

Oorspronkelijk artikel

# Een evaluatie van de kwaliteit van medicinale cannabis in Nederland

Arno Hazekamp

Universiteit Leiden, Afdeling Farmacognosie, Gorlaeus Laboratoria, Einsteinweg 55, 2333CC Leiden, Nederland

## Samenvatting

Sinds 2003 is medicinale cannabis in Nederland op recept verkrijgbaar via apotheken. Teelt, verwerking en verpakken van het plant materiaal worden uitgevoerd volgens farmaceutische eisen en worden overzien door het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC). De kwaliteit wordt gegarandeerd door routinematig testen door gecertificeerde laboratoria. Echter, in Nederland bestaat er een gedoogde, onofficiële markt voor cannabis in de vorm van de zogenaamde ‘koffieshops’, die een breed assortiment cannabis aanbieden aan recreatieve, maar ook medicinale gebruikers. Sinds cannabis verkrijgbaar is via de apotheek hebben vele patiënten de prijs en kwaliteit van beide bronnen met elkaar vergeleken. Het resultaat is dat het publieke debat over het succes en de noodzaak van het BMC-programma meer gebaseerd is op persoonlijke ervaringen, dan op meetbare resultaten. De algemene opinie van de gebruikers is dat BMC cannabis duurder is, zonder dat er een duidelijk verschil is in kwaliteit. Deze studie is uitgevoerd om de mogelijke verschillen aan te tonen tussen deze officiële en onofficiële bronnen van cannabis voor medicinaal gebruik. Cannabis monsters verkregen van willekeurig geselecteerde koffieshops zijn daartoe vergeleken met de medicinale cannabis van het BMC in een reeks gevalideerde testen. Een groot deel van de koffieshop monsters bevatten minder gewicht dan verwacht, en de meesten waren besmet met hoge concentraties bacteriën en schimmels. Geen duidelijke verschillen werden gevonden in cannabinoid-samenstelling of in water gehalte. De verkregen resultaten tonen aan dat de medicinale cannabis die wordt aangeboden via de Nederlandse apotheken betrouwbaarder is en veiliger voor de gezondheid van medicinale gebruikers van cannabis.

**Sleutelwoorden:** medicinale cannabis, kwaliteitscontrole, vergelijkend onderzoek, Nederland, Bureau voor Medicinale Cannabis, koffieshop.

Dit artikel kan vrij worden gedownload, geprint en gedistribueerd voor niet-commerciële doeleinden, mits het oorspronkelijke werk op juiste wijze wordt geciteerd (zie de copyright info beneden). Beschikbaar online op: [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Auteur's adres:** Arno Hazekamp, [ahazekamp@rocketmail.com](mailto:ahazekamp@rocketmail.com)

## Introductie

Het gebruik van cannabis als medicijn is in toeneemende mate een onderwerp voor publiek debat in landen over de hele wereld. In de afgelopen decennia heeft de ‘Single Convention on Narcotic Drugs’ van de Verenigde Naties (1961), gevolgd door een reeks aanvullende verdragen, ertoe geleid dat internationale wetgeving een enorm obstakel is geweest voor ontwikkelingen op dit gebied. Echter, in de afgelopen jaren zijn er enkele serieuze initiatieven geweest om cannabis terug te brengen in wetenschappelijk en klinisch

onderzoek, en om het gebruik ervan door patiënten mogelijk te maken. Die initiatieven variëren van het decriminaliseren van medicinaal cannabis gebruik in het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland, tot serieuze pogingen om patiënten toegang te verschaffen tot cannabis van hoge kwaliteit, of producten gebaseerd daarop, zoals in Spanje en Canada.

Nederland is het eerste land ter wereld dat cannabis plant materiaal beschikbaar heeft gemaakt als recept geneesmiddel via apotheken, voor de behandeling van verschillende soorten patiënten. Sinds september 2003 verstrekken Nederlandse apotheken medicinale canna

bis aan patiënten op recept. Artsen die praktiseren in Nederland mogen cannabis voorschrijven voor een reeks aandoeningen (zie beneden). Als algemene richtlijn geldt daarbij dat cannabis alleen wordt voorgeschreven indien conventionele behandelmethoden en medicijnen ineffectief zijn gebleken. In feite wordt cannabis dus gezien als een laatste-lijn geneesmiddel.

Door de unieke, liberale situatie in Nederland met betrekking to drugs-wetgeving, kan de onofficiële cannabismarkt in principe vrij competere met de apotheek. Daarbij is het logisch dat ervaren gebruikers van medicinale cannabis beide aanbieders vergelijken wat betreft kwaliteit, medicinale effecten, en prijs. Het is dan ook niet verrassend dat meningen over de kwaliteit en werkzaamheid van de staats-cannabis opdoken in de openbare media. Dankzij de populariteit die cannabis geniet in de media, kwamen die meningen al snel terecht bij het algemene publiek. Daarbij werd duidelijk dat een groep medicinale cannabis gebruikers niet tevreden was met de aangeboden types cannabis. Een groep koffieshop bezitters begon zelfs een eigen campagne om hun eigen cannabis aan te bevelen, ten koste van het apotheek product. Echter, zulke meningen en initiatieven waren voornamelijk gebaseerd op subjectieve waarnemingen en op beoordelingen door een groep toonaangevende en ervaren gebruikers.

Het moge duidelijk zijn dat deze discussie, gebaseerd op meningen, het moeilijk maakt om de introductie van medicinale cannabis in Nederland objectief te beoordelen. Er is duidelijk een behoefte om deze kwestie op een wetenschappelijke wijze te benaderen.

De onderzoeksgegevens die hier worden gepresenteerd werpen een kritische blik op de media berichten, waarin wordt beweerd dat een aanzienlijk deel van de gebruikers ontevreden is over de medicinale cannabis van het BMC. Deze cannabis is afwisselend ‘te zwak’, ‘te sterk’ of ‘te droog’ genoemd. Volgens sommige patiënten werkt de ‘officiële’ cannabis niet, of in ieder geval heel anders dan wat ze gewend zijn. Andere patiënten worden afgeschrikt door het feit dat de medicinale cannabis wordt gamma-doorstraald, wat standaard wordt gedaan om het materiaal te steriliseren. De meest gehoorde klacht betreft echter de hogere prijs. Om op dergelijke klachten te kunnen reageren, hebben we monsters verzameld uit willekeurig gekozen koffieshops. Deze zijn getest met behulp van een reeks gevalideerde kwantitatieve en microbiologische analysemethoden, zoals die standaard worden gebruikt voor de kwaliteitscontrole van medicinale cannabis in Nederland. De verkregen resultaten zijn vervolgens vergeleken met de resultaten van het tegelijkertijd verkregen en geteste apotheek product. De testen voor analyse van de medicinale cannabis die gebruikt zijn in deze studie staan beschreven in de officiële Nederlandse monografie voor medicinale cannabis.

