

# De invloed van medicinale cannabisolie op migraineaanvallen

Drs. **A. Medjedovic**<sup>a</sup>, drs. **P.W. Lebbink**<sup>b</sup> en  
drs. **A. Ramcharan**<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Apotheek van Beest, Den Haag.

<sup>b</sup> Transvaal Apotheek, Den Haag.

\* Correspondentie: medjedovic.arnel@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Medjedovic A, Lebbink PW, Ramcharan A. De invloed van medicinale cannabisolie op migraineaanvallen. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1726.

## KERNPUNTEN

- Uit farmacologisch oogpunt zou medicinale cannabisolie als mogelijk alternatief kunnen fungeren bij migraineaanvallen.
- Bij gebruik van medicinale cannabisolie werden voornamelijk misselijkheidsklachten en slaperigheid gemeld als bijwerking.
- Bediololie en Bedica-olie hebben mogelijk een positief effect op de ernst en frequentie van migraineaanvallen.
- Bij gebruik van Bedica-olie melden minder gebruikers misselijkheidsklachten.
- Bedrocanolie lijkt geen effect te hebben op de frequentie en ernst van de migraineaanvallen.
- Om de bevindingen uit deze studie te bevestigen en om medicinale cannabisolie een plek te geven in de huidige behandelrichtlijnen van migraine, is behoefte aan gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies met een grotere onderzoekspopulatie.

## ABSTRACT

*The effects of medicinal cannabis oil on migraine attacks*

### Background

There are case reports that suggest the positive effects of medicinal cannabis on migraine.

### Objective

To analyze the frequency per month and the severity of the migraine attacks before and after the use of cannabis oil in patients with migraine. Furthermore, specific side-effects – nausea, somnolence, nervousity, nightmares, and memory loss – were analyzed.

### Design and methods

In this cross-sectional study, we retrospectively collected the self-reported frequency and severity of migraine attacks before and after the start of cannabis oil. A total of 44 migraine patients (80% women) with a mean age of 54 years were included who had at least one prescription of medicinal cannabis oil. 27 patients were prescribed Bediol oil (2% CBD/1,3% THC), 8 patients Bedica oil (2% THC) and 9 patients Bedrocan oil (2% THC) between May 2015 and January 2017 and also had a history of triptan use.

### Results

The overall mean frequency of migraine attacks reduced from 9 to 5.9 per month ( $P = 0.008$ ) and the overall mean severity reduced from 8.4 to 6.4 after use of cannabis oil ( $P < 0.001$ ). As to the side-effects, there was a decrease in nausea of 25.6% (11 patients), an increase in somnolence of 37.2% (16 patients) and an increase in memory loss of 25.6% (11 patients) after cannabis oil use. After use of Bediol oil the mean frequency of migraine attacks per month was reduced ( $P = 0.01$ ) and the mean severity also showed a reduction ( $P = 0.005$ ). Using Bedica oil reduced the mean frequency ( $P = 0.014$ ) as well as the mean severity ( $P = 0.01$ ). After using Bedrocan oil the mean frequency showed a very slight induction from 6.4 to 6.6 ( $P = 0.888$ ). The mean severity displayed a very slight reduction ( $P = 0.111$ ).

### Conclusion

There is a significant reduction in the frequency of migraine attacks per month and the severity after use of medicinal cannabis oil. To confirm these findings, there is a need for high-quality randomized controlled clinical trials in larger groups.

## INLEIDING

De cannabisplant wordt al eeuwenlang in vele culturen toegepast als een medicinale plant voor verschillende indicaties, waaronder ook migraine [1-3]. De botanische soort *Cannabis sativa* heeft drie algemeen geaccepteerde subtypes, soms aangeduid als ondersoorten, te weten: *Cannabis indica* (*C. indica*), *Cannabis sativa* (*C. sativa*) en *Cannabis ruderalis* (*C. ruderalis*). Ieder subtype bevat meer dan 60 bekende cannabinoïden. Dit zijn de actieve bestanddelen van de plant. Cannabidiol (CBD) is één van de primaire actieve bestanddelen van de plant. Een ander belangrijk cannabinoïd is het psychoactieve delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) [1-4].

De medicinale cannabisplant wordt geproduceerd door het bedrijf Bedrocan (Veendam, Nederland). Dit bedrijf is in staat een continue gestandaardiseerde cannabisplant te produceren. De Transvaal Apotheek in Den Haag produceert vier soorten cannabisoliën gebaseerd op een aantal cannabisvariëteiten die Bedrocan levert, te weten: Bedrocanolie, Bediololie, Bedica-olie en Bedrolite-olie. Deze oliën variëren in samenstelling, subtype en sterkte (tabel 1).

