

Afkortingen:

DRUID: Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines.
ICADTS: The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety.
SDLP: Standard Deviation of Lateral Position
VAS: Visual Analog Scale
DSST: Digital Symbol Substitution Task
DAT: Divided Attention Task
PSAT: Paced Serial Addition Task
PVT: Psychomotor Vigilance Task
BHI: Betrouwbaarheidsinterval
CBD: Cannabidiol
THC: Tetrahydrocannabinol

Datum literatuursearch: 4-10-2022

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft cannabidiol ingedeeld in categorie I op basis van de farmacologie, literatuur en bijwerkingen. Categorie I is vergelijkbaar met een alcoholconcentratie van < 0.5 promille. Dit geldt alleen voor (synthetisch) geproduceerde cannabidiol producten die THC-vrij zijn.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Hoewel verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat CBD de cognitieve prestaties op neuropsychologische tests niet schaadt (McCartney et al., 2020), heeft slechts één onderzoek de effecten ervan op de rijprestaties rechtstreeks onderzocht (Arkell et al., 2020). Dit gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek met incidentele cannabisgebruikers vond dat verdampte cannabis met 13,75 mg CBD (<1,0% Δ9-THC) de SDLP niet verhoogde. Metingen van cognitieve functie en subjectieve intoxicatie (bijv. 'stoned', 'verdoofd', 'ontspannen', 'angstig') werden ook niet beïnvloed door CBD (Arkell et al., 2020). Het lijkt dus onwaarschijnlijk dat lage doses verdampte CBD de rijprestaties nadelig zullen beïnvloeden. Daarentegen worden CBD-producten in de praktijk vaak oraal toegepast (bijv. oliën en thee) (McGregor et al., 2020). De toedieningsweg heeft een effect op de farmacokinetiek van CBD, waarbij inademing een snelle en afnemende piek in CBD-concentraties in het bloed produceert en orale inname uren later lagere piekconcentraties veroorzaakt (Millar et al., 2018)

Acute, orale CBD-behandeling in doses tot 1500 mg veroorzaakten geen gevoelens van intoxicatie, het is onwaarschijnlijk dat de cognitieve functie of rijvaardigheid werd aangetast. Er is echter verder onderzoek nodig om te bevestigen dat CBD geen effect heeft in de uren direct na de behandeling en bij chronische toediening. (McCartney et al., 2022)

SmPC van Epidyolex® en IM vermelden dat slaperigheid, sedatie en vermoeidheid zeer vaak (bij meer dan 10%) optreden. Daarnaast vermeldt de SmPC dat het grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen heeft.

Aanvullende opmerkingen**Dosering**

Als adjuvans bij het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS), het syndroom van Dravet (DS) en epileptische aanvallen bij tubereuze sclerose complex (TSC): volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar 2,5-10 mg/kg lich. gewicht 2x per dag (IM oktober 2022).

Kinetiek:

De Cmax wordt na 2.5-5 uur bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt meer dan 94%. De biologische beschikbaarheid varieert per preparaat maar is relatief laag; 6-19%. De eliminatiehalfwaardetijd (na orale toediening) bedraagt 56-61 uur. Bij een verminderde leverfunctie neemt de AUC met een factor 2.5-5.2 toe. (IM oktober 2022).

Dynamiek: Cannabidiol vermindert de neuronale hyperexcitabiliteit door de modulatie van intracellulair calcium via G-proteïnegekoppelde receptor 55 (GPR55) en Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)-kanalen, evenals de modulatie van adenosine-gemedieerde signalering door inhibitie van cellulaire opname van adenosine via de Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (ENT1). (IM oktober 2022).

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen
Arkell TR, Vinckenbosch F, Kevin RC, Theunissen EL, McGregor IS, Ramaekers JG. Effect of Cannabidiol and Δ^9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 1;324(21):2177-2186. Randomized controlled trial	Deelnemers 26 gezonde deelnemers [23,2 jaar] Medicatie Deelnemers kregen verdampte THC-dominante (THC 22% en CBD <1%), CBD-dominante (THC <1% en CBD 9%), THC/CBD-equivalent of placebo cannabis toegediend. THC en CBD-doses waren 13.75 mg Moment van meten 40 minuten en 240 minuten na cannabis toediening	Studieopzet “On the road” experimenten vonden plaats na 40 tot 100 minuten en 240 tot 300 minuten na toediening en duurde ongeveer 60 minuten. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • SDLP: meten van het slingergedrag • VAS: meten van de subjectieve effecten • DSST: meten van de psychomotore en cognitieve functies Resultaten THC-dominante en THC/CBD-equivalente cannabis veroorzaakte een kortdurende verslechtering tijdens de “on the road” experimenten gezien een significante toename van SDLP gemeten 40 tot 100 minuten na toediening. Dit effect was te vergelijken met een BAC van 0,05. SDLP in de placebo- en CBD-omstandigheden verschilde niet, wat aangeeft dat CBD, wanneer toegediend in een bolusdosis via verdamping, het rijden niet belemmerde. CBD-dominante cannabis veroorzaakte ook geen significante cognitieve of psychomotorische stoornissen in vergelijking met placebo. Hoewel de doses THC in het huidige onderzoek (13,75 mg) matig waren, veroorzaakten ze sterke subjectieve effecten, waaronder een verminderd vertrouwen om te rijden. Opmerkingen KNMP Er werden slechts 1 dosis CBD en een enkele 1:1 verhouding van CBD en THC getest. De gebruikte CBD-dosis was ook lager dan die welke in de klinische praktijk wordt gebruikt voor aandoeningen zoals pediatrische epilepsie waarbij orale toediening van CBD-oliën in doses van ongeveer 10 tot 20 mg/kg gebruikelijk is. De rij-uitkomsten kunnen verschillen bij hogere CBD- en THC-doses en verschillende CBD:THC-verhoudingen. Het aantal proefpersonen is klein.
McCartney D, Suraev AS, Doohan PT, Irwin C, Kevin RC, Grunstein RR, Hoyos CM, McGregor IS.	Deelnemers 17 gezonde deelnemers [27,9 jaar] Medicatie	Studieopzet “On the road” experimenten vonden plaats na 45 tot 75 minuten en 210 tot 240 minuten na toediening. De tweede rij test werd getimed met de Tmax van CBD concentratie, 3 uur na toediening van 25 of 300 mg CBD en 4 uur na 1500 mg CBD.

