

Originalartikel

Eine Beurteilung der Qualität von medizinischem Cannabis in den Niederlanden

Arno Hazekamp

Universität Leiden, Institut für Pharmakognosie, Gorlaeus Laboratories, Einsteinweg 55, 2333CC Leiden, Niederlande

Zusammenfassung

Seit dem Jahre 2003 wird medizinischer Cannabis in den Niederlanden auf Rezept durch Apotheken abgegeben. Der Anbau, die Verarbeitung und die Verpackung des Pflanzenmaterials erfolgen gemäß pharmazeutischer Standards und werden durch das offizielle Büro für Medizinischen Cannabis (BMC) überwacht. Die Qualität wird durch regelmäßige Tests durch zertifizierte Labore garantiert. Allerdings existiert in den Niederlanden ein tolerierter illegaler Cannabismarkt in Form so genannter "Coffee-Shops", der der Öffentlichkeit und medizinischen Nutzern von Cannabis eine große Zahl von Cannabissorten anbietet. Seit Cannabis in den Apotheken erhältlich ist, hatten viele Patienten begonnen, den Preis und die Qualität von Cannabis des BMC und der Coffee-Shops zu vergleichen. Daher basierte die öffentliche Debatte über den Erfolg und die Notwendigkeit des BMC-Programms mehr auf persönlichen Erfahrungen als auf wissenschaftlichen Daten. Nach der allgemeinen Meinung der Konsumenten ist der BMC-Cannabis teurer ohne klaren Unterschied in der Qualität.

Diese Studie wurde unternommen, um mögliche Unterschiede in der Qualität zwischen der offiziellen und den illegalen Quellen von Cannabis für die medizinische Verwendung aufzuzeigen. Cannabisproben aus zufällig ausgewählten Coffee-Shops wurden mit medizinischem Cannabis des BMC mit einer Anzahl anerkannter Tests verglichen. Viele Proben aus den Coffee-Shops wiesen ein geringeres Gewicht als erwartet auf und waren mit Bakterien und Pilzen verunreinigt. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede hinsichtlich des Cannabinoid- oder des Wassergehaltes der Proben gefunden. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass medizinischer Cannabis, der durch die Apotheken angeboten wird, zuverlässiger und sicherer für die Gesundheit medizinischer Nutzer von Cannabis ist.

Stichwörter: Medizinischer Cannabis, Qualitätskontrolle, Vergleich, Niederlande, Büro für Medizinischen Cannabis, Coffee-Shops.

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter www.cannabis-med.org

Adresse des Autors: Arno Hazekamp, ahazekamp@rocketmail.com

Einleitung

Die Verwendung von Cannabis als Medikament wird zunehmend ein Thema in der öffentlichen Diskussion einer wachsenden Zahl von Ländern überall auf der Welt. Als Folge der Drogenkonvention der Vereinten Nationen von 1961, der eine Anzahl ergänzender Abkommen folgte, war die internationale Gesetzgebung in den vergangenen Jahrzehnten eines der größten Hin-

dernisse für Entwicklungen in diesem Bereich. Allerdings gab es in den vergangenen Jahren einige ernsthafte Bemühungen, um Cannabis zurück in die wissenschaftliche und klinische Forschung zu bringen, und um seine Verwendung durch Patienten zu erlauben. Initiativen, die unternommen wurden, reichen von der Entkriminalisierung der medizinischen Verwendung von Cannabis in Großbritannien und der Schweiz bis zu ernsthaften Bemühungen, Patienten einen direkten

Zugang zu hochwertigem Cannabis oder zu Derivaten, wie standardisierten Extrakten, etwa in Spanien und Kanada, zu eröffnen.

Die Niederlande sind das erste Land der Welt, das pflanzlichen Cannabis in getrockneter Form zur Behandlung unterschiedlicher Patienten als ein verschreibungsfähiges Medikament in Apotheken verfügbar gemacht hat. Seit September 2003 geben Apotheken verschriebenen medizinischen Cannabis an Patienten ab. Ärzte, die in den Niederlanden praktizieren, dürfen Cannabis zur Behandlung einer Anzahl von Erkrankungen verschreiben (siehe unten). Es gilt die allgemeine Richtlinie, dass Cannabis nur verschrieben werden darf, nachdem konventionelle Behandlungsmethoden ausprobiert wurden und sich als unwirksam erwiesen haben. Cannabis wird also als ein Mittel der letzten Wahl behandelt.

Wegen der einzigartigen liberalen Situation in den Niederlanden kann ein illegaler Cannabismarkt im Wesentlichen offen mit Apotheken konkurrieren, und erfahrene Verwender von medizinischem Cannabis vergleichen natürlicherweise beide Quellen hinsichtlich Qualität, medizinischer Wirkung und Preis. Es ist daher nicht verwunderlich, dass Meinungen zur Qualität und Wirksamkeit von staatlich angebautem Cannabis in den öffentlichen Medien geäußert wurden. Wegen der Popularität von Cannabis in den Medien fanden die Meinungen über das Apothekenprodukt schnell ihren Weg in die allgemeine Öffentlichkeit, und es wurde klar, dass eine Gruppe von medizinischen Cannabisnutzern mit der angebotenen Art von Cannabis nicht zufrieden war. Eine Gruppe von Coffee-Shop-Besitzern (siehe unten) startete sogar eine Kampagne zur Bewerbung der Qualität ihres eigenen Materials auf Kosten des Apothekencannabis. Allerdings basierten solche Meinungen und Initiativen im Allgemeinen auf subjektiven Einschätzungen und Urteilen einer Gruppe von einflussreichen und erfahrenen Konsumenten. Offensichtlich macht es die auf Meinungen basierende Natur der Diskussionen kompliziert, die Einführung von medizinischem Cannabis in den Niederlanden zu beurteilen, und es zeigt deutlich die Notwendigkeit auf, dieses Thema in einer wissenschaftlichen Art und Weise anzugehen.