## HET ENDOCANNABINOÏDE SYSTEEM

Met de ontdekking van het endocannabinoïde systeem in het lichaam is de wetenschap ten aanzien van het therapeutische effect van medicinale cannabis sterk ontwikkeld. Het endocannabinoïde systeem bestaat uit endogene cannabinoïden, zoals N-arachidonoylethanolamine (anandamide), 2-arachidonoylglycerol (2-AG) en twee CB-receptoren: CB1 en CB2 [4,6,7].

De CB1-receptoren bevinden zich zowel in het centraal zenuwstelsel als in het perifere zenuwstelsel (PZS). CB2-receptoren bevinden zich daarentegen voornamelijk in het PZS [1,4,7]. Het activeren van CB1-receptoren beïnvloedt onder andere de transmissie van pijn, coördinatie, geheugen en concentratie [1,4,6]. Dit komt overeen met de meeste effecten van THC [1]. Het activeren van CB2-receptoren geeft daarentegen analgetische en anti-inflammatoire effecten [4,8].

Het endogene cannabinoïd anandamide is een partiële agonist van CB-receptoren. Anandamide is ook een 5-hydroxytryptamine (HT)<sub>1A</sub>-receptoragonist, 5-HT<sub>2A</sub>-receptorantagonist en een 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Dit leidt voornamelijk tot anti-emetische en analgetische effecten [4,7]. Verder kan het activeren van 5-HT<sub>1A</sub>

door anandamide positieve farmacologische effecten bewerkstelligen bij migraine. De farmacologische effecten hiervan komen nagenoeg overeen met farmacologische effecten van triptanen (5-HT<sub>1B/1D</sub>- en 5-HT<sub>1A</sub>-receptoragonisten), waarbij er vasoconstrictie plaatsvindt in de cerebrale bloedvaten [1]. Door de aanwezigheid van CB-receptoren in het hele lichaam is het endocannabinoïde systeem een potentieel therapeutisch target voor migraine en vele andere aandoeningen [7]. Exogene substraten voor de CB-receptoren zijn de cannabinoïden van de cannabisplant, zoals CBD en THC. Verder schijnt een correlatie te bestaan tussen een verstoring in het endocannabinoïde systeem en migraine. Bij een verstoring kan namelijk sprake zijn van verlaagde anandamideconcentraties of een mutatie in het CNR1-gen, welke codeert voor de CB1-receptor. Deze verstoringen leiden vervolgens tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van migraine [4,6,7].

## THC, CBD EN ANDERE CANNABINOÏDEN

THC is een partiële CB1-receptoragonist en geeft vergelijkbare farmacologische effecten als anandamide. CBD werkt als een CB1-receptorantagonist (figuur 1). Dit leidt tot onderdrukking van de bijwerkingen van THC, zoals angst en geheugenverlies. Verder heeft CBD ook anti-inflammatoire effecten [4,7,10].

## MEDICINALE CANNABIS EN MIGRAINE

Migraine wordt gecategoriseerd als een neurologische aandoening en komt voor bij circa 15% van de wereldpopulatie. Hierbij gaat het in 75% van de gevallen om vrouwen [1,6,11,12]. Er is aangetoond dat synthetisch geproduceerde anandamide-analogen een potentiële behandeling kunnen zijn van migraine vanwege de vasoconstrictieve eigenschappen na het binden op CB1-receptoren en 5-HT<sub>1A</sub>-receptoren. Ook zijn er analgetische effecten aangetoond [1,9,12,13]. Uit casuïstische mededelingen blijkt ook dat migraine een van de toepassingen is van medicinaal gebruik van cannabis [4,7]. Helaas zijn er nog geen gerandomiseerde klinische studies die de effecten van medicinale cannabis op migraine beschrijven. Hoewel medicinale cannabis nog niet geïncorporeerd is in het huidige medicatiebeleid, suggereert de farmacologie ervan dat het wel een alternatieve therapie zou kunnen zijn tegen migraine.

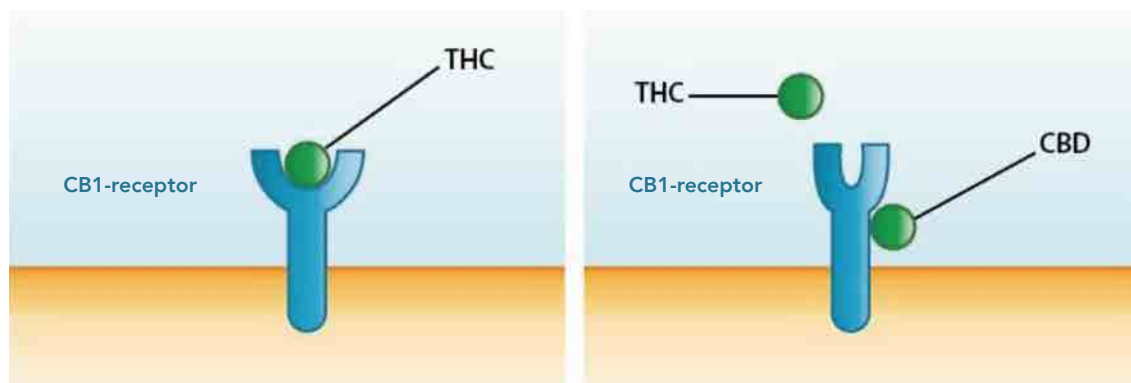
Het hoofddoel van dit onderzoek was om na te gaan of

