

Advies gebruikersinformatie cannabis in het kader van het experiment gesloten coffeeshopketen

Update met aanvullende onderbouwing
met betrekking tot cardiovasculaire effecten,
thc-cbd-interactie en gebruikswijzen



ADVIES GEBRUIKERSINFORMATIE CANNABIS IN HET KADER VAN HET EXPERIMENT GESLOTEN COFFEESHOPKETEN

UPDATE MET AANVULLENDE ONDERBOUWING MET BETREKKING TOT
CARDIOVASCULAIRE EFFECTEN, THC-CBD-INTERACTIE EN GEBRUIKSWIJZEN

Trimbos-instituut, Utrecht, 2022

Colofon

Auteurs

Desirée Spronk
Pieter Oomen

Met medewerking van

Margriet van Laar
Marjan Möhle

Projectleiding

Marjan Möhle

Met dank aan

Lisa Strada
Lavinia Stegemann
Koen Koopman

Financiering

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Dit document betreft een advies en wetenschappelijke onderbouwing aangaande de gebruikersinformatie gericht aan het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Artikelnummer: **AF1975**

© 2022, Trimbos-instituut, Utrecht

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande toestemming van het Trimbos-instituut.

INHOUD

Inleiding.....	5
Werkwijze.....	5
Overwegingen en kanttekeningen vooraf	6
Cannabis en cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen.....	7
1.1 Myocardinfarct (hartaanval).....	7
1.2 Beroerte (herseneninfarct en hersenbloeding)	9
1.3 Hartritmestoornissen	12
Relevantie farmacologische interactie CBD-THC.....	14
2.1 De interactie van CBD en THC in het menselijk lichaam.....	15
2.2 Relevantie voor (psychiatrische) stoornissen.....	15
2.3 Relevantie voor de gebruiker van cannabis	17
2.3.1 Cognitieve functies: aandacht en geheugen	17
2.3.2 Angst en paranoia.....	19
2.3.3 Problematisch gebruik	20
Wijze van gebruik en harm-reduction maatregelen	22
3.1 Het roken van cannabis zonder tabak	22
3.2 Het gebruik van een vaporizer in plaats van roken in een joint.....	24
Bronnen	28

INLEIDING

Het doel van het Experiment Gesloten Coffeeshopketen (hierna 'het experiment') is om te bezien of legale levering, inkoop en verkoop van cannabis mogelijk is ([Experiment gesloten coffeeshopketen \(wietexperiment\) | Rijksoverheid.nl](#)). Een van de voorwaarden is dat klanten van de deelnemende coffeeshops informatie krijgen over gezondheidsrisico's van cannabisgebruik. Het Trimbos-instituut stelde in 2019 een advies op over de tekst voor de gebruikersinformatie ('de bijsluiter'). Daarin staat informatie over gezondheidsrisico's en bijbehorende 'harm-reduction'-maatregelen. Deze gebruikersinformatie is tegelijkertijd met bijbehorende wetenschappelijke onderbouwing opgeleverd aan het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). De tekst van de gebruikersinformatie is in de [ministeriële regeling](#) vastgelegd op 12 mei 2020.

Over een aantal zaken bleek in november 2019 discussie te bestaan of slechts een beperkte hoeveelheid kennis beschikbaar. Dit ging om de thema's cardiovasculaire effecten, THC-CBD-interactie en twee harm-reduction maatregelen. De eerste harm-reduction maatregel is het roken van cannabis zonder tabak. Het gaat dus om het roken van pure 'wiet'. De tweede is het vaperen, of verdampen, in plaats van het roken van cannabis. Bij vaperen wordt de cannabis tot een bepaalde temperatuur verhit. Hierdoor komen cannabinoïden en andere stoffen vrij in de damp die vervolgens geïnhaleerd kunnen worden. Bij vaperen vindt er geen verbranding van cannabis plaats. Aanvullende informatie op deze thema's was daarom gewenst. Het Trimbos-instituut adviseerde om de onderbouwing om de paar jaar aan te vullen/te updaten met inzichten op basis van relevante en nieuw uitgebracht wetenschappelijke literatuur. Immers, in een periode van twee jaar kan er veel nieuwe wetenschappelijke kennis bijkomen. Het is belangrijk dat gebruikers kunnen profiteren van de meest up-to-date kennisontwikkeling op het gebied van gezondheidsrisico's van gebruik.

Het doel van deze '*update 2021*' is om aanvullende inzichten met betrekking tot bovengenoemde thema's te beschrijven. In deze update staan per thema aanbevelingen of de gebruikersinformatie wel of niet moet worden aangepast.

WERKWIJZE

De algemene werkwijze is het zoeken van wetenschappelijke literatuur door gebruik te maken van de zoekmachine PubMed en een Trimbos-publicatie over gebruikswijzen van cannabis (Strada e.a., 2019). De exacte zoektermen staan vooraf bij elk hoofdstuk beschreven. De focus ligt op recente literatuur en nieuwe ontwikkelingen op de thema's waarvoor we in november 2019 vaststelden dat er nog onduidelijkheid over is of waar nieuwe ontwikkelingen op verwacht worden. Op basis van deze onderbouwing hield het team twee interne bijeenkomsten (13-10-2021 en 21-10-2021). Daarin spraken we gezamenlijk over overwegingen om bepaalde informatie wel of niet in de gebruikersinformatie aan te scherpen, toe te voegen of weg te laten. In de conclusie van deze onderbouwing geven wij ons advies over eventuele aanpassingen en hoe we daartoe gekomen zijn.

OVERWEGINGEN EN KANTTEKENINGEN VOORAF

- De effecten van cannabis en dus ook de gezondheidsrisico's zijn afhankelijk van de manier van consumptie (wijze van gebruik), de hoeveelheid, de gebruiksgeschiedenis en de samenstelling van cannabis en eventuele combinatie met andere stoffen zoals tabak of andere drugs. Als er informatie beschikbaar is, wordt er in de tekst toelichting gegeven.
- De effecten van cannabis en gezondheidsrisico's zijn daarnaast afhankelijk van de setting waarin men gebruikt en de kenmerken van de persoon. Als duidelijk is dat een persoon extra risico loopt vanwege zijn of haar kenmerken, wordt daar dieper op ingegaan (Zinberg, 1984).
- De aanwezigheid van storende variabelen zoals tabak en alcoholgebruik beperkt de mogelijkheid om gebruikers van cannabis goed en 'eerlijk' te vergelijken met mensen die dat niet doen. Gebruikers van cannabis gebruiken doorgaans vaker tabak en alcohol dan mensen die geen cannabis gebruiken (Sidney et al., 1997; Moore & Budney, 2001). Soms kan er wel voor deze factoren gecontroleerd worden. Als dat van toepassing is, zal dat expliciet benoemd worden.
- De besproken studies zijn gecontroleerd op de eventuele invloed van tabaksgebruik op de resultaten.
- We geven prioriteit aan het beschrijven van (systematische) reviews en grote longitudinale studies als deze beschikbaar zijn. Als dat niet zo is, gebruiken we kleinere studies zoals casusbeschrijvingen.
- Vaak is het niet mogelijk om *causale* relaties aan te tonen. Veel studies gebruiken bijvoorbeeld geen RCT (gerandomiseerde gecontroleerde studie) waarin een groep random ingedeeld wordt in een cannabisgroep en placebogroep of een longitudinale opzet (waarbij mensen langere tijd gevolgd worden).

CANNABIS EN CARDIO- EN CEREBROVASCULAIRE AANDOENINGEN

Tijdens het schrijven van het onderbouwingsstuk van oktober 2019 was er beperkte informatie beschikbaar over de relatie tussen cannabis en cardio- en cerebrovasculaire aandoeningen. In de afgelopen twee jaar was er een toename in het aantal (review) studies naar de relatie cannabis en cardiovasculaire aandoeningen. Die zijn in deze update (oktober 2021) meegenomen. Mogelijk speelde de veranderde legalisatiestatus in de Verenigde Staten hier een rol in. Ook in Nederland worden signalen en zorgen over de cardiovasculaire gevolgen in de media geuit. Zie bijvoorbeeld [Cannabis blijkt schadelijker voor het hart dan gedacht | Trouw](#) en [Cardioloog OLVG: gebruikers partydrugs maken zich te weinig zorgen | Het Parool](#). In deze sectie bespreken we achtereenvolgens myocardinfarct (hartaanval), beroertes en hartritmestoornissen.

1.1 MYOCARDINFARCT (HARTAAANVAL)

Tijdens een acuut myocardinfarct (beter bekend als een hartaanval) wordt een bloedvat rond het hart afgesloten waardoor (een deel van) het hart geen bloed en zuurstof meer krijgt. Een myocardinfarct is ernstig en kan een dodelijk afloop hebben.

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] OR marijuana [tiab]) AND (myocardial infarction [tiab]). Selectie op review artikelen. Voorrang gegeven aan reviews vanaf 2019 tot nu (oktober 2021) en grote cohort studies uit de afgelopen 5 jaar. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

Er verschenen de laatste jaren verschillende reviews (waaronder systematische reviews) over cannabisgebruik en het ontstaan van een myocardinfarct. In het algemeen concluderen de verschillende reviews dat cannabisgebruik het risico op een acuut myocardinfarct kan verhogen (Banerjee et al., 2020; Yang et al., 2021; Pasha et al., 2021; Chetty et al., 2020; Patel et al., 2020; Richards et al., 2019). In de meeste casussen treedt het myocardinfarct op binnen een aantal uur (30 minuten – 6 uur) na het cannabisgebruik (Banerjee et al., 2020). Het gaat hierbij dus om potentiële acute (directe) effecten van cannabis.

In een retrospectieve studie uit 2001 bleek dat het risico op een myocardinfarct bijna 5 keer zo groot is in het eerste uur en 1,7 keer zo groot is in het tweede uur na het gebruik van cannabis. Het risico in de uren daarna neemt snel af (Mittleman et al., 2001). Ondanks dat cannabis het risico op een myocardinfarct in de acute fase lijkt te kunnen verhogen, is het absolute risico klein. Ook ligt deze een stuk lager in vergelijking met bijvoorbeeld het geschatte risico na het gebruik van cocaïne (waarbij het risico bijna 24 keer zo hoog is in het uur na gebruik, in plaats van 5 keer zo hoog bij cannabis) (Mittleman et al., 1999). Uit ander onderzoek blijkt dat het risico op een myocardinfarct 8 procent hoger is voor gebruikers van cannabis dan voor niet-gebruikers (Desai et al., 2017). Dit verhoogde risico

werd vastgesteld nadat er statistisch gecontroleerd werd voor potentiële versturende effecten van geslacht en het gebruik van tabak. Daarnaast wordt de relatie óók gevonden in studies onder jonge mensen zonder (bekende) voorgeschiedenis van hartklachten (Banerjee et al., 2020; Richards, 2019). Uit een groot cohortonderzoek (>300.000 deelnemers) bleek dat gebruikers van cannabis een hoger risico hadden op een myocardinfarct in vergelijking met een controlegroep die geen cannabis gebruikt. Dit risico was het hoogst voor de leeftijdsgroep van 35-44 jaar (Chami et al., 2019). In een ander cohortonderzoek werd recent cannabisgebruik (in de afgelopen 30 dagen) gerelateerd aan een grotere kans op een myocardinfarct onder jongvolwassenen (18-44 jaar). Onder gebruikers met een frequenter gebruikspatroon was dit risico nog hoger (Ladha et al., 2021). Dat suggereert dat er een bepaalde mate van een dosis-responsrelatie aanwezig is.