De resultaten die hier worden gepresenteerd zijn bedoeld om een bijdrage te leveren aan de discussie over de noodzaak en de voordelen van een centraal gereguleerde productie en distributie van cannabis van medicinale kwaliteit. Wij hopen daarnaast dat de re-

sultaten de gebruikers van medicinale cannabis kunnen helpen bij het maken van een goed geïnformeerde keus bij het aanschaffen van hun medicijn.

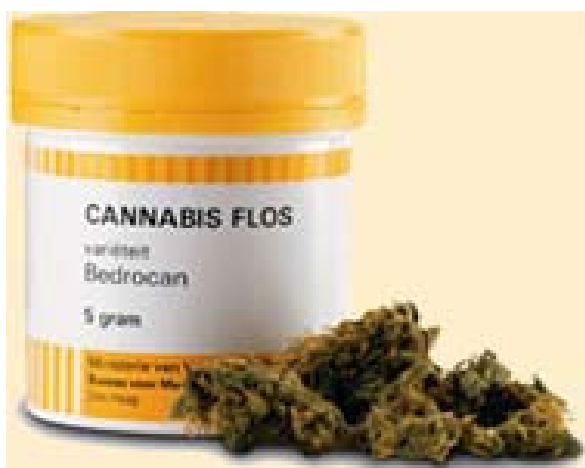
### Het Nederlandse drugsbeleid

Momenteel kunnen medicinale gebruikers van cannabis in Nederland hun cannabis materiaal verkrijgen van twee zeer verschillende bronnen: informeel via het straat circuit, en formeel via de apotheek. Om te kunnen begrijpen welke keuzes medicinale gebruikers in Nederland moeten maken om een keus tussen deze twee te kunnen maken, is het noodzakelijk om iets te begrijpen van het Nederlandse drugsbeleid ten aanzien van cannabis.

De basis principes van het Nederlandse drugsbeleid zijn grotendeels geformuleerd in de jaren zeventig. Dit beleid moraliseert niet, maar is gebaseerd op de overtuiging dat drugsgebruik een onontkenbaar gegeven is dat zo praktisch mogelijk moet worden behandeld. De belangrijkste doelstelling van dit drugsbeleid is daarom om het risico en de nadelige gevolgen van drugsgebruik te voorkomen of te beperken, zowel voor de gebruiker zelf, als voor de samenleving als geheel. Een gevolg hiervan is dat het Ministerie van VWS medeverantwoordelijk is voor het coördineren van het drugsbeleid.

De hoeksteen van het beleid is de zogenoemde ‘opiumwet’, die is gebaseerd op twee basis principes: Ten eerste maakt het onderscheid tussen verschillende typen drugs op basis van hun schadelijkheid (cannabis producten aan de ene kant, drugs die een onacceptabel risico inhouden aan de andere kant). De termen ‘soft-drugs’ en ‘hard-drugs’ verwijzen naar dit onderscheid. Ten tweede maakt de wet onderscheid op basis van het karakter van de overtreding, zoals het onderscheid tussen bezit van kleine hoeveelheden drugs voor persoonlijk gebruik, en bezit van grotere hoeveelheden bedoeld voor verkoop (dealen). Het bezit van maximaal 30 gram cannabis is een overtreding, terwijl bezit van meer dan 30 gram een misdrijf is. Drugsgebruik op zichzelf is geen overtreding. Deze benadering maakt het mogelijk om een gebalanceerd beleid te voeren door het selectief toepassen van de strafwet.

Verhandelen van kleine hoeveelheden cannabis, via de verkooppunten die bekend staan als ‘koffieshops’, wordt getolereerd (gedoogd) onder strikte voorwaarden. Er zijn momenteel rond de 700 koffieshops aanwezig in Nederland, waarvan het merendeel in de grotere steden. Gedogen is een typisch Nederlands politiek instrument dat is gebaseerd op de mogelijkheid van de Openbaar Aanklager om af te zien van vervolging. Dit principe is vastgelegd in de wet als het ‘expediency principle’. De handel op kleine schaal, die plaatsvindt in de koffieshops, is daardoor dus wettelijk gezien een overtreding, maar wordt onder bepaalde condities niet vervolgd. Deze condities zijn: geen reclame, geen verkoop van hard-drugs, geen overlast in de omgeving van de koffieshop, geen toelating van of verkoop aan minderjarigen (onder 18),



**Figuur 1:** De 5 gram verpakking van medicinale cannabis zoals momenteel verkrijgbaar in Nederlandse apotheken. Er zijn 2 verschillende variëteiten beschikbaar; de getoonde variëteit is 'Bedrocan', met een gemiddeld THC gehalte van 18%. (Niet getoond is de variëteit 'Bedrobinol' met een gemiddeld THC gehalte van 13%).

en geen verkoop van meer dan 5 gram cannabis per transactie. De voorraad van de koffieshop mag niet meer bedragen dan 500 gram cannabis. Indien deze regels worden overtreden, dan kan de koffieshop door de gemeentelijke autoriteiten worden gesloten.

Het idee achter de Nederlandse politiek met betrekking tot koffieshops is het beperken van schade. Dit is gebaseerd op het argument dat, indien verkoop van kleine hoeveelheden cannabis en gebruik ervan niet vervolgd worden onder bepaalde voorwaarden, de gebruikers - voornamelijk jonge mensen die experimenteren met de drug - niet worden gecriminaliseerd (ze krijgen geen strafblad). Daarnaast worden ze niet gedwongen om het criminele circuit in te gaan, waar het risico veel groter is dat ze werkelijk gevaarlijke drugs gaan gebruiken, zoals heroïne.

