

Toegevoegde waarde cannabidiol bij angststoornissen



Psychotherapie en specifiek CGT is de voorkeursbehandeling bij angststoornissen. Helaas slaat bij veel patiënten de behandeling onvoldoende aan of is er terugval in klachten na een aanvankelijke verbetering. Behandelaars kijken dan ook reikhalzend uit naar ontwikkelingen die het behandelaanbod zouden kunnen versterken. Eerder dit jaar promoveerde Caroline Kwee op de toegevoegde waarde van cannabidiol (CBD) bij de behandeling van angststoornissen. Betekent haar onderzoek wellicht een stap vooruit?

CBD is een cannabinoïde die voorkomt in cannabis. Er is vrij veel onderzoek gedaan naar de werking van CBD bij dieren, maar over het effect bij mensen is eigenlijk nog weinig bekend. Caroline Kwee onderzocht daarom voor haar promotie twee dingen. Ten eerste voerde ze een meta-analyse uit naar de angstverminderende effecten van CBD om daarmee de therapeutische mogelijkheden te onderzoeken. Daarnaast wilde ze weten of de toevoeging van CBD aan exposure-behandeling van waarde kon zijn voor patiënten met een paniekstoornis met agorafobie of met een sociale angststoornis die onvoldoende van eerdere behandelingen hadden geprofiteerd.

Met de meta-analyse (honderdtwintig studies, waarvan het merendeel dieronderzoek) wilden Caroline en haar collega's onderzoeken of CBD inderdaad zo angstreducerend is als soms uit de literatuur naar voren komt. Wanneer je alle onderzoeksbevindingen bij elkaar neemt, zijn er aanwijzingen voor angstreductie door CBD (middelgrote tot grote effecten), maar de grootte van de effecten is in de loop der jaren kleiner geworden. Hoe verklaart Caroline dit? "We vermoeden diverse oorzaken. Het kan zijn dat er sprake is van bepaalde trends. Als het heersende idee is dat CBD dé methode is, dan is het waarschijnlijker dat dat soort studies een plek krijgt in de vaktijdschriften. Verder lijkt het ook zo te zijn dat de studies die gepubliceerd worden een overschatting geven van het daadwerkelijke effect. Daar vonden we wel aanwijzingen voor in deze meta-analyse. Mogelijk zijn ook de onderzoeksmethoden in de tussentijd gedegener geworden en worden de effecten die onderzoekers vinden daardoor kleiner."

DOSERING

In een ander systematisch literatuuronderzoek lag de focus op het gebruik van CBD in de klinische praktijk. Concreter gezegd: Caroline wilde achterhalen of er een

therapeutische range aan doseringen te vinden is waarbinnen je een angstverminderend effect kan verwachten. Het uitblijven van effect hoeft immers niet te betekenen dat CBD niet werkt, maar dat de dosering te laag of juist te hoog was. Hiervoor werden onderzoeken bij verschillende diersoorten (zoals ratten en muizen) en bij mensen geanalyseerd. "De verwachting was dat we een patroon zouden vinden waaruit een doseringsrange voor mensen te herleiden zou zijn." Tot Carolines spijt is het echter niet gelukt om daar helderheid over te krijgen. "De zeer diverse manieren die onderzoekers toepassen om CBD toe te dienen en om angstreacties te onderzoeken, maken de voorspelling van een optimale doseringsrange in mensen ingewikkeld. In mensen werd een beperkte range aan doseringen onderzocht, zodat niet bekend is wat er gebeurt als je hoger gaat doseren." Volgens Caroline zijn er meer studies nodig die zowel wat er gebeurt met CBD in het lichaam, als de mogelijk angstverminderende effecten van de stof meten. "Dit zou de vertaalslag van preklinisch onderzoek naar mogelijke klinische toepassingen bevorderen."

FEAR EXTINCTION

Voor haar promotie deed Caroline ook onderzoek naar de toevoeging van CBD aan exposuretherapie. CBD zou mogelijk *fear extinction*, oftewel angstuitdoving, kunnen bevorderen. Dat is een leerfase die terugkomt in een experimenteel model: in eerste instantie is tijdens



**“WE ONDERZOCHTEN
AUGMENTATIE VAN
EXPOSURETHERAPIE
DOOR CBD”**

“CBD ZORGT NIET VOOR EEN HIGH EN ER ZIJN GEEN SERIEUZE NADELIGE EFFECTEN”

angstconditionering angst aangeleerd, maar hopelijk wordt die tijdens de fase van angstuïtdoving ook weer afgeleerd. Dat model wordt getest bij mensen en dieren. Onderzoek bij onder andere muizen toont aan dat als cannabidoïdereceptoren onwerkzaam worden gemaakt, die muizen vervolgens een beperkte angstuïtdoving laten zien.