Zoals bij de 'opmerkingen vooraf' al werd genoemd is het lastig om vast te stellen of er ook sprake is van een causale relatie (met andere woorden of cannabis ook echt de oorzaak van het myocardinfarct was). De relatief korte periode tussen cannabisgebruik en het optreden van een myocardinfarct suggereert dat cannabis een myocardinfarct kan *triggeren* (Banerjee et al., 2020). Daarnaast zijn er verschillende potentiële biologische verklaringen die het ontstaan van een myocardinfarct als een direct gevolg van cannabisgebruik aannemelijk maken (Pasha et al., 2020; Chetty et al., 2020). (Zie o.a. Richards, 2020, El-Dahan et al., 2021, Chetty et al., 2020 voor een bespreking van mogelijke mechanismen; het gaat buiten de scope van deze onderbouwing om dieper op de biologische mechanismen in te gaan).

Het roken van tabak (gelijktijdig in een joint of niet-gelijktijdig) biedt géén afdoende alternatieve verklaring voor de gevonden relatie tussen cannabisgebruik en myocardinfarct. In relatie tot gelijktijdig gebruik: veel van het onderzoek naar een mogelijke relatie tussen cannabisgebruik en het ontstaan van myocardinfarct vond plaats in de Verenigde Staten. Daar komt het gelijktijdig gebruik van cannabis met tabak bijna niet voor en wordt cannabis meestal puur gerookt (dit in tegenstelling tot in Nederland waar het gelijktijdig gebruik van cannabis en tabak in een joint de meest voorkomende gebruikswijze is; Strada et al., 2019). Ook het niet-gelijktijdig roken van tabak biedt geen volledige alternatieve verklaring. Onderzoek waarin gecontroleerd werd voor de effecten van tabak toonde ook aan dat er een relatie is tussen cannabisgebruik en een verhoogd risico op myocardinfarct (Banerjee et al., 2020; Richards, 2019).

Voor de gebruikersinformatie is het belangrijk om zicht te krijgen op groepen mensen die mogelijk meer risico lopen. Er zijn aanwijzingen dat mensen met een geschiedenis van hart- en vaatziekten zoals ischemische hartziekten (coronaire hartziekten) een verhoogd risico lopen op een cannabisgerelateerd myocardinfarct (Pasha et al., 2020; Yang et al., 2021). Sommige studies roepen op om deze groep te informeren over symptomen die mogelijk kunnen verslechteren door cannabisgebruik (Pasha et al., 2020) of diezelfde groep te adviseren om cannabisgebruik te staken (Chetty et al., 2020). Veel van het onderzoek bracht géén risicofactoren in kaart, inclusief het gebruik van tabak (Banerjee et

al., 2020). Daardoor kunnen harde uitspraken over risicofactoren, inclusief het gelijktijdige gebruik van cannabis met tabak, niet gemaakt worden.

Ook is het belangrijk om inzicht te krijgen in de rol van verschillende gebruikswijzen (roken, vaperen of eten). Het optreden van myocardinfarct na het roken of vaperen van cannabis is het meest beschreven. Maar er zijn ook studies waarin een myocardinfarct optreedt na het *eten* van cannabis (Chetty et al., 2020). Uit een observationeel onderzoek (op basis van spoedeisende hulp registraties) bleek dat cardiovasculaire complicaties, zoals een hartaanval, zelfs vaker voorkwamen na het *eten* dan na het *roken* van cannabis (Monte et al., 2019; Page et al., 2020). Dus ook het eten van cannabis kent cardiovasculaire risico's. Deze resultaten moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat het aantal studies naar cardiovasculaire risico's na eten van cannabis relatief beperkt is.

1.2 BEROERTE (HERSENINFARCT EN HERSENBLOEDING)

Bij een beroerte krijgt een gedeelte van de hersenen geen zuurstof en voedingsstoffen meer. Hierdoor kan uitval ontstaan. Denk bijvoorbeeld aan het (tijdelijk) verlies van cognitieve functies, verlamming of emotionele reacties/klachten. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een ischemische beroerte (herseninfarct) en een hersenbloeding. Bij een ischemische beroerte is er een afsluiting van een bloedvat, waardoor er zuurstoftekort ontstaat. Bij een hersenbloeding stroomt er bloed de hersenen in. Hierdoor kan de werking van hersencellen verstoord worden en kunnen bepaalde hersengebieden onvoldoende zuurstof en voedingsstoffen ontvangen. Een subtype van een hersenbloeding is een subarachnoïdale hersenbloeding: een bloeding aan de buitenkant van het brein die vaak veroorzaakt wordt door het knappen van een hersenaneurysma¹.

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] OR marijuana [tiab]) AND (stroke [tiab]).

Selectie op review artikelen. Voorrang gegeven aan reviews vanaf 2019 tot huidig (oktober 2021) en grote cohort studies uit de afgelopen 5 jaar. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

Een paar recente reviews concluderen dat het gebruik van cannabis mogelijk tot een groter risico op een beroerte leidt (Moustafa & Testai, 2021; Yang et al., 2021; O'Keefe et al., 2021). Hoewel het meeste onderzoek gaat over *ischemische* beroertes, wordt ook een verhoogd risico op hersenbloedingen gerapporteerd.² Mensen met cardiovasculaire risicofactoren die al eerder cardiovasculaire complicaties doormaakten hebben mogelijk een groter risico (Moustafa & Testai, 2021; Yang et al., 2021).

Voor zover we weten zijn er geen studies naar de grootte van het risico op een beroerte direct in de uren na cannabisgebruik. Wel zijn er verschillende studies die gebruikers met

¹ Een hersenaneurysma is een zwakke plek, soms een blaasje, in een bloedvat in de hersenen.

² Ook zijn er studies waarin niet werd gespecificeerd over welke type beroerte het ging. Vermoedelijk gaat het in die studies over ischemische beroertes vanwege het vaker voorkomen daarvan.

niet-gebruikers vergelijken. Deze tonen aan dat cannabisgebruik gerelateerd is aan een groter risico op een beroerte. Zo blijkt uit een groot Amerikaans cohortonderzoek (leeftijd 18-44 jaar), dat recentelijke cannabisgebruikers (afgelopen 30 dagen) een 1,82 keer zo grote kans hadden op een beroerte dan niet-gebruikers (Parekh et al., 2020). Voor de groep die *frequent* gebruikt (meer dan 10 dagen per maand) waren deze kansen hoger (2,45 x hoger dan voor niet-gebruikers). Ander onderzoek liet zien dat frequente gebruikers (meer dan 10 dagen in de afgelopen 30 dagen, geen gebruik van tabak) een 1,81 keer grotere kans op een beroerte (niet gespecificeerd) hadden in vergelijking met een groep van niet-gebruikers, ook na controle voor verschillende andere risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, etnische afkomst, BMI, diabetes en zwaar alcoholgebruik (Shah et al., 2021).

In een longitudinaal onderzoek (onderzoek over een langere periode) met zwangere vrouwen bleek gebruik van cannabis gerelateerd te zijn met een twee keer zo grote kans op een hersenbloeding (Auger et al., 2020). In een cohortonderzoek naar subarachnoïdale hersenbloedingen (SAH) bleek dat cannabisgebruikers een 1,18 keer grotere kans hadden op een SAH, na controle voor cardiovasculaire risicofactoren en gebruik van andere drugs (Rumhalla et al., 2016b).

Onderzoeken op basis van ziekenhuisregistraties schetsen een vergelijkbaar beeld. Gebruikers van cannabis (18-54 jaar) hadden een 1,17 keer hoger risico op een ziekenhuisopname voor een ischemische beroerte, nadat er statistisch gecontroleerd werd voor de effecten van andere drugs en tabak (Rumalla et al., 2016). De toename in het risico leek met name sterk voor de leeftijdsgroep 25-34 jaar. Uit ander onderzoek onder een relatief jonge groep volwassenen (18-49 jaar) bleek dat gebruikers van cannabis een 1,16 keer hogere kans hadden op een beroerte (ongeacht het type beroerte) en een 1,41 keer zo grotere kans op een *ischemische* beroerte in vergelijking met niet-gebruikers (Desai et al., 2020).

Het gebruik van tabak kan mogelijk (ten dele) de gevonden relaties tussen cannabisgebruik en beroertes verklaren. In een groot cohortonderzoek onder 45.000 Zweedse mannen werd er geen relatie gevonden tussen het gebruik van cannabis en beroertes, terwijl er voor het gebruik van tabak wel een duidelijke dosis-responsrelatie werd aangetoond (Falkstedt et al., 2017). In de eerder genoemde studie van Parekh et al., (2020), waarin cannabisgebruik geassocieerd was met een hogere kans op een beroerte, werd ook gekeken naar gebruik van sigaretten en e-sigaretten. Wanneer de groep frequente cannabisgebruikers *ook* sigaretten of e-sigaretten gebruikte was dat geassocieerd met een groter risico op een beroerte dan wanneer deze groep geen tabak rookte. Het roken van tabak vergroot mogelijk het risico op een beroerte.

Er is nog relatief weinig onderzoek naar de relatie cannabisgebruik en het risico op een beroerte. Dit geldt met name voor het mogelijke risico op hersenbloedingen. Ook is er recent onderzoek waarin er *geen* aanwijzingen werden gevonden voor een relatie tussen cannabisgebruik en een beroerte (Reis et al., 2017; Dutta et al., 2021). Deze studies hebben een kleinere steekproef in vergelijking met de eerdere besproken studies. Dit

suggereert dat het risico op een beroerte klein is en alleen in grote studies met voldoende statische power kan worden aangetoond.

1.3 HARTRITMESTOORNISSEN

Bij een hartritmestoornis slaat het hart te snel, te langzaam of onregelmatig (Hartstichting, z.d.). Een hartritmestoornis kan op verschillende plaatsen in het hart ontstaan zoals de hartboezems (atria), de hartkamers (ventrikels) of daar tussenin. De meest voorkomende hartritmestoornis die ontstaat in de boezems is boezemfibrilleren (atriumfibrilleren, AF). Kamerfibrilleren (of ventrikelfibrilleren) is een hartritmestoornis in de hartkamers. Kamerfibrilleren is vaak ernstiger in verloop, omdat hierbij het ritme van de hartkamers zo snel is dat ze alleen nog trillen. Bij kamerfibrilleren moet er snel worden gereanimeerd (Hartstichting, z.d.).

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] OR marijuana [tiab]) AND ("atrial fibrillation" [tiab] OR "cardiac dysrhythmias"[tiab] OR arrhythmia [tiab]).