Het wordt algemeen gedacht dat drugs legaal verkrijgbaar zijn in Nederland, en dat er geen pogingen worden ondernomen om de aanvoer ervan bestrijden. Maar dat is allerminst het geval. Er is een doorlopende en intensieve samenwerking tussen het zorgsysteem voor drugsgebruikers, de rechterlijke autoriteiten en openbare bestuurders. Met de uitzondering van cannabisverkoop op kleine schaal door koffieshops, heeft de bestrijding van andere vormen van drugshandel en productie een hoge prioriteit. Politie en douane doen regelmatig grote drugsvangsten en werken nauw samen met andere landen in de strijd tegen georganiseerde misdaad. In 2000 alleen al, zijn 40.000 kg cannabis en rond de 660.000 cannabis planten in beslag genomen en zijn 1372 kwekerijen opgerold.

Tolerantie betekent niet dat cannabis rokers zomaar overal kunnen roken, buiten een koffieshop. Hoewel er geen formele regels (afgezien van een algemeen rookverbod) zijn die het roken van cannabis op openbare plaatsen, zoals een bar, restaurant of concertgebouw, verbieden, gebeurt dit in de praktijk toch zelden. Indien er toch gerookt wordt, dan worden er geen sancties

uitgedeeld, maar is het waarschijnlijk dat de persoon in kwestie wordt gevraagd de cannabis sigaret uit te maken. De afwezigheid van formele regels voor het gebruik van cannabis heeft de ruimte geschapen voor deze informele normen, en hun aanwezigheid en effectiviteit zijn een aspect van het Nederlandse drugsbeleid dat dikwijls wordt onderschat en dat moeilijk is voor buitenlanders om te bevatten. Zo maken toeristen die Amsterdam bezoeken, bijvoorbeeld, geregeld de fout te denken dat cannabis 'overal' gerookt mag worden. Het is belangrijk om in te zien dat het merendeel van de Nederlandse bevolking, met name de ouderen, nooit cannabis hebben geconsumeerd en vrijwel niets weten over de beschreven cannabis normen en gebruiken. In deze complexe situatie van geschreven en ongeschreven regels moeten de gebruikers van medicinale cannabis in Nederland een keuze maken betreffende het verkrijgen van hun medicijn.

### Medicinale cannabis in Nederland

Minister van Volksgezondheid Els Borst (1994-2002) erkende dat er een aanzienlijke groep mensen was die cannabis, verkregen uit koffieshops, gebruikten als medicijn. Echter, de onofficiële status van het product maakt het onmogelijk om garanties te maken over kwaliteit, consistentie of herkomst van de koffieshop-cannabis. Om deze patiënten te kunnen voorzien van een veilige en betrouwbare bron van cannabis van hoge kwaliteit, werd in maart 2000 het Bureau voor Medicinale Cannabis (BMC) opgericht. Vanaf 1 januari 2001 is het begonnen te opereren als nationale instelling. Het BMC is de organisatie van de Nederlandse Overheid dat verantwoordelijk is voor de productie van cannabis voor medicinale en wetenschappelijk toepassingen. Uit naam van de Minister van VWS heeft het bureau het monopolie in Nederland over de import, export en verkoop van deze cannabis. Het bureau is officieel aangemeld bij de International Narcotics Control Board (INCB) in Wenen. De eerder genoemde Single Convention on Narcotic Drugs van de Verenigde Naties verplicht Nederland om het bureau op deze wijze te organiseren.

Na een initiële periode van voorbereiding is cannabis van medicinale kwaliteit in september 2003 via Nederlandse apotheken beschikbaar gekomen op recept. Potentiële gebruikers moeten een huisarts of medisch specialist bezoeken, die goedkeuring kan geven voor gebruik van medicinale cannabis door een recept uit te schrijven.

Gebaseerd op de beschikbaarheid en de kwaliteit van klinische en wetenschappelijke onderzoeksgegevens heeft het BMC een selectie gemaakt van aandoeningen die met medicinale cannabis kunnen worden behandeld. Deze zijn: misselijkheid of verlies van eetlust als gevolg van chemotherapie, bestraling of HIV-combinatietherapie; palliatieve zorg bij kanker- en HIV-patiënten; spasticiteit en pijn geassocieerd met multiple sclerose of ruggemergbeschadiging; chronische neurogene pijn; en lichamelijke of verbale tics veroorzaakt door Tourette syndroom. Medische professionals heb-

ben echter het recht om cannabis ook in andere gevallen voor te schrijven, indien zij dat nodig achten. De medicinale cannabis wordt geleverd in de vorm van de gedroogde en bewerkte bloemtoppen van de vrouwelijke plant en wordt geproduceerd door een geautoriseerde kweker (Bedrocan BV, Veendam, Nederland). De planten worden binnen geteeld volgens richtlijnen die zijn afgeleid van de algemene regels voor 'Good Agricultural Practise' van de 'Working Group on Herbal Medicinal Products' van de 'European Medicines Evaluation Agency' (EMA) [3]. Gedetailleerde specificaties voor medicinale cannabis zijn te vinden op de website van het BMC [15].

## Materialen en methoden

### Medicinale cannabis van het BMC

Momenteel zijn er twee verschillende cannabis variëteiten verkrijgbaar via de Nederlandse apotheken: Bedrocan, met een gemiddeld THC gehalte van 18% (specificatie: 15.5-21.0%) en Bedrobinol, met een gemiddeld THC gehalte van 13% (specificatie: 11.0-14.8%). Voor distributie wordt het product uiteindelijk verpakt in goed afgesloten plastic potjes in hoeveelheden van 5 gram (figuur 1). Voor deze studie zijn van elk van beide variëteiten 2 originele apotheek potjes verkregen (toaal 10 gram), via het BMC.

### Cannabis monstername

Om een statistisch acceptabele studie te doen naar de kwaliteit van cannabis, verkregen uit koffieshops, hebben we 10 verschillende koffieshops bezocht. Deze waren willekeurig en onafhankelijk geselecteerd door IntraVal (Groningen/Rotterdam, Nederland). Daarnaast werd een onofficiële Nederlandse stichting bij de studie betrokken, die zich heeft gespecialiseerd in het verschaffen van cannabis aan medische gebruikers. In totaal zijn dus op 11 locaties monsters verzameld. Om te verzekeren dat deze locaties anoniem blijven zijn de verschillende locaties in deze studie slechts aangeduid met een letter (A tot K). Om de reistijd te beperken zijn enkel koffieshops bezocht in het westen en midden van Nederland, in de provincies Zuid-Holland, Noord-Holland en Utrecht. Ongeveer 70% van alle Nederlandse koffieshops zijn gevestigd in dit meest dichtbevolkte deel van Nederland [18]. De persoon die de koffieshops bezocht deed zich voor als familielid van een MS-patiënt, en vroeg welk type cannabis werd aangeraden voor deze aandoening. Van de aanbevolen cannabis is vervolgens 10 gram aangeschaft voor het verrichten van dit onderzoek.