**TABEL 1 DE VIER MEDICINALE CANNABISOLIEVARIANTEN [5]**

Medicinale cannabisolie (subtype)	Samenstelling
Bedrocanolie ( <i>C. sativa</i> )	THC 2% (20 mg/mL)
Bediololie ( <i>C. sativa</i> )	CBD 2%/THC 1,3% (20/13 mg/mL)
Bedica-olie ( <i>C. indica</i> )	THC 2% (20 mg/mL)
Bedrolite-olie ( <i>C. sativa</i> )	CBD 10% (100 mg/mL)

CBD: cannabidiol, THC: delta-9-tetrahydrocannabinol.

**FIGUUR 1 RECEPTORBINDING THC EN CBD**



Links: THC bindt direct op de CB1-receptor. Rechts: CBD bindt indirect aan de CB1-receptor en remt hiermee de mogelijkheid van THC om CB1 te stimuleren. Hierdoor worden de negatieve bijwerkingen van THC, zoals angst en geheugenverlies, onderdrukt [9,10].

CBD: cannabidiol, THC: delta-9-tetrahydrocannabinol.

er een verschil is in het aantal en de ernst van migraineaanvallen vóór en ná de start met medicinale cannabisolie. Daarnaast werd gekeken naar specifieke bijwerkingen – misselijkheid, slaperigheid, nervositeit, nachtmerries en geheugenverlies – en de correlatie tussen het aantal en de ernst van de migraineaanvallen en het gebruik van triptanen.

## METHODEN

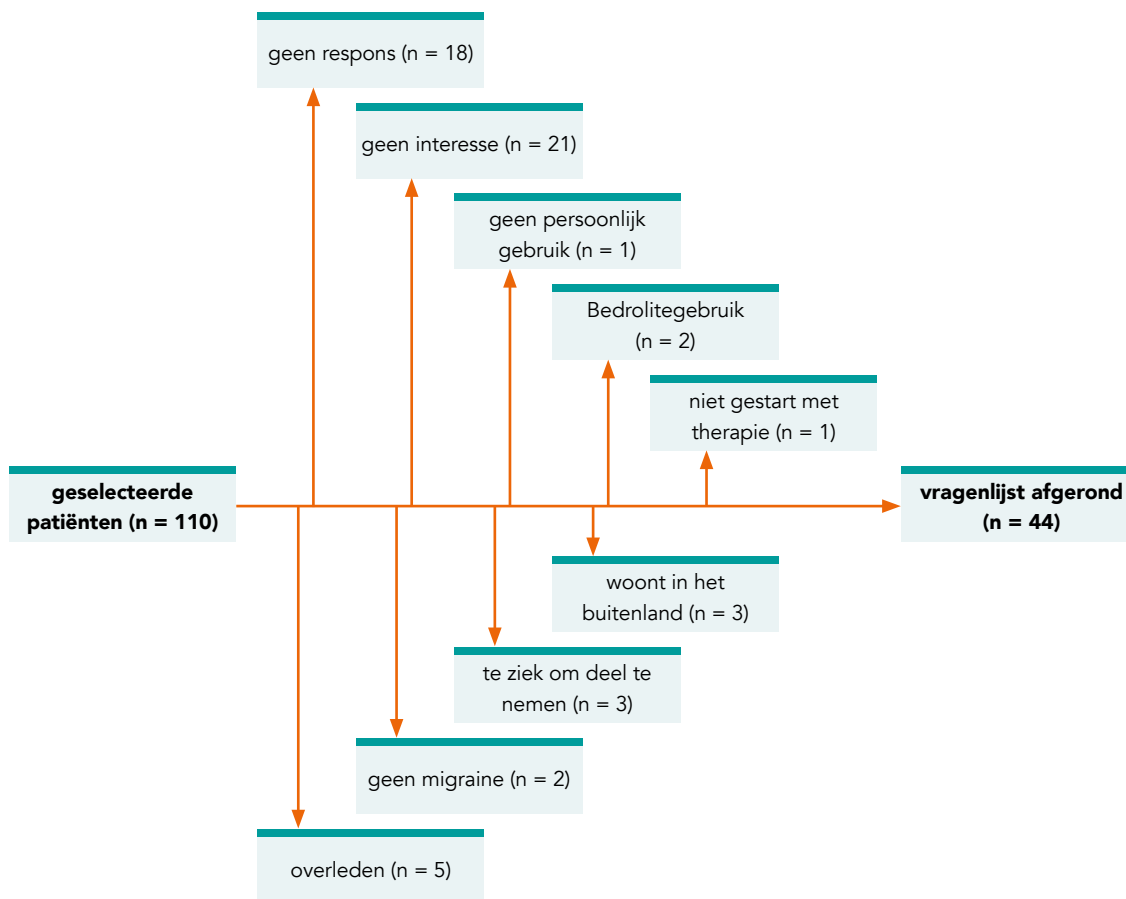
### STUDIEOPZET

Dit was een cross-sectionele retrospectieve studie waarbij zelfgerapporteerde data zijn verzameld. Het onder-