Selectie op review artikelen. Voorrang gegeven aan reviews vanaf 2019 tot huidig (oktober 2021) en grote cohort studies uit de afgelopen 5 jaar. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

Een paar (systematische) reviews concluderen dat er een mogelijke relatie is tussen cannabisgebruik en het ontstaan van verschillende soorten hartritmestoornissen (waaronder boezem- en ventrikelfibrilleren) (Richards et al., 2020a; Kariyanna et al., 2019; Rezkalla & Kloner, 2019; Korantzopoulos et al., 2014). Gebruikers van cannabis die een hartritmestoornis ervaren zijn gemiddeld jong (gemiddelde leeftijd van casusbeschrijvingen is 30 jaar) (Richards et al., 2020). In veel gevallen was er geen sprake van andere risicofactoren of eerdere hartafwijkingen (Rezkalla et al., 2019; Korantzopoulos et al., 2014; Richards et al., 2020a).

Uit een van de grootste cohortonderzoeken naar hartritmestoornissen bleek dat mensen met een cannabisverslaving een groter risico hadden op een ziekenhuisopname voor een hartritmestoornis dan mensen zonder cannabisverslaving (Patel et al., 2021). Deze associatie werd gevonden nadat er statistisch gecontroleerd werd voor andere cardiovasculaire risicofactoren (o.a. hoge bloeddruk en cholesterol) en alcohol- en tabaksverslaving. Voor jonge mensen (15-34 jaar) en mannen bleek deze associatie het sterkst. Dat suggereert dat deze groepen het hoogste risico lopen (Patel et al., 2021).

Voor zover bekend bij de auteurs zijn er geen studies die de grootte van het risico in de uren na gebruik vaststellen. Ook zijn er geen studies die een schatting geven van de grootte van het risico in gebruiker- versus niet-gebruikergroepen. In het algemeen wordt aangenomen dat veel korte episodes van boezemfibrilleren in jonge mensen onopgemerkt blijven en er niet gauw medische hulp voor wordt gezocht (Korantzopoulos et al., 2014). Waarschijnlijk komt boezemfibrilleren na cannabisgebruik vaker voor dan gedacht.

Net als voor andere cardiovasculaire complicaties zoals een hartaanval, geldt dat het moeilijk is om een causaal verband vast te stellen tussen het gebruik van cannabis en een

ritmestoornis. Ook hiervoor geldt dat de korte duur tussen het gebruik van cannabis en het optreden van een ritmestoornis suggereert dat er een oorzakelijk verband is (Yahud et al., 2020). Ook maken verschillende fysiologische verklaringen het aannemelijk dat er een causaal verband aanwezig is (Richards, 2020b; Kariyanna et al., 2019b; Korantzopoulos et al., 2008).

Er is, voor zover bekend, geen onderzoek dat zich uitspreekt over of de risico's verschillen tussen diverse gebruikswijzen (Richards et al., 2020). Wel is er tenminste één casus beschreven waarin een vorm van een hartritmestoornis (AVNRT; AV-nodale re-entry tachycardie) optrad na het eten van cannabis in een hamburger (Kariyanna 2019b). Deze laatste studie geeft aan dat het niet kan worden uitgesloten dat het eten van cannabis ook het risico op ritmestoornissen kan vergroten.

Conclusie op basis van meest recente literatuur m.b.t. een hartaanval, beroerte en hartritmestoornissen:

De tekst onder sectie 4 g: "In zeldzame gevallen kan er door het roken van cannabis een hartaanval ontstaan."

Onder 5 (mensen die extra voorzichtig moeten zijn) staat: Mensen die hart- en vaatziekten hebben.

- Op basis van bovenstaande beschrijving blijkt dat het risico op een hartaanval niet uitsluitend hoger is na het roken van cannabis, maar ook door andere toedieningsvormen toeneemt.
- De tekst onder sectie 5 "Mensen die hart- en vaatziekten hebben" kan blijven staan.
- Er is tot op heden geen tekst over beroerte opgenomen. De literatuur lijkt erop te wijzen dat er een klein risico op beroerte is, ook wanneer er gecontroleerd wordt voor de effecten van tabak.
- Er is tot op heden geen tekst over hartritmestoornis opgenomen. De literatuur lijkt erop te wijzen dat er een klein risico op een hartritmestoornis is.

Daarom is het nieuwe tekstvoorstel (dikgedrukt is nieuwe tekst):

- 4 g "Er is een kleine kans dat door ~~het roken van~~ **het gebruik van** cannabis een hartaanval, **beroerte of hartritmestoornis** ontstaat."

RELEVANTIE FARMACOLOGISCHE INTERACTIE CBD-THC

In de cannabisplant zijn meer dan honderd cannabinoïden aangetoond (NAS, 2017). De cannabinoïde tetrahydrocannabinol (THC) is de primaire veroorzaker van de psychoactieve effecten van cannabis. Daarnaast is er zowel binnen de wetenschap als daarbuiten een toenemende interesse in andere cannabinoïden, zoals cannabidiol (CBD).

CBD veroorzaakt geen “high” gevoel, en staat derhalve bekend als niet-psychoactief. Dat neemt niet weg dat CBD bepaalde andere farmacologische effecten kan veroorzaken, zoals een anti-inflammatoire werking (Lowin et al., 2020). CBD is te vinden in medicijnen die worden gebruikt bij de behandeling van een zeldzame vorm van epilepsie bij kinderen (Epidiolex), maar daarnaast ook in verschillende zelfzorggeneesmiddelen. Deze worden, met bewijs van sterk uiteenlopende kwaliteit, gebruikt door mensen tegen o.a. slaapstoornissen, angststoornissen en tegen pijn (NAS, 2017; White, 2019).

Een van de onderwerpen waarnaar nog veel studie wordt verricht is de interactie tussen de effecten van THC, welke wel eens als psychotomimetisch³ worden omschreven, en die van CBD, die de effecten van THC zouden dempen. In deze paragraaf zetten wij uiteen wat de relevantie en betekenis van dit soort onderzoek is voor de recreatieve gebruiker van cannabis, met speciale aandacht voor de functionele effecten op gedrag, cognitie en emotie.

Belangrijk punt: de verhoudingen tussen CBD en THC in cannabis lopen sterk uiteen. In de THC-monitor wordt jaarlijks een overzicht gegeven van de gemiddelde CBD- en THC-gehalten in verschillende producten die in de Nederlandse coffeeshops te koop zijn (Rigter & Oomen, 2021). Daarin komt al lange tijd naar voren dat het CBD-gehalte weliswaar sterk uiteenloopt, maar met name bij de populaire en sterke nederwietsoorten zeer laag is (mediaan 0,1% in 2020-2021). Bij buitenlandse hasjsoorten is dit hoger (mediaan 2,2%). In veel van de hieronder beschreven studies is niet duidelijk wat de verhouding tussen CBD en THC is in de cannabisproducten waarvan de effecten worden beschreven. Tevens verschilt de toedieningsvorm en toedieningsroute sterk tussen de verschillende studies. Ook zijn de studies vaak klein en verschilt de dosering die proefpersonen binnen krijgen met name in naturalistische studies mogelijk sterk (Batalla et al., 2021; Freeman et al., 2019).

Uiteindelijk blijft THC, als de primaire psychoactieve cannabinoïde, de belangrijkste farmacologisch actieve component van cannabis (Pennypacker & Romero-Sandoval, 2020). Naast de ratio tussen CBD en THC zijn er nog veel andere factoren van invloed op de effecten en risico's van cannabisgebruik. Voorbeelden zijn de dosering, de toedieningsvorm en -route, het moment van toediening (CBD en THC tegelijk of apart), de gebruikshistorie en de genetische opmaak van de consument (zie ook kanttekeningen vooraf).

³ Lijkend op de symptomen van een psychose.

2.1 DE INTERACTIE VAN CBD EN THC IN HET MENSELIJK LICHAAM

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] AND CBD [tiab]) AND (pharmacology [tiab] OR pharmacodynamic [tiab] OR pharmacokinetic [tiab]).

Voorrang gegeven aan reviews en studies vanaf 2018 tot nu toe. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

THC werkt in het menselijk lichaam als partiële agonist op zowel de CB₁- als CB₂-receptor. De CB₂-receptor komt met name tot expressie in immuun-gerelateerde weefsels (Lucas et al., 2018). De cannabinoïdreceptor die de psychoactieve en pijn-modulerende effecten medieert is de CB₁-receptor, die met name aanwezig is in het centrale zenuwstelsel. In tegenstelling tot THC heeft CBD voor zover bekend geen direct effect op de CB₁-receptor (Lucas et al., 2018). In plaats daarvan bindt CBD op een andere locatie van de receptor (de allosterische zijde). Daarmee beïnvloedt het de binding van andere stoffen aan de receptor negatief: het wordt moeilijker voor een andere stof, zoals THC, een effect te sorteren via de CB₁-receptor als CBD aan de allosterische zijde gebonden is (Britch et al., 2021; Laprairie et al., 2015). Dit effect heeft CBD overigens ook op sommige andere receptoren, zoals de μ - en δ -opioïdreceptoren (White, 2019).

Naast deze farmacodynamische interactie op receptorniveau, lijkt er ook een farmacokinetische (i.e. de opname, distributie, afbraak en uitscheiding van farmacologisch actieve stoffen) interactie tussen THC en CBD te bestaan. Bij gelijktijdige inname van CBD en THC is de plasmaspiegel van THC hoger dan wanneer alleen THC wordt gebruikt. Dit gebeurt zowel bij verdampen (Arkell et al., 2019) als orale inname (Nadulski et al., 2005). De studies naar de farmacokinetische interactie van CBD en THC zijn echter klein en er zijn studies gerapporteerd die de interactie überhaupt niet vonden. Daarnaast lijkt er een grote variabiliteit (i.e. verschillen in opname, distributie, afbraak en uitscheiding van cannabinoïden) tussen deelnemers aan deze farmacokinetische studies te bestaan (Freeman et al., 2019).

Conclusie mbt farmacologische interactie THC-CBD:

Onder sectie 1 staat nu: "CBD lijkt invloed te hebben op sommige effecten van THC". Gezien de gevonden informatie voor deze update is dit genuanceerde statement correct. Gezien het gebrek aan wetenschappelijke consensus hieromtrent lijkt het ons niet raadzaam dit uit te breiden met de mogelijk verhogende werking van CBD op de plasmaspiegels van THC bij gelijktijdig innemen.

2.2 RELEVANTIE VOOR (PSYCHIATRISCHE) STOORNISSEN

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] AND CBD [tiab]) AND (psychosis [tiab] OR anxiety [tiab] OR psychiatric disorder [tiab] OR brain function [tiab])

Voorrang gegeven aan reviews en studies vanaf 2018 tot nu toe. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

De effecten van CBD op verschillende (al dan niet cannabisgerelateerde) psychiatrische stoornissen zijn niet altijd even duidelijk. Psychoses komen onder meer voor bij mensen met schizofrenie, en kunnen ook (tijdelijk) ontlokt worden door gebruik van cannabis, met name bij mensen die daarvoor genetische aanleg hebben (Hasan et al., 2020).