### Bepaling van cannabinoid samenstelling en watergehalte

Voor het vergelijken van de potentie van de verschillende samples zijn de gehalten aan delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), en zijn zure precursor (voorloper in het metabolisme van de plant) tetrahydrocannabinol zuur (THCA), bepaald door middel van HPLC analyse. De bepaling is uitgevoerd volgens de gevalideerde methode zoals beschreven in

de officiële monografie voor medicinale cannabis [3]. Om de HPLC resultaten te kunnen bevestigen is de kwantificatie van THC en THCA herhaald met behulp van een recentelijk ontwikkelde kwantitatieve <sup>1</sup>H-NMR methode [6].

Hoewel bekend is dat THC de voornaamste actieve component in de cannabis plant is, wordt er algemeen geloofd door wetenschappers zowel als door patiënten, dat ook andere componenten (voornamelijk de cannabinoiden) een rol kunnen spelen bij de medicinale eigenschappen van cannabis [23]. De bio-activiteit van dergelijke stoffen is ook aangetoond in een grote diversiteit aan wetenschappelijke studies. Voorbeelden zijn het cannabinoid cannabidiol (CBD), waarvan is aangetoond dat het actief is bij de vermindering van neuropathische pijn [14], en cannabinal (CBN), dat een werking heeft op het immuunsysteem [8]. Om de niet-THC cannabinoiden ook te kunnen meenemen in onze evaluatie, is het totale profiel van aanwezige cannabinoiden in elk monster bepaald met behulp van HPLC, zoals zojuist beschreven, en tevens met behulp van gas chromatografie (GC) [7].

Watergehalte van de monsters is bepaald volgens de methode Karl-Fischer en is uitgedrukt als percentage van het gewicht van het monster. De verkregen waarden zijn bevestigd door bepaling van droogverlies na 24 uur verwarming bij 40°C onder vacuüm.

### Microbiologische verontreiniging

Het beleid van het BMC schrijft voor dat microbiologische analyse van de medicinale cannabis moet worden uitgevoerd nadat de planten zijn geoogst, en nogmaals nadat het uiteindelijke product is verpakt. Het verpakte product moet voldoen aan de eisen die staan beschreven in de Europese Farmacopee (EP), hoofdstuk 5.1.4, categorie 2: "microbiologische

**Tabel 1:** Prijzen betaald voor ieder monster nadat '10 gram' was gevraagd, en hoeveelheid monster (in gram) daadwerkelijk verkregen bij de transactie. Van Bedrocan en Bedrobinol werd '10 gram' verkregen door 2 standaard apotheek verpakkingen van ieder 5 gram samen te voegen.

Cannabis monster	Prijs (euro)	Verkregen gewicht (gram)
Bedrocan	€ 93.92	9.97
Bedrobinol	€ 81.94	9.90
A	€ 48.00	7.49
B	€ 50.00	9.83
C	€ 60.00	8.37
D	€ 60.00	10.79
E	€ 48.00	9.30
F	€ 60.00	9.63
G	€ 60.00	9.77
H	€ 70.00	9.61
I	€ 50.00	8.81
J	€ 60.00	9.49
K	€ 60.00	9.61

kwaliteit van farmaceutische preparaten”, dat de vereisten beschrijft waaraan medicinale preparaten, bestemd voor inhalatie, aan dienen te voldoen. Om te vorming van toxines door micro-organismen te voorkomen, wordt het product kort na de oogst gesteriliseerd door gamma-doorstraling (dosis <10 kGy) en vervolgens verpakt onder aseptische condities. Indien het verpakte product niet voldoet aan de microbiologische specificaties van de EP, dan wordt de hele partij afgekeurd voor medisch gebruik.

Om het niveau van microbiologische verontreiniging van de verkregen monsters te bepalen, zijn microbiologische analyses uitgevoerd ter bepaling van de aanwezigheid van schadelijke bacteriën en schimmels. Dit is gedaan door Bactimm BV (Nijmegen, Nederland), dat tevens de routine bepalingen doet voor de medicinale cannabis van het BMC.

### Prijs

De meest relevante wijze om de de prijzen van medicinale producten met elkaar te vergelijken, is door de relatieve prijs te bepalen, in verhouding tot het gehalte aan actieve bestanddelen (prijs per dosis). In het geval van medicinaal gebruik van cannabis wordt algemeen aangenomen dat THC het actieve hoofdbestanddeel is, hoewel waarschijnlijk andere cannabinoïden ook een rol spelen. Om die reden zijn de prijzen van de monsters gecorrigeerd voor het werkelijk verkregen gewicht en ook voor het aangetroffen gehalte aan THC. De gecorrigeerde prijzen zijn uiteindelijk uitgedrukt in euro per 100 mg THC.

### Resultaten en discussie

Voor het uitvoeren van de verschillende analytische testen was 10 gram cannabis nodig, maar het Nederlandse drugsbeleid betreffende koffieshops staat niet toe dat meer dan 5 gram cannabis wordt verkocht per klant per dag. Om die reden moest de inkoper van de monsters in de meeste gevallen op een later tijdstip terugkeren voor inkoop van nog eens 5 gram van dezelfde cannabis. Echter, in 4 van de 11 bezoeken mocht de inkoper toch 10 gram cannabis ineens meenemen. De medewerkers in de meeste koffieshops hadden ervaring met het beantwoorden van vragen over medicinale cannabis en waren bereid om advies te geven over zaken als wijze en frequentie van cannabis gebruik, en over te verwachten resultaten. Hoewel de cannabis expliciet werd aangeschaft voor medicinaal gebruik, vroeg geen enkele koffieshop om het recept te mogen zien.

