal:**

===<===

of ===>===

**Incongruent:**

>>><>>>

of <<<><<<

Bij de *Korte Termijn Geheugen* test (verricht 60 min na blootstelling) zijn er tien mogelijke stimuli (getallen 0-9) met twee bijbehorende responstoetsen (toetsen: links en rechts). In vergelijking met de andere testen is de reactietijd trager door het hogere aantal stimuli. Eerst moeten de deelnemers een set van 2 getallen onthouden. Vervolgens wordt er na elkaar één stimulus getoond. Als de stimulus in de set van te onthouden getallen zit moeten de deelnemers de rechertoets indrukken, zo niet, dan de linkertoets. Dit wordt herhaald voor een set van drie, vier en vijf te onthouden getallen (totaal werden 112 stimuli gepresenteerd). Als resultaat zijn de reactietijden (RT) in milliseconden en het aantal fouten gemeten.

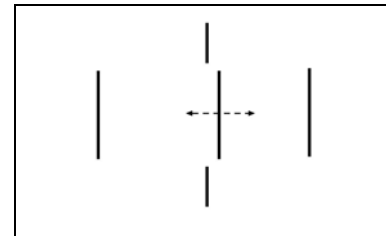
Voorbeeld van  
2 te onthouden  
getallen

**6 8**

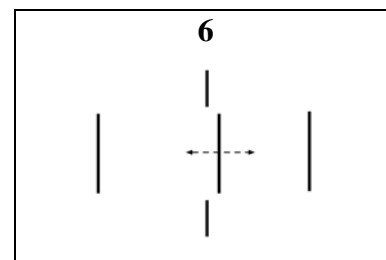
respectievelijk van  
5 te onthouden  
getallen

**2 5 9 1 7**

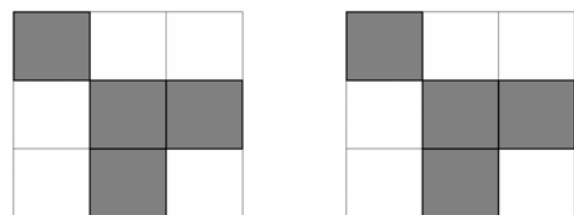
Bij de *Motorische Controle* test (verricht 70 min na blootstelling) is de motorische spiercontrole getoetst. De stimulus bestaat uit een verticale lijn die continu naar links en rechts, met variërende snelheid (instabiele positie), over het scherm beweegt. Als reactie moet een tegengestelde beweging met een joystick gemaakt worden om de lijn in het midden te houden. Iedere keer dat de lijn de linker- of rechterzijkant raakt wordt dit geïnterpreteerd als controleverlies (fout). De test wordt herhaald voor drie verschillende moeilijkheidsgraden, elk afhankelijk van de snelheid en acceleratie (instabiliteit) van de verticale lijn. Als resultaten zijn de gemiddelde ‘root mean squares’, over vastgestelde tijdsintervallen (RMS; een afwijking vanaf de centrale positie) en aantal fouten bepaald.



Bij de *Verdeelde Aandacht* test (verricht 80 min na blootstelling) is de aandacht van de deelnemer verdeeld over twee testen tegelijkertijd, zoals hierboven besproken: een kortetermijngeheugen-test (met een set van drie getallen) en een motorische controle-test (middelste moeilijkheidsgraad). Ter vergelijking zijn eerst beide testen afzonderlijk gedaan. Als resultaten zijn de reactietijden (RT) in milliseconden, ‘root mean squares’ en het aantal fouten gemeten.





Bij de *Continue Aandacht* test (verricht 90 min na blootstelling) bestaan de stimuli uit 3 x 3 blokpatronen waarvan 4 vierkanten willekeurig gevuld zijn. Met variërende tijdsintervallen (500 tot 1000 ms) worden opeenvolgend 240 blokpatronen getoond. Alleen als er twee opeenvolgende blokpatronen identiek zijn, circa 10% van de getoonde patronen, moeten de deelnemers reageren. Als resultaten zijn de reactietijden (RT) in milliseconden en het aantal fouten gemeten.





*Vragenlijsten:* naast objectieve effecten (zoals de hierboven beschreven psychomotorische testen), is het ook belangrijk om de subjectieve effecten te registreren via zelfgerapporteerde interpretaties van de gebruikers, betreffende de mate van ‘high’ en slaperigheid. Om deze effecten vast te stellen is er gebruik gemaakt van formulieren met hierop lijnen van 100 mm

(‘visueel analoge schalen’, Tabel 2 en 3). Deelnemers zijn gevraagd om hun ‘high’-gevoel uit te drukken door een kruis op de lijn te zetten. Als resultaten zijn de plaatsen van kruismarkering gemeten (in mm) als een score van 0 tot 100.

Tabel 2. Visueel analoge schalen voor de registratie van de ‘high’-score

Ik voel me high:	
Tijd	
A	Helemaal niet <span style="float: right;">Heel erg</span> 
B	Helemaal niet <span style="float: right;">Heel erg</span> 
Etcetera	

Tabel 3. Visueel analoge schalen voor de registratie van de ‘slaperigheid’

Ik voel me:	
Tijd	
A	alert <span style="float: right;">slaperig</span> 
B	alert <span style="float: right;">slaperig</span> 
Etcetera	

*Onderzoeksfaciliteiten:* omdat het in Nederland bij wet verboden is om in een ziekenhuis te roken en er voor het huidige onderzoek geen ontheffing is verleend, is de joint opgerookt in een mobiele onderzoekseenheid, de MRU (in de vorm van een bouwkeet) net buiten het ziekenhuis. Door een afzuigstelsel te installeren is het onderzoekspersoneel niet of nauwelijks blootgesteld aan de cannabisrook gedurende de onderzoeksperiode van 11 juli tot 8 december 2005. De MRU is volledig uitgerust met de noodzakelijke voorzieningen om eerste hulp te kunnen verlenen. Er is een brancard gebruikt om de deelnemers te vervoeren van de MRU naar de onderzoekseenheid in het ziekenhuis (een paar minuten na het oproken van de joint), waar de resterende studieprocedures, zoals de psychomotorische testen, zijn verricht.

*Naleving van het protocol:* Als deelnemers cannabis ambulant gebruiken (naast het onderzoeksprotocol) – voor het begin van de eerste blootstelling en tussen de blootstellingen door – zouden de uitkomsten van het onderzoek mogelijk nadelig kunnen worden beïnvloed. In de studie zijn daarom veiligheidsprocedures ingebouwd om eventuele invloeden van

additioneel cannabisgebruik zoveel mogelijk uit te sluiten. De deelnemers zijn verplicht intern te overnachten voor elke onderzoeksdag; deelnemers zijn zodoende minimaal 8 uur drugsvrij. Verder zijn er serum THC-concentraties bepaald circa 30 minuten voor elke blootstelling om eventueel cannabisgebruik te controleren.

### **2.2.2 Datamanagement en analyse**

Farmacokinetiek beschrijft hoe stoffen zich in het lichaam verspreiden, worden gemetaboliseerd en verwijderd. Als een deelnemer wordt blootgesteld aan een stof zal de concentratie in bloedserum toenemen en een maximum bereiken ( $C_{max}$ ). Deze  $C_{max}$ -waarde is gerapporteerd zoals geobserveerd. De oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdcurve (AUC) is berekend uit de combinatie van de serumconcentratie van THC en de tijd. Het geeft een indruk hoeveel van en hoelang THC in het lichaam aanwezig blijft. De AUC-waarden van THC zijn berekend (niet compartimentaal) met behulp van het softwarepakket TopFit v2.0 voor farmacokinetische analyses, gebruikmakend van de lineair-logaritmische trapezeregel (tot de laatste concentratie die groter of gelijk is aan de detectiewaarde ofwel 'limit of quantitation', LOQ).

Onderzoeksdata zijn dubbel invoer verificatie ingevoerd in elektronische files. Alle statistische tests zijn uitgevoerd met SAS v9.1 (SAS Institute Inc., USA). Een p-waarde van 0,05 of minder is beschouwd als statistisch significant. Gepaarde t-testen zijn gebruikt om te bepalen of de gemiddelden van de studieparameters van twee blootstellingen statistisch significant van elkaar verschillend zijn. Multipole gepaarde t-testen vergrootten de mogelijkheid om een significant resultaat door kanstoeval te vinden, de Bonferroni-correctie is gebruikt om voor dit fenomeen te corrigeren. Elke deelnemer is aan vier verschillende THC-concentraties blootgesteld. De resultaten (zoals de reactietijden) voor de verschillende blootstellingen correleren met elkaar, omdat ze afkomstig zijn van één proefpersoon. De voorkeur is daarom gegeven aan de 'repeated measures' ANOVA (variantie-analyse) om de onderzoeksdata mee te analyseren. De resultaten van de lineaire trendanalyses zijn uitgevoerd met polynomiale contrastspecificatie. Reciproke transformatie is gebruikt om de variabelen reactietijd (milliseconden) en afwijking van het midden ('root mean square') in de ANOVA-analyses te normaliseren. Om voor sfericiteit te corrigeren zijn alle p-waarden, verkregen uit de ANOVA, gebaseerd op Huynh-Feldt's gecorrigeerde vrijheidsgraden. Het aantal fouten in de psychomotorische testen zijn geanalyseerd met de non-parametrische Friedman-test, omdat deze data niet normaal verdeeld waren.

## 3. Resultaten

### 3.1 Studiepopulatie

Totaal hebben er 24 proefpersonen deelgenomen aan de dubbel-blinde fase van het onderzoek. Tijdens de studie stopten zes proefpersonen, deze personen zijn vervangen. Twee van de uitgevallen proefpersonen hebben een langdurige ontsteking gekregen (niet cannabis gerelateerd), en de andere vier stopten vanwege problemen bij het roken van de joint. Ze zijn niet in staat geweest om de gehele joint binnen circa 22 min op te roken, omdat ze niet gewend waren om een hele joint op te roken en konden ook niet tegen het roken van tabak.

### 3.2 Rookperiode

De gemiddelde rookperiode is 22,2 min. De rookperiode blijkt dosisafhankelijk te zijn (Tabel 4) en neemt toe van 18,6 min bij de blootstelling aan de placebo joint (0 %THC) tot 25,1 min bij de joints met het hoogste THC-gehalte (23,12%THC). De lineaire trend in de relatie tussen de dosis en de duur van het roken is statistisch significant ( $F=33,8$ ,  $p < 0,001$ ).

Tabel 4. Gemiddelde ( $\pm$ SD) rookperiode (in min) per dosering ( $n=24$ )

Placebo		Laagste dosering		Middelste dosering		Hoogste dosering	
0 % THC		9,75 % THC		16,38 % THC		23,12 % THC	
0 mg THC		29,3 mg THC		49,1 mg THC		69,4 mg THC	
Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
18,6	3,1	21,6	4,9	23,4	5,0	25,1	5,0

### 3.3 Farmacokinetiek

Voor het bestuderen van het gedrag van cannabis in het lichaam zijn verschillende farmacokinetische parameters onderzocht. Vóór blootstelling liggen de serumconcentraties voor THC, 11-OH-THC en THC-COOH rond de detectielimiet (LOQ). Tabel 5 toont de gemiddelde ( $\pm$ SD) piekconcentraties ( $C_{\max}$ ) van THC en de metabolieten 11-OH-THC en THC-COOH per dosering. Voor elk van de drie stoffen geldt dat de gemiddelden toenemen met toenemende dosering. Overeenkomstige resultaten zijn gevonden voor de gemiddelde waarden van de oppervlakte onder de serumconcentratie-tijd curve (AUC) (Tabel 6). De lineaire trend in de relatie tussen de dosis en  $C_{\max}$  en tussen de dosis en de AUC zijn statistisch significant (respectievelijk  $F=95,0$ ,  $p < 0,001$ ; en  $F=82,1$ ,  $p < 0,001$ ).