De rol van CBD in psychoses, al dan niet veroorzaakt door cannabisgebruik of schizofrenie, is veelvuldig onderzocht. In verschillende (systematische) reviews staat dat CBD de psychotomimetische effecten van THC tegengaat, dat CBD de psychotogene⁴ effecten van cannabis vermindert, én dat CBD klachten van mensen met schizofrenie zou kunnen verminderen (Batalla et al., 2019; Bonaccorso et al., 2019; Colizzi et al., 2020; Davies & Bhattacharyya, 2019; Iseger & Bossong, 2015). Een van de mogelijke verklaringen hiervoor is dat CBD een rol heeft in het herstel van door THC verstoorde verbindingen in het brein (Wall et al., 2019).

Naast de psychotomimetische effecten van THC lijkt ook de anxiogene⁵ werking van THC geremd te worden door CBD (Freeman et al., 2019). Andere systematische reviews geven juist aan dat deze effecten van CBD niet gevonden worden (Ahmed et al., 2021). Het is hoe dan ook duidelijk dat er meer onderzoek, met name in de vorm van RCTs, noodzakelijk is om de mogelijke effecten van CBD op psychiatrische stoornissen te achterhalen (NAS, 2017).

Conclusie:

Onder sectie 5 wordt vermeld dat mensen die in het verleden een psychose hebben gehad (of familieleden hebben die een psychose hebben gehad), of andere psychische klachten hebben beter geen cannabis moeten gebruiken. Anderzijds, sommige studies die voor deze update zijn geraadpleegd geven aan dat CBD de psychotomimetische en anxiogene werking van cannabis vermindert én dat CBD klachten van mensen met schizofrenie zou kunnen verminderen.

Gezien het feit dat andere studies deze effecten niet vinden en de mogelijk ernstige gevolgen van gebruik van cannabis voor mensen met een psychiatrische stoornis, bevelen wij *niet* aan om deze opmerkingen te nuanceren met een aanvulling aangaande CBD (bijvoorbeeld, dat gebruik eventueel niet zo streng zou worden afgeraden indien er CBD in de cannabis aanwezig is).

Hetzelfde geldt voor het statement in sectie 4: ondanks het vrij sterke bewijs dat CBD psychotische symptomen tegen kan gaan, is het bewijs voor het tegengaan van het *ontstaan* van een daadwerkelijke psychose of schizofrenie minder sterk.

b. Cannabis kan kortdurende psychotische symptomen veroorzaken bij mensen die hier aanleg voor hebben. Cannabisgebruik wordt ook in verband

⁴ Psychose-uitlokkend

⁵ Angstopwekkend

gebracht met een grotere kans op het ontwikkelen van psychotische stoornissen zoals schizofrenie.

Dit hoeft dus ook niet te worden gewijzigd.

2.3 RELEVANTIE VOOR DE GEBRUIKER VAN CANNABIS

Naast de hierboven beschreven implicaties van het samenspel van CBD en THC voor psychiatrische stoornissen, zal nu de betekenis voor gebruikers van cannabis zonder psychiatrische stoornissen worden besproken.

2.3.1 Cognitieve functies: aandacht en geheugen

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] AND CBD [tiab]) AND (cognition [tiab] OR attention [tiab] OR memory [tiab] OR learning [tiab])

Voorrang gegeven aan reviews en studies vanaf 2018 tot nu toe. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

Het gebruik van cannabis heeft een acuut, negatief en dosisafhankelijk effect op het kortetermijngeheugen en leervermogen, hoewel daarin grote verschillen zijn tussen mensen (Kroon et al., 2021). Bij langdurig veelvuldig (i.e. (bijna) dagelijks) gebruik is dit effect minder duidelijk, maar er is gerapporteerd dat het staken van regelmatig cannabisgebruik het geheugen van adolescenten (tussen de 16 en 25 jaar oud) significant verbeterde (Schuster et al., 2018). Het werkgeheugen, verbaal leervermogen en het kortetermijngeheugen lijken het meest aangedaan (Adam et al., 2020; Calabrese & Rubio-Casillas, 2018). Daarnaast lijkt er een toename te zijn voor het maken van "valse herinneringen" na consumptie van cannabis (Kloft et al., 2020). Deze cognitieve effecten worden hoofdzakelijk toegeschreven aan de aanwezigheid van THC (Broyd et al., 2016; Prini et al., 2020; Wall et al., 2019).

THC verslechtert de functie van het aandachtsvermogen (Broyd et al., 2016). Wall *et al.* demonstreerden met behulp van fMRI dat proefpersonen die cannabis zonder CBD hadden gebruikt een grotere verstoring in het *salience network* (geassocieerd met focus, attentie) hadden dan bij gebruik van cannabis mét CBD. Hieruit werd geconcludeerd dat CBD de verstoring van netwerken in het brein die betrokken zijn bij het aandachtsvermogen kon herstellen (Wall et al., 2019). Een andere studie vond dit niet (Arkell et al., 2019). Daarin werd gekeken naar de mate van het aandachtsvermogen bij proefpersonen die THC-dominante cannabis, cannabis met gelijke hoeveelheden CBD en THC of placebo cannabis hadden gebruikt. Daarnaast werd ook geen positieve werking van CBD op de negatieve rijvaardigheidsbeïnvloeding van THC gevonden, zowel in een simulator als in een naturalistische setting op de weg (Arkell et al., 2019; Thomas R. Arkell et al., 2020).

CBD lijkt in sommige gevallen de negatieve effecten van THC op cognitie en geheugen tegen te kunnen gaan, maar veel studies spreken dat ook tegen. Cuttler *et al.* vonden in

hun recente naturalistische studie, naar verschillende cannabisproducten (cannabis met en zonder CBD en cannabisextracten met CBD), bijvoorbeeld geen reductie van de geheugeneffecten van THC (Cuttler et al., 2021). Dit zou een gevolg kunnen zijn van de relatief lage concentraties CBD die in de cannabissamples in deze studie werden gevonden ($1,32 \pm 0,5\%$). Overigens bleek cannabis met zowel CBD als THC zelfs een grotere verstoring van *free recall* (geheugen) te geven dan cannabis met THC alleen.

Andere studies en reviews beschrijven wel een mogelijk verband tussen CBD en de vermindering van negatieve, THC-gemedieerde geheugeneffecten. Pre-ingestie van CBD of een hoger gehalte CBD in cannabis lijken de invloed van THC op verbaal leervermogen en geheugen te verminderen (Broyd et al., 2016). Freeman *et al.* concluderen in een recente review dat er geen eenduidige boodschap omtrent de effecten van CBD op het geheugen kan worden gecommuniceerd op basis van de tot nu toe bekende en vaak tegenstrijdige studies. Wel lijkt CBD een positief effect te hebben op THC-geïnduceerde stoornissen in emoties en de verwerking van beloning, maar ook hier is meer onderzoek noodzakelijk (Freeman et al., 2019).

Conclusie m.b.t. gevolgen voor aandacht en geheugen:

Onder sectie 4 staat nu:

- a. Het gebruik van cannabis heeft invloed op de werking van je brein. Cannabis kan het leren van nieuwe informatie, geheugen, reactiesnelheid, aandacht, motivatie, impulsiviteit en denkprocessen die nodig zijn om activiteiten te plannen en te sturen verslechteren. Deze verslechtering geldt zeker wanneer je net hebt gebruikt en dus onder invloed bent. Wanneer je niet meer onder invloed bent, herstelt zich dit weer, maar bij mensen die langdurig en veel gebruiken lijken deze functies ook iets slechter te zijn dan bij niet-gebruikers.

[...]

- e. Cannabis kan een toestand van passiviteit en onverschilligheid veroorzaken.

Op basis van de, voor deze update geraadpleegde, literatuur kan overwogen worden om hier de volgende nuance aan toe te voegen:

“Deze effecten kunnen altijd voorkomen. Ze kunnen sterker zijn bij cannabis die veel THC bevat.”

Verder adviseren we ten behoeve van het verbeteren van de leesbaarheid een kleine aanpassing in de volgende zin (zie dikgedrukt).

- a. Het gebruik van cannabis heeft **een negatieve** invloed op de werking van je brein. **Cannabis kan je geheugen, reactiesnelheid, aandacht, motivatie en impulsiviteit, denkprocessen die nodig zijn bij het plannen en het leren van nieuwe informatie verslechteren. Ook kan**

het moeilijker worden om te plannen en nieuwe informatie te leren. Deze negatieve effecten zijn het sterkst wanneer je onder invloed bent in de eerste uren na gebruik. Wanneer je niet meer onder invloed bent, herstelt zich dit weer. **Maar** bij mensen die langdurig en veel gebruiken lijken deze functies ook iets slechter te zijn dan bij niet-gebruikers.
[...]

2.3.2 Angst en paranoia

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] AND CBD [tiab]) AND (anxiety [tiab] OR paranoia [tiab])

Voorrang gegeven aan reviews en studies vanaf 2018 tot nu. Oudere studies worden aangehaald als ze relevant zijn.

Vaak gerapporteerde bijwerkingen van cannabis zijn gevoelens van angst en/of paranoïde gedachten. Net als bij psychoses of angststoornissen lijkt CBD het voorkomen van deze bijwerkingen tegen te gaan, of ze op z'n minst te dempen (Freeman et al., 2019). In een recente naturalistische studie, waarin verschillende cannabisproducten werden vergeleken, kwam deze dempende werking eveneens naar voren: cannabis met zowel CBD als THC gaf significant minder paranoïde en angstgevoelens dan cannabis met hoofdzakelijk THC (Gibson et al., 2021). Dit komt overeen met studies die zijn gedaan naar de angstdempende werking van CBD alleen (Britch et al., 2021). Van alle hier beschreven interacties van CBD met de effecten van THC zijn die aangaande angst en paranoia het best onderbouwd met wetenschappelijk bewijs.

Conclusie:

Onder sectie 4 staat nu het volgende:

- a. Cannabis kan slecht vallen en een 'bad trip' veroorzaken. Je voelt je dan ziek en angstig. Hierbij kunnen angstige, achterdochtige en sombere gevoelens optreden. Cannabis kan een paniekaanval en depressieve, manische en angstklachten veroorzaken.

En onder sectie 5 staat nu het volgende:

- *Beginnende gebruikers en gebruikers die zich gespannen voelen*, lopen een grotere kans op het ervaren van een 'bad trip'.

Beide teksten blijven ook op basis van de update nog steeds staan, maar kunnen eventueel worden aangevuld met:

"Deze effecten kunnen altijd voorkomen. Ze kunnen sterker zijn bij cannabis die veel THC bevat."

2.3.3 Problematisch gebruik

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] AND CBD [tiab]) AND (problematic use [tiab] OR addiction [tiab] OR cannabis use disorder [tiab])

Voorrang gegeven aan reviews en studies vanaf 2018 tot nu toe. Waar relevant worden oudere studies aangehaald.

Problematisch cannabisgebruik is een paraplueterm die zowel riskant cannabisgebruik als het in DSM-5 gedefinieerde *cannabis use disorder* omvat. Het gaat hierbij om mensen die vaak alleen gebruiken of van naasten te horen krijgen dat ze hun gebruik zouden moeten minderen. Daarnaast gaat het ook om mensen die afhankelijk zijn van cannabis (herhaaldelijk mislukte stoppogingen, ontwenningsverschijnselen) (NAS, 2017).