Die Forschung, die hier vorgestellt wird, setzt sich mit den Botschaften in den Medien über die Unzufriedenheit einiger Konsumenten mit dem medizinischen Cannabis, das vom Büro für medizinischen Cannabis angeboten wird, auseinander. Es wurde wiederholt behauptet, dieser Cannabis sei zu schwach, zu stark oder zu trocken. Nach einigen Patienten funktioniert das "offizielle" Cannabis nicht, oder zumindest auf eine sehr andere Art und Weise, als sie es gewohnt sind. Andere Konsumenten sind besorgt wegen der Behandlung des medizinischen Cannabis durch Gamma-Bestrahlung, was zur Sterilisierung des Materials routinemäßig vorgenommen wird. Die häufigste Beschwerde betrifft allerdings den Preis. Um diesen Beschwerden nachzugehen, untersuchten wir Proben von zufällig ausgewählten Coffee-Shops mittels validierter quantitativer

und mikrobiologischer Analysen, die routinemäßig zur Qualitätskontrolle für medizinischen Cannabis in den Niederlanden verwendet werden. Diese Daten wurden dann mit den gleichzeitig erhobenen der pharmazeutischen Produkte verglichen. Die Tests zur Analyse von medizinischem Cannabis, die in dieser Studie verwendet wurden, sind in der offiziellen holländischen Monographie für medizinischen Cannabis beschrieben.

Die Ergebnisse, die in dieser Studie vorgestellt werden, sind als Beitrag zur Diskussion über die Notwendigkeit oder den Vorteil einer Politik der zentral regulierten Produktion und Verteilung von medizinischem Cannabis gedacht. Wir hoffen, dass sie zudem den Verwendern von medizinischem Cannabis helfen, eine besser informierte Wahl bei der Auswahl ihrer Medizin zu treffen.

Die holländische Drogenpolitik

In der gegenwärtigen Situation in den Niederlanden können Verwender von medizinischem Cannabis ihr Cannabismaterial aus zwei verschiedenen Quellen erhalten: informell über den Straßenmarkt und formal aus Apotheken. Um diese Wahl, die medizinische Konsumenten in den Niederlanden bei der Entscheidung zwischen diesen beiden Quellen zu treffen haben, zu verstehen, ist es wichtig, einige Kenntnisse über die holländische Drogenpolitik hinsichtlich Cannabis zu besitzen.

Die grundlegenden Prinzipien der holländischen Drogenpolitik wurden im wesentlichen Mitte der 70er Jahre formuliert. Diese Politik moralisiert nicht, sondern basiert auf der Annahme, dass Drogenkonsum eine nicht zu leugnende Tatsache ist, und dass damit so praktisch wie möglich umgegangen werden muss. Es ist daher das wichtigste Ziel dieser Drogenpolitik, die Risiken und den Schaden, der mit Drogenkonsum verbunden ist, zu begrenzen, sowohl für den Konsumenten selbst als auch für die Gesellschaft. Aus diesem Grund ist das Gesundheitsministerium für die Koordinierung der Drogenpolitik verantwortlich.

Der Eckstein dieser Politik ist das Gesetz, das als Opium-Gesetz bekannt ist und auf zwei Prinzipien basiert. Erstens unterscheidet es auf der Basis ihrer Schädlichkeit (Cannabisprodukte auf der einen Seite und Drogen, die ein "nicht akzeptables" Risiko darstellen, auf der anderen) zwischen zwei Arten von Drogen. Die Begriffe "weiche Drogen" und "harte Drogen" beziehen sich auf diese Unterscheidung. Zweitens unterscheidet das Gesetz auf der Grundlage der Art des Vergehens, wie die Unterscheidung zwischen dem Besitz kleiner Drogenmengen für den persönlichen Bedarf und dem Besitz mit der Absicht des Handels. Der Besitz von bis zu 30 Gramm Cannabis ist ein kleines Vergehen, während der Besitz von mehr als 30 Gramm eine Straftat darstellt. Drogenkonsum selbst stellt kein Vergehen dar. Dieser Ansatz liefert den Rahmen für eine ausgewogene Politik durch die gezielte Anwendung des Strafgesetzes.

Der Handel mit kleinen Cannabismengen durch als Coffee-Shops bekannte Verkaufsstellen wird unter

strengen Bedingungen toleriert (stillschweigend geduldet). Es gibt gegenwärtig etwa 700 solcher Coffee-Shops in den Niederlanden, von denen sich die meisten in den größeren Städten befinden. Toleranz ist ein typisches politisches Instrument in den Niederlanden, die auf der Macht der Staatsanwaltschaft beruht, von der Verfolgung von Vergehen abzusehen. Dieses Prinzip ist im Gesetz formuliert und wird Zweckmäßigkeitsprinzip genannt. Der Handel in geringem Umfang, der in den Coffee-Shops stattfindet, ist daher vom rechtlichen Standpunkt aus gesehen, ein Vergehen, wird jedoch unter bestimmten Bedingungen nicht verfolgt. Diese Bedingungen sind: keine Werbung, kein Verkauf harter Drogen, in der Nachbarschaft dürfen keine Belästigungen verursacht werden, kein Zugang und kein Verkauf an Minderjährige (unter 18 Jahren) und kein Verkauf von mehr als 5 Gramm Cannabis pro Verkauf. Der Vorrat des Coffee-Shops soll 500 Gramm Cannabis nicht überschreiten. Wenn gegen diese Regeln verstoßen wird, kann der Coffee-Shop durch die städtischen Behörden geschlossen werden.