Tabel 5. Gemiddelde ( $\pm$ SD)  $C_{max}$ -concentraties ( $\mu\text{g/L}$ ) per dosering ( $n=24$ )

Dosering	THC		11-OH-THC		THC-COOH	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo*	-	-	-	-	-	-
Laagste	124,7	66,3	9,5	7,7	34,5	25,1
Middelste	195,5	118,5	15,2	14,2	56,0	53,1
Hoogste	213,5	110,8	16,4	10,2	57,0	36,5

\* Gemiddelden voor de placebo dosering worden niet getoond, de concentraties lagen rond de detectielimiet (LOQ)

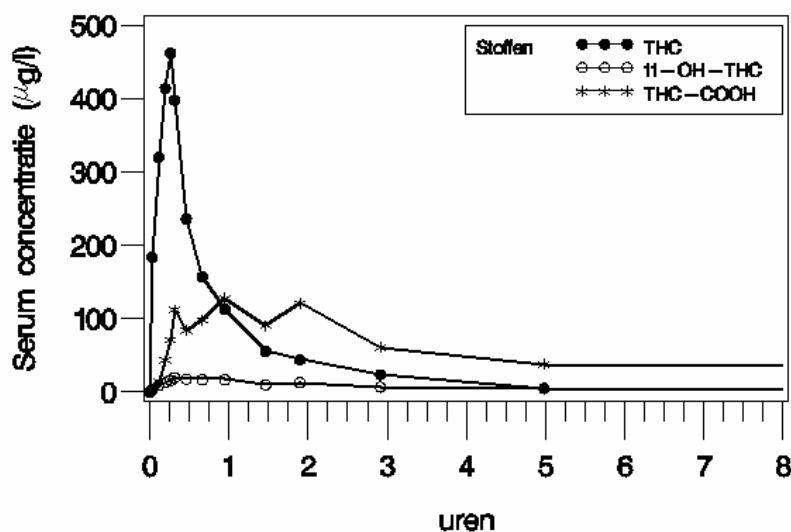
Tabel 6. Gemiddelde ( $\pm$ SD) AUC-waarden ( $\mu\text{g}\cdot\text{u/L}$ ) per dosering ( $n=24$ )

Dosering	THC		11-OH-THC		THC-COOH	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo*	-	-	-	-	-	-
Laagste	73,8	38,8	26,4	19,4	108,4	97,1
Middelste	112,9	63,7	32,0	24,9	139,4	125,0
Hoogste	138,7	72,3	38,1	18,4	189,6	128,7

\* Gemiddelden voor de placebo dosering worden niet getoond, de concentraties lagen rond de detectielimiet (LOQ)

Figuur 3 laat een voorbeeld zien van de farmacokinetiek voor één van de 24 deelnemers (proefpersoon 24), met het concentratieverloop voor elk van de drie stoffen THC, 11-OH-THC en THC-COOH na blootstelling aan de hoogste dosering (met 23,12% THC, 69,4 mg per joint). De figuur laat zien dat de hoeveelheid THC in bloedserum eerst sterk toeneemt, snel een maximum bereikt en vervolgens ook weer snel daalt. Het duurt bij de hoogste dosering ongeveer 5 uur voordat de concentraties terugkeren tot hun basisniveau. De THC-concentraties zijn vele malen hoger dan die van 11-OH-THC (psychoactief), dat alleen in de eerste uren na blootstelling zichtbaar is. De concentraties van de metabool THC-COOH (niet psychoactief) hebben intermediaire waarden bereikt tussen die van THC en 11-OH-THC in. Het maximum wordt binnen 1 á 2 uur na blootstelling bereikt en daalt vervolgens heel langzaam terug naar het basisniveau (het duurt langer dan 8 uur voordat het basisniveau wordt bereikt).





Figuur 3. Serumconcentraties van THC, 11-OH-TH, en THC-COOH in de tijd voor de hoogste blootstellingdosering (23,12% THC, 69,4 mg/joint) voor deelnemer 24

## 3.4 Effecten

### 3.4.1 Cardiovasculaire bepalingen

#### 3.4.1.1 Hartslag

Vóór blootstelling was de gemiddelde hartslag van de deelnemers circa 74 slagen per min. Omdat deelnemers voor een dergelijk onderzoek een beetje nerveus zijn, nam ook de gemiddelde hartslagfrequentie ( $n=24$ ) bij de placebo-dosering iets toe (tijdelijk tot circa 100 slagen per min). Bij de non-placebo-blootstellingen is er een snellere stijging te zien met een relatief hogere hartslagfrequentie. Tabel 7 geeft de gemiddelde ( $\pm$ SD) verandering in hartslagfrequentie per dosering weer. Met de term verandering in hartslagfrequentie wordt het verschil bedoeld tussen de hoogste hartslagfrequentie na blootstelling minus de hartslagfrequentie vóór blootstelling, bepaald voor elke deelnemer en dosering. In de tabel is te zien dat de hartslagfrequentie over het algemeen toeneemt met toenemende dosering. De lineaire trend tussen dosering en hartslag is lineair en statistisch significant ( $F=86,2$ ,  $p < 0,001$ ). De veranderingen in hartslagfrequentie worden ook in Figuur B.1 weergegeven (Bijlage 5).

In 4 van de 72 non-placebo-blootstellingen moesten twee deelnemers, proefpersonen 2 en 12 (laagste dosering 2; middelste dosering 1; en hoogste dosering 1), tijdelijk stoppen met roken omdat de maximum limiet van 170 slagen per min zoals beschreven in het studieprotocol werd bereikt. Beide deelnemers werd toegestaan om verder te roken na een korte onderbreking.

#### 3.4.1.2 Bloeddruk

Vóór blootstelling was de gemiddelde bloeddruk (BP, in mmHg) van de deelnemers voor de systolische bloeddruk circa 136, voor de diastolische bloeddruk circa 76 (diastolisch) en voor

de gemiddelde arteriële bloeddruk circa 102. Tabel 7 geeft de gemiddelde ( $\pm$ SD) verandering in bloeddruk (systolisch, diastolisch en MAP) per dosering weer. De data laten zien dat de bloeddruk over het algemeen afneemt met toenemende dosering, maar niet statistisch verschillend is van de placebowaarden (met uitzondering van de diastolische bloeddruk voor de hoogste dosering). De lineaire trend in de relatie tussen dosering en bloeddruk is borderline statistisch significant voor de systolische bloeddruk ( $F=3,6$ ,  $p=0,071$ ) en statistisch significant voor de diastolische bloeddruk ( $F=11,8$ ,  $p=0,002$ ) en de gemiddelde arteriële bloeddruk ( $F=4,6$ ,  $p=0,043$ ). De veranderingen in bloeddruk staan ook afgebeeld in Figuur B.2 (Bijlage 5).

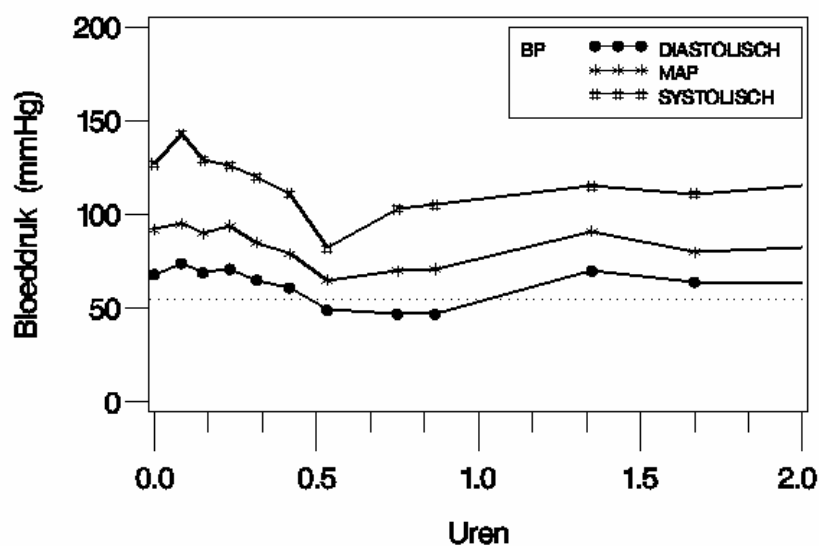
In 2 van de 72 non-placebo-blootstellingen moesten twee deelnemers, nummer 21 en 23 (bij de hoogste dosering), tijdelijk stoppen met roken omdat de minimum limiet van 55 mmHg, zoals beschreven in het studieprotocol, bijna werd bereikt. Beide deelnemers werd toegestaan om verder te roken na een korte onderbreking.

*Tabel 7. Gemiddelde ( $\pm$ SD) verandering in hartslag (slagen/min), systolische, diastolische en gemiddeld arteriële bloeddruk (mmHg) binnen 1 uur na blootstelling per dosering (n=24)*

Dosering	Hartslag (bpm)		Bloeddruk (mmHg)					
	Gemiddelde	SD	Systolisch		Diastolisch		MAP	
			Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	26,2	11,3	-12,5	12,3	-5,9	9,2	-9,2	6,1
Laagste	54,6*	17,2	-15,3	13,6	-10,6	12,7	-12,3	13,2
Middelste	58,4*	15,8	-17,5	18,1	-11,1	12,1	-14,0	15,0
Hoogste	64,3*	17,1	-21,3	18,8	-14,8*	15,3	-16,9	16,4

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Figuur 4 laat een voorbeeld zien van de bloeddrukdaling voor één van de 24 deelnemers (nummer 20). Deze figuur beschrijft de verandering in bloeddruk (systolisch, diastolisch en gemiddeld arteriële) gedurende de blootstelling van de hoogste dosering (23,12% THC, 69,4 mg/joint). De gemiddelde arteriële bloeddruk daalt meer dan 30 mmHg. Na afloop van het roken herstelde de bloeddruk naar normale waarden.



Figuur 4. Verandering in bloeddruk (systolisch, diastolisch en MAP) bij de hoogste blootstellingdosering (23,12% THC, 69,4 mg/joint) voor deelnemer 20. Bij dit individu daalde de MAP tijdens het roken met meer dan 30 mmHg.

### 3.4.2 Psychomotorische bepalingen

Voor de duidelijkheid, met de term ‘na blootstelling’ wordt de tijd na de start ( $t=0$ ) van het roken bedoeld (het roken zelf duurt gemiddeld 22 min). Na het roken van de joint worden de deelnemers naar de onderzoeksruimte in het ziekenhuis vervoerd voor de uitvoering van de psychomotorische testen en andere studieprocedures. De eerste psychomotorische test start circa 37 min na blootstelling. Tabel 8 laat zien welke psychomotorische testen gedaan worden en op welk tijdstip na blootstelling:

Tabel 8. Volgorde van psychomotorische testen, naar tijdstip na blootstelling \*

• Simpele Reactietijd Test, 1 <sup>e</sup> test	37 min
• Selectieve Aandacht	44 min
• Kortetermijngeheugen	60 min
• Motorische Controle	70 min
• Verdeelde Aandacht	80 min
• Continue Aandacht	90 min
• Simpele Reactietijd Test, 2 <sup>e</sup> test	3 uur
• Simpele Reactietijd Test, 3 <sup>e</sup> test	5 uur

\* Tijd na blootstelling is de tijd na de start van de rookprocedure

Voor de Simpele Reactietijdtest, die drie keer per blootstellingdosering wordt uitgevoerd (37 min, 3 en 5 uur na blootstelling), geeft Tabel 9 de gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) per dosering weer.