zoek vond plaats vanuit de Transvaal Apotheek in Den Haag en werd goedgekeurd door het UPPER *Institutional Review Board* in Utrecht.

Data werden verkregen door middel van een vragenlijst die met behulp van de plus-en minmethode werd ge-pretest bij tien willekeurige patiënten. Bij de plus-minmethode werd door de patiënt aangegeven of een vraag duidelijk (+) of onduidelijk (-) was. De geïncludeerde patiënten dienden vervolgens zelf een inschatting te maken bij het invullen van de vragenlijst, zoals de inschatting van het aantal migraineaanvallen dat werd doorgemaakt per maand en de ernst van de migraineaanvallen vóór en ná de start met cannabisolie. De ernst

FIGUUR 2 STROOMSCHEMA WERVING EN EXCLUSIE VAN PATIËNTEN



van de pijn werd bepaald met behulp van de numerieke schaal voor pijn, waarbij 0 staat voor 'geen pijn' en 10 voor 'ondraaglijke pijn' [15].

Daarnaast werden onder andere de volgende vragen gesteld: Hoe lang heeft u last van migraine? Wanneer bent u gestart met het gebruik van cannabisolie? Wanneer en waarom bent u gestopt? Gebruikt u nog andere behandelingen tegen migraineaanvallen? In de vragenlijst is ook specifiek gevraagd naar vijf bijwerkingen en of daar een afname, toename of geen verschil in werd geconstateerd na de start van medicinale cannabisolie. Het gaat om de volgende bijwerkingen/therapeutische effecten: misselijkheid, slaperigheid, nervositeit, nachtmerries en geheugenverlies.

#### DATA COLLECTIE, INCLUSIE- EN EXCLUSIECRITERIA

Patiënten werden geïncludeerd via het apothekerinformatiesysteem *Pharmacom*. Allereerst werden de gevonden patiënten vanuit de Transvaal Apotheek gefilterd op degene die cannabisolie op recept ontvingen tussen mei 2015 en januari 2017. Vervolgens werd deze selectie weer gefilterd op patiënten die minstens één voorschrift van een triptaan hebben gehad in hun voorgeschiedenis. De geïncludeerde patiënten gebruiken of hebben ooit in het verleden een van de volgende triptanen gebruikt: sumatriptan, rizatriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, naratriptan en/of zolmitriptan. Deze twee groepen worden verder in het artikel aan-

**TABEL 2 KARAKTERISTIEKEN VAN DE 44 GEÏNCLUDEERDE PATIËNTEN**

Karakteristiek	Aantal *
Geslacht <ul style="list-style-type: none"> <li>• man</li> <li>• vrouw</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 (20,5)</li> <li>• 35 (79,5)</li> </ul>
Leeftijd in jaren	54 (18-73)
Medicinale cannabisolievariant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bediololie, 2% CBD/ 1,3% THC</li> <li>• Bedrocanolie, 2% THC</li> <li>• Bedica-olie, 2% THC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 (61,4)</li> <li>• 9 (20,5)</li> <li>• 8 (18,2)</li> </ul>
Voorgeschiedenis cannabisgebruik	18 (40,9)
Alternatieve geneeswijzen (zoals acupunctuur, relaxatietherapie)	33 (76,7)
Behandeling <ul style="list-style-type: none"> <li>• profylactisch</li> <li>• acuut</li> <li>• beide (profylactisch en acuut)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 (50)</li> <li>• 2 (6,7)</li> <li>• 13 (43,3)</li> </ul>
Dosering <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-5 druppels dagelijks</li> <li>• 6-10 druppels dagelijks</li> <li>• 11-20 druppels dagelijks</li> <li>• 21-30 druppels dagelijks</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 (34,1)</li> <li>• 15 (34,1)</li> <li>• 7 (15,9)</li> <li>• 7 (15,9)</li> </ul>
Gebruik van triptanen	26 (59,1)

\* De waarden staan weergegeven in aantallen (%) of gemiddelde (spreiding).

geduid als respectievelijk triptaangebruikers en niet-triptaangebruikers. De geselecteerde patiënten hebben daarnaast minstens eenmaal een recept gekregen van een van de volgende drie medicinale cannabisoliën: Bediololie, Bedica-olie en/of Bedrocanolie. De medicinale cannabisolie werd sublinguaal en druppelsgewijs toegediend door de patiënten.