Hoewel er verscheidene studies naar de toepassing van CBD bij middelenmisbruik en/of verslaving zijn geweest, leiden de resultaten nog niet tot een vaste plek in de behandeling hiervan (Batalla et al., 2019; Britch et al., 2021). CBD lijkt in sommige studies wel *craving*, negatief affect en motivatie voor middelengebruik te verminderen (Batalla et al., 2021). De rol van CBD in het ontstaan of tegengaan van problematisch cannabisgebruik en *cannabis use dependence* is echter onduidelijk. Wel is het gebruik van hoog-potente cannabisproducten (*i.e.*, veel THC, weinig CBD) een van de factoren die sterk geassocieerd is met cannabisafhankelijkheid (Freeman & Winstock, 2015; Kroon et al., 2020; Schlag et al., 2021).

Een van de mechanismes waarvan verondersteld wordt dat die achter het ontstaan van cannabisafhankelijkheid zit, is THC-geïnduceerde vermindering van het aantal CB₁

receptoren in het brein. Er zijn aanwijzingen dat CBD dit effect van THC minder sterk maakt (Wall et al., 2019). Anderzijds is er bewijs dat acute blootstelling aan THC bekrachtigend werkt, ongeacht of er sprake is van gelijktijdige blootstelling aan CBD (Schlag et al., 2021). Er lijken dus mogelijk toepassingen te zijn voor CBD in de behandeling van ontwenningsverschijnselen na het staken van problematisch cannabisgebruik, maar de rol van CBD bij het (voorkomen van het) ontstaan van problematisch gebruik is onduidelijk. Meer onderzoek is noodzakelijk.

Conclusie m.b.t. problematisch gebruik:

Alle statements aangaande problematisch gebruik en verslaving in de bijsluiter kunnen ook na de update blijven staan. Er zou eventueel aangevuld kunnen worden dat **"Problematisch gebruik en verslaving kunnen bij alle soorten cannabis ontstaan. Maar dit komt vaker voor bij cannabis die veel THC bevat."**

WIJZE VAN GEBRUIK EN HARM-REDUCTION MAATREGELEN

Het roken van cannabis in een jointje in combinatie met tabak is verreweg de meest toegepaste gebruikswijze in Nederland (Strada et al., 2019). Een relevante vraag voor de gebruikersinformatie is of er advies kan worden gegeven om over te gaan op andere gebruikswijzen die met kleinere gezondheidsrisico's samengaan. Een dergelijk advies kan gebruikers helpen om het 'minst schadelijke' alternatief te kiezen. Ook wel 'harm-reduction' genoemd. Twee potentiële harm-reduction maatregelen die kunnen worden overwogen: 1) het roken van cannabis zonder dit te combineren met tabak, 2) vaperen in plaats van roken.

Werkwijze: In 2019 bracht het Trimbos-instituut een [factsheet](#) uit over verschillende gebruikswijzen van cannabis met de daarmee samenhangende gezondheidsrisico's (Strada et al., 2019). De belangrijkste punten uit deze factsheet zullen worden samengevat en aangevuld met nieuwe inzichten en overwegingen op basis van de recente wetenschappelijke literatuur.

3.1 HET ROKEN VAN CANNABIS ZONDER TABAK

Op basis van de eerder genoemde factsheet werd geconcludeerd dat het roken van cannabis met tabak schadelijker lijkt te zijn dan het puur roken van cannabis (Strada et al., 2019). Het gelijktijdig gebruik van cannabis en tabak zorgt voor een extra blootstelling aan toxische stoffen (Meier & Hatsukami, 2016). Ook is er een relatie tussen het *gelijktijdig* gebruik van tabak en cannabis en een slechter emotioneel en fysiek functioneren in vergelijking met wanneer er niet gelijktijdig gebruikt wordt (Tucker et al., 2019; Bélanger et al., 2013; Ramo et al., 2012, 2013). Verder lijkt het combineren van cannabis en tabak geassocieerd te zijn met een grotere kans op verslaving aan zowel cannabis als tabak en zorgt het ervoor dat het lastiger wordt om te stoppen met blowen (Agrawal et al., 2012; Rabin & George, 2015). Er is ontzettend veel replicerbaar onderzoek dat aantoont dat tabak zeer schadelijk is voor de (volks)gezondheid, onder andere vanwege het vergroten van het risico op longkanker en verschillende longziekten (o.a. Hecht, 1999; Eisner et al., 2005; Morse & Rosas, 2014). Het weglaten van tabak zorgt ervoor dat gebruikers zich niet meer aan deze risico's blootstellen en lijkt daarmee een aan te bevelen 'harm-reduction'-maatregel.

Ondanks deze onderzoeken blijft het goed om aandacht te houden voor mogelijke schadelijke effecten van het roken van cannabis zonder tabak. In een al wat ouder onderzoek waarin het roken van cannabis en tabak direct met elkaar vergeleken werd, bleek dat het roken van cannabis (in vergelijking met het roken van tabak), met een drie keer zo grote toename in teer en bijna vijf keer zo grote toename in koolstofmonoxide samengaat. Ook werden er verschillen gezien in de *dynamiek* van het roken. Bij het roken van cannabis was er een groter 'puff-volume', werd er dieper geïnhaald en werd de

ademhaling langer vastgehouden in vergelijking met het roken van tabak (Wu et al., 1988). Verder resulteert het roken van cannabis, net als het roken van tabak, in de afgifte van zware metalen zoals aluminium (Exley et al., 2006).

Daarnaast blijkt dat het roken van cannabis geassocieerd is met hoesten, toegenomen slijmproductie, piepende ademhaling, benauwdheid en een toegenomen risico op verschillende longaandoeningen zoals astma, COPD en longontstekingen (Ghasemiesfe et al., 2018; Winhusen et al., 2019). Cannabisrook (zonder tabak) lijkt dus ook schadelijk te zijn voor de gezondheid van de longen. Al blijft het onduidelijk of cannabis (net als tabak) ook het risico op longkanker verhoogt (Ghasemiesfe et al., 2019). Meer onderzoek is nodig om hier uitsluitsel over te geven.

Hiaten in het onderzoek zijn onder andere het ontbreken van directe vergelijkingen tussen de gezondheidsrisico's van het roken van cannabis met tabak versus het roken van cannabis zonder tabak (Hindocha et al., 2021). Daarnaast is er relatief weinig bekend over gezondheidsrisico's van het combineren van tabak en cannabis op de *lange termijn*. Tevens is onbekend welke belemmeringen gebruikers ervaren in het opvolgen van de 'harm-reduction'-maatregel en óf en op welke manier de gebruikswijze verandert wanneer mensen cannabis roken zonder tabak. Mogelijke veranderingen zijn aanpassingen in de manier van inhaleren en de toevoeging van zogenaamde 'tabaksvervangers'. Het is aannemelijk dat dit leidt tot blootstelling aan schadelijke verbindingen, aangezien tabaksvervangers nog altijd verbrand worden en bij verbranding schadelijke en/of kankerverwekkende verbindingen vrijkomen (Staal en Talhout, 2016). Het is belangrijk om hier beter zicht op te krijgen. Ook met oog op eventuele gezondheidsrisico's die kunnen volgen uit aanpassingen in gebruik.

In het algemeen is er weinig onderzoek naar het combineren van cannabis en tabak. Bovendien roept de wetenschappelijke gemeenschap op om hier meer aandacht aan te besteden door er bijvoorbeeld meer specifiek naar te vragen bij gebruikers (Smith et al., 2020; Hindocha et al., 2021; Hu et al., 2021). Ook is het nodig om meer aandacht te creëren voor het combineren van tabak en cannabis binnen interventies die het gebruik van beide middelen kunnen terugbrengen of voorkomen (Smith et al., 2020).

Conclusie 'harm-reduction' maatregel het roken van cannabis zonder tabak:

Onder sectie 4 (Wat zijn mogelijke ongewenste effecten op korte en langere termijn?) staat nu het volgende:

- Het roken van cannabis kan ademhalings- en longproblemen veroorzaken zoals chronische bronchitis, hoesten, productie van slijm en een piepende ademhaling. Dit geldt ook wanneer je cannabis rookt zonder tabak.

Op basis van deze update concluderen we dat deze tekst nog steeds klopt. Het advies is om de tekst in deze vorm te laten staan, maar hier wel een kleine tekstuele aanpassing in te maken ten behoeve van de leesbaarheid (zie dikgedrukt).

- Het roken van cannabis kan ademhalings- en longproblemen veroorzaken zoals chronische bronchitis, hoesten, productie van slijm en een piepende ademhaling. Dit **is** ook **zo** wanneer je cannabis rookt zonder tabak.

Onder sectie 6 (waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen) staat nu het volgende:

- Het roken van cannabis is schadelijk voor je longen.
- Voor gebruikers die cannabis combineren met tabak geldt tevens dat het roken van tabak erg schadelijk is voor de gezondheid en tabaksverslaving kan veroorzaken.

Op basis van de update adviseren we om de tekst bij het tweede bullet point aan te passen naar het volgende (dikgedrukt is nieuwe tekst):

Voor gebruikers die cannabis combineren met tabak geldt ~~tevens~~ dat het roken van tabak erg schadelijk is voor de gezondheid. **Het combineren kan er voor zorgen dat je verslaafd raakt aan zowel tabak als cannabis. Waarschijnlijk is het beter om cannabis zonder tabak te gebruiken.**

3.2 HET GEBRUIK VAN EEN VAPORIZER IN PLAATS VAN ROKEN IN EEN JOINT

Werkwijze: Er is gebruik gemaakt van de bovengenoemde factsheet over gebruikswijzen. Daarnaast is er aanvullend een literatuursearch gedaan waarbij de focus lag op literatuur vanaf 2019 tot heden (oktober 2021).

Zoektermen: (cannabis [tiab] OR THC [tiab] OR marijuana [tiab]) AND ("vaping" [tiab] OR "vaporizer*" [tiab] OR "vaporiser" [tiab] OR "vaporized" [tiab] OR "vaporised" [tiab]).

Bij het verdampen wordt het cannabismateriaal verhit tot een temperatuur die hoog genoeg is voor het afgeven van cannabinoïden, maar laag genoeg om verbranding te voorkomen. De damp die vrijkomt kan worden geïnhaleerd. Bij het gebruik van een 'vaporizer' (verdamper) wordt cannabismateriaal in het apparaat geplaatst en kan de temperatuur geregeld worden. Naast plantmateriaal is het ook mogelijk om cannabisconcentraten te verdampen. Verdamping van concentraten wordt hier verder niet besproken, omdat in de coffeeshops die meedoen aan het experiment alleen plantmateriaal zal worden verkocht. Bovendien komt verdamping van concentraten tot op heden in Nederland bijna niet voor.

Het verdampen van cannabis lijkt in vergelijking met het roken van cannabis minder schadelijk te zijn (Strada et al., 2019). Hierdoor is verdampen in plaats van het roken van cannabis een aan te bevelen 'harm-reduction'-maatregel (Fisher et al., 2021; Gieringer et al., 2001).