Die Idee hinter der niederländischen Politik gegenüber den Coffee-Shops ist die der Schadensreduzierung. Sie basiert auf der Überlegung, dass wenn ein Cannabis-handel in geringem Umfang und der Konsum unter bestimmten Bedingungen nicht verfolgt werden, die Konsumenten - die überwiegend junge Menschen sind, die mit der Droge experimentieren - nicht kriminalisiert werden (sie erhalten keine Vorstrafe), und sie sind nicht gezwungen, sich in kriminellen Kreisen zu bewegen, wo das Risiko, dass sie verleitet werden, gefährlichere Drogen wie Heroin auszuprobieren, viel größer ist.

Es wird weit verbreitet angenommen, dass Drogen in den Niederlanden legal verfügbar sind, und dass keine Anstrengung unternommen wird, die Angebotsseite auf dem Drogenmarkt zu bekämpfen. Nichts könnte von der Wahrheit weiter entfernt sein. Es gibt eine kontinuierliche intensive Kooperation zwischen dem Hilfesystem für Drogenabhängigkeit, den Justizbehörden und den öffentlichen Verwaltungen. Mit der Ausnahme des Cannabishandels in geringem Umfang in Coffee-Shops hat die Bekämpfung aller anderen Formen des Drogenhandels und ihrer Produktion eine hohe Priorität. Die Polizei und Zollbehörden beschlagnahmen regelmäßig große Drogenmengen und arbeiten eng mit anderen Ländern beim Kampf gegen die organisierte Kriminalität zusammen. Im Jahre 2000 allein wurden etwa 40.000 kg Cannabis und etwa 660.000 Marihuana-Pflanzen beschlagnahmt und 1372 Zuchtanlagen entdeckt.

Toleranz bedeutet nicht, dass Cannabisraucher einfach überall außerhalb eines Coffee-Shops, wo sie es möchten, rauchen können. Obwohl keine formalen Regeln das Rauchen von Cannabis in öffentlichen Räumen, wie Bars, Restaurants oder Konzerthallen, verbieten, so tun es doch nur wenige Leute. Wenn sie es tun, so wird dies nicht mit Sanktionen belegt, aber die Person wird wahrscheinlich vom Personal gebeten, die Zigarette auszumachen. Die Abwesenheit formaler Regeln für

die Verwendung von Cannabis hat den Weg für diese informellen Normen bereitet, und ihre Existenz und Wirksamkeit ist ein Aspekt der holländischen Drogenpolitik, der oft unterschätzt wird und durch Ausländer schwer zu erfassen ist. Beispielsweise machen Touristen, die Amsterdam besuchen, häufig den Fehler zu denken, sie könnten Cannabis "überall" rauchen. Es muss festgehalten werden, dass der größte Teil der holländischen Bevölkerung, besonders ältere Bürger, niemals Cannabis konsumiert hat und nicht viel über Cannabisregelungen und -verhaltensweisen weiß. In dieser komplexen Situation geschriebener oder ungeschriebener Regeln müssen Konsumenten von medizinischem Cannabis in den Niederlanden ihre Wahl zum Erhalt ihrer Medizin treffen.

Medizinischer Cannabis in den Niederlanden

Gesundheitsministerin Els Borst (1994-2002) erkannte die Tatsache an, dass eine beachtliche Gruppe von Menschen Cannabis, den sie durch Coffee-Shops erhalten hatten, zu medizinischen Zwecken nutzte. Allerdings macht es sein inoffizieller Status unmöglich, irgendwelche Garantien hinsichtlich Qualität, Konsistenz und des Ursprungs des Cannabis aus Coffee-Shops zu machen. Um diese Patienten aus einer sicheren und zuverlässigen Quelle mit hochwertigem Cannabis zu versorgen, wurde im März 2000 das Büro für medizinischem Cannabis (BMC) gegründet, das seine Arbeit als nationale Behörde am 1. Januar 2001 aufnahm. Das BMC ist eine Organisation der holländischen Regierung, die für die Produktion von Cannabis für medizinische und wissenschaftliche Zwecke verantwortlich ist. Es besitzt in den Niederlanden das Monopol für den Import, Export und Verkauf von diesem Cannabis und seinen Zubereitungen im Namen des Ministeriums für Gesundheit, Wohlbefinden und Sport, und es wurde der internationalen Drogenkontrollbehörde (INCB) in Wien gemeldet. Die oben erwähnte Drogenkonvention der Vereinten Nationen verpflichtet die Niederlande, ihr Büro auf diese Art und Weise zu organisieren.

Nach einer einleitenden Vorbereitungszeit wurde medizinischer Cannabis im September 2003 auf ärztliche Verschreibung in holländischen Apotheken erhältlich. Mögliche Verwender müssen einen Arzt (im Allgemeinen ihren Hausarzt) aufsuchen, der die Erlaubnis zur Verwendung von Cannabis zur Behandlung in Form einer Verschreibung erteilen kann.

Basierend auf der Verfügbarkeit und Qualität klinischer Daten und der wissenschaftlichen Literatur wurde nur eine Auswahl von Indikationen für die Behandlung mit medizinischem Cannabis zugelassen. Diese sind: Übelkeit und Appetitverlust bei Chemotherapie, Strahlentherapie oder HIV-Kombinationstherapie, palliative Behandlung von Krebs- und HIV-Patienten, Spastik und Schmerzen im Zusammenhang mit multipler Sklerose oder Querschnittslähmung, chronische neurogene Schmerzen sowie körperliche und verbale Tics beim Tourette-Syndrom. Allerdings dürfen Ärzte, wenn sie es in ausgewählten Fällen für erforderlich halten, Cannabis ebenso für andere Indikationen ver-