Verkregen monsters werden gewogen om ze op te kunnen delen voor het uitvoeren van de verschillende testen. Daarbij werd gevonden dat in 5 van de 11 gevallen minder dan 9.50 gram aanwezig was in de verpakking; een tekort van meer dan 5%. Een variatie van 5% in gewicht is de geaccepteerde waarde die gewoonlijk wordt gebruikt in handel in de EU. In één geval (koffieshop A) woog het monster slechts 7.49

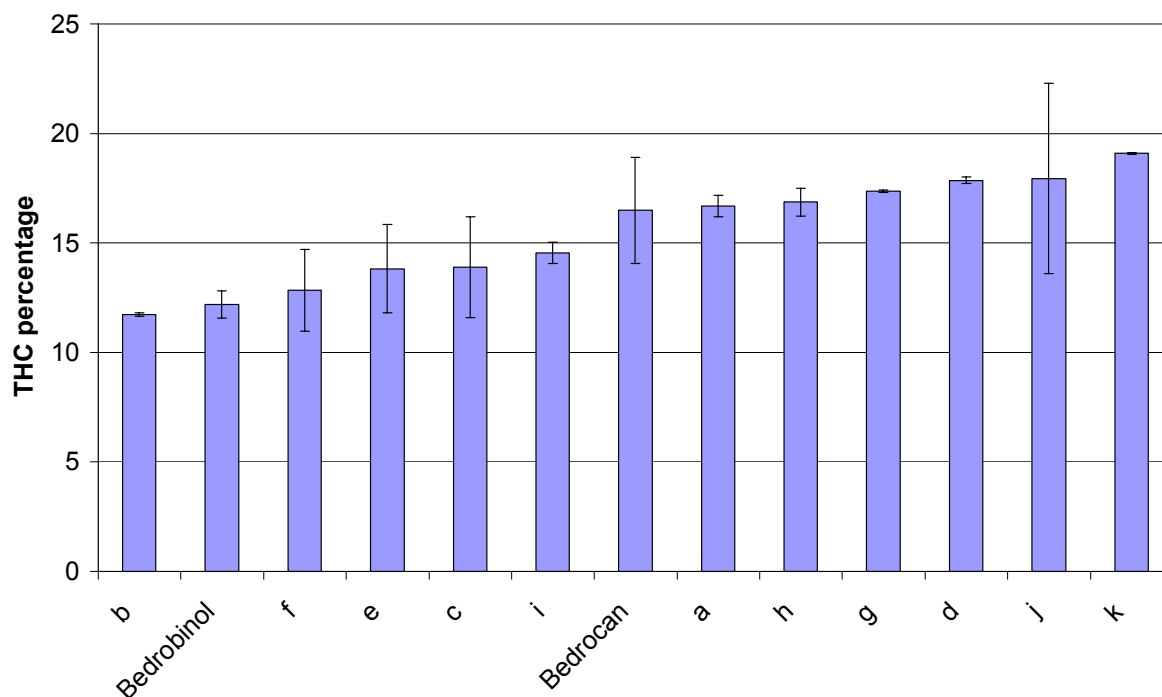
gram (-25%). Hoewel het geen gepland onderdeel was van deze studie, tonen de resultaten toch aan dat grote afwijkingen van het gewicht (moedwillig of niet) niet slechts incidenteel voorkomen. Daarentegen bevatten de monsters verkregen van het BMC vrijwel exact de verwachte hoeveelheid van 10 gram ( $\pm 0.1$  gram). De prijs en het verkregen gewicht van de monsters staat vermeld in tabel 1.

In vers cannabis plantmateriaal is THC voornamelijk aanwezig in de vorm van zijn zure precursor THC-zuur (THCA). Onder invloed van warmte, licht of opslag kan THCA worden omgezet in vrije THC. Voor zowel de recreatieve als de medicinale gebruiker is THC de meest belangrijke bio-actieve component, en daarom is het algemeen gebruikelijk in analytische laboratoria om het totale gehalte aan THC (dus THC + THCA) te bepalen, na verwarmen van het plant materiaal. Echter, deze methode is niet geheel betrouwbaar, omdat een volledige omzetting van THCA naar THC moeilijk te bereiken is. Bovendien kunnen tijdens het verwarmen afbraakproducten van THC (zoals CBN of delta-8-THC) worden gevormd en er kan verdamping van THC optreden [19]. Tijdens deze studie zijn dergelijke problemen omzeilt door de hoeveelheid THCA en THC individueel te bepalen. Met de verkregen resultaten kan vervolgens de totale hoeveelheid THC worden berekend. Deze methode is pas recent mogelijk geworden, omdat een betrouwbare THCA referentie standaard is ontwikkeld voor kwantificatie [5,16].

Het THC-gehalte van de monsters is weergegeven in figuur 2. Voor alle koffieshop monsters ligt het THC gehalte in de relatief nauwe bereik van 11.7-19.1% (als percentage van het drooggewicht van de monsters). Het THC gehalte van de apotheek monsters vielen ook in dit bereik: de variëteit ‘Bedrocan’ (16.5% THC) lag in het midden van het bereik, terwijl de variëteit ‘Bedrobinol’ (12.2% THC) aan de lage kant van het bereik zat.

Afgezien van THC en THCA is ook naar de overige cannabinoïden gekeken tijdens de analyse van de monsters. Echter, geen opmerkelijke verschillen konden worden gevonden tussen de koffieshop monsters onderling, bij vergelijking van de verkregen GC- en HPLC-chromatogrammen. Het is waarschijnlijk dat dit het resultaat is van decennia van kruising en selectie van cannabis-variëteiten met een zo hoog mogelijk THC gehalte. Dit proces heeft ervoor gezorgd dat de verschillen tussen de variëteiten, met uitzondering van het THC gehalte, minimaal is geworden. Enkele representatieve HPLC chromatogrammen zijn getoond in figuur 3.

Wanneer de koffieshop monsters worden vergeleken met monsters verkregen via het BMC, dan is er slechts 1 opmerkelijk verschil: de BMC monsters bevatten een groter aandeel aan vrij THC, en daardoor een lager aandeel van de zure precursor THCA (zie figuur 3). Wij nemen aan dat dit het gevolg is van het verwerken en verpakken van het materiaal, wat een deel van de aanwezige THCA laat afbreken tot vrij THC. Een ho



**Figuur 2:** Totaal THC gehalte van ieder monster in % van het monster gewicht. Resultaten zijn gerangschikt op toenemend gehalte. Getoonde waarden zijn het gemiddelde van 2 bepalingen. Foutbalken geven de standaarddeviatie aan.

ger aandeel aan vrij THC kan voordelig zijn indien de patiënt de cannabis consumeert in een vorm die niet sterk of langdurig genoeg verhit is geweest, zoals het geval is bijvoorbeeld bij het zetten van thee. Onder die omstandigheden zal de THCA niet volledig worden omgezet in THC, waardoor dus een kleinere hoeveelheid van de actieve component THC wordt geconsumeerd. Wanneer echter de cannabis wordt geconsumeerd door middel van roken, of een sterk verhit product (bijvoorbeeld gebakken producten zoals koekjes), dan zal de omzetting van THCA naar THC nagenoeg volledig zijn, en dan zijn de gevonden verschillen in vrije THC tussen de monsters niet langer relevant.