Effects of cannabidiol on simulated driving and cognitive performance: A dose-ranging randomised controlled trial. J Psychopharmacol. 2022 May 30;2698811221095356 Randomized controlled trial	Orale formulatie van synthetische CBD (100 mg/ml) in middellange keten triglyceride olie toegediend in doses van 15, 300 of 1500 mg CBD. Placebo bestond alleen uit de olie. Zowel de placebo en de actieve behandeling bevatte geen andere cannabinoïden (inclusief Δ9-THC) of cannabisbestanddelen (bijv. flavonoïden en terpenen) Moment van meten Baseline' (voorbehandeling), 'Pre-Drive 1' (tussen 15 en 45 min na behandeling), 'Drive 1' (tussen 45 en 75 min na behandeling), 'Post-Drive 1' (tussen 75 en 95 min na de behandeling), 'Halfway' (tussen 140 en 150 min na de behandeling), 'Pre-Drive 2' (tussen 180 en 210 min na de behandeling), 'Drive 2' (tussen 210 en 240 min na de behandeling). - behandeling) en 'Post-Drive 2' (tussen 240 en 260 min na de behandeling)	Er werd een non-inferiority design gebruikt om de hypothese te testen dat CBD de SDLP niet met meer dan Δ het geschatte niveau van verslechtering waargenomen bij 0,05% BAC, zou verhogen. <i>De gebruikte tests/metingen van belang voor verkeersdeelname</i> • SDLP: meten van het slingergedrag • VAS: meten van de subjectieve effecten • Cognitieve/psychomotorische functies middels; DSST, DAT, PSAT, PVT en DRUID-taak Resultaten Zowel CBD 15, 300 en 1500 mg leken de SDLP niet te verhogen tijdens Drive 2 (tussen 210 en 240 min na de behandeling), hoewel CBD 300 mg technisch gezien een niet-overtuigend effect had met het bovenste 95% BHI net meer dan (+ 0,005) de non-inferioriteitsmarge. De gemiddelde toename van SDLP bij deze behandeling en taak was verwaarloosbaar. Hoewel alle drie de CBD-behandelingen ook non-inferioriteit vertoonden tijdens de standaardcomponent van Drive 1 (~45-75 min na de behandeling), wat geen effect op SDLP suggereert, waren hun effecten op de auto volg-component niet overtuigend, dat wil zeggen dat deze analyses ondermaats waren om de impact van CBD te bepalen. Aangezien CBD de SDLP niet beïnvloedde tijdens de standaardcomponent van deze rit en de plasma-CBD-concentraties op dat moment lager waren dan tijdens Drive 2, waar non-inferioriteit werd vastgesteld, lijkt het waarschijnlijk dat een grotere steekproef van deelnemers een 'niet-inferieur' zou opleveren als resultaat. Geen enkele dosis CBD verminderde de prestaties op de DSST-, DAT-, PSAT-, PVT- of DRUID®-taak. Opmerkingen KNMP Het aantal proefpersonen is klein. Er is meer onderzoek nodig naar de invloed van cannabidiol op de rijvaardigheid bij chronisch gebruik.
---	---	---

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011) ICADTS: Drug-list. XXXX. Summary Report: Categorization system for medicinal drugs affecting driving performance. 2007	Zowel DRUID en ICADTS hebben cannabidiol niet geclassificeerd.

SmPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Epidyolex drank 100 mg/ml 19-9-2019	Cannabidiol heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het somnolentie en sedatie kan veroorzaken. Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen totdat ze voldoende ervaring hebben opgedaan om te kunnen inschatten of het middel hun vermogens aantast
Informatorium Medicamentorum Cannabidiol oktober 2022	Relevante bijwerkingen die in het IM worden vermeld: Bij meer dan 10%: slaperigheid, sedatie en vermoeidheid

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	I	31-10-2022