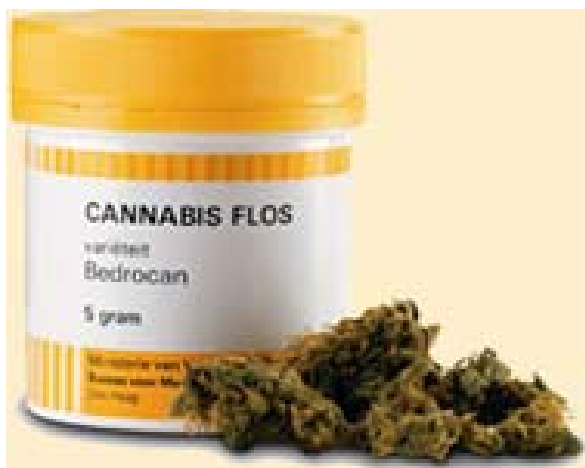


Abbildung 1: In holländischen Apotheken ist zur Zeit die Packung mit 5 Gramm medizinischem Cannabis erhältlich. Es gibt zur Zeit zwei Sorten. Die dargestellte Sorte ist Bedrocan mit einem mittleren THC-Gehalt von 18 %. (Nicht dargestellt ist die Sorte Bedrobinol mit einem mittleren THC-Gehalt von 13 %).

schreiben.

Der medizinische Cannabis hat die Form von getrockneten und manikürten Blütenständen weiblicher Pflanzen und wird durch einen autorisierten Anbauer (Bedrocan BV, Veendam, Niederlande) produziert. Die Pflanzen werden in einem Gebäude nach den Richtlinien, die von den allgemeinen Regeln für die Praxis guten Anbaus (Good Agricultural Practice) der Arbeitsgruppe für Arzneipflanzen des Europäischen Büros für die Beurteilung von Medikamenten (EMA) abgeleitet wurden, produziert [3]. Die detaillierten Spezifikationen für medizinischen Cannabis finden sich auf der Webseite des BMC [15].

Material und Methoden

Medizinischer Cannabis des BMC

Zur Zeit sind zwei verschiedene Cannabissorten in holländischen Apotheken erhältlich: Bedrocan, mittlerer THC-Gehalt 18 % (Spezifikationen: 15,5 bis 21,0 %) und Bedrobinol, mittlerer THC-Gehalt 13 % (Spezifikationen: 11,0 bis 14,8 %). Das Produkt wird schließlich in versiegelten Plastikhüllen in Mengen von 5 Gramm zur Abgabe verpackt (Abbildung 1). Für diese Studie wurden zwei originale Apotheken-Packungen (insgesamt 10 g) von jeder Sorte vom BMC besorgt.

Gewinnung der Cannabisproben

Um ein statistisch akzeptables Experiment zur Qualität von Cannabis aus Coffee-Shops durchführen zu können, wurden zehn verschiedene Coffee-Shops besucht. Sie wurden zufällig und unabhängig durch Intraval (Groningen/Rotterdam, Niederlande) ausgewählt. Zudem wurde eine inoffizielle holländische Organisation, die sich auf die Abgabe von Cannabis an Patienten spezialisiert hat, in die Studie aufgenommen, was zu einer Gesamtzahl von elf Orten führte, an denen Pro-

ben genommen wurden. Um sicherzustellen, dass diese Orte anonym bleiben, werden diese Orte nur durch Buchstaben identifiziert (A - K). Um die Zeit für Reisen zu begrenzen, wurden nur Coffee-Shops im Westen und in der Mitte der Niederlande (die Provinzen Zuid-Holland, Noord-Holland und Utrecht) besucht. Etwa 70 % der holländischen Coffee-Shops befindet sich in dieser am dichtesten bevölkerten Region der Niederlande [18].

Die Person, die die Coffee-Shops zur Sammlung der Proben besuchte, gab an, ein Familienmitglied eines Patienten zu sein, der an multipler Sklerose leidet, und fragte, welche Art von Cannabis für diese Indikation empfohlen werden könnte. Der empfohlene Cannabis wurde dann zur Durchführung unserer Studie gekauft.

Bestimmung der Cannabinoidzusammensetzung und des Wassergehalts

Um die Stärke der Proben zu vergleichen, wurden die Gehalte an Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und seiner sauren Vorstufe Tetrahydrocannabinol-Säure (THCA) durch eine HPLC-Analyse bestimmt. Für diese Analyse verwendeten wir die validierte HPLC-Methode, wie sie in der offiziellen holländischen Monographie für medizinischen Cannabis beschrieben ist [3]. Um die mittels HPLC gewonnenen Ergebnisse zu bestätigen, wurde die Quantifizierung von THC und THCA durch eine kürzlich entwickelte quantitative ¹H-NMR-Methode wiederholt [6].

Wenn THC auch als der wichtigste aktive Bestandteil in der Cannabispflanze gilt, so wird von Forschern und von Patienten jedoch allgemein davon ausgegangen, dass andere Bestandteile (vor allem Cannabinoide) ebenfalls eine Rolle bei den medizinischen Eigenschaften von Cannabis spielen könnten [22]. Die Bioaktivität solcher Bestandteile wurde in einer großen Anzahl wissenschaftlicher Studien nachgewiesen. Beispiele sind die Cannabinoide Cannabidiol (CBD), das sich als wirksam bei der Reduzierung neuropathischer Schmerzen erwiesen hatte [14], und Cannabinol (CBN), das auf das Immunsystem wirkt [8]. Um nicht-THC-artige Cannabinoide in unsere Beurteilung einzuschließen, wurde das gesamte Profil der Cannabinoide, die in jeder Probe enthalten war, mittels HPLC, wie oben beschrieben, und mittels Gaschromatographie (GC) bestimmt [7].