In de eerste plaats bevat cannabisdamp minder schadelijke stoffen dan cannabisrook. Cannabisdamp bestaat hoofdzakelijk uit cannabinoïden met slechts kleine hoeveelheden van drie andere stoffen. Cannabisrook daarentegen bestaat uit meer dan 111 stoffen, waaronder verschillende carcinogene stoffen (Gieringer et al., 2004). Bij de verdamping van cannabis komen er minder schadelijke stoffen (zoals koolstofmonoxide en teer) vrij dan bij het roken ervan (Subritzky et al., 2016; Abrams et al., 2007).

Daarnaast zijn er weinig gezondheidsrisico's bekend in relatie tot het vaperen van cannabis. Uit een cohort onderzoek onder 160.000 gebruikers van cannabis blijkt dat er geen relatie is tussen het vaperen van cannabis en astma en andere ademhalingsproblemen (Boakye et al., 2021). Ook lijkt het vaperen van cannabis een efficiëntere toedieningswijze te zijn dan roken. Zo is het vaperen van cannabis geassocieerd met een hogere concentratie van cannabinoïden en sterkere subjectieve en cognitieve effecten in vergelijking met het roken van dezelfde doseringen (Gieringer et al., 2004). Vandrey et al., 2017; Spindle et al., 2018; Solowij et al., 2018; Pomahacova et al., 2009). Daarnaast wordt er bij het gebruik van een vaporizer meestal geen tabak toegevoegd, waardoor voorkomen wordt dat gebruikers aan de schadelijke effecten van tabak worden blootgesteld (Hindocha et al., 2016; Strada et al., 2019; zie ook sectie 3.1).

Wel constateren we dat er nog niet veel onderzoek is gedaan naar lange-termijn gezondheidsrisico's waarin de risico's van vaperen vergeleken worden met die van het roken van cannabis (Loflin et al., 2015; Russell et al., 2018). Het gaat om een nog relatief nieuw onderzoeksveld. Het is daarom van belang om nieuwe wetenschappelijk onderzoek naar gezondheidsrisico's van vaperen nauwlettend in de gaten te houden en bedacht te zijn op mogelijke gezondheidsrisico's die er wel degelijk kunnen zijn. Zo wordt geconcludeerd dat, alhoewel verdampte cannabis waarschijnlijk minder risicovol is, een mogelijk gezondheidsrisico niet verwaarloosbaar is vanwege de fijne deeltjes die met complexe aerosolen zijn geassocieerd (Kaufman, 2019). Ook is er een dierexperimentele studie waarin wordt gesuggereerd dat vaperen, net als roken, mogelijke schade aan het endothelium (weefsel aan de binnenkant van een bloedvat) kan veroorzaken (Liu et al., 2019). Voor deze laatste studie is het nog te vroeg om te kunnen interpreteren of deze bevinding ook gegeneraliseerd kan worden naar mensen. Ten slotte zijn er onderzoekers die waarschuwen dat het vaperen van cannabis een 'vals gevoel van veiligheid' kan uitdragen. Dat zou het aantrekkelijk kunnen maken voor jonge gebruikers (Chadi et al., 2020).

Vanuit het perspectief van gebruikers zitten er een aantal voordelen aan het gebruik van een vaporizer. Ze vinden het aantrekkelijk om een vaporizer te gebruiken vanwege de veronderstelde 'gezondere' gebruikswijze, betere smaak, geen geur en meer effect voor dezelfde hoeveelheid cannabis (Malouff et al., 2014; Popova et al., 2017). Ook de sterkere effecten en de geringere opvallendheid van vaperen in plaats van roken kunnen als belangrijke voordelen worden gezien (Lee et al., 2016).

Daar staat tegenover dat er ook nadelen zitten aan het gebruik van een vaporizer. Het is belangrijk om deze nadelen in kaart te brengen, omdat ze de implementatie van het vaperen

als 'harm-reduction'-maatregel kunnen belemmeren, waardoor deze niet opgevolgd wordt. De aanschaf van een vaporizer is bijvoorbeeld kostbaar (een vaporizer van goede kwaliteit kost rond 75-150 euro). Het eerder genoemde voordeel dat er bij vaperen sterkere effecten zijn bij gebruik van minder cannabis kan ook een nadeel zijn. Het kan namelijk leiden tot een grotere kans op mentale en fysieke klachten na gebruik (Prince et al., 2020). Uit onderzoek blijkt verder dat praktische zaken zoals de tijd die het kost om de vaporizer schoon en klaar te maken voor en na het gebruik als een nadeel kan worden gezien (Malouff et al., 2014). Ook hebben niet alle vaporizers een draagbaar formaat.

Er zijn verschillende soorten apparaten waarmee cannabis kan worden verdampt. Allereerst bestaan er de 'traditionele' heat-not-burn vaporizers. Daarnaast zijn er verschillende andere 'alternatieve' vape-apparaten op de markt waar cannabis mee verdampt kan worden, bijvoorbeeld e-sigaretten en vape-pens. Deze apparaten zijn vaak niet ontwikkeld voor het verdampen van cannabis, maar uit buitenlands onderzoek blijkt dat het gebruik van deze apparaten de laatste jaren is toegenomen (o.a. Etter et al., 2015; Morean et al., 2017). Onduidelijk is in hoeverre deze alternatieve vape-apparaten worden gebruikt voor het vaperen van cannabis in Nederland.

Voor zowel de 'traditionele' vaporizers als de 'alternatieve' vape-apparaten geldt dat er bijna geen onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is uitgevoerd naar het veiligheidsprofiel. Enkele uitzonderingen hierop zijn de 'Volcano' (Storz & Bickel) en PAX Era Pro (PAX) (beide traditionele heat-not-burn vaporizers) die gecertificeerd zijn en als veilig zijn getest (Hazekamp et al., 2006; PAX). Omdat de alternatieve vape-apparaten vaak niet ontwikkeld zijn voor het vaperen van cannabis, is er extra onzekerheid rondom de veiligheid ervan (Breitbarth et al., 2018).

Het zou wenselijk zijn om in de gebruiksinformatie een onderbouwd advies te kunnen geven over het wel of niet gebruiken van een vaporizer in het algemeen en over het wel of niet gebruiken van verschillende type apparaten. Vanwege het gebrek aan wetenschappelijk onderzoek is dit op dit moment niet (goed) mogelijk.

Het bevorderen van onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek naar zowel het gebruik en de implementatie van vaporizers als de veiligheid van verschillende vape-apparaten verdient daarom aanbeveling. Ten eerste betekent dit concreet dat het belangrijk is om te inventariseren welke verschillende vape-apparaten (traditioneel en alternatief) in Nederland gebruikt worden voor het vaperen van cannabis. Ten tweede is het belangrijk om het veiligheidsprofiel van de meest gebruikte vape-apparaten vast te kunnen stellen. Ten derde is het belangrijk om zicht te krijgen op de aanwezige drempels die het gebruik van een vape-apparaat in de weg kunnen staan. Dit kan helpen bij het formuleren en aanbevelen van mogelijke oplossingen. Immers, wanneer het gebruik van een vaporizer alleen wordt aangeraden maar niet kan worden opgevolgd zal dit niet tot gezondheidswinst leiden.

Conclusie 'harm-reduction' maatregel het vaperen in plaats van roken van cannabis

In de gebruikersinformatie onder sectie 6 (waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen) staat nu het volgende:

- Door cannabis te verdampen met een vaporizer loop je waarschijnlijk minder kans op nadelige bijwerkingen voor je longen dan wanneer je het rookt. De langetermijneffecten van het gebruik van een vaporizer zijn nog onbekend.

Op basis van de update van de literatuursearch en de bespreking ervan in het team komen we tot de conclusie dat deze tekst nog steeds klopt. Daarnaast concluderen we dat het wenselijk is om ook aan te raden om een vaporizer te gebruiken, ondanks dat er ook nog veel niet bekend is. Het nieuwe tekstvoorstel wordt als volgt (dikgedrukt is nieuwe tekst):

- **Cannabis verdampen met een vaporizer is waarschijnlijk minder slecht voor je longen dan het roken van cannabis. Daarom is het waarschijnlijk beter om een vaporizer te gebruiken dan om cannabis te roken.** De langetermijneffecten van het gebruik van een vaporizer zijn nog onbekend.

BRONNEN

*De bronnen worden per hoofdstuk weergegeven in alfabetische volgorde. Omdat in sommige studies meerdere onderwerpen worden geadresseerd kan het zijn dat sommige referenties meerdere keren in de bronnenlijst voorkomen.

Inleiding

Moore, B. A., & Budney, A. J. (2001). Tobacco smoking in marijuana-dependent outpatients. *Journal of Substance Abuse*, 13(4), 583-596.

Sidney, S., Beck, J. E., Tekawa, I. S., Quesenberry, C. P., & Friedman, G. D. (1997). Marijuana use and mortality. *American journal of public health*, 87(4), 585-590.

Strada, L., Rigter, S., van Laar, M., Bossong, M. (2019). Gebruikswijzen van cannabis en hun effecten en gezondheidsrisico's. Utrecht: Trimbos-instituut.

Zinberg, N. E. (1984). Drug, set, and setting: The social bases of controlled drug use.

Hoofdstuk 1.1 Myocardinfarct

Banerjee, A., Gandhi, A. B., Antony, I., Alexander, J., Hisbulla, M., Kannichamy, V., ... & Khan, S. (2020). Role of Cannabis in the Incidence of Myocardial Infarction: A Review. *Cureus*, 12(10).

Chami, T., & Kim, C. H. (2019, August). Cannabis abuse and elevated risk of myocardial infarction in the young: a population-based study. In *Mayo Clinic proceedings* (Vol. 94, No. 8, pp. 1647-1649). Elsevier.

Chetty, K., Lavoie, A., & Dehghani, P. (2020). A literature review of cannabis and myocardial infarction—what clinicians may not be aware of. *CJC open*.

Desai, R., Patel, U., Sharma, S., Amin, P., Bhuva, R., Patel, M. S., ... & Kumar, G. (2017). Recreational marijuana use and acute myocardial infarction: insights from nationwide inpatient sample in the United States. *Cureus*, 9(11).

El-Dahan, K. S., Machtoub, D., Massoud, G., Nasser, S. A., Hamam, B., Kobeissy, F., ... & Eid, A. H. (2021). Cannabinoids and myocardial ischemia: Novel insights, updated mechanisms, and implications for myocardial infarction. *Current Medicinal Chemistry*.

Hartstichting. (z.d.). Gids hartritme. Soorten hartritmestoornissen. Geraadpleegd op 11 januari 2022, van https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/gids-hartritme/soorten-hartritmestoornissen?tab=3&gclid=Cj0KCQjw9YWDBhDyARIsADt6sGZtdaVuE2bgUgATd03vgg-UA_F8U1iNkYyGvga-2fM1bTDMh-Ie6aQaAhL9EALw_wcB

Hartstichting. (z.d.). Gids hartritme. Hartritmestoornissen. Ventrikelfibrilleren. Geraadpleegd op 11 januari 2022, van <https://www.hartstichting.nl/hart-en-vaatziekten/gids-hartritme/soorten-hartritmestoornissen/ventrikelfibrilleren>

Mittleman, M. A., Lewis, R. A., Maclure, M., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*, 103(23), 2805-2809.