De geïnccludeerde patiënten werden schriftelijk geïnformeerd en kregen de vragenlijst en het *informed consent*-formulier per post toegestuurd. Ter controle werden deze patiënten telefonisch benaderd voor een ontvangstbevestiging. Patiënten die te ziek waren om deel te nemen, in het buitenland verbleven of Bedrolite 10% CBD-olie gebruikten, werden geëxcludeerd (figuur 2). Bedrolite 10% CBD-olie is niet geïndiceerd voor migraine.

### STATISTISCHE ANALYSE

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de *one sample* t-toets. Aangezien het aantal en de ernst van de migraine-aanvallen vóór en ná de start met medicinale cannabis-

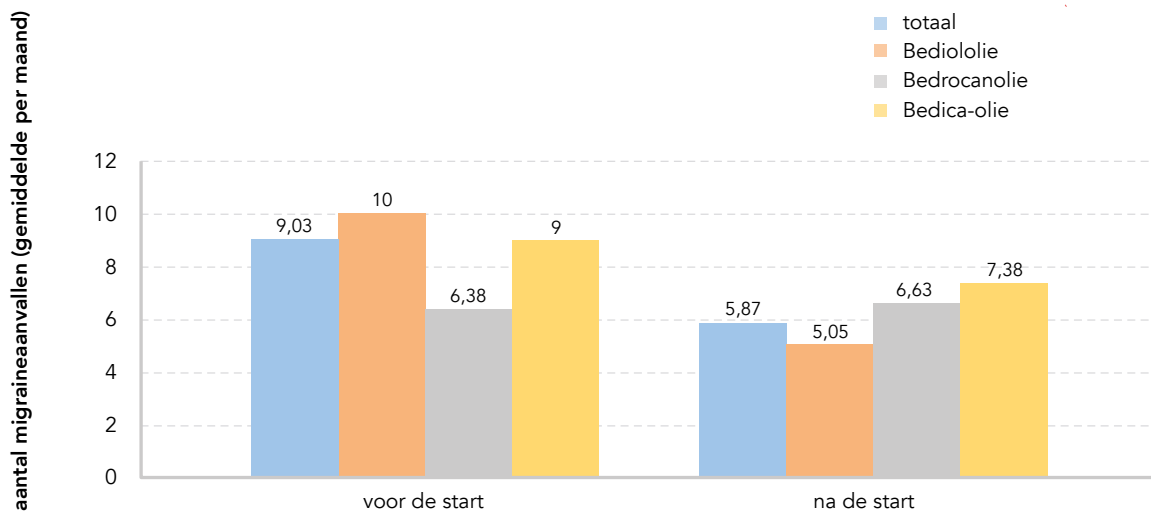
olie werd opgevraagd bij dezelfde patiënten, is gebruik gemaakt van de gepaarde t-toets. Verder is voor de overige klinische en demografische data gebruik gemaakt van descriptieve statistiek. Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics version 24 en Excel.

### RESULTATEN

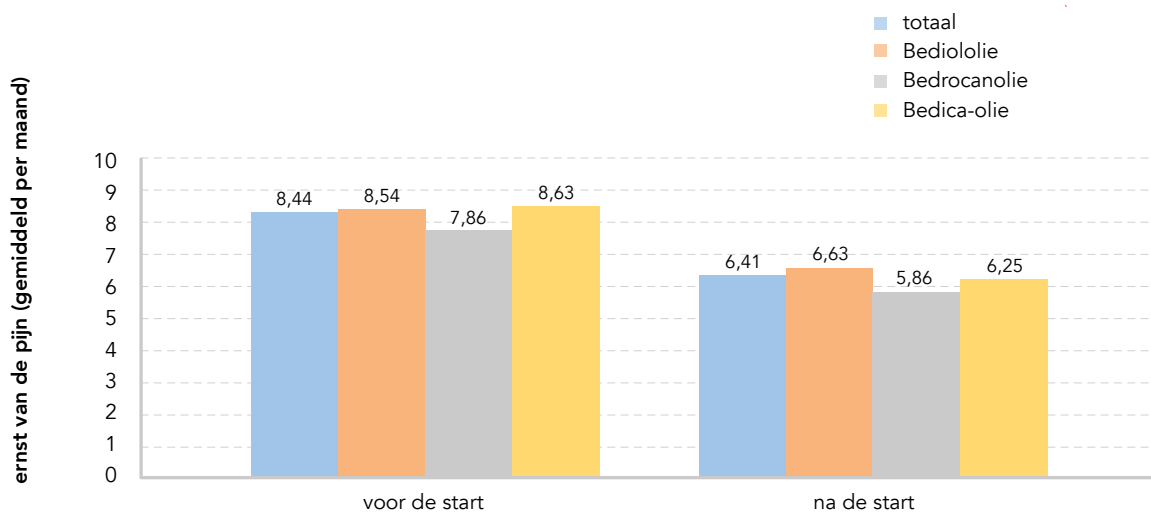
In totaal zijn 110 patiënten geselecteerd, waarvan uiteindelijk 44 patiënten werden geïnccludeerd (figuur 2). Daarnaast hebben een aantal patiënten niet alle vragen beantwoord, waardoor de noemers niet altijd hetzelfde zullen zijn in onderstaande resultaten.