Der Wassergehalt wurde nach der Methode von Karl-Fischer ermittelt und als Prozent des Probengewichtes angegeben. Die Werte wurden durch Bestimmung des Verlustes durch 24-stündiges Trocknen bei 40°C unter Vakuum bestätigt.

Mikrobiologie

Die BMC-Regelungen schreiben vor, dass eine mikrobiologische Analyse des medizinischen Cannabis nach der Ernte und erneut nach der Verpackung des Endproduktes vorgenommen werden muss. Das verpackte Material muss den Regelungen des Europäischen Arzneibuches, Kapitel 5.1.4, Kategorie 2 "mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen" ent-

sprechen, die sich mit den Erfordernissen für medizinische Zubereitungen zu Inhalation befasst. Um die Bildung mikrobiologischer Gifte zu verhindern, wird das Produkt kurz nach der Ernte durch Gamma-Strahlung (mit einer Dosis < 10 kGy) sterilisiert und anschließend unter aseptischen Bedingungen verpackt. Wenn das verpackte Produkt nicht den mikrobiologischen Anforderungen des Europäischen Arzneibuches entspricht, wird die gesamte Charge von der weiteren medizinischen Verwendung ausgeschlossen.

Um den Grad der mikrobiologischen Kontamination der erhaltenen Proben zu bestimmen, wurde eine mikrobiologische Analyse auf das Vorkommen von Bakterien oder Pilzen durch Bactim BV (Nijmegen, Niederlande), der Firma, die auch die Routineanalysen des medizinischen Cannabis für das BMC durchführt, vorgenommen.

Preis

Die relevanteste Art und Weise, um den Preis medizinischer Zubereitungen zu vergleichen, besteht darin, dies an Hand des bezahlten Preises in Beziehung zur Menge des wirksamen Bestandteils zu tun. Im Falle der medizinischen Verwendung von Cannabis ist es allgemein akzeptiert, dass der wichtigste aktive Bestandteil THC ist, auch wenn davon ausgegangen wird, dass andere Cannabinoide ebenfalls eine Rolle spielen. Daher wurden die Preise auf das erhaltene Gewicht der Proben und ihren THC-Gehalt korrigiert und schließlich pro 100 mg THC angegeben.

Ergebnisse und Diskussion

Zur Vervollständigung aller analytischen Tests wurden 10 Gramm Cannabis benötigt, die holländische Politik hinsichtlich der Tolerierung der Coffee-Shops verbietet jedoch den Verkauf von mehr als 5 Gramm pro Kunde und Tag. Daher musste der Probensammler in den meisten Fällen innerhalb weniger Tage noch einmal kommen, um weitere 5 Gramm des gleichen Cannabis zu erhalten. Allerdings wurde es dem Probensammler in vier der 11 Fälle vom Coffee-Shop erlaubt, 10 Gramm auf einmal zu erhalten. Die Beschäftigten in den meisten Coffee-Shops wiesen Erfahrungen mit der Beantwortung von Fragen zur medizinischen Verwendung von Cannabis auf und waren bereit, Hinweise zu Themen wie Art und Weise und Häufigkeit der Verwendung zu geben, sowie zu den erwarteten Ergebnissen. Obwohl der Cannabis spezifisch für die medizinische Verwendung gekauft wurde, fragte keiner der besuchten Orte vor dem Verkauf des Cannabis nach einem ärztlichen Rezept.

Die erhaltenen Proben wurden gewogen, bevor sie zur Durchführung der verschiedenen Tests in kleinere Teile geteilt wurden. Es wurde gefunden, dass in 5 von 11 Fällen weniger als 9,5 Gramm in den erhaltenen Päckchen enthalten war, was einem Verlust von mehr als 5 % entspricht. Eine Variation von 5 % ist die Tole-

ranzbreite, die im Allgemeinen beim Handel in der EU akzeptiert wird. In einem Fall (Coffee-Shop A) wurden nur 7,49 Gramm (-25 %) abgegeben. Auch wenn es kein Untersuchungsgegenstand unserer Studie war, zeigen die Ergebnisse, dass Fehler beim Gewicht (ob beabsichtigt oder nicht) nicht nur ein vereinzelt Problem darstellen. Im Gegensatz dazu enthielten beide Proben, die vom BMC erhalten worden waren, nahezu exakt die erwartete Menge von 10 Gramm ($\pm 0,1$ Gramm). Die bezahlten Preise und die erhaltenen Gewichte der Proben sind in Tabelle 1 aufgelistet.

In frischem Cannabispflanzenmaterial liegt THC überwiegend in der Form seiner sauren Vorstufe THCA-Säure (THCA) vor. Unter dem Einfluss von Hitze wird THCA in freies THC umgewandelt. Für den Freizeitkonsumenten und den medizinischen Nutzer ist THC der wichtigste bioaktive Bestandteil, und es ist daher üblich, den gesamten THC-Gehalt von Cannabis (THCA + THC) nach Erhitzung des Pflanzenmaterials zu bestimmen. Allerdings ist diese Methode nicht ganz zuverlässig, weil die Umwandlung von THCA nach THC nur schwierig zu erreichen ist. Zudem können während des Erhitzungsprozesses Abbauprodukte von THC gebildet werden (wie beispielsweise Cannabinol oder Delta-8-THC), und THC kann durch Verdampfung entweichen [19]. Während dieser Studie wurden diese Probleme durch die getrennte Bestimmung der THCA- und THC-Mengen vermieden. Danach wurde der gesamte THC-Gehalt berechnet. Diese Methode ist erst kürzlich verfügbar geworden, durch die Entwicklung eines zuverlässigen THCA-Referenzstandards für die Quantifizierung [5,16].