Mittleman, M. A., Mintzer, D., Maclure, M., Tofler, G. H., Sherwood, J. B., & Muller, J. E. (1999). Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation*, 99(21), 2737-2741.

Monte, A. A., Shelton, S. K., Mills, E., Saben, J., Hopkinson, A., Sonn, B., ... & Abbott, D. (2019). Acute illness associated with cannabis use, by route of exposure: an observational study. *Annals of internal medicine*, 170(8), 531-537.

Page, R. L., Allen, L. A., Kloner, R. A., Carriker, C. R., Martel, C., Morris, A. A., ... & Saucedo, J. F. (2020). Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(10), e131-e152.

Pasha, A. K., Clements, C. Y., Reynolds, C. A., Lopez, M. K., Lugo, C. A., Gonzalez, Y., ... & Abidov, A. (2020). Cardiovascular Effects of Medical Marijuana: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*.

Patel, R. S., Kamil, S. H., Bachu, R., Adikey, A., Ravat, V., Kaur, M., ... & Goyal, H. (2020). Marijuana use and acute myocardial infarction: a systematic review of published cases in the literature. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(5), 298-307.

Ramphul, K., Mejias, S. G., & Joynauth, J. (2019). Cocaine, amphetamine, and cannabis use increases the risk of acute myocardial infarction in teenagers. *American Journal of Cardiology*, 123(2), 354.

Richards, J. R., Bing, M. L., Moulin, A. K., Elder, J. W., Rominski, R. T., Summers, P. J., & Laurin, E. G. (2019). Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clinical Toxicology*, 57(10), 831-841.

Richards, J. R. (2020). Mechanisms for the Risk of Acute Coronary Syndrome and Arrhythmia Associated With Phytogenic and Synthetic Cannabinoid Use. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 508-522.

Strada, L., Rigter, S., van Laar, M., Bossong, M. (2019). Gebruikswijzen van cannabis en hun effecten en gezondheidsrisico's. Utrecht: Trimbos-instituut.

Yang, P. K., Odom, E. C., Patel, R., Loustalot, F., & Coleman King, S. (2021). Nonmedical Marijuana Use and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Public Health Reports*, 0033354920988285.

Hoofdstuk 1.2 Beroerte

Auger, N., Paradis, G., Low, N., Ayoub, A., He, S., & Potter, B. J. (2020). Cannabis use disorder and the future risk of cardiovascular disease in parous women: a longitudinal cohort study. *BMC medicine*, 18(1), 1-9.

Desai, R., Singh, S., Patel, K., Goyal, H., Shah, M., Mansuri, Z., ... & Qureshi, A. I. (2020). Stroke in young cannabis users (18–49 years): national trends in hospitalizations and outcomes. *International Journal of Stroke*, 15(5), 535-539.

Dutta, T., Ryan, K. A., Thompson, O., Lopez, H., Fecteau, N., Sparks, M. J., ... & Cole, J. W. (2021). Marijuana Use and the Risk of Early Ischemic Stroke: The Stroke Prevention in Young Adults Study. *Stroke*, 52(10), 3184-3190.

Falkstedt, D., Wolff, V., Allebeck, P., Hemmingsson, T., & Danielsson, A. K. (2017). Cannabis, tobacco, alcohol use, and the risk of early stroke: a population-based cohort study of 45 000 Swedish men. *Stroke*, 48(2), 265-270.

Moustafa, B., & Testai, F. D. (2021). Cerebrovascular Complications Associated with Marijuana Use. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 21(6), 1-7.

O’Keefe, E. L., Peterson, T. M., & Lavie, C. J. (2021). Reevaluating America’s Latest Pharmaceutical Trend: The Cardiovascular Risk of Cannabis. *Current Opinion in Psychology*, 38, 31-37.

Parekh, T., Pemmasani, S., & Desai, R. (2020). Marijuana use among young adults (18–44 years of age) and risk of stroke: a behavioral risk factor surveillance system survey analysis. *Stroke*, 51(1), 308-310.

Reis, J. P., Auer, R., Bancks, M. P., Goff Jr, D. C., Lewis, C. E., Pletcher, M. J., ... & Sidney, S. (2017). Cumulative lifetime marijuana use and incident cardiovascular disease in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *American journal of public health*, 107(4), 601-606.

Rumalla, K., Reddy, A. Y., & Mittal, M. K. (2016a). Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalized patients in the United States. *Journal of the neurological sciences*, 364, 191-196.

Rumalla, K., Reddy, A. Y., & Mittal, M. K. (2016b). Association of recreational marijuana use with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(2), 452-460.

Shah, S., Patel, S., Paulraj, S., & Chaudhuri, D. (2021). Association of marijuana use and cardiovascular disease: A behavioral risk factor surveillance system data analysis of 133,706 US adults. *The American Journal of Medicine*, 134(5), 614-620.

Hoofdstuk 1.3 Hartritmestoornissen

Hartstichting. Geraadpleegd: [Lees over soorten hartritmestoornissen | Hartstichting](#)

Kariyanna, P. T., Wengrofsky, P., Jayarangaiah, A., Haseeb, S., Saliccioli, L., Hegde, S., ... & McFarlane, S. I. (2019a). Marijuana and cardiac arrhythmias: a scoping study. *International journal of clinical research & trials*, 4(1).

Kariyanna, P. T., Jayarangaiah, A., Yurevich, O., Francois, J., Yusupov, D., Zhyvotovska, A., ... & McFarlane, S. I. (2019b). Atrioventricular nodal reentrant tachycardia triggered by marijuana use: a case report and review of the literature. *American journal of medical case reports*, 7(9), 193.

Korantzopoulos, P. (2014). Marijuana smoking is associated with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*, 113(6), 1085.

Korantzopoulos, P., Liu, T., Papaioannides, D., Li, G., & Goudevenos, J. (2008). Atrial fibrillation and marijuana smoking. *International journal of clinical practice*, 62(2), 308-313.

Patel, R. S., Gonzalez, M. D., Ajibawo, T., & Baweja, R. (2021). Cannabis use disorder and increased risk of arrhythmia-related hospitalization in young adults. *The American Journal on Addictions*.

Rezkalla, S., & Kloner, R. A. (2019). Cardiovascular effects of marijuana. *Trends in cardiovascular medicine*, 29(7), 403-407.

Richards, J. R., Blohm, E., Toles, K. A., Jarman, A. F., Ely, D. F., & Elder, J. W. (2020a). The association of cannabis use and cardiac dysrhythmias: a systematic review. *Clinical Toxicology*, 58(9), 861-869.

Richards, J. R. (2020b). Mechanisms for the Risk of Acute Coronary Syndrome and Arrhythmia Associated With Phytogenic and Synthetic Cannabinoid Use. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 508-522.

Yahud, E., Paul, G., Rahkovich, M., Vasilenko, L., Kogan, Y., Lev, E., & Laish-Farkash, A. (2020). Cannabis induced cardiac arrhythmias: a case series. *European Heart Journal-Case Reports*, 4(6), 1-9.

Hoofdstuk 2 THC-CBD interacties

Adam, K. C. S., Doss, M. K., Pabon, E., Vogel, E. K., & de Wit, H. (2020). Δ9-Tetrahydrocannabinol (THC) impairs visual working memory performance: a randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(11), 1807-1816.

Ahmed, S., Roth, R. M., Stanciu, C. N., & Brunette, M. F. (2021). The Impact of THC and CBD in Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12(July).

Arkell, T. R., Lintzeris, N., Kevin, R. C., Ramaekers, J. G., Vandrey, R., Irwin, C., Haber, P. S., & McGregor, I. S. (2019). Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition.

Psychopharmacology, 236(9), 2713–2724.

Arkell, Thomas R., Vinckenbosch, F., Kevin, R. C., Theunissen, E. L., McGregor, I. S., & Ramaekers, J. G. (2020). Effect of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Driving Performance. *JAMA*, 324(21), 2177.

Batalla, A., Bos, J., Postma, A., & Bossong, M. G. (2021). The Impact of Cannabidiol on Human Brain Function: A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology*, 11(January).

Batalla, A., Janssen, H., Gangadin, S. S., & Bossong, M. G. (2019). The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1058.

Bonaccorso, S., Ricciardi, A., Zangani, C., Chiappini, S., & Schifano, F. (2019). Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *NeuroToxicology*, 74(September), 282–298.

Britch, S. C., Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, 238(1), 9–28.

Broyd, S. J., Van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition - A systematic review. *Biological Psychiatry*, 79(7), 557–567.

Calabrese, E. J., & Rubio-Casillas, A. (2018). Biphasic effects of THC in memory and cognition. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(5), 1–9.

Colizzi, M., Ruggeri, M., & Bhattacharyya, S. (2020). Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Frontiers in Psychology*, 11(May), 1–10.

Cuttler, C., LaFrance, E. M., & Stueber, A. (2021). Acute effects of high-potency cannabis flower and cannabis concentrates on everyday life memory and decision making. *Scientific Reports*, 11(1), 1–13.

Davies, C., & Bhattacharyya, S. (2019). Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 204512531988191.

Freeman, A. M., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H. V., Saunders, R., & Freeman, T. P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 696–712.

Freeman, T. P., & Winstock, A. R. (2015). Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychological Medicine*, 45(15), 3181–3189.

Gibson, L. P., Karoly, H. C., Ellingson, J. M., Sempio, C., Squeri, J. E., Bidwell, L. C., Hutchison, K. E., & Bryan, A. D. (2021). Effects of cannabidiol in cannabis flower: Implications for harm reduction. *Addiction Biology*, June, e13092.

Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., Leweke, F.

M., Strube, W., & Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(4), 403–412.

Iseger, T. A., & Bossong, M. G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia Research*, 162(1–3), 153–161.

Kloft, L., Otgaar, H., Blokland, A., Monds, L. A., Toennes, S. W., Loftus, E. F., & Ramaekers, J. G. (2020). Cannabis increases susceptibility to false memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(9), 4585–4589.

Kroon, E., Kuhns, L., & Cousijn, J. (2021). The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology*, 38, 49–55.

Kroon, E., Kuhns, L., Hoch, E., & Cousijn, J. (2020). Heavy cannabis use, dependence and the brain: a clinical perspective. *Addiction*, 115(3), 559–572.

Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 172(20), 4790–4805.

Lowin, T., Tingting, R., Zurmahr, J., Classen, T., Schneider, M., & Pongratz, G. (2020). Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death & Disease*, 11, 1–11.

Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(11), 2477–2482.

Nadulski, T., Pragst, F., Weinberg, G., Roser, P., Schnelle, M., Fronk, E., & Stadelmann, A. M. (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC verses standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit*, 27(6), 799–810.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research.

Pennypacker, S. D., & Romero-Sandoval, E. A. (2020). CBD and THC: Do They Complement Each Other Like Yin and Yang? In *Pharmacotherapy* (Vol. 40, Issue 11).

Prini, P., Zamberletti, E., Manenti, C., Gabaglio, M., Parolaro, D., & Rubino, T. (2020). Neurobiological mechanisms underlying cannabis-induced memory impairment. *European Neuropsychopharmacology*, 36, 181–190.