Bij vergelijking van het water gehalte van de monsters werd gevonden dat de BMC variëteit 'Bedrocan', met een watergehalte van 4.7%, niet significant verschilde van de koffieshop monsters, die een water gehalte hadden variërend van 3.9-5.5%. Bij de variëteit 'Bedrobinol' echter, werd een significant hoger water gehalte van 8.0% gevonden. Volgens het BMC is dit water gehalte met opzet hoger, na opmerkingen van gebruikers, om de inhalatie van deze variëteit prettiger te maken. Volgens de specificaties van het BMC moet het water gehalte op het moment van de kwaliteitscontrole (direct na verpakken) tussen de 5 en 10% bedragen.

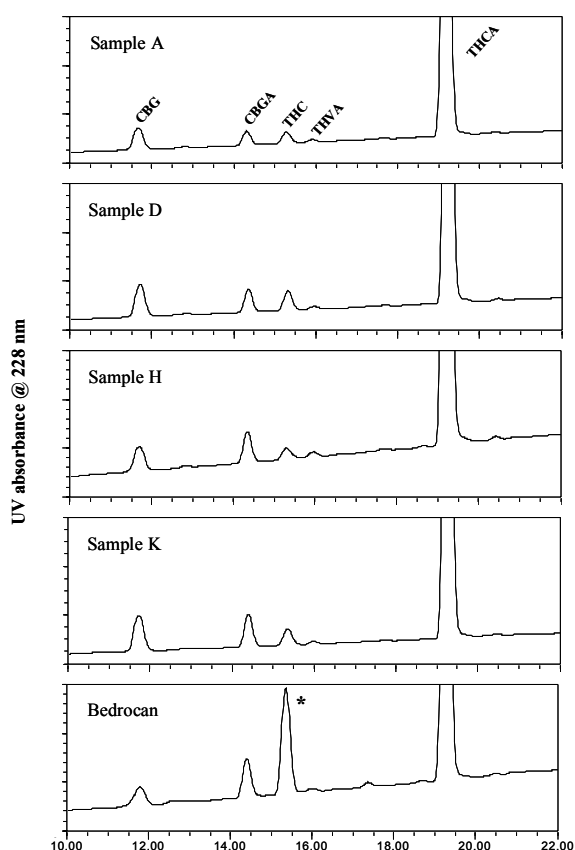
Bij de microbiologische analyse van de cannabis monsters is gebruik gemaakt van de EP vereisten betreffende de microbiologische zuiverheid van inhalatie preparaten, die de volgende limieten stellen voor monster contaminatie: totaal aan schimmels en aerobe bacteriën:  $\leq 10$  kolonie vormende eenheden (KVE) per gram, totaal aan enterobacteriën en gram-

negatieve bacteriën:  $\leq 100$  KVE per gram. De ziekteverwekkende bacteriën *Pseudomonas aeruginosa* en

**Table 2:** Aanwezigheid van bacteriën en schimmels (in kve per gram) in de bestudeerde monsters.

<sup>1)</sup> KVE per gram = kolonie vormende eenheden aanwezig in 1 gram van het monster. <sup>2)</sup> De verontreinigingen op monster K zijn verder geïdentificeerd als de bacterie *E. Coli*, en schimmels van het type *Penicillium*, *Cladosporium* en *Aspergillus*.

Cannabis monster	Enterobacteriën en Gram-negatieve bacteriën (kve/gram) <sup>1)</sup>	Schimmels en aerobe bacteriën (kve/gram) <sup>1)</sup>
<i>Monsters van het BMC</i>		
Bedrocan	<10	< 100
Bedrobinol	<10	< 100
<i>Monsters van koffieshops</i>		
A	<10	480000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K <sup>2)</sup>	5900	3600



**Figuur 3:** HPLC chromatogrammen (228 nm) van geselecteerde monsters. Er zijn geen cannabinoiden zichtbaar buiten het getoonde gebied van de chromatogrammen. Apotheek cannabis bevat een hoger aandeel aan vrij THC (\*). CBG: cannabigerol; CBGA: cannabigerol zuur; THVA: tetrahydrocannabivarin zuur.

*Staphylococcus aureus* moeten volledig afwezig zijn. Zoals te zien is in tabel 2, waren alle koffieshop monsters besmet met een hoeveelheid bacteriën en/of schimmels die deze limieten overschrijden. Daarentegen waren beide cannabis monsters verkregen van het BMC vrij van zulke verontreinigingen. Volgens het BMC is tot op heden geen enkele partij medicinale cannabis afgekeurd op grond van microbiologische contaminatie.

Het mycologisch laboratorium van het Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, Nederland) heeft de verontreinigingen, aanwezig op een van de monsters (monster K) verder geanalyseerd, en heeft daarbij verschillende bekende ziekteverwekkers kunnen identificeren, waaronder de darmbacterie *Escherichia coli*, en schimmels van het type *Penicillium*, *Cladosporium* and *Aspergillus*. Sommige van deze micro-organismen hebben de potentie om schadelijke mycotoxines te produceren, zoals aflatoxin B, ochratoxin A en B, en sterigmatocystine.