Voor de Selectieve Aandachttest, voor de drie verschillende stimulistypen (congruent, neutraal en incongruent), geeft Tabel 10 de gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) per dosering weer. De termen congruent, neutraal en incongruent verwijzen

naar de drie verschillende presentatiemogelijkheden van de stimulus. Een set symbolen is congruent als het middelste symbool (waar de deelnemers op moeten letten) identiek is aan de zes flanker-symbolen. De presentatie is neutraal als de flanker-symbolen = symbolen zijn en bij een incongruente situatie zijn de middelste symbolen en de flanker-symbolen tegenovergesteld.

Voor de Kortetermijngeheugentest, geeft Tabel 11 de gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) per dosering weer, voor de vier verschillende sets van te onthouden getallen (2, 3, 4 en 5 getallen). In het kort, de test begint met de presentatie van 2 getallen die de deelnemers dienen te onthouden. Vervolgens wordt sequentieel steeds één getal (stimulus) getoond. Als de stimulus in de set van de te onthouden getallen zit moeten de deelnemers de rechertoets indrukken, zo niet, dan de linkertoets. Dit wordt herhaald voor een set van drie, vier en vijf te onthouden getallen.

Voor de Motorische Controletest met drie verschillende moeilijkheidsgraden (gemakkelijk, gemiddeld en moeilijk), geeft Tabel 12 de gemiddelde ( $\pm$ SD) 'afwijking van het midden' (in 'root mean square') per dosering weer. In het kort moeten de deelnemers de beweging van de verticale balk opheffen door deze met een joystick in de tegengestelde richting te bewegen. De test wordt herhaald voor drie verschillende moeilijkheidsgraden, afhankelijk van de geprogrammeerde snelheid en versnelling (instabiliteit) van de bewegende verticale lijn.

Voor de Verdeelde Aandacht test, voor respectievelijk enkelvoudige en gecombineerde test omstandigheden, geeft Tabel 13 respectievelijk de gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) en de gemiddelde ( $\pm$ SD) 'afwijking van het midden' (in 'root mean square') per dosering weer. Deze test begint met een enkelvoudige test, namelijk een Kortetermijngeheugentest met 3 getallen, gevolgd door nog een enkelvoudige test, bestaande uit een Motorische Controletest met gemiddelde moeilijkheidsgraad, en uiteindelijk moeten beide testen tegelijkertijd worden uitgevoerd.

Tenslotte voor de Continue Aandachttest, geeft Tabel 14 de gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) per dosering weer. De test in het kort uitgelegd, opeenvolgend worden 240 blokpatronen getoond en alleen als er twee opeenvolgende blokpatronen identiek zijn moeten de deelnemers reageren.

De resultaten laten zien dat de reactietijden en de 'afwijking van het midden' ('root mean square') toenemen bij hogere doseringen. Figuren B.3 – B.9 (Bijlage 5) geven de tabeluitslagen ook in grafische vorm weer.

Tabel 9. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) voor de Simpele Reactietijdtest, per dosering en per tijdstip na blootstelling ( $n=24$ )

Dosering	37 min na blootstelling		3 uur na blootstelling		5 uur na blootstelling	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	229	28	231	28	228	25
Laagste	253*	47	255*	42	246*	44
Middelste	253*	38	267*	46	262*	61
Hoogste	264*	60	272*	48	252*	43

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Tabel 10. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) voor de Selectieve Aandachttest, per dosering en per stimulustype ( $n=24$ )

Dosering	Congruent		Neutraal		Incongruent	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	352	68	358	69	412	89
Laagste	388*	137	387*	107	441*	157
Middelste	380*	84	384*	87	435*	105
Hoogste	399*	127	399*	129	463*	193

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Tabel 11. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) voor de Kortetermijngeheugentest, per dosering en per hoeveelheid te onthouden getallen ( $n=24$ )

Dosering	2 getallen		3 getallen		4 getallen		5 getallen	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	419	134	433	107	485	135	539	168
Laagste	469*	165	494*	166	562*	203	644*	242
Middelste	482*	206	510*	174	587*	205	663*	267
Hoogste	476*	160	534*	201	619*	222	685*	299

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Tabel 12. Gemiddelde ( $\pm$ SD) 'afwijking van het midden' (in 'Root Mean Square') voor de Motorische Controletest, per dosering en per moeilijkheidsgraad (n=24)

Dosering	Makkelijk		Medium		Moeilijk	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	1,7	1,0	3,0	0,8	5,8	1,7
Laagste	1,6	0,5	3,6*	1,2	7,5*	2,5
Middelste	1,9	1,1	4,6*	2,4	8,6*	4,8
Hoogste	2,6*	2,2	4,9*	3,5	10,2*	5,3

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Tabel 13. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden), respectievelijk afwijking van het midden (in 'Root Mean Square') voor de Verdeelde Aandachttest, per dosering en per testsituatie (n=24)

Dosering	Kortetermijngeheugentest (3 getallen)				Motorische Controle test (gemiddeld)			
	Enkelvoudig		Gecombineerd		Enkelvoudig		Gecombineerd	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	459	63	523	74	3,3	1.0	3,8	2,1
Laagste	497*	71	582*	131	3,7*	1.4	4,8*	2,0
Middelste	543*	112	580*	109	4,2*	2.3	5,1*	2,8
Hoogste	544*	130	593*	139	4,5*	3.0	5,7*	3,9

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

Tabel 14. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijden (in milliseconden) voor de Continue Aandachttest, per dosering (n=24)

Dosering	Gemiddelde	SD
Placebo	565	109
Laagste	627*	102
Middelste	653*	76
Hoogste	660*	102

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie

De lineaire trends in de relatie tussen dosering en uitkomst-parameter (reactietijd of ‘afwijking van het midden’) zijn statistisch significant (Tabel 15).

Tabel 15. Statistische significantie van de lineaire trend tussen dosering en resultaat

Simpel Reactietijd	1 <sup>e</sup> test:	F=13,6	p=0,001
	2 <sup>e</sup> test:	F=26,6	p<0,001
	3 <sup>e</sup> test:	F=25,6	p<0,001
Selectieve Aandacht	Congruent:	F=23,4	p<0,001
	Neutraal:	F=11,2	p=0,003
	Incongruent:	F= 9,5	p=0,005
Kortetermijngeheugen	2 te onthouden getallen:	F=11,2	p=0,003
	3 te onthouden getallen:	F=17,4	p<0,001
	4 te onthouden getallen:	F=45,4	p<0,001
	5 te onthouden getallen:	F=27,4	p<0,001
Motorische Controle	Gemakkelijk:	F=12,8	p=0,002
	Gemiddeld:	F=14,7	p<0,001
	Moeilijk:	F=16,9	p<0,001
Verdeelde Aandacht	3 te onthouden getallen, enkelvoudig:	F=17,7	p<0,001
	3 te onthouden getallen, gecombineerd:	F=11,3	p=0,003
	Gemiddeld, enkelvoudig:	F= 7,3	p=0,013
	Gemiddeld, gecombineerd:	F=14,8	p<0,001
Continue Aandacht		F=24,4	p<0,001

Het aantal fouten die de deelnemers gedurende de testen maken werden tevens onderzocht. Figuur B.10 (Bijlage 5) laat het aantal fouten zien die gemaakt bij de Continue Aandachtstest per dosering en type fout. Figuur B.11 (Bijlage 5) presenteert het aantal fouten bij de Verdeelde Aandachtstest per dosering en per moeilijkheidsgraad. Voor deze twee testen neemt het aantal fouten toe bij hogere doseringen; dit is statistisch significant voor de Continue Aandachtstest ( $F=23,5$ ,  $p<0,001$ ) alsmede voor de Verdeelde Aandachtstest ( $F=7,1$ ,  $p=0,04$ , bij de gecombineerde taakuitvoering).

### 3.4.3 Resultaten van zelf-rapportage

Tabel 16 geeft de gemiddelde ( $\pm$ SD) weer van de hoogst geobserveerde verandering in ‘high’-score en slaperigheid, per dosering. Net als bij de cardiovasculaire parameters zijn de veranderingen als score gebruikt (dat wil zeggen het verschil tussen de hoogst waargenomen ‘high’-score na blootstelling minus de ‘high’-score vóór blootstelling). De gegevens laten zien dat de ‘high’-score en slaperigheid over het algemeen toeneemt met toenemende dosering. Hoewel de gemiddelde waarden voor slaperigheid voor de non-placebo blootstellingen duidelijk verschillend zijn van de waarden na blootstelling aan de placebo, zijn de verschillen toch niet statistisch significant. De gegevens van de ‘high’-score en slaperigheid worden ook in Figuur B12 – B13 geïllustreerd (Bijlage 5). Voor elk van de vier verschillende joints (met respectievelijk 0%, 9,75%, 16,38% en 23,12 % THC) laat Figuur 5 de gemiddelde verandering in ‘high’-score zien voor de studiepopulatie ( $n=24$ ). In de figuur

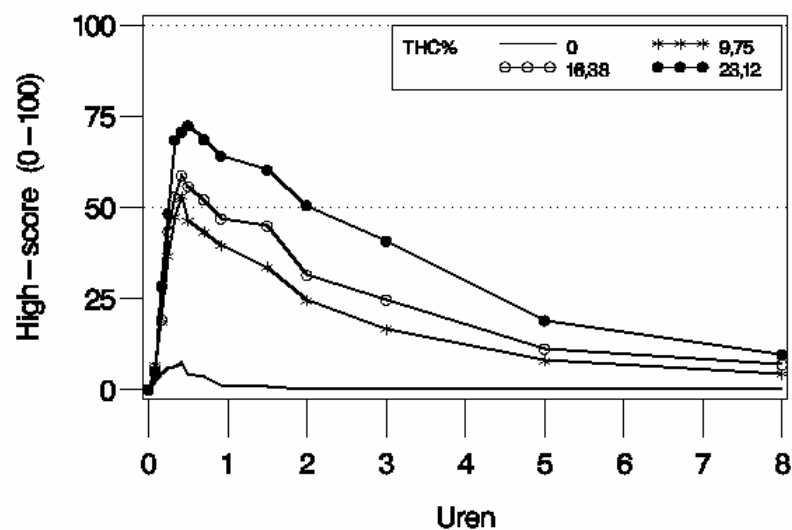
bereikt de 'high'-score zeer snel een hoogtepunt, maar daalt vervolgens heel langzaam, in een periode van meer dan 8 uur, terug naar het basisoniveau. De lineaire trends de relaties tussen dosering en 'high'-score en tussen dosering en slaperigheid zijn beide statistisch significant (respectievelijk  $F=159,5$ ,  $p < 0,001$  en  $F=7,6$ ,  $p=0,010$ ).