Rigter, S., & Oomen, P. E. (2021). *THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2020-2021)*.
<https://www.trimbos.nl/aanbod/webwinkel/product/af1935-thc-concentraties-in-wiet-nederwiet-en-hasj-in-nederlandse-coffeeshops>

Schlag, A. K., Hindocha, C., Zafar, R., Nutt, D. J., & Curran, H. V. (2021). Cannabis based medicines and cannabis dependence: A critical review of issues and evidence. *Journal of Psychopharmacology*, 35(7), 773–785.

Schuster, R., Gilman, J., Schoenfeld, D., Evenden, J., Hareli, M., Ulysse, C., Nip, E., Hanly, A., Zhang, H., & Edin Evins, A. (2018). One Month of Cannabis Abstinence in Adolescents and Young Adults is Associated with Improved Memory. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(6).

The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids (Vol. 15, Issue 2). (2017). National Academies Press.

Wall, M. B., Pope, R., Freeman, T. P., Kowalczyk, O. S., Demetriou, L., Mokrysz, C., Hindocha, C., Lawn, W., Bloomfield, M. A. P., Freeman, A. M., Feilding, A., Nutt, D., & Curran, H. V. (2019). Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity. *Journal of Psychopharmacology*, 33(7), 822–830.

White, C. M. (2019). A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(7), 923–934.

Hoofdstuk 3.1 cannabis zonder tabak

Agrawal, A., Budney, A. J., & Lynskey, M. T. (2012). The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction*, 107(7), 1221-1233.

Bélanger, R. E., Marclay, F., Berchtold, A., Saugy, M., Cornuz, J., & Suris, J. C. (2013). To what extent does adding tobacco to cannabis expose young users to nicotine?. *nicotine & tobacco research*, 15(11), 1832-1838.

Eisner, M. D., Balmes, J., Katz, P. P., Trupin, L., Yelin, E. H., & Blanc, P. D. (2005). Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environmental Health*, 4(1), 1-8.

Exley, C., Begum, A., Woolley, M. P., & Bloor, R. N. (2006). Aluminum in tobacco and cannabis and smoking-related disease. *The American journal of medicine*, 119(3), 276-e9.

Ghasemiesfe, M., Ravi, D., Vali, M., Korenstein, D., Arjomandi, M., Frank, J., ... & Keyhani, S. (2018). Marijuana use, respiratory symptoms, and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 169(2), 106-115.

Ghasemiesfe, M., Barrow, B., Leonard, S., Keyhani, S., & Korenstein, D. (2019). Association between marijuana use and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 2(11), e1916318-e1916318.

Hecht, S. S. (1999). Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 91(14), 1194-1210.

Hindocha, C., & McClure, E. A. (2021). Unknown population-level harms of cannabis and tobacco co-use: if you don't measure it, you can't manage it. *Addiction*, 116(7), 1622-1630.

Hu, M., Benson, R., Chen, A. T., Zhu, S. H., & Conway, M. (2021). Determining the prevalence of cannabis, tobacco, and vaping device mentions in online communities using natural language processing. *Drug and Alcohol Dependence*, 228, 109016.

Meier, E., & Hatsukami, D. K. (2016). A review of the additive health risk of cannabis and tobacco co-use. *Drug and alcohol dependence*, 166, 6-12.

Morse, D., & Rosas, I. O. (2014). Tobacco Smoke-Induced Lung Fibrosis and Emphysema. *Annual review of physiology*, 76, 493-513.

Tucker, J. S., Pedersen, E. R., Seelam, R., Dunbar, M. S., Shih, R. A., & D'Amico, E. J. (2019). Types of cannabis and tobacco/nicotine co-use and associated outcomes in young adulthood. *Psychology of Addictive Behaviors*, 33(4), 401.

Ramo, D. E., Liu, H., & Prochaska, J. J. (2012). Tobacco and marijuana use among adolescents and young adults: a systematic review of their co-use. *Clinical psychology review*, 32(2), 105-121.

Ramo, D. E., Delucchi, K. L., Hall, S. M., Liu, H., & Prochaska, J. J. (2013). Marijuana and tobacco co-use in young adults: patterns and thoughts about use. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 74(2), 301-310.

Smith, D. M., Miller, C., O'Connor, R. J., Kozlowski, L. T., Wadsworth, E., Fix, B. V., ... & Hammond, D. (2020). Modes of delivery in concurrent nicotine and cannabis use ("co-use") among youth: Findings from the International Tobacco Control (ITC) Survey. *Substance abuse*, 1-9.

Staal, Y.C.M., Talhout, R. (2016). Alternatieve tabaksproducten: harm reduction? Bilthoven. RIVM.

Strada, L., Rigter, S., van Laar, M., Bossong, M. (2019). Gebruikswijzen van cannabis en hun effecten en gezondheidsrisico's. Utrecht: Trimbos-instituut.

Wu, T. C., Tashkin, D. P., Djahed, B., & Rose, J. E. (1988). Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *New England Journal of Medicine*, 318(6), 347-351.

Winhusen, T., Theobald, J., Kaelber, D. C., & Lewis, D. (2019). Regular cannabis use, with and without tobacco co-use, is associated with respiratory disease. *Drug and alcohol dependence*, 204, 107557.

Hoofdstuk 3.2 cannabis vaperen

Abrams, D. I., Vizoso, H. P., Shade, S. B., Jay, C., Kelly, M. E., & Benowitz, N. L. (2007). Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82(5), 572-578.

Boakye, E., Obisesan, O. H., Uddin, S. I., El-Shahawy, O., Dzaye, O., Osei, A. D., ... & Blaha, M. J. (2021). Cannabis vaping among adults in the United States: Prevalence, trends, and association with high-risk behaviors and adverse respiratory conditions. *Preventive Medicine*, 106800.

Breitbarth, A. K., Morgan, J., & Jones, A. L. (2018). E-cigarettes—an unintended illicit drug delivery system. *Drug and alcohol dependence*, 192, 98-111.

Chadi, N., Minato, C., & Stanwick, R. (2020). Cannabis vaping: understanding the health risks of a rapidly emerging trend. *Paediatrics & child health*, 25(Supplement_1), S16-S20.

Etter, J. F. (2015). Electronic cigarettes and cannabis: an exploratory study. *European Addiction Research*, 21(3), 124-130.

Fischer, B., Robinson, T., Bullen, C., Curran, V., Jutras-Aswad, D., Medina-Mora, M. E., ... & Hall, W. (2021). Lower-Risk Cannabis Use Guidelines (LRCUG) for reducing health harms from non-medical cannabis use: A comprehensive evidence and recommendations update. *International Journal of Drug Policy*, 103381.

Gieringer, D. H. (2001). Cannabis “Vaporization” a promising strategy for smoke harm reduction. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 1(3-4), 153-170.

Gieringer, D., St. Laurent, J., & Goodrich, S. (2004). Cannabis vaporizer combines efficient delivery of THC with effective suppression of pyrolytic compounds. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 4(1), 7-27.

Hazekamp, A., Ruhaak, R., Zuurman, L., van Gerven, J., & Verpoorte, R. (2006). Evaluation of a vaporizing device (Volcano®) for the pulmonary administration of tetrahydrocannabinol. *Journal of pharmaceutical sciences*, 95(6), 1308-1317.

Hindocha, C., Freeman, T. P., Winstock, A. R., & Lynskey, M. T. (2016). Vaping cannabis (marijuana) has the potential to reduce tobacco smoking in cannabis users.

Hindocha, C., & McClure, E. A. (2021). Unknown population-level harms of cannabis and tobacco co-use: if you don't measure it, you can't manage it. *Addiction*, 116(7), 1622-1630.

Kaufman, T. M., Fazio, S., & Shapiro, M. D. (2019). Brief commentary: marijuana and cardiovascular disease—what should we tell patients?.

Lee, D. C., Crosier, B. S., Borodovsky, J. T., Sargent, J. D., & Budney, A. J. (2016). Online survey characterizing vaporizer use among cannabis users. *Drug and alcohol dependence*, 159, 227-233.

Liu, J., Nabavizadeh, P., Rao, P., Derakhshandeh, R., & Springer, M. L. (2019). Impairment of endothelial function by aerosol from marijuana leaf vaporizers. *Circulation*, 140(Suppl_1), A14428-A14428.

Loflin, M., & Earleywine, M. (2015). No smoke, no fire: what the initial literature suggests regarding vapourized cannabis and respiratory risk. *Canadian journal of respiratory therapy: CJRT= Revue canadienne de la therapie respiratoire: RCTR*, 51(1), 7.

Malouff, J. M., Rooke, S. E., & Copeland, J. (2014). Experiences of marijuana-vaporizer users. *Substance abuse*, 35(2), 127-128.

Morean, M. E., Lipshie, N., Josephson, M., & Foster, D. (2017). Predictors of adult e-cigarette users vaporizing cannabis using e-cigarettes and vape-pens. *Substance Use & Misuse*, 52(8), 974-981.

PAX: Geraadpleegd: [Era Pro: The First Ever UL-Certified Cannabis-Only Vaporizer in Market \(pax.com\)](https://www.pax.com/era-pro)

Pomahacova, B., Van der Kooy, F., & Verpoorte, R. (2009). Cannabis smoke condensate III: the cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa. *Inhalation toxicology*, 21(13), 1108-1112.

Popova, L., et al. Perceived harms and benefits of tobacco, marijuana, and electronic vaporizers among young adults in Colorado: implications for health education and research. *Addiction* 2017; 112: 1821-1829

Prince, M. A., & Conner, B. T. (2019). Examining links between cannabis potency and mental and physical health outcomes. *Behaviour research and therapy*, 115, 111-120.

Russell, C., Rueda, S., Room, R., Tyndall, M., & Fischer, B. (2018). Routes of administration for cannabis use—basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *International Journal of Drug Policy*, 52, 87-96.

Solowij, N. (2018). Peering through the haze of smoked vs vaporized cannabis-to vape or not to vape? *Journal of the American Medical Association Network Open*, 1, Article e184838. 10.1001/jamanetworkopen.2018.4838.

Spindle, T. R., Cone, E. J., Schlienz, N. J., Mitchell, J. M., Bigelow, G. E., Flegel, R., ... & Vandrey, R. (2018). Acute effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis: a crossover trial. *JAMA network open*, 1(7), e184841-e184841.

Strada, L., Rigter, S., van Laar, M., Bossong, M. (2019). Gebruikswijzen van cannabis en hun effecten en gezondheidsrisico's. Utrecht: Trimbos-instituut.

Subritzky, T., Pettigrew, S., & Lenton, S. (2016). Issues in the implementation and evolution of the commercial recreational cannabis market in Colorado. *International Journal of Drug Policy*, 27, 1-12.

Vandrey, R., Herrmann, E. S., Mitchell, J. M., Bigelow, G. E., Flegel, R., LoDico, C., & Cone, E. J. (2017). Pharmacokinetic profile of oral cannabis in humans: blood and oral fluid disposition and relation to pharmacodynamic outcomes. *Journal of analytical toxicology*, 41(2), 83-99.