De man-vrouwverhouding in dit onderzoek was 1:4, waarbij de patiënten een gemiddelde leeftijd hadden van 54 jaar. Verder werd Bediololie 2% CBD/1,3% THC het meest afgeleverd (27/44), gevolgd door Bedrocanolie 2% THC (9/44) en Bedica-olie 2% THC (8/44). Daarnaast hebben 18 patiënten (18/44) een voorgeschiedenis

**FIGUUR 3 DE GEMIDDELDE FREQUENTIE VAN MIGRAINEAANVALLEN PER MAAND VÓÓR EN NÁ DE START MET CANNABISOLIE**



**FIGUUR 4 DE GEMIDDELDE ERNST VAN DE PIJN BIJ MIGRAINEAANVALLEN VÓÓR EN NÁ DE START MET CANNABISOLIE**



met het gebruik van een vorm van cannabis (bijvoorbeeld cannabis thee, joint) en hebben 33 patiënten (33/43) een alternatieve geneeswijze geprobeerd (bijvoorbeeld acupunctuur, relaxatietherapie). Vijftien patiënten (15/30) gebruikten de medicinale cannabisolie profylactisch, twee patiënten (2/30) als acute behandeling en 13 patiënten (13/30) gebruikten de olie zowel profylactisch als acuut. Deze karakteristieken zijn weergegeven in tabel 2.

Verder waren 21 van de geïncludeerde patiënten (21/44) gestopt met het gebruik van medicinale cannabisolie, waarvan zeven (7/44) reeds waren gestopt na één recept. De patiënten stopten met het gebruik vanwege onder andere ongewenste bijwerkingen, gebrek aan positief effect of het feit dat het niet in de zorgverzekeringspolis is opgenomen.

De totale gemiddelde frequentie van migraineaanvallen nam af van 9 naar 5,9 per maand (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 0,9-5,4,  $P = 0,008$ ) en het totale gemiddelde van de ernst van de pijn nam af van 8,4 naar 6,4 ná de start van cannabisolie (95%-BI = 1,1-2,9,  $P < 0,001$ ; figuur 3 en 4). De verschillen in frequentie en ernst van de migraineaanvallen werden ook per olievariant bepaald. Deze staan hieronder beschreven.

### **BEDIOLOLIE**

Het gemiddelde aantal migraineaanvallen nam af van 10 naar 5 per maand (95%-BI = 1,3-8,6,  $P = 0,01$ ). De gemiddelde ernst van de aanvallen liet ook een afname zien van 8,5 naar 6,6 na de start met Bediololie (95%-BI = 0,6-3,2,  $P = 0,005$ ; figuur 3 en 4).

### **BEDICA-OLIE**

Het gemiddelde aantal migraineaanvallen nam af van 9 naar 7,4 per maand (95%-BI = 0,4-2,8,  $P = 0,014$ ). De gemiddelde ernst van de aanvallen toonde ook een afname van 8,6 naar 6,3 na de start met Bedica-olie (95%-BI = 0,8-4,  $P = 0,010$ ; figuur 3 en 4).

### **BEDROCANOLIE**

Het gemiddelde aantal migraineaanvallen vertoonde een zeer geringe toename van 6,4 naar 6,6 per maand (95%-BI = -4,3-3,8,  $P = 0,888$ ). Ook de gemiddelde ernst van de aanvallen liet een afname zien van 7,9 en 5,9 na de start met Bedrocanolie (95%-BI = -0,6-4,6,  $P = 0,111$ ; figuur 3 en 4).

### **BIJWERKINGEN**

In tabel 3 is het totaal aantal meldingen weergegeven van afname, toename of geen verschil in misselijkheid, slaperigheid, nervositeit, nachtmerries en/of geheugenverlies na gebruik van cannabisolie. Hierbij hadden 11 (25,6%) patiënten een vermindering in misselijkheid, 16 (37,2%) patiënten hadden toegenomen slaperigheid en 11 (25,6%) patiënten hadden toegenomen geheugenverlies (tabel 3). De resultaten van tabel 3 zijn in tabel 4 verder onderverdeeld in de drie cannabisolievarianten Bediololie, Bedica-olie en Bedrocanolie.