Tabel 16. Gemiddelde ( $\pm$ SD) maximale verandering in 'high'-score en slaperigheid per dosering ( $n=24$ )

Dosering	'High'-score <sup>†</sup>		Slaperigheid <sup>†</sup>	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	7,0	12,2	1,8	34,3
Laagste	52,6*	28,5	19,3	26,8
Middelste	63,1*	27,7	21,3	43,8
Hoogste	76,1*	21,3	25,7	42,9

\* Statistisch significant gebruikmakend van gepaarde t-testen, non-placebo vs. placebo; met Bonferroni correctie.

† 'High'-score en slaperigheid werden verkregen via zelf-gerapporteerde formulieren met 100 mm lijnen (scores 0-100).



Figuur 5. Gemiddelde 'high'-score in de tijd voor de vier THC-concentraties (0, 9,75%, 16,38% en 23,12 % THC) ( $n=24$ )



## 4. Discussie

Het huidige onderzoek is ontworpen en uitgevoerd om de farmacokinetiek en effecten van acute cannabisblootstelling te evalueren. Voor zover bekend, is dit het eerste onderzoek waarbij er THC-serumconcentraties en waarnemingen van effecten zijn verkregen voor recreatieve gebruikers na het roken van cannabissigaretten met 40 mg THC en hoger.

De THC-serumconcentratie neemt toe na blootstelling aan een hogere uitwendige THC-dosis. Een lineaire trend is geobserveerd tussen de uitwendige dosis (% THC in de gerookte joint) en de maximaal gemeten concentraties van THC in serum. Dit betekent, over het geheel genomen, een toename in de THC-piekconcentratie ( $C_{max}$ ) bij een hogere THC-concentratie in de joint. Er is ook een lineaire trend waargenomen tussen de uitwendige dosis en de oppervlakte onder de serumconcentratie-tijd-curve (AUC). De in deze studie maximaal bereikte concentraties van THC in serum zijn hoger dan de THC-serumconcentraties die in eerder gepubliceerde studies met acute cannabisblootstelling zijn beschreven. In de huidige studie is de maximum THC-serumconcentratie in 25 van de 72 sessies met non-placebo joints (35%) meer dan 200 ng/mL.

Lichamelijke en psychomotorische effecten zijn beide geassocieerd met de binding van THC aan cannabisreceptoren in het menselijk lichaam. Indien THC cannabisreceptoren activeert die zich in de zenuwuiteinden in de wand van arteriële bloedvaten bevinden, kunnen er effecten in de vorm van bloedvatverwijdingen plaatsvinden. Als het compensatiemechanisme van het lichaam ontoereikend is zal er een bloeddrukdaling optreden. Hierdoor kunnen organen onvoldoende zuurstof en voedingsstoffen krijgen. Een situatie die maar kort mag voortduren. Om de bloedcirculatie op peil te houden zal de hartslagfrequentie toenemen. Stijging van de hartslagfrequentie is tijdens de studie waargenomen. De hartslagfrequentie neemt toe bij blootstelling aan hogere cannabisdoseringen, de hartslagfrequentie verschilde statistisch significant tussen de vier doseringen (placebo, laagste, middelste en hoogste dosering). In 4 van de 72 non-placebo blootstellingen bereikten twee deelnemers de maximum limiet van 170 slagen per min, zoals beschreven in het studieprotocol, en moesten vanwege veiligheidsredenen tijdelijk stoppen met roken. In principe kunnen, indien niet zo'n pauze wordt ingelast, nog hoger hartslagfrequenties voorkomen na blootstelling aan hoge cannabisdoseringen, dan gevonden tijdens deze studie.

In deze studie zijn statistisch significante veranderingen in de bloeddruk waargenomen na het roken van de joint met de hoogste blootstellingdosering. Een dosis-effect relatie is vastgesteld tussen diastolische bloeddruk, gemiddelde arteriële bloeddruk en cannabisblootstelling. In 2 van de 72 non-placebo blootstellingen hadden twee deelnemers een bloeddrukdaling tot bijna de minimum limiet en moesten uit veiligheidsredenen tijdelijk stoppen met roken.

De deelnemers hadden een statistisch significant verslechterde motorische controle, presteerden statistisch significant langzamer en maakten statistisch significant meer fouten in de testen Verdeelde Aandacht en Continue Aandacht. Deze effecten zijn ook beschreven in andere studies. In onze studie is de uitvoering van de opdrachten bij de laagste moeilijkheidsgraad bij blootstelling aan de middelste en hoogste dosering slechter. De Motorische Controletest bijvoorbeeld is bij de laagste moeilijkheidsgraad statistisch

significant slechter dan bij de hoogste dosering (69,4 mg THC), maar dit is in een eerder beschreven studie (maximum THC-concentratie van 39 mg) niet het geval.<sup>8</sup> Hetzelfde geldt voor de Simpele Reactietijdtest die in deze studie slechter is uitgevoerd, terwijl in een andere studie (maximum THC-blootstelling van 35,5 mg) deze test niet slechter is uitgevoerd.<sup>9</sup> De Simpele Reactietijd test wordt 3 en 5 uur na blootstelling nog steeds statistisch significant slechter uitgevoerd.

De 'high'-score is statistisch significant bij een hogere dosering. In vergelijking met genoemde literatuurstudies blijkt dat het plezierige 'high'-gevoel bij de hogere doseringen in deze studie vaak overgaat in het minder prettige 'stoned'-gevoel. De deelnemers zijn bij hogere doseringen slaperiger en dit houdt tot circa 5 uur na blootstelling (statistisch significant lineaire trend) aan.

Wat betekenen deze resultaten nu voor de gezondheid van een individu? Wat de hartslagfrequentie betreft kunnen gezonde mensen een hartslagfrequentietoename tot 200 slagen per min verdragen, zoals bijvoorbeeld bij intensieve sportactiviteiten. Personen met preëxistent hartlijden lopen mogelijk een hoger risico op hartklachten.

Een relevante bloeddrukdaling is belangrijk. De hersenen kunnen bij bloeddrukdaling onvoldoende zuurstof en voedingsstoffen krijgen. De cannabisgebruiker kan buiten bewustzijn raken en vallen. Snel herstel van de bloeddruk kan veelal worden bewerkstelligd door de persoon in liggende houding te brengen met de benen omhoog. De betreffende persoon kan als gevolg van deze bewustzijnsdaling ongelukkig ten val kan komen en daarbij letselschade oplopen. Als bewustzijnsdaling bij deelname aan het verkeer plaatsvindt, kan vanzelfsprekend een gevaarlijke situatie ontstaan.

Onder invloed van cannabis reageert men trager, kan men zich minder goed concentreren, het kortetermijngeheugen neemt af, men maakt meer fouten en men heeft minder controle over de spierfuncties. Een voertuig besturen onder invloed van cannabis kan gevaarlijke situaties opleveren, zowel voor het individu als voor de omgeving.

Om de invloed van het gebruik van cannabis met hogere THC-gehalten te evalueren, dient men zich te realiseren dat er in Nederland drie verschillende typen gebruikers worden onderscheiden<sup>5</sup>: de 'sterkste roes'-rokers, de 'stabiele roes'-rokers en de 'stabiele hoeveelheid'-rokers. De 'stabiele roes'-rokers passen hun rookgedrag aan aan de sterkte van de cannabis en roken tot de gewenste 'high'-effect is bereikt<sup>5</sup>. Als dit na enkele uren weer is verdwenen wordt er opnieuw een paar trekken van de joint genomen. Deze gebruikers roken meestal niet de gehele cannabissigaret in één keer achter elkaar op en het risico op acute toxiciteit is gering. De 'sterkste roes'-rokers, vaak jongeren, passen hun rookgedrag echter niet aan, inhaleren diep en roken vaak de gehele cannabissigaret zonder pauzeren in één keer op. Ze streven naar de sterkste intoxicatie.<sup>5</sup> De 'stabiel hoeveelheid'-rokers, die vaak iets ouder zijn, gebruiken een constante hoeveelheid cannabis en worden door de jarenlange ervaring en vaste rookmethoden nauwelijks beïnvloed door de sterkte van de cannabis.<sup>5</sup> Waarschijnlijk zal daarom het risico op acute toxiciteit bij deze groep relatief klein zijn.

De deelnemers aan dit onderzoek moesten om veiligheidsredenen voldoende gebruikerservaring hebben; om deze reden werden zij geselecteerd uit de groep 'stabiele roes'-rokers. Dit was nodig omdat de te verwachten effecten heftig kunnen zijn bij blootstelling aan hogere cannabisdoseringen. Daar deze gebruikersgroep de effecten al kennen, kunnen zij erop anticiperen, zodat de risico's beperkt worden. Alle deelnemers gaven

tijdens het onderzoek aan dat ze normaal gesproken al eerder zouden stoppen met roken en niet de gehele joint in een keer opgerookt zouden hebben. Gedurende de blootstelling pasten de deelnemers hun rookgedrag bij hogere cannabisdoseringen aan door minder diep te inhaleren en door langzamer te roken als ze zich snel 'high' voelden worden. De rookperiode neemt statistisch significant toe bij hogere doseringen, variërend tussen 19 min bij de placebo tot 25 min bij de hoogste dosering. De hoeveelheid geïnhalerde THC is daardoor enigszins beperkt. Zonder de aanpassing van het rookgedrag zouden mogelijk de effecten heftiger zijn. De cannabisrookervaring tussen de deelnemers verschilde van 2 tot 18 jaar. Een deel van de deelnemers veranderde door de jaren heen hun rookgewoontes en ging van 'sterkste roes'-rokers op jongere leeftijd naar 'stabiele roes'-rokers in latere jaren. Gegevens over de rookgeschiedenis (tijdsperiode en de hoeveelheid gerookte cannabis) zijn geen robuuste parameters om in deze studie verder uit te werken omdat deze informatie niet kan worden geverifieerd. Bovendien is er in de literatuur nog steeds onduidelijkheid over het bestaan van chronische effecten na langdurig cannabisgebruik.

Cannabis is een natuurlijk product met variërende THC-concentraties. De doseringen die in dit onderzoek zijn gebruikt komen overeen met de THC-gehalten gevonden in nederwiet dat in de Nederlandse coffeeshops wordt verkocht. Verder laten THC-bepalingen zien dat de placebo dosering inderdaad een placebo is (0% THC) en dat de hoogte van de andere drie doseringen elkaar niet overlappen.

Het huidige onderzoek werd opgezet om de acute toxische effecten te onderzoeken bij cannabisgebruik met hogere THC-gehalten. De uitkomsten van het onderzoek geven geen informatie over de chronische toxiciteit bij gebruik van cannabis met hogere THC-gehalten. Deze studie betreft blootstelling aan een éénmalige cannabisexpositie en geeft niet direct informatie over de effecten na meerdere kort opeenvolgende acute blootstellingen. Wel blijken de effecten na een enkele blootstelling meer dan 8 uur voortduren. De reactietijden zijn 5 uur na blootstelling nog steeds statistisch significant trager, de THC-serumconcentraties zijn op dat tijdstip laag, maar nog wel meetbaar aanwezig. Dit betekent, dat er nog steeds effecten zijn ook al hebben de blootgestelde participanten in de studie het idee dat hun gemoedstoestand weer normaal is. Als personen meerdere keren per dag cannabis roken kan er accumulatie optreden van THC. Na kort opeenvolgende blootstelling aan cannabis kunnen daarom ernstiger effecten verwacht worden.