Die THC-Gehalte der Proben sind in Abbildung 2 dargestellt. Bei allen Coffee-Shop-Proben lag der THC-Gehalt in einer relativ engen Spanne zwischen

Tabelle 1: Preise, die gezahlt wurden, wenn 10 g bestellt wurden, und die beim Kauf tatsächlich erhaltene Menge der Probe (in Gramm). Für Bedrocan und Bedrobinol wurden 10 g durch die Kombination zweier Standardapothekenpackungen von jeweils 5 g erhalten.

Cannabisprobe	Preis (Euro)	Erhaltenes Gewicht (Gramm)
Bedrocan	€ 93,92	9,97
Bedrobinol	€ 81,94	9,90
A	€ 48,00	7,49
B	€ 50,00	9,83
C	€ 60,00	8,37
D	€ 60,00	10,79
E	€ 48,00	9,30
F	€ 60,00	9,63
G	€ 60,00	9,77
H	€ 70,00	9,61
I	€ 50,00	8,81
J	€ 60,00	9,49
K	€ 60,00	9,61

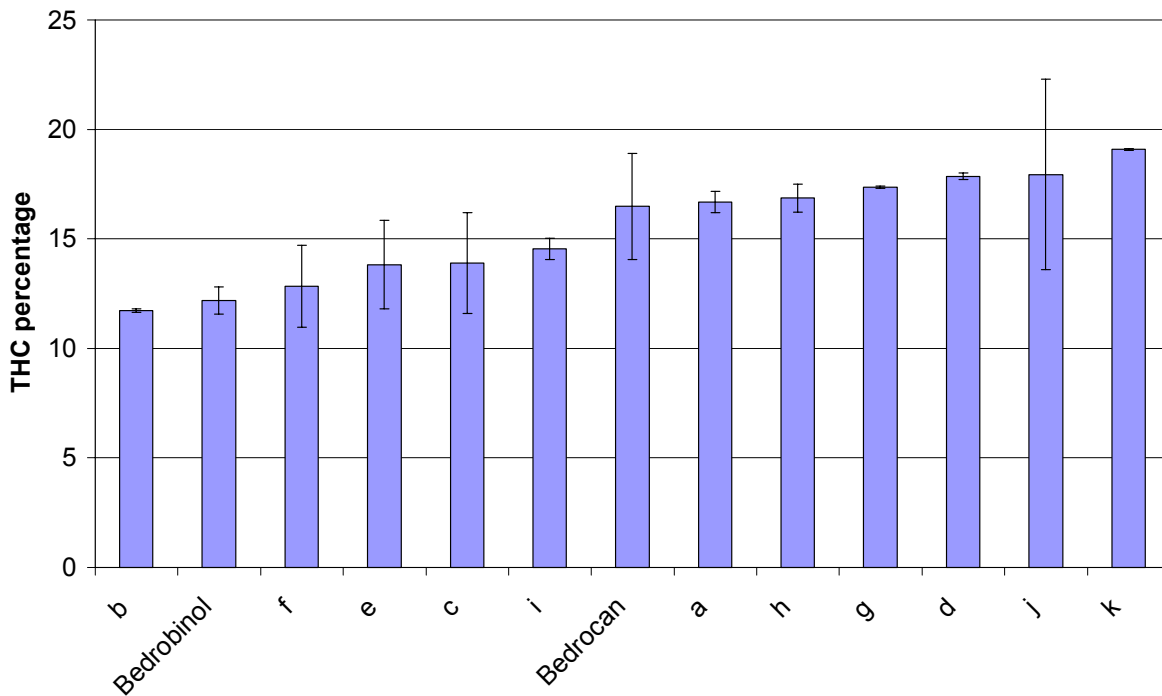


Abbildung 2: Gehalt an Gesamt-THC für jede Probe in Prozent des Probengewichtes. Die Ergebnisse sind in ansteigender Reihenfolge dargestellt. Die Werte entsprechen dem Mittelwert von zwei Bestimmungen. Die Fehlerbalken zeigen die Standardfehler an.

11,7 und 19,1 % (Prozentgehalt des Trockengewichts des Pflanzenmaterials). Der THC-Gehalt der Apotheken-Sorten fiel ebenfalls in diesen Bereich: die Sorte Bedrocan (16,5 % THC) fand sich im mittleren Bereich, während die Sorte Bedrobinol (12,2 % THC) am unteren Ende der Spanne lag.

Neben THC und THCA wurden während der Analyse der Cannabinoid-Zusammensetzung der Proben auch andere Cannabinoide berücksichtigt. Allerdings wurden keine größeren Unterschiede zwischen den Coffee-Shop-Proben beobachtet, wenn die erhaltenen GC- oder HPLC-Chromatogramme verglichen wurden. Dies ist wahrscheinlich das Ergebnis von Jahrzehnten der Kreuzung und Selektion von viel THC produzierenden Cannabissorten. Dieser Prozess hat die Variabilität zwischen den Cannabissorten verringert, mit einer geringfügigen Ausnahme für ihren THC-Gehalt. Einige repräsentative HPLC-Chromatogramme sind in Abbildung 3 wiedergegeben.

Wenn Coffee-Shop-Proben mit den BMC-Proben verglichen wurden, war der einzige bemerkenswerte Unterschied, dass die Letzteren einen größeren Anteil an freiem THC enthielten und daher einen höheren Anteil seines Carboxylsäurevorläufers THCA. Wir nehmen an, dass dies das Ergebnis der Behandlung und der Verpackung ist. Ein höherer Anteil an freiem THC kann von Vorteil sein, wenn ein Patient Cannabis in einer Form konsumiert, bei der das Material nicht ausreichend stark oder lang erhitzt wurde, wie beispielsweise im Falle eines Aufgusses (für einen Cannabis-tee). Unter diesen Bedingungen wird THCA nicht vollständig in THC umgewandelt, so dass ein kleinerer

Anteil des nützlichen THC konsumiert wird. Wenn Cannabis allerdings durch Rauchen oder durch stark

Tabelle 2: Vorkommen von Bakterien und Pilzen (im CFU pro Gramm) in den untersuchten Proben.