Aflatoxines, in het bijzonder, staan bekend als bijzonder potente kankerverwekkende stoffen [17]. Ze worden niet geheel vernietigd door hitte tijdens roken, en kunnen dus mogelijk worden geïnhaleerd [2,10]. De aanwezigheid van potentiële schadelijke schimmels op

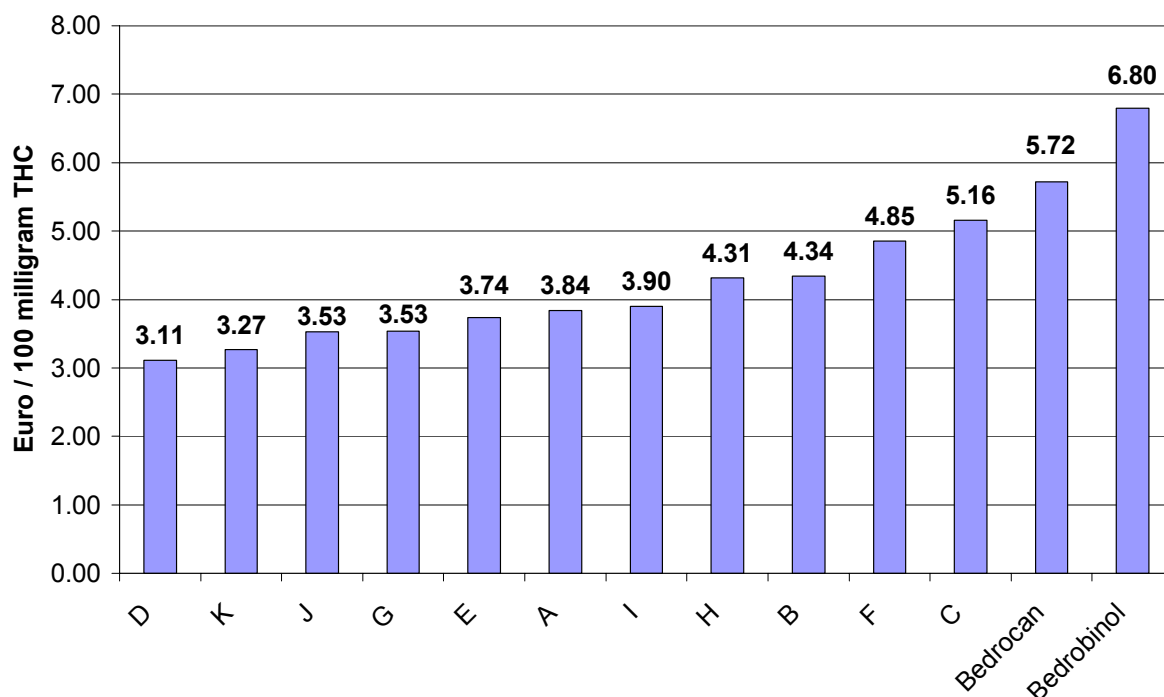
recreatief gebruikte cannabis wordt regelmatig beschreven, en in toenemende mate worden dergelijke schimmels ook erkend als een onderschatte bron van neurologische toxiciteit [1] of van infecties, zoals aspergillose [4,20,11]. Er zijn enkele indicaties dat het gebruik van ontstekingsremmende steroïden de vatbaarheid van de gebruiker voor schimmel infecties kan doen toenemen [12], en het moet gezegd worden dat een behoorlijk aandeel van de patiënten die medicinale cannabis gebruiken, tevens dit soort steroïden gebruiken. Bovendien wordt medicinale cannabis relatief frequent gebruikt door HIV/AIDS patiënten en andere typen patiënten die door hun verzwakte immuunsysteem, extra vatbaar zijn voor infecties. Al eerder is gesuggereerd dat opportunistische long infecties met *Aspergillus* een serieuze contributie leveren aan de morbiditeit in deze subgroep patiënten [9,21].

Zelf voor gebruikers zonder verzwakt immuunsysteem wordt neurologische toxiciteit van besmette cannabis gezien als een gezondheidsrisico [1]. Om die redenen zijn wij van mening dat de gecombineerde resultaten, verkregen in deze studie, een aanwijzing geven dat het medicinale gebruik van cannabis, afkomstig van ongecontroleerde bronnen, moeten worden beschouwd als een potentieel risico voor de gezondheid van de medicinale gebruiker. Dit geldt met name voor hen die grotere hoeveelheden gebruiken op een dagelijkse basis.

De hogere prijs van medicinale cannabis is voor medische patiënten in Nederland een grote drempel gebleken om hun cannabis in te apotheek aan te schaffen. Door de prijs van de geteste monsters om te rekenen naar de relatieve prijs ten opzichte van aanwezige THC, werd het mogelijk om een eerlijke vergelijking te maken tussen de monsters onderling. De resultaten zijn getoond in figuur 4. Het is te zien dat de prijs van de apotheek variëteit 'Bedrocan' (€ 5.72) slechts een beetje boven het bereik van de prijzen van de koffieshops ligt (€ 3.11–5.16). De relatieve prijs van de variëteit 'Bedrobinol' ligt echter wel beduidend hoger (€ 6.80). Volgens het BMC zijn de hogere prijzen van de medicinale kwaliteit cannabis het gevolg van het handhaven van een hoge kwaliteitstandaard voor het product. Hieronder vallen: productie volgens farmaceutische standaard, aseptisch verpakken, distributie, en kosten gemaakt door de apotheek. Daar komen nog kosten bij van routinematige kwaliteits testen en de microbiologische analyse. Bovendien zit op de apotheek cannabis een BTW-heffing van 6%, terwijl de EU regels betreffende de BTW niet toelaten dat BTW wordt geheven op de wettelijk niet toegestane (hoewel getolereerde) cannabis uit de koffieshops.

## Conclusie

De simpele regels van vraag-en-aanbod zorgen er meestal voor dat de consument het product koopt met de beste prijs-kwaliteit verhouding. En inderdaad zijn het die krachten die in de unieke situatie in Nederland voor een verwarrende situatie hebben gezorgd voor



**Figuur 4:** Prijs van de monsters, uitgedrukt als prijs (in euros) betaald per equivalent van 100 mg THC. Resultaten zijn gerangschikt op toenemende prijs.

medicinale gebruikers van cannabis. Prijsvergelijkingen en een oppervlakkige inspectie leiden er makkelijk toe dat gebruikers kiezen voor het goedkopere materiaal uit de koffieshop, in plaats van voor het duurdere, maar ogenschijnlijk gelijkwaardige apotheek product. Het feit dat alleen apotheek cannabis een gegarandeerde kwaliteit heeft, door routinematig testen, lijkt dan ook geen indruk te maken op de meeste gebruikers. Echter, het is duidelijk dat de vereisten voor medicinale producten hoog zijn, en dat deze enkel kunnen worden gehandhaafd door het uitvoeren van geschikte analytische testen. Volgens het BMC is een bijkomende reden dat de prijs van cannabis in de apotheek momenteel wat hoger is dan verwacht, dat de verkoopcijfers relatief laag zijn. Indien het aantal patiënten zou toenemen, dan zou daarmee ook de prijs wat omlaag kunnen, aangezien dan de vaste kosten per verkocht product zouden dalen.