Er hebben uitsluitend mannen aan het onderzoek deelgenomen. Vrouwen zijn niet in deze studie betrokken vanwege het hogere vetgehalte bij vrouwen in vergelijking met mannen. Dit verschil in vetgehalte zou de verspreiding van THC in het lichaam kunnen beïnvloeden aangezien THC en zijn metabolieten zeer snel na het roken in vetweefsels worden opgenomen. Deze verschillen tussen mannen en vrouwen zouden de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden. De inclusie van vrouwen in dit onderzoek zou ons dientengevolge verplichten om de data gescheiden te analyseren en dus om twee keer zoveel mensen te onderzoeken. Er is echter geen reden om aan te nemen dat de lineaire trend van THC tussen de uitwendige dosis en de inwendige blootstelling, die wordt waargenomen bij mannen, niet van toepassing is op vrouwen.

In deze studie wordt alleen ingegaan op de effecten van cannabis en niet van bijvoorbeeld gelijktijdige blootstelling aan cannabis en alcohol. In literatuur is beschreven dat de effecten van cannabis en alcohol additief lijken te zijn<sup>10</sup>, maar geen enkele studie bepaalde deze

effecten bij doseringen die representatief waren voor de THC-gehaltenes in ‘nederwiet’ zoals deze momenteel worden verkocht in Nederlandse coffeeshops. Verder onderzoek op dit gebied is dan ook gewenst.

Er kan geconcludeerd worden dat het roken van cannabis met hogere THC-gehaltenes is gerelateerd aan een toename van THC-concentraties in serum, met een toename in cardiovasculaire effecten (verhoogde hartslagfrequentie en bloeddrukdaling) en met een toename in psychomotorische effecten (verslechterde spiercoördinatie, langzamere reactietijden en een verminderde verdeelde en continue aandacht). Uit de resultaten blijkt dat zelfs ervaren gebruikers aanzienlijke effecten tijdens en na blootstelling aan cannabis ondervinden.

## 5. Conclusie

Gedurende de afgelopen zes jaar is de concentratie THC, het psychoactieve bestanddeel van ‘nederwiet’ cannabis gestaag toegenomen van 8,6% in december 1999 – januari 2000 naar 17,7% in december 2004 – januari 2005 (gegevens Trimbos Instituut, Nederland). Naar aanleiding van dit verschijnsel is er bezorgdheid ontstaan over de potentiële risico’s voor de volksgezondheid. In de literatuur zijn er geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de farmacokinetiek en de effecten bij deze hoge doseringen. De huidige studie was ontworpen om dit hiaat op te vullen, gebruikmakend van cannabis met concentraties tussen de 9,75% en 23,12 % THC.

Er bestaan verschillende typen cannabis gebruikersgroepen.<sup>5</sup> De groep die het grootste risico loopt, zijn de relatief jonge blowers die streven naar het sterkste ‘high’ effect (*‘sterkste roes’* - rokers). Deze gebruikers stellen geen limiet aan hun cannabisgebruik, zijn geneigd diep te inhaleren en roken de joint in zijn geheel op. De gekozen studiestudiepopulatie bestond uit volwassen mannen (leeftijd 18-45 jaar). De deelnemers behoorden tot die gebruikersgroep die een stabiel ‘high’ gevoel nastreven met milde geestverruimende en ontspannende effecten (*‘stabiele roes’* - rokers). In de regel delen ze een joint met anderen, en roken ze de joint niet individueel in een keer op. Om als model te dienen voor de eerstgenoemde gebruikersgroep, die een maximaal ‘high’ effect nastreven, moesten de deelnemers een gehele joint in ongeveer 22 min oproken. Er wordt niet verwacht dat de resultaten uit deze studie aanzienlijk worden beïnvloed door deze keuze van de studiestudiepopulatie.

Uit de resultaten van deze studie concluderen wij dat het roken van cannabis met een hoger THC-gehalte (zoals momenteel wordt verkocht in de Nederlandse coffeeshops) kan leiden tot een hogere THC-concentratie in serum (inwendige blootstelling). Tevens kan er geconcludeerd worden dat het roken van cannabis met een hogere THC-gehalte leidt tot een toename in het optreden van cannabisgerelateerde effecten. Het roken van cannabis met een hogere THC-concentratie is geassocieerd met een dosisafhankelijke toename van de fysiologische effecten (zoals een verhoogde hartslagfrequentie en een bloeddrukdaling) en psychomotorische effecten (zoals een langzamere reactiesnelheid, verminderde concentratie, meer fouten in de psychomotorische testen, verminderde spiercoördinatie en toegenomen slaperigheid).



## Literatuur


1. World Health Organization. Programme on substance abuse. Cannabis: a health perspective and research agenda. WHO/MSA/PSA/97.4, 1-46. 1997. Geneva, Switzerland, World Health Organization.
2. Rigter H, van Laar M, Rigter S, and Kilmer B. Cannabis; feiten en cijfers 2003. Achtergrondstudie Nationale Drugsmonitor. 2003. Utrecht, the Netherlands, Bureau NDM.
3. Baardman R. Verkenning medicinale cannabis. Complex Simplex. 1-105. 1-5-2003. The Hague, the Netherlands, ZonMw.
4. Niesink RJM, Rigter S, Hoek J. THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2004-2005). 2005. Trimbos Instituut, Utrecht, the Netherlands.
5. Korf DJ, Wouters M, Benschop A, and Ginkel van P. Sterke wiet. Blow gedrag, schadelijkheid en afhankelijkheid van cannabis. 2004. Amsterdam, the Netherlands, Rozenberg Publishers.
6. Nahas GG. The pharmacokinetics of THC in fat and brain: resulting functional responses to marijuana smoking. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2001;16:247-55.
7. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids: I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THC-COOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol* 1992;16(5):276-82.
8. Hart CL, Gorp van W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:757-65.
9. Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer ML. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;58:93-101.
10. Chait LD, Perry JL. Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. *Psychopharmacology.* 1994;115:340-9.





# Bijlage 1 Opiumonthefing voor wetenschappelijke doeleinden

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welvaart en Sport verleende het Universitair Medisch Centrum Utrecht een opiumonthefing voor wetenschappelijke doeleinden op 6 Juni, 2005. De ontheffing is geldig tot 1 Juni, 2007.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport			
Bureau voor Medicinale Cannabis			
		Registernummer 106478 CO/w	
Ons kenmerk	's Gravenhage		
CIBG/BMC 2591475	6 juni 2005		
<b><u>OPIUMONTHEFFING VOOR WETENSCHAPPELIJKE DOELEINDEN</u></b>			
De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,			
Gelezen de aanvraag van Universitair Medisch Centrum Utrecht te Utrecht, ontvangen op 22 december 2004;			
Gelet op de artikelen 6, eerste lid, 7, 8, 8a, 8d, onder b, en 8e, eerste lid, onder a, van de Opiumwet;			
Overwegende dat de aanvrager heeft aangetoond de ontheffing nodig te hebben voor een doel als genoemd in artikel 8, eerste lid, onderdeel b;			
BESLUIT:			
1. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100 te Utrecht -verder genoemd de ontheffinghouder- met ingang van 6 juni 2005 een ontheffing te verlenen tot het bereiden, bewerken, verwerken, verstrekken, toedienen aan de mens, het aanwezig hebben en vervoeren van het middel hennep en de preparaten daarvan in de locatie, gevestigd op het adres Heidelberglaan 100 te Utrecht;			
2. De ontheffing is geldig tot uiterlijk 1 juni 2007 of zoveel eerder als het onderzoek wordt beëindigd.			
3. De ontheffing wordt verleend onder de navolgende voorschriften:			
a. inslag van de onder 1. genoemde middelen mag uitsluitend via BMC geschieden;			
b. van de ontheffing mag uitsluitend gebruik worden gemaakt ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek, door of onder directe verantwoordelijkheid van de ontheffinghouder;			
c. het onderzoek dient te geschieden zoals beschreven in uw aanvraag van 21 december 2004;			
d. de wijze van opslag van de onder 1. genoemde middelen waartoe deze ontheffing strekt behoeft de goedkeuring van de Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg.			
Postbus 16114 2500 BC DEN HAAG Telefoon (070) 340 5113 Fax (070) 340 7426	Bezoekadres: Wijnhaven 16 2511 GA DEN HAAG	Correspondentie uitsluitend richten aan het postadres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.	Internetadres: www.minvws.nl www.cannabisbureau.nl e-mail: info@cannabisbureau.nl

vervolgd

*vervolgd*


Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Blad


2

Kenmerk

CIBG/BMC 2591475

- 
4. De in de locatie op het adres Heidelberglaan 100 te Utrecht aanwezige hoeveelheid van de onder 1. genoemde middelen mag niet groter zijn dan redelijkerwijs noodzakelijk is voor het onderzoek.
  5. Indien naar het oordeel van de Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg de aanwezige hoeveelheid van de onder 1. genoemde middelen in de locatie op het adres Heidelberglaan 100 te Utrecht groter is dan noodzakelijk is voor het onderzoek, is de ontheffinghouder verplicht de overtollige hoeveelheid over te dragen aan de Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg, danwel zorg te dragen voor vernietiging binnen de door de hem aangegeven termijn en overeenkomstig diens aanwijzingen.
  6. Er dient een deugdelijke administratie te worden bijgehouden analoog aan het onder GMP-richtlijnen opgezette kwaliteitssysteem, welke de goedkeuring van de Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg behoeft. Deze administratie dient tenminste vijf jaren na 31 december van het jaar waarop deze betrekking heeft, te worden bewaard.
  7. Binnen 2 weken na afloop van elk kalenderjaar moet met gebruikmaking van een door de Hoofdinspecteur voor de Farmacie en Medische Technologie vastgesteld model, aan de Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg bij aangetekend schrijven een nauwkeurige opgave in tweevoud worden gezonden van de op 31 december van het kalenderjaar aanwezige voorraad van de onder 1. genoemde middelen waartoe deze ontheffing strekt.
  8. Ingeval van intrekking van de ontheffing of van rechtswege vervallen daarvan is de ontheffinghouder verplicht zich te ontdoen van de middelen waarop de ontheffing betrekking heeft, hetzij door vernietiging volgens de instructies van de Regionaal Inspecteur voor de Volksgezondheid, hetzij door overdracht aan personen, rechtspersonen daaronder begrepen, die bevoegd zijn tot het verrichten van handelingen als bedoeld in artikel 2 of 3 van de Opiumwet, hetzij door overdracht aan voornoemde Regionaal Inspecteur voor de Gezondheidszorg. De ontheffinghouder doet dit gedurende het tijdvak gelegen tussen de mededeling van de intrekking en de laatste dag waarop de ontheffing geldt.
  9. Aan de ambtenaren met de handhaving van de wet belast:
    - a. moet op hun verzoek inzage worden gegeven in de administratie;
    - b. moeten alle tot handhaving van genoemde wet gevraagde inlichtingen en bescheiden worden verstrekt;
    - c. moet worden toegestaan monsters te nemen van alle middelen die aanwezig zijn in de locatie op het adres Heidelberglaan 100 te Utrecht, voorzover deze onder de wet vallen, danwel geacht worden daaronder te vallen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
namens deze:  
het Hoofd van het Bureau voor Medicinale Cannabis,



dr. M.J. van de Velde

## Bijlage 2 Informed Consent Formulier

**rivm**

Titel: **Medisch-wetenschappelijk onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis (dubbel-blind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, 4-weg gekruist).**  
 onderzoek:

### Toestemmingsverklaring deelnemer

Versie 14 december 2004; Uniek deelname nummer [ ][ ][ ][ ][ ]

Ondergetekende verklaart dat hij:

- **Begrepen** heeft wat de mogelijke risico's en ongemakken zijn bij deelname aan het onderzoek. Daartoe een "Informatiebrief voor deelnemers" {gedateerd op 14 december 2004} heeft ontvangen en bovendien een *mondelijke toelichting* op de schriftelijke informatie heeft gekregen met voldoende gelegenheid tot het stellen van vragen.
- **Toestemt** in deelname aan het onderzoek, uitgevoerd volgens de opzet en voorschriften zoals beschreven in de informatiebrief.
- **Inzagerecht verleent** in de vertrouwelijke gegevens aan: de verantwoordelijke artsonderzoekers en andere onderzoeksmedewerkers van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en aan personen of instanties voor kwaliteitsbewaking en -controle (medisch ethische toetsingscommissie, monitor, auditor, inspectie voor de gezondheidszorg). Begrepen heeft dat de verkregen persoonlijke gegevens vertrouwelijk zullen worden behandeld en bewaard voor een periode van 15 jaar.
- **Zich bewust** te zijn dat deelname aan het onderzoek vrijwillig is, en dat hij te allen tijde verdere deelname kan weigeren of zich terugtrekken uit het onderzoek (zonder opgave van reden) en zich bewust is dat informatie kan worden ingewonnen bij een onafhankelijk arts zoals aangegeven in de informatiebrief.
- **In kennis is gesteld** van de verzekeringvoorwaarden en gegevens (*Informatiebrief*).