De gedachte van Caroline en haar collega's was om, als het niet-werkzaam maken van die cannabidoïdereceptoren angstuïtdoving verhindert, die receptoren te stimuleren (bijvoorbeeld door toediening van CBD) om zodoende wellicht de angstuïtdoving te versterken. Dit zou onder meer behulpzaam kunnen zijn bij exposure. “Men veronderstelt dat tijdens exposure dezelfde vorm van inhibitieleren plaatsvindt als bij angstuïtdoving in een angstconditioneringstaak, waardoor angstvermindering kan plaatsvinden. Het idee was dat het leren tijdens exposuretherapie bevordert zou worden door toediening van CBD voorafgaand aan de behandeling.”

Een RCT werd opgezet met tachtig proefpersonen, waarbij een deel van de groep gedurende acht weken eenmaal per week CBD kreeg toegediend voorafgaand aan de exposurebehandeling, en de andere groep een placebo. Opvallend genoeg leken de mensen in de placeboconditie op het gebied van angstklachten méér te verbeteren dan de CBD-groep. Caroline nuanceert dit beeld: “De hoofdanalyses lieten zien dat er geen significant verschil tussen de twee groepen was. Sommige secundaire analyses lieten dit wel zien – ook hier ging het om een beter effect van



Dr. Caroline Kwee

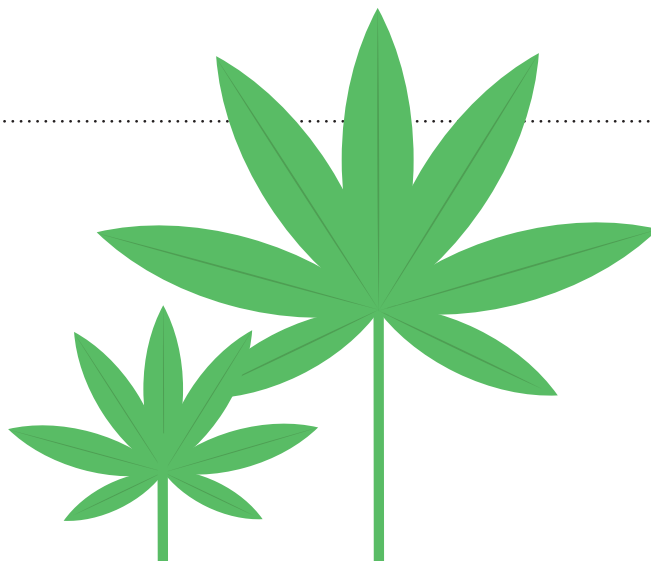
exposurebehandeling in de placebogroep in vergelijking met de CBD-groep. We hebben bijvoorbeeld stoornis-specifieke uitkomstmaten afgenomen, speciaal voor sociale angst en paniekstoornis met agorafobie, in patiënten die de behandeling geheel volgens het studieprotocol doorliepen. Die groepen zijn echter wel veel kleiner dan bij de hoofdanalyses. Je kunt geen stevige conclusies trekken. In ieder geval verbeterde CBD, in vergelijking met de placebo, in onze onderzoeksopzet de behandeluitkomsten niet.”

Naast de al eerder genoemde onduidelijkheid over de doseringsrange, speelt mogelijk ook het aantal toedieningen een rol. In het onderzoek van Caroline kreeg men eenmaal per week CBD toegediend. De vraag is of dat voldoende is voor extra stimulans van de anandamidelevels (zie kader rechts op pagina 17). Niettemin is verder onderzoek naar CBD zinvol. Caroline stelt: “In onze meta-analyse hebben we ook gekeken naar verschillen in effect bij dieren, wat betreft toediening op verschillende momenten van zo'n angstconditioneringstaak, dus of er op verschillende momenten van toediening al dan niet effect zou optreden. Daar vinden we geen verschil in. Wat die meta-analyse echter wél liet zien, is dat als dieren blootgesteld zijn aan een stressor of verschillende stresserende omstandigheden en daarna meer defensief gedrag gaan vertonen, toediening van CBD op die dieren een sterker effect heeft dan op dieren waarbij dat allemaal niet is gebeurd. De grote vraag is natuurlijk hoe zich dat dan naar de klinische praktijk vertaalt.”

ANGSTCONDITIONERINGSTAAK

Caroline en haar collega's onderzochten ook of aan de hand van reacties op een angstconditioneringstaak die werd afgenomen voorafgaand aan de behandeling, de behandeluitkomst te voorspellen zou zijn. Dit gebeurde

Dr. Caroline Kwee is gepromoveerd aan de Universiteit Utrecht op de thesis *Ignorance is not all bliss: Investigating the added benefit of cannabidiol in anxiety disorder treatment*. Promotoren zijn Joke Baas, Danielle Cath en Ton van Balkom. De copromotoren zijn Neeltje Batelaan en Lucianne Groenink. Patiënten en behandelaren van het Altrecht Academisch Angstcentrum, GGZ inGeest en GGZ Drenthe/ Universitair Centrum Psychiatrie werkten aan het onderzoek mee, dat door ZonMw en de Hersenstichting werd gesubsidieerd. Momenteel werkt Caroline als psycholoog bij het Altrecht Academisch Angstcentrum en stimuleert ze met haar bedrijf 'de Lopers van Lunetten' bewegen bij psychische klachten.