Aangezien er in deze studie slechts een beperkt aantal koffieshops monsters is getest, moeten conclusies met terughoudendheid worden getrokken, en de resultaten die getoond zijn moeten worden omschreven als incidentele gevallen. Maar toch, gebaseerd op het geheel aan resultaten concluderen wij dat de prijs die moet worden betaald voor medicinale cannabis in Nederlandse apotheken, moet worden beschouwd als redelijk. De cannabinoid sterkte en samenstelling van het apotheek product, en het watergehalte, zijn niet significant verschillend van de overige geteste types cannabis. Daar staat tegenover dat het apotheek product gegarandeerd een consistente samenstelling heeft, en dat potentieel risicovolle verontreinigingen afwezig

zijn. Deze resultaten tonen dat routinematige analyse van de cannabis resulteert in een aantoonbaar veiliger product van hoge en reproduceerbare kwaliteit. De verschaffing van medicinale cannabis aan patiënten via het BMC en de apotheken resulteert in een betrouwbaar product, zonder de gezondheidsrisico's die vastzitten aan het gebruik van koffieshop cannabis.

Sommige patiënten claimen dat de officiële cannabis niet zo goed is als hun persoonlijke keus aan 'medi-wiet'. Het is waar dat het mogelijk blijft dat cannabis variëteiten met een gelijkwaardig cannabinoid profiel toch verschillen vertonen in sterkte of effectiviteit, door de aanwezigheid van andere componenten zoals terpenen of flavonoiden. Maar ondanks dat is de huidige wetenschappelijke consensus dat vooral de cannabinoiden verantwoordelijk zijn voor de bio-activiteit van cannabis. En het analyseren van de monsters met twee verschillende methoden heeft geen opvallende verschillen getoond in cannabinoid samenstelling. In conclusie lijkt het er dus op dat hier nog wat ruimte is voor discussie.

Als patiënten ervoor kiezen om hun cannabis te verkrijgen van ongecontroleerde bronnen, dan moeten zij zich tenminste realiseren dat ze dit doen met een zeker risico voor hun gezondheid. In deze studie hebben we niet getset op de aanwezigheid van pesticiden, fungiciden of zware metalen, maar er zijn voldoende aanwijzingen dat deze stoffen regelmatig aanwezig zijn in cannabis materiaal van ongecontroleerde bronnen [3,22]. Door de afwezigheid van controle mogelijkheden is het ook in het geval van producten die organisch zouden moeten zijn gekweekt, onmogelijk om te bep-



alen of deze daadwerkelijk gezonder zijn. Uiteindelijk is het de consument die een keus moet maken. Wij hopen dat het hier gepresenteerde onderzoek de consument een handje kan helpen om een goed geïnformeerde en veilige keus te kunnen maken.

Analyses voor de aanwezigheid van zware metalen en pesticiden worden routinematig gedaan voor de cannabis van het BMC. Daardoor is de medicinale kwaliteit cannabis in de Nederlandse apotheken gegarandeerd vrij (beneden de gestelde minimum niveaus) van dergelijke verontreinigingen. Helaas konden die testen tijdens deze studie, vanwege de hoge kosten, niet uitgevoerd worden. Een mogelijke vervolgstudie zou daarom een groter aantal monsters moeten verzamelen op een groter aantal locaties, en zou analyses kunnen toevoegen voor de aanwezigheid van zware metalen, pesticiden en fungiciden.

### Dankbetuiging

Pieter Seijrier wordt bedankt voor zijn hulp bij het tot stand komen van dit onderzoek.

### References

- Carod Artal FJ. Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev Neurol*. 2003;36(10):951-960.
- Georggiatt OC, Muino JC, Montrull H, Brizuela N, Avalos S, Gomez RM. Relationship between lung cancer and aflatoxin B1. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(1):95-107.
- Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes; Annex to the regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003. GMT/BMC 2340685 [cited 2006 July 08]. Available from: [http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP\\_EN\\_2003-01-07.pdf](http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP_EN_2003-01-07.pdf).
- Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, York MK. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest*. 1988;94(2):432-433.
- Hazekamp A, Choi YH, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from *Cannabis sativa* using <sup>1</sup>H-NMR. *Chem Pharm Bull*. 2004;52(6):718-721.
- Hazekamp A, Peltenburg A, Verpoorte R, Giroud C. Chromatographic and Spectroscopic Data of Cannabinoids from *Cannabis sativa* L. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2005;28(15):2361-2382.
- Hazekamp A, Simons R, Peltenburg-Looman A, Sengers M, van Zweden R, Verpoorte R. Preparative isolation of cannabinoids from *Cannabis sativa* by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2004;27(15): 2421-2439.
- Jan TR, Rao GK, Kaminski NE, Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:446-454.
- Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, Tse DT, Meldrum M, Chang W. Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(1):57-64.
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, Fink JN. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):389-393.
- Llewellyn GC, O'Rear CE. Examination of fungal growth and aflatoxin production on marijuana. *Mycopathologia*. 1977;62(2):109-112.
- Marks WH, Florence L, Lieberman J, Chapman P, Howard D, Roberts P, Perkinson D. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996;61(12):771-1774.
- Mc Partland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med*. 1997;3(3):39-45.
- Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of I' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-452.
- Office of Medicinal Cannabis, the Netherlands; Official website: [www.cannabisbureau.nl](http://www.cannabisbureau.nl).
- Farmalyse BV, Zaandam, the Netherlands; Producer of cannabinoid standards. Available from: [www.bactimm-bv.com/farmalyse](http://www.bactimm-bv.com/farmalyse).
- Ricordy R, Gensabella G, Cacci E, Augusti-Tocco G. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B1 in human cell lines. *Mutagenesis*. 2002;17(3):241-9.
- Snippe, J, Bieleman B, Naayer H, Ogier C. Preventieve doorlichting cannabisbranche c.a.. St. IntraVal, Groningen-Rotterdam. 2004.
- Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation in an open reactor. *J Chromatogr*. 1990;520:339-347.
- Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, Kvale PA. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Chest*. 1998;114:131-137.
- Ware MA, Tawfik VL. Safety issues concerning the medical use of cannabis and cannabinoids. *Pain Res Manage*. 2005;10(Suppl A):31A-37A.
- Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*. 2000;60(6):1303-1314.