Verklaard hierbij toestemming te verlenen dat de huisarts wordt ingelicht over deelname aan het onderzoek:	JA <input type="checkbox"/> NEE <input type="checkbox"/>
Verklaard hierbij toestemming te verlenen voor het opnieuw vragen van medewerking na afloop van het onderzoek (voor een eventueel vervolgonderzoek):	JA <input type="checkbox"/> NEE <input type="checkbox"/>

(Invullen in BLOKLETTERS)

Naam : .....

Voornamen (voluit): .....

Geboortedatum: [ ][ ][ ]/[ ][ ][ ]/[ ][ ][ ][ ][ ]  
 dag maand jaar

Adres .....

Postcode en woonplaats: [ ][ ][ ][ ][ ]-[ ][ ][ ][ ][ ] .....

Handtekening: Naam en handtekening onderzoeker:

Naam: .....

.....

Plaats en datum ondertekening: Plaats en datum ondertekening:

Utrecht, [ ][ ][ ]/[ ][ ][ ]/[ ][ ][ ][ ][ ]  
 dag maand jaar

Utrecht, [ ][ ][ ]/[ ][ ][ ]/[ ][ ][ ][ ][ ]  
 dag maand jaar

## Bijlage 3

## GCP certificaat



INSPECTIE VOOR DE GEZONDHEIDSZORG

Inspectorate of Health Care  
Public Health Supervisory Service of The Netherlands  
Ministry of Health Welfare and Sports  
The Netherlands

### STATEMENT OF COMPLIANCE

#### WITH THE PRINCIPLES OF GOOD CLINICAL PRACTICE

It is herewith confirmed that

National Poisons Control Center (NVIC)  
National Institute of Public Health and the Environment  
(RIVM)  
Heidelberglaan 100  
Utrecht  
The Netherlands

has been inspected

2 and 3 October 2002

to assess the compliance with the Principles of Good Clinical Practice for the conduct of clinical trials according to the applicable regulations in The Netherlands and specifically taken into account the Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95).

The inspector for clinical trials

*A.M. Witteman*

Dr. A.M. Witteman

Den Haag, December 18, 2002



## Bijlage 4 Monitorverklaring

### Monitorverklaring

Ondergetekende verklaart hierbij dat de studie, dat hierin is beschreven, is uitgevoerd overeenkomstig met de aanbevolen grondbeginselen van Good Clinical Practice (GCP) voor geneesmiddelenstudies in de Europese Gemeenschap (richtlijn 2001/20/EC).

Monitor inspecties werden uitgevoerd op de volgende data:

2005-07-06; 2005-07-07; 2005-07-11; 2005-07-18; 2005-07-19; 2005-07-28; 2005-08-01; 2005-08-02; 2005-08-16; 2005-08-24; 2005-08-25; 2005-09-12; 2005-09-14; 2005-09-19; 2005-9-20; 2005-09-21; 2005-09-23; 2005-09-26; 2005-09-27; 2005-09-29; 2005-10-05; 2005-10-10; 2005-10-13; 2005-10-14; 2005-10-18; 2005-10-20; 2005-10-21; 2005-10-31; 2005-11-01; 2005-11-03; 2005-11-09; 2005-11-10; 2006-01-13; 2006-01-16; 2006-01-18; 2006-02-15; 2006-05-08; 2006-05-10.

Monitor rapporten naar de hoofdonderzoeker en management zijn gedateerd op:

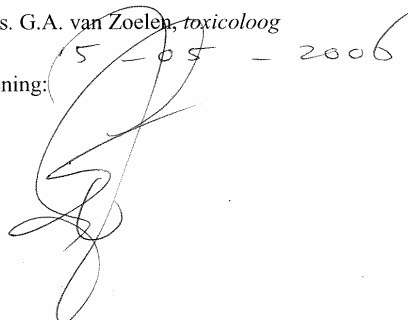
2005-07-07 (initiation visits)  
2005-07-11 (eerste dag day ascending dose: placebo)  
2005-07-20 (ascending dose: laagste concentratie)  
2005-08-01 (ascending dose: tweede concentratie)  
2005-08-05 (ascending dose: derde concentratie)  
2005-08-25 (ascending dose: hoogste concentratie)  
2005-09-15 (o.a. verzekering, medische data, administratie)  
2005-09-26 (eerste dag en 1e week dubbel-blind fase)  
2005-10-06 (2e week dubbel-blind fase)  
2005-10-18 (4e week dubbel-blind fase)  
2005-10-31 (5e en 6e week dubbel-blind fase)  
2005-11-21 (7e en 8e week dubbel-blind fase)  
2006-01-16 (verificatie data-invoer)  
2006-01-18 (eerste rapport concept)  
2006-02-15 (data management procedures met SAS software)  
2006-05-10 (eindrapport)

### Monitor

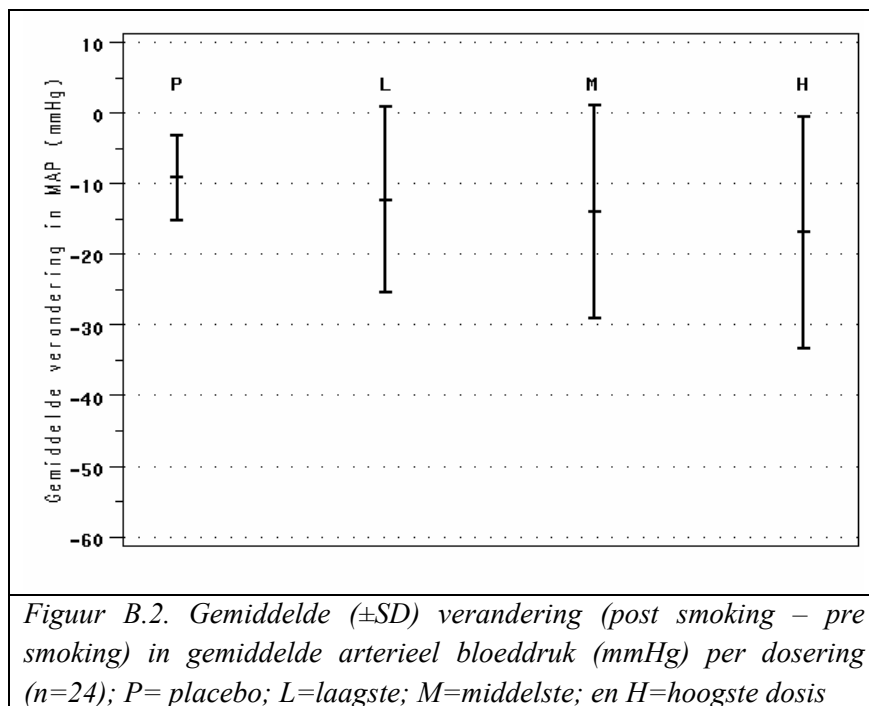
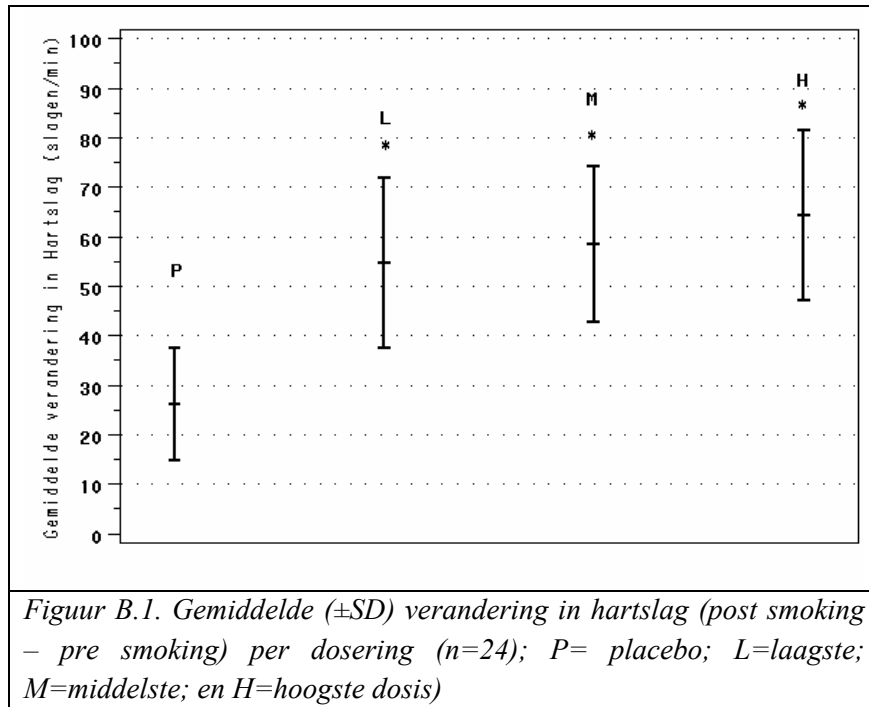
Naam: drs. G.A. van Zoelen, toxicoloog