1) CFU pro Gramm = Kolonien bildende Einheiten in einem Gramm der Probe. 2) Die Verunreinigungen von Probe K wurden weiter als Bakterium *E. coli*, und Pilze des Typs *Penicillium*, *Cladosporium* und *Aspergillus* identifiziert.

Probe	Enterobakterien und Gram-negative Bakterien (CFU/Gramm) ¹⁾	Schimmelpilze und aerobe Bakterien (CFU/Gramm) ¹⁾
BMC-Proben		
Bedrocan	< 10	< 100
Bedrobinol	< 10	< 100
Coffee-Shop-Proben		
A	<10	480000
B	4500	900
C	<10	1000
D	70	120
E	13000	6500
F	80000	4800
G	180	350
H	27000	1300
I	350	4200
J	23000	91000
K ²⁾	5900	3600

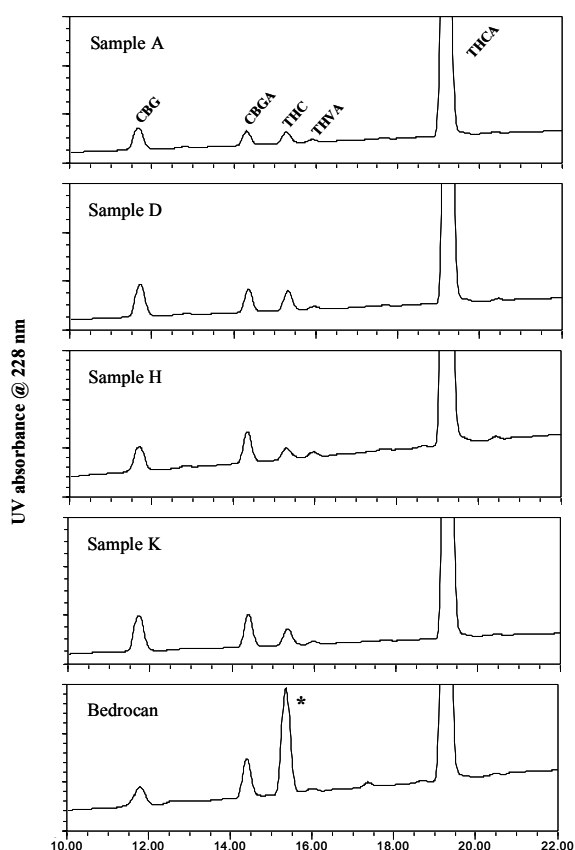


Abbildung 3: HPLC-Chromatogramme (228 nm) ausgewählter Proben. Es wurden keine Cannabinoide außerhalb der dargestellten Bereiche der Chromatogramme gefunden. Apothekencannabis enthält einen größeren Anteil an freiem THC (*). CBG: Cannabigerol; CBGA: Cannabigerolsäure; THVA: Tetrahydrocannabivarinensäure.

erhitzte Produkte (z. B. Backwaren wie Plätzchen) eingenommen wird, wird die Umwandlung von THCA in THC nahezu vollständig sein, und die beobachteten Unterschiede beim von vornherein freien THC-Gehalt werden irrelevant.

Wenn der Wassergehalt der Proben verglichen wurde, so fiel auf, dass die BMC-Sorte Bedrocan (Wassergehalt 4,7 %) sich nicht relevant von den Coffee-Shop-Proben unterschied, in denen der Wassergehalt zwischen 3,9 und 5,5 % betrug. Für die Sorte Bedrobinol fand sich allerdings ein signifikant höherer Wassergehalt von 8,0 %. Nach Angaben des BMC war dieser Wert nach Kommentaren von Konsumenten absichtlich höher, um die Inhalation dieser Sorte angenehmer zu machen. Nach den BMC-Spezifikationen muss der Wassergehalt von Cannabis zum Zeitpunkt der Qualitätskontrolle (direkt nach der Verpackung) zwischen 5 und 10 % betragen.

Die Anforderungen des Europäischen Arzneibuches hinsichtlich der mikrobiologischen Reinheit für Präparate zur Inhalation setzten die folgenden Grenzen für die Probenkontamination: Gesamte Schimmelpilze und aerobe Bakterien ≤ 10 Kolonien-bildende Einheiten (CFU) pro Gramm; gesamte Enterobakterien und gram-negativen Bakterien ≤ 100 CFU pro Gramm. Die

infektiösen Bakterien *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylokokkus aureus* müssen vollständig fehlen. Wie in Tabelle 2 dargestellt, enthielten alle Proben aus Coffee-Shops Kontaminationskonzentrationen für Bakterien und/oder Pilze oberhalb dieser Grenzwerte. Im Gegensatz dazu waren beide Sorten des BMC frei von dieser Kontamination. Nach Mitteilung des BMC ist eine Zurückweisung des medizinischen Cannabis wegen mikrobiologischer Kontamination bisher nie aufgetreten.

Die mykologischen Labors des Zentralen Büros für Schimmelpilzkulturen (CBS, Utrecht, Niederlande) untersuchten die Kontamination, die in einer der Proben festgestellt worden war (Probe K), weiter, und identifizierten einige bekannte Erreger, inklusive dem Darmbakterium *Escherichia coli* und Pilze der Arten *Penicillium*, *Cladosporium* und *Aspergillus*. Einige dieser Mikroben sind in der Lage gefährliche Pilzgifte, wie Aflatoxin B, Ochratoxin A und B sowie Sterigmatocystin zu produzieren.