### **TRIPTAAN**

De triptaangebruikers lieten een afname van 1,5 ( $n = 23$ ,  $P = 0,111$ ) zien in het aantal aanvallen per maand na de start met cannabisolie, terwijl de niet-triptaangebruikers een afname toonden van 5,7 ( $n = 15$ ,  $P = 0,032$ ). Verder is zowel bij de triptaangebruikers als de niet-triptaangebruikers een afname gebleken in de ernst van de pijn van respectievelijk 0,9 ( $n = 22$ ,  $P = 0,029$ ) en 3,5 ( $n = 17$ ,  $P < 0,001$ ).

### **BESCHOUWING**

Dit onderzoek is uitgevoerd als aanvulling op de retrospectieve observationele studie van Rhyne et al. waarbij een significante vermindering werd gemeten van migraineaanvallen na de start van medicinale cannabis [4]. Medicinale cannabis werd onder andere in verdampte en eetbare vorm gebruikt. In tegenstelling tot de studie van Rhyne et al. analyseert dit onderzoek de frequentie en ernst van migraineaanvallen vóór en ná de start van medicinale cannabisolie die druppelsgewijs sublinguaal werd toegediend. In dit onderzoek is een significante afname gebleken van de totale gemiddelde frequentie ( $P = 0,008$ ) en de totale gemiddelde ernst ( $P < 0,001$ ) van migraineaanvallen per maand na de start van het cannabisoliegebruik.

Daarnaast werd het effect van elk van de drie cannabisolievarianten op aantal en ernst van de migraineaanvallen geanalyseerd. Bediololie is bij de geïncludeerde patiënten het meest voorgeschreven en toonde de sterkste afname in aantal migraineaanvallen per maand en de ernst ervan. Ook Bedica-olie liet een significante afname zien in aantal en ernst van de migraineaanvallen. Bedrocanolie gaf daarentegen geen significante resultaten. Bediololie (CBD 2%/THC 1,3%) en Bedrocanolie (THC

**TABEL 3 HET TOTAAL AAN MELDINGEN VAN BIJWERKINGEN**

Effect	Misselijkheid	Slaperigheid	Nervositeit	Nachtmerries	Geheugenverlies
Geen verschil	27	26	35	35	32
Toename	5	16	4	4	11
Afname	11	1	4	4	0

**TABEL 4 HET AANTAL GEVALLEN PER BIJWERKING UITGESPLITST NAAR MEDICINALE CANNABISOLIEVARIANT**

Olievariant	Misselijkheid		Slaperigheid		Nervositeit		Nachtmerries		Geheugenverlies	
	Afname	Toename	Afname	Toename	Afname	Toename	Afname	Toename	Afname	Toename
Bediol	6 (22,2%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)	4 (14,8%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	0	8 (29,6%)
Bedrocan	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0	2 (22,2%)	0	0	0	1 (11,1%)	0	2 (22,2%)
Bedica	5 (62,5%)	0	0	3 (37,5%)	0	0	0	0	0	1 (12,5%)

Getallen geven het absoluut aantal en percentage van totaal (binnen haakjes) weer.

2%) zijn van dezelfde subtype (*C. sativa*) geproduceerd, maar verschillen in samenstelling. Dit zou de reden kunnen zijn voor het verschil in de resultaten. Het verschil in effect tussen Bedrocanolie (THC 2%, *C. sativa*) en Bedica-olie (THC 2%, *C. indica*) zou juist verklaard kunnen worden door het verschil in het gebruikte subtype bij de productie. De samenstelling is namelijk hetzelfde. Op basis van deze gegevens lijkt Bedrocanolie geen effect te hebben op de frequentie en ernst van migraineaanvallen. Daarentegen lijken Bediololie en Bedica-olie hier mogelijk wel een positief effect op te hebben.

De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten 54 jaar. Hiervan was circa 80% vrouw en hadden de meeste vrouwen een leeftijd rond de menopauze. De menopauze heeft een rol kunnen spelen in de positieve resultaten bij de vrouwen. Uit studies blijkt namelijk dat de meeste vrouwen die last hebben van migraine verbetering zien na hun menopauze. Er zijn echter ook andere studies die suggereren dat migraine bij vrouwen na

hun menopauze lijkt te verergeren [16]. Het is dus niet met zekerheid te zeggen dat de menopauze een positief effect heeft gehad op de resultaten bij de vrouwen.

De gemiddelde frequentie van migraineaanvallen per maand van de geïncludeerde patiënten bleek ook relatief hoog te zijn. Dit suggereert dat deze patiënten voornamelijk chronische migraine hadden. Het is niet uitgesloten dat deze aanvallen van hoofdpijn worden veroorzaakt door overmatig gebruik van geneesmiddelen, zoals paracetamol of triptanen [13]. Volgens Katsarava et al. is het echter niet uitzonderlijk dat patiënten met chronische migraine meer dan 15 aanvallen per maand hebben [17].