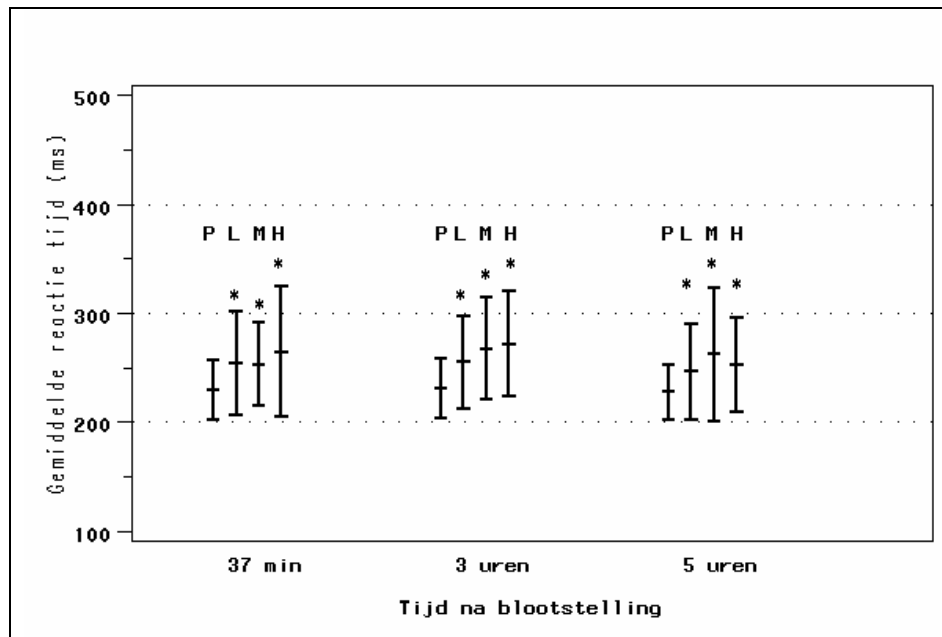
Datum:

Handtekening:

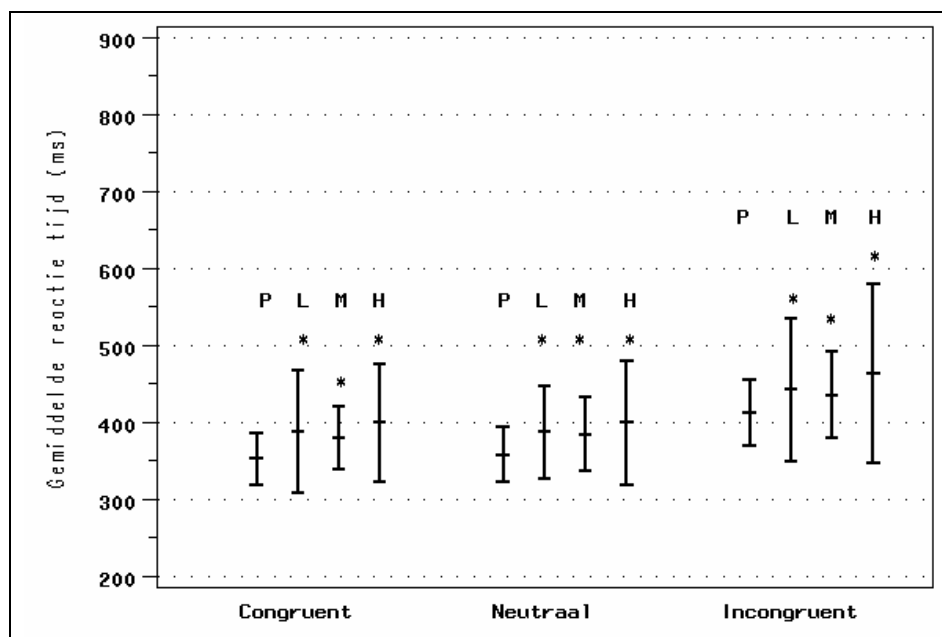
5-05-2006  


## Bijlage 5      Additionele figuren

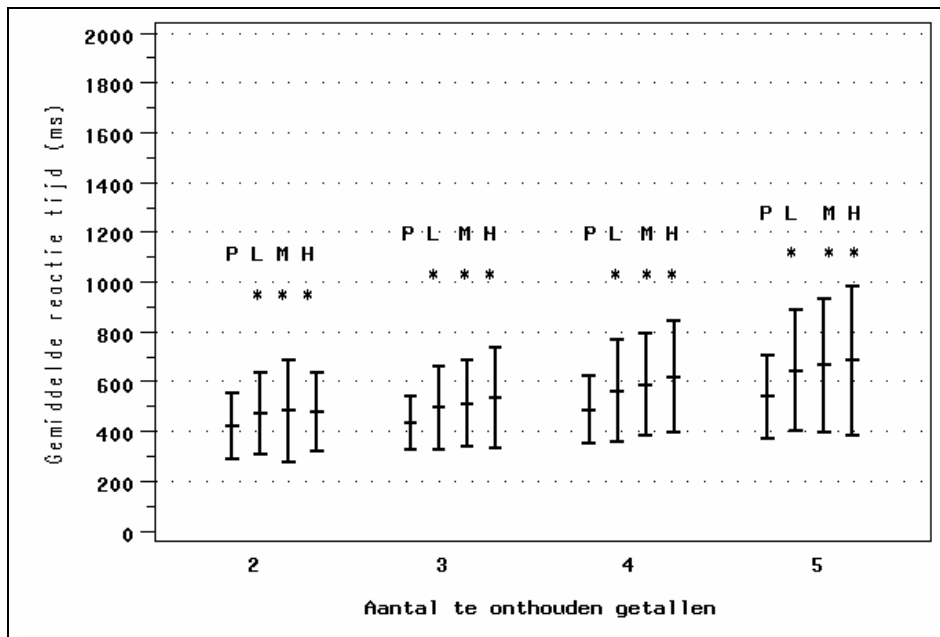




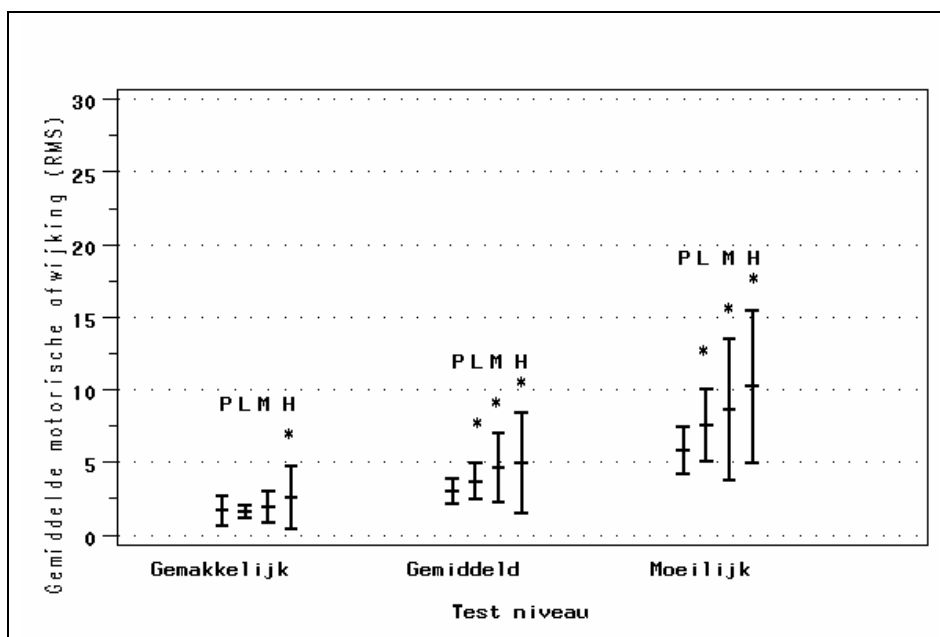
Figuur B.3. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijd (ms) in de Simpele Reactietijdtest op 37 min, 3 en 5 uur na blootstelling per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste)



Figuur B.4. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijd (ms) in de Selectieve Aandachttest per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste)

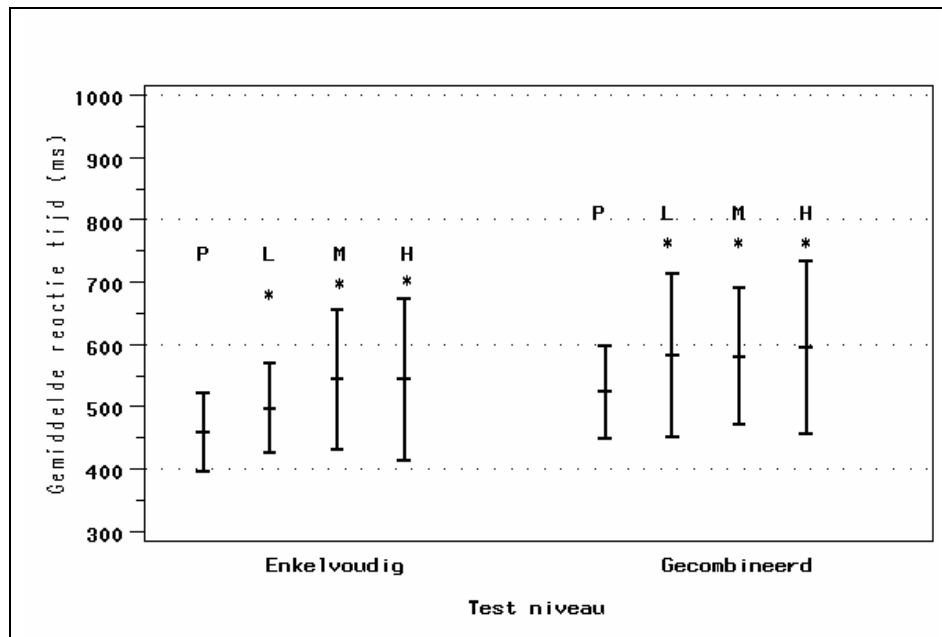


*Figuur B.5. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijd (ms) in de Kortetermijngeheugentest per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste) en per moeilijkheidsgraad*

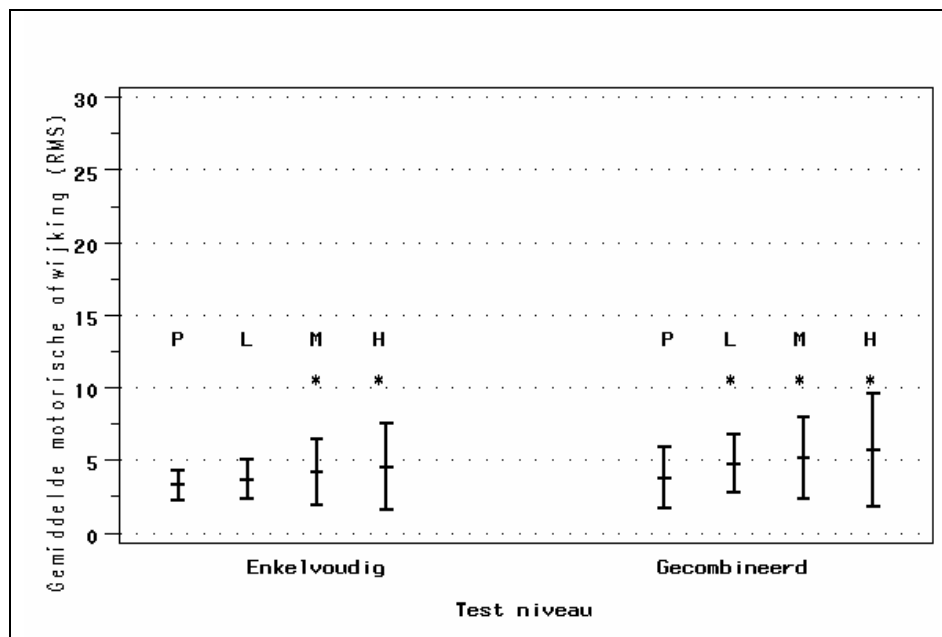


*Figuur B.6. Gemiddelde ( $\pm$ SD) afwijking van het midden (RMS) in de Motorische Controletest per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste) en per moeilijkheidsgraad*