ook weer bij patiënten met angststoornissen of angstgerelateerde stoornissen als posttraumatische stressstoornis (PTSS). Eerder onderzoek van Puck Duits was hierbij leidend¹. Dat onderzoek liet namelijk wel wat aanwijzingen zien voor een verband tussen beperkingen in het leren wat veilig is tijdens angstconditionering en angstuitedoving tijdens de angstconditioneringstaak en een slechtere behandeluitkomst. Aangezien de groepen die met elkaar werden vergeleken erg klein waren, werd met Bayesiaanse statistiek het onderzoek nogmaals uitgevoerd én werd geprobeerd om de bevindingen te repliceren in een onafhankelijke steekproef. “Onze bevindingen sluiten een eenduidige conclusie uit”, aldus Caroline. “Er was enerzijds ondersteuning in de data voor de nulhypothese, dus dat het voor de behandeluitkomst niet uitmaakt wat mensen op die angstconditioneringstaak doen. Anderzijds ondersteunden de data ook de verwachting dat patiënten met meer beperkingen in het leren wat veilig is tijdens de angstconditioneringstaak ook slechtere behandeluitkomsten hebben. Eigenlijk impliceert dit dat we toch grotere steekproeven nodig hebben om meer duidelijkheid te krijgen.”

VERTALING NAAR DE PRAKTIJK

Er zijn nog te veel vragen onbeantwoord om te kunnen voorspellen of CBD in de toekomst ingezet gaat worden bij de behandeling van angststoornissen. Hoe vaak en in welke dosering dien je het precies toe? Voor wie is het effectief en voor wie niet? “Het effect van het van buitenaf beïnvloeden van lichaamseigen cannabinoïden heeft een zekere mate van onvoorspelbaarheid aangezien het nou eenmaal om mensen gaat. Het endocannabinoïdesysteem heeft bijvoorbeeld een belangrijke rol in onze reactie op stress. De mate van blootstelling aan stressoren zal van persoon tot persoon verschillen, net als de reactie op stress én dus ook wat voor effect een stof als CBD heeft. Dus ik denk dat het nog veel onderzoek vergt voordat je een toepassing hebt die doet wat je ervan verwacht.”

Betekent dit dat de behandelaar in de praktijk eigenlijk niets wijzer is geworden? Caroline stelt dat er met haar promotieonderzoek wel degelijk mooie stappen zijn gezet naar mogelijke therapeutische toepassingen van CBD. “In de literatuur ontbreken op dit moment voldoende

Anandamide, CBD en THC

Anandamide is een lichaamseigen stof die in de hersenen aan de cannabinoïdereceptoren bindt. Het endocannabinoïdesysteem, waar de cannabinoïdereceptoren deel van uitmaken, speelt onder andere een rol bij pijn, het verwerken van emoties, geheugen, vruchtbaarheid en het hongergevoel. CBD remt de enzymen die voor de afbraak van anandamide zorgen en verhoogt daarmee indirect de hoeveelheid aanwezige anandamide. THC, het psychoactieve ingrediënt in cannabis, bindt net als anandamide aan de cannabinoïdereceptoren en is verantwoordelijk voor de ‘high’ die gebruikers voelen.

Op de vraag waarom Caroline ervoor heeft gekozen om CBD te bestuderen en niet tetrahydrocannabinol (THC), antwoordt zij: “THC en CBD zijn inderdaad allebei bestanddelen van cannabis. THC is de stof die ervoor zorgt dat je high wordt. In hoge doseringen kun je zelfs angstig worden door THC. Het veroorzaakt een verhoogde hartslag en ook op lange termijn zijn nadelige effecten bekend. Dat is niet het geval bij CBD. Dat zorgt niet voor een high en er zijn geen serieuze nadelige effecten bij de doseringen die wij onderzochten. Dat maakt CBD dus veel geschikter voor een mogelijke klinische toepassing.”

aanwijzingen om CBD aan te raden voor het behandelen van angststoornissen. De toepassing die wij onderzochten, 300 mg CBD wekelijks voorafgaand aan exposure-behandeling bij sociale angst en paniekstoornis en agorafobie, leidde in ieder geval niet tot betere behandelresultaten in vergelijking met de placebo. Het is goed als een behandelaar deze kennis heeft en niet afgaat op ongefundeerde claims over CBD. Tegelijkertijd is het een feit dat veel mensen CBD gebruiken. Dat alleen al maakt het de moeite waard om de werking ervan verder te onderzoeken. Naast onderzoek naar CBD zijn er tegenwoordig ook onderzoeken bij mensen die zich richten op andere stoffen die (zeer gericht) anandamide verhogen – stoffen die voorheen alleen bij dieren werden onderzocht. Maar nogmaals, het onderzoek bij mensen staat nog in de kinderschoenen en voorzichtigheid is geboden, zoals bij alle medicatie.” 

Bron

1. Duits, P., Baas, J.M.P., Engelhard, I.M. et al (2021). Latent class growth analyses reveal overrepresentation of dysfunctional fear conditioning trajectories in patients with anxiety-related disorders compared to controls. *J Anxiety Disord.* 78,102361.