Deze studie vergeleek ook triptaangebruikers met niet-triptaangebruikers ( $n = 26$  en  $18$ , respectievelijk). Het was opmerkelijk dat de triptaangebruikers geen significante afname ( $P = 0,111$ ) toonden in het aantal migraineaanvallen per maand na de start met cannabisolie en dat bij de niet-triptaangebruikers wel sprake



was van een significante afname ( $P = 0,032$ ). De reden dat triptaangebruikers geen significante afname hadden in het aantal migraineaanvallen per maand is onduidelijk. Een mogelijke theorie hiervoor is dat triptaangebruikers door zijn gegaan met het gebruik van triptanen vanwege gebrek aan positief effect van de cannabisolie. Dit zou dan inderdaad leiden tot een kleinere afname in het aantal migraineaanvallen. Een andere theorie zou kunnen zijn dat de triptanen onjuist gebruikt worden of dat ze overmatig gebruikt worden waardoor medicatieafhankelijke hoofdpijn kan ontstaan [13]. Ook zou sprake kunnen zijn van *confounding*. De twee groepen kunnen namelijk verschillen in kenmerken die niet zijn gemeten.

Verder werd in de vragenlijst gevraagd naar vijf expliciete bijwerkingen, namelijk: misselijkheid, slaperigheid, nervositeit, nachtmerries en geheugenverlies. Er waren meer patiënten met een afname in misselijkheid dan met een toename (tabel 3). Dit kan dus eerder beschouwd worden als een therapeutisch effect dan een bijwerking. Deze afname is met name tot stand gekomen door de Bedica-olie (tabel 4). Bedica-olie kan naar aanleiding van dit onderzoek geadviseerd worden bij patiënten die last hebben van misselijkheid bij een migraineaanval. Verder wordt Bedica geproduceerd uit de *C. indica*-plant. Volgens de studie van Pearce et al. heeft 100% van de patiënten aangegeven dat subtype *C. indica* gunstig is bij misselijkheid en 12,5% heeft aangegeven dat *C. sativa* gunstig is bij misselijkheid. Om dit gegeven te kunnen bevestigen is er meer onderzoek vereist.

Deze studie heeft daarnaast zijn beperkingen. Allereerst is dit een observationele studie met een retrospectief karakter en een gebrek aan een controlegroep. Dit geeft een beperking bij het bepalen van de mogelijke causaliteit van het gebruik van cannabisolie en de effecten in frequentie en ernst van de migraineaanvallen.

Er waren ook andere storende factoren in deze studie, zoals het gebruik van drie verschillende soorten cannabisolie, verschillende gebruikte doseringen, variabiliteit in de medicatiegeschiedenis, variabiliteit in het gebruik van comedicatie en een relatief kleine groep van onderzochte patiënten ( $n = 44$ ). Deze cumulatieve factoren maken het moeilijk om de patiënten in deze studie te vergelijken.

Ook werd cannabisolie door sommige van de opgenomen patiënten met migraine in eerste instantie voor

een andere indicatie gebruikt, zoals reumatoïde artritis of kanker. Dit kan aanleiding geven tot onoplettendheid van de patiënten wat betreft de effecten van cannabisolie op de frequentie en ernst van de migraineaanvallen. Dit heeft uiteindelijk kunnen leiden tot *recall bias*. Verder kan *non-response bias* zijn opgetreden. Achttien patiënten reageerden niet en 21 patiënten waren niet geïnteresseerd (figuur 1).

In het algemeen zijn specialisten terughoudend met het voorschrijven van cannabisolie. Het is vaak de laatste alternatieve therapie voor verschillende indicaties, zoals in dit geval migraine. Vanwege een gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken is het moeilijk om effecten en bijwerkingen van cannabisolie te vergelijken met de effecten en bijwerkingen van standaard migrainetherapieën. Bovendien kunnen de veronderstelde interindividuele verschillen met betrekking tot cannabisolie het initiëren van een gestandaardiseerd doseringsschema bemoeilijken. Het wordt aanbevolen om te beginnen met een lage dosering en, indien nodig, de dosering langzaam te verhogen op geleide van effect en bijwerkingen (*start low, go slow*).

## CONCLUSIE

Er is een significante afname van de totale gemiddelde frequentie van migraineaanvallen per maand en de ernst van de aanvallen na de start met cannabisolie. Bediololie en Bedica-olie hebben mogelijk een positief effect op de frequentie en ernst van de migraineaanvallen. Daarentegen lijkt Bedrocanolie hier geen effect op te hebben. Om deze bevindingen te bevestigen en om medicinale cannabisolie een plek te geven in de huidige behandelrichtlijnen van migraine, is er behoefte aan gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken met een grotere onderzoekspopulatie. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.



Zelf publiceren in het  
NPFO? Neem contact op  
met de redactie via  
[npfo@npfo.nl](mailto:npfo@npfo.nl).