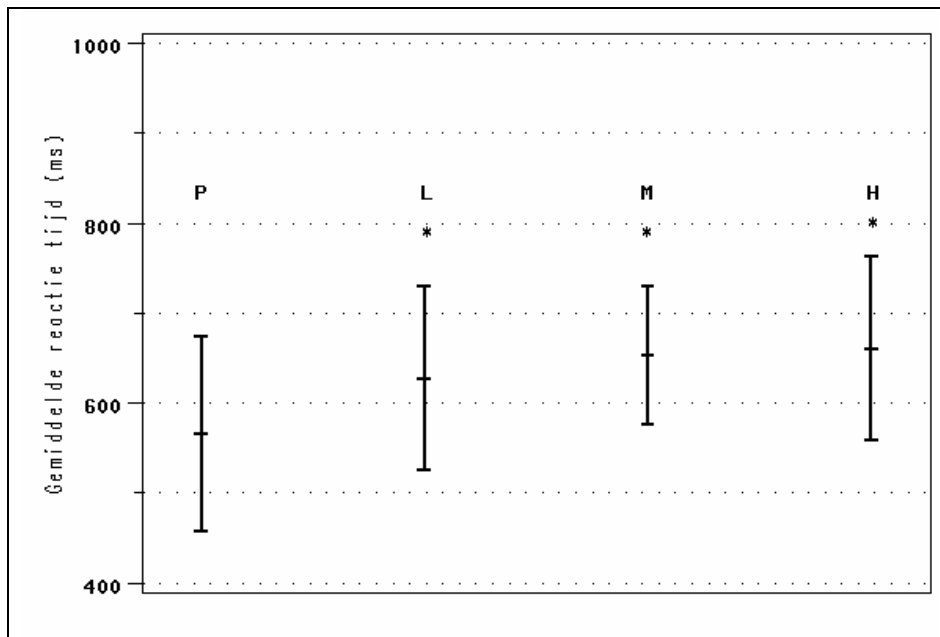




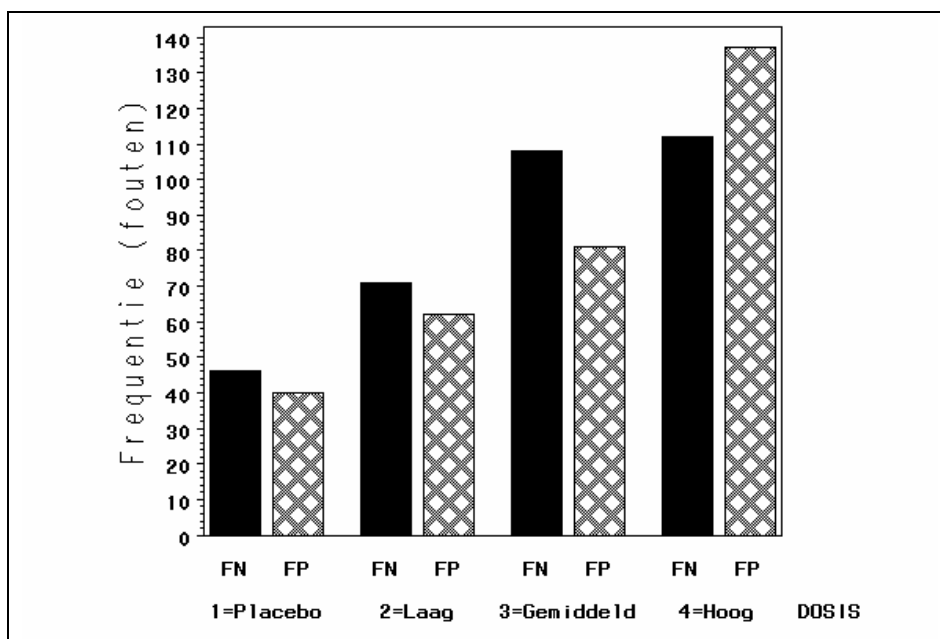
Figuur B.7. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijd (ms) in de Verdeelde Aandachttest per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste) en per moeilijkheidsgraad



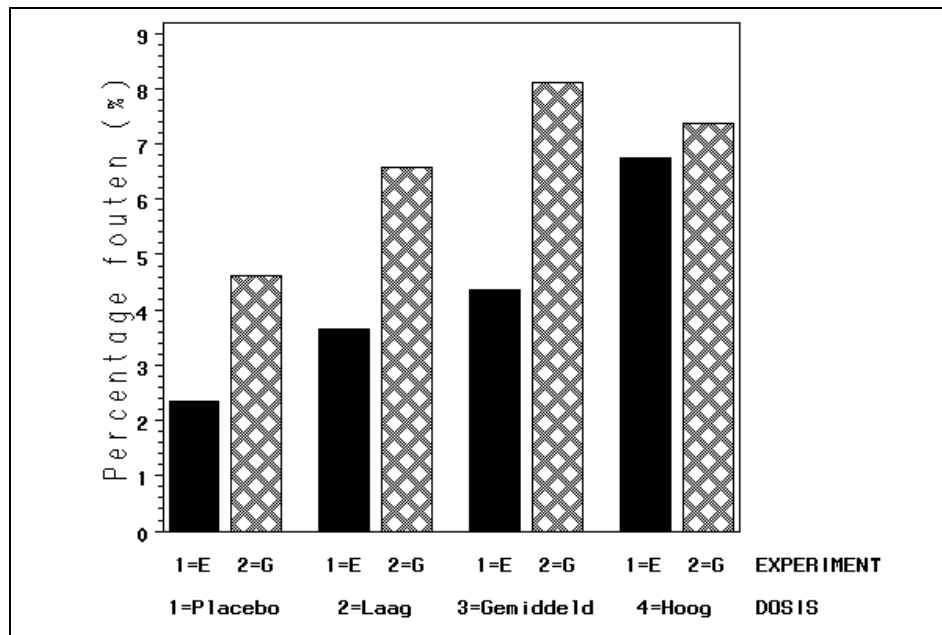
Figuur B.8. Gemiddelde ( $\pm$ SD) motorische afwijking (RMS) in de Verdeelde Aandachttest per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste) en per moeilijkheidsgraad



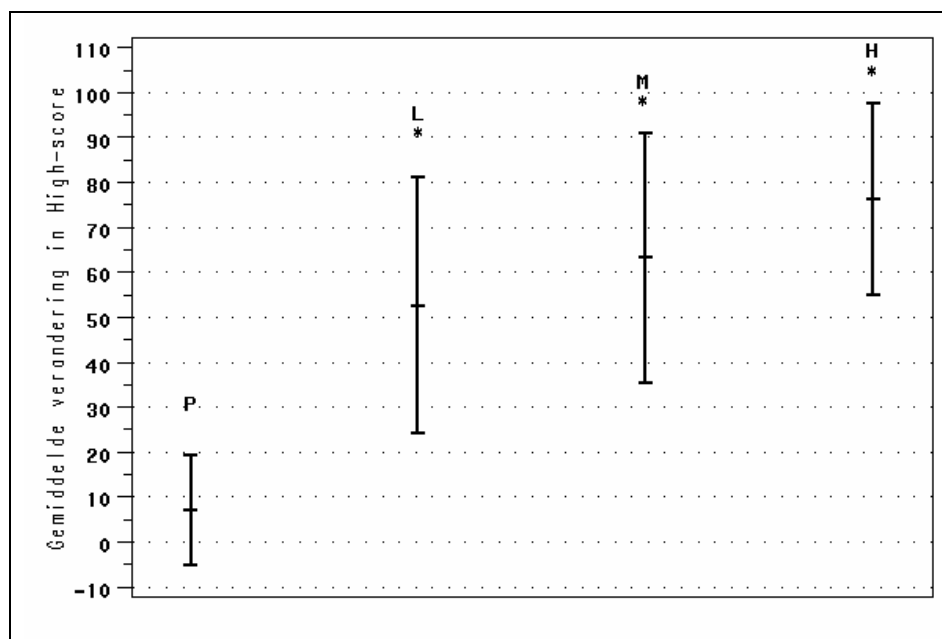
Figuur B.9. Gemiddelde ( $\pm$ SD) reactietijd (ms) in de Continue Aandacht test per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste)



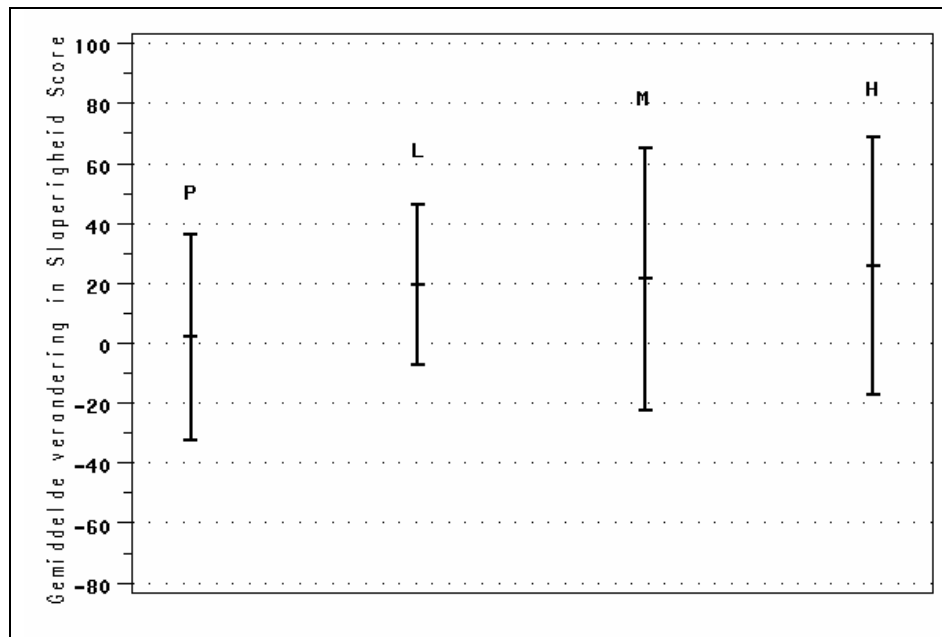
Figuur B.10. Aantal fouten in de Continue Aandacht test per dosering en per soort fout (FP=fout positief, FN=fout negatief) (n=24)



Figuur B.11. Aantal fouten in de Verdeelde Aandachttest per dosering en per moeilijkheidsgraad (E=enkelvoudig, G=gecombineerd) (n=24)



Figuur B12. Gemiddelde ( $\pm$ SD) verandering in high-score (post-smoking - pre-smoking) per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste)



Figuur B.13. Gemiddelde ( $\pm$ SD) verandering in Slaperigheid-Score (post-smoking - pre-smoking) per dosering (P= placebo; L= laagste; M= middelste; en H= hoogste)

## **Erratum bij RIVM rapport 267002001/2006 TjT Mensinga et al.**

Dit erratum betreft een fout in de paginanummering op pagina 7:

De juiste nummers zijn:

<b>5. Conclusie</b>	<b>37</b>
<b>Literatuur</b>	<b>39</b>
<b>Bijlage 1 Opiumonthefing voor wetenschappelijke doeleinden</b>	<b>41</b>
<b>Bijlage 2 Informed Consent Formulier</b>	<b>43</b>
<b>Bijlage 3 GCP certificaat</b>	<b>44</b>
<b>Bijlage 4 Monitorverklaring</b>	<b>45</b>
<b>Bijlage 5 Additionele figuren</b>	<b>46</b>

RIVM Bilthoven, 18 mei 2006