Vor allem Aflatoxine sind als extrem starke Karzinogene bekannt [17]. Sie werden beim Rauchen nicht vollständig durch Hitze zerstört und können daher inhaliert werden [2,10]. Das Vorkommen potenziell gefährlicher Pilze auf Cannabis zum Freizeitkonsum ist wiederholt beschrieben worden, und interessanterweise sind diese Pilze als unterschätzte Quelle für neurologische Toxizität [1] oder Infektionen, wie Aspergillose, ermittelt worden [4,11,20]. Es gibt einige Hinweise, dass die Verwendung entzündungshemmender Steroide die Empfänglichkeit für Pilzinfektionen vergrößert [12], und es sollte daran erinnert werden, dass ein signifikanter Anteil der Patientenpopulation, die medizinischen Cannabis verwendet, auch solche Medikamente benutzt. Darüber hinaus wird medizinischer Cannabis vergleichsweise häufig von HIV-/Aids-Patienten und anderen Patientengruppen, die wegen ihres beeinträchtigten Immunsystems besonders empfänglich für solche Infektionen sind, verwendet. Opportunistische Lungeninfektionen mit *Aspergillus* wurden bereits als eine wichtige Todesursache in dieser Untergruppe von Patienten identifiziert [9,20].

Selbst für Konsumenten, die keine Beeinträchtigung des Immunsystems aufweisen, kann die neurologische Toxizität von kontaminierten Cannabisproben ein Gesundheitsrisiko darstellen [1]. Daher zeigen diese kombinierten Daten an, dass die medizinische Verwendung von Cannabis, das aus unkontrollierten Quellen erworben wurde, als potentielles Gesundheitsrisiko für medizinische Konsumenten betrachtet werden könnte, vor allem für jene, die täglich größere Mengen Cannabis konsumieren.

Es hat sich herausgestellt, dass der höhere Preis von medizinischem Cannabis einen wichtiger Hinderungsgrund für Patienten in den Niederlanden darstellt, ihr Cannabis aus Apotheken zu beziehen. Durch die Angabe des Preises der Proben in Relation zur vorhandenen THC-Konzentration ist ein fairer Vergleich zwischen den erhaltenen Proben möglich. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt. Es zeigt sich, dass der

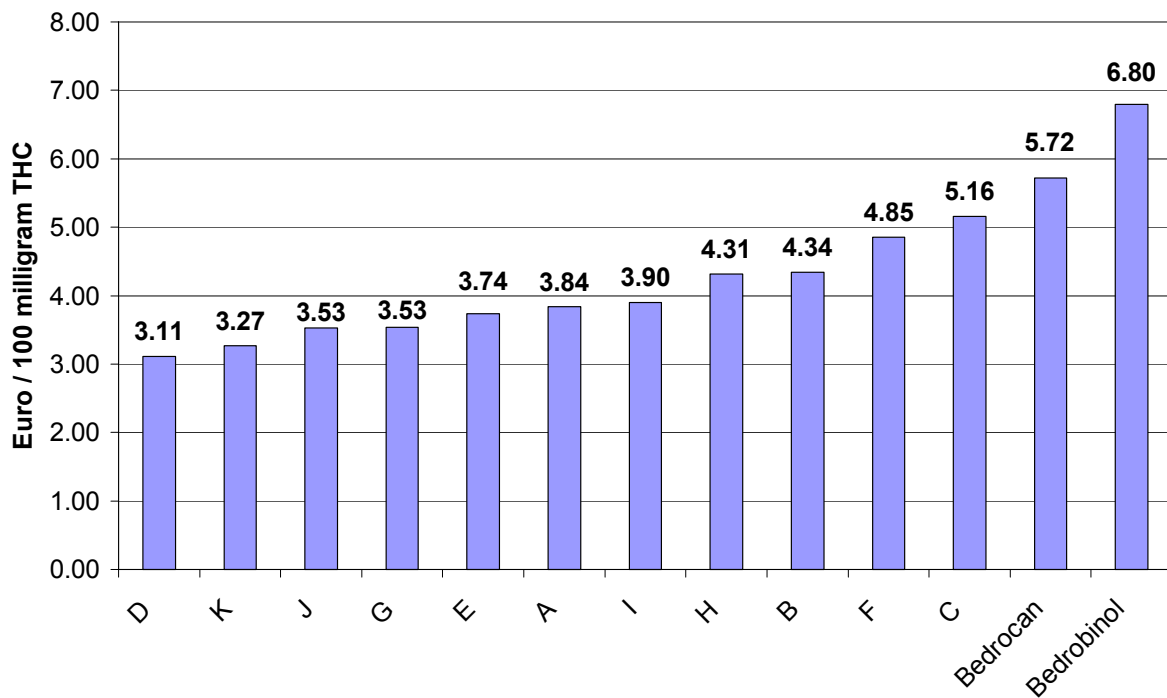


Abbildung 4: Preis jeder Probe, ausgedrückt als Preis (in Euros), der für ein Äquivalent von 100 mg THC gezahlt wurde. Die Ergebnisse sind in ansteigender Reihenfolge dargestellt.

Preis für die Apotheken-Sorte Bedrocan (5,72 €) etwas über der Spanne der Preise, die für Coffee-Shop-Proben gezahlt wurden, liegt (3,11 bis 5,16 €). Der relative Preis für die Sorte Bedrobinol ist allerdings signifikant höher (6,80 €). Nach dem BMC sind die höheren Kosten für medizinischen Cannabis der Preis für die Aufrechterhaltung eines hohen Qualitätsstandards für das Produkt. Sie umfassen die Produktion nach pharmazeutischen Standards, eine aseptische Verpackung, die Verteilung und Preiszuschläge durch die Apotheken. Darüber hinaus entstehen durch regelmäßige Qualitätskontrollen und mikrobiologische Analysen Kosten. Zudem enthält Apotheken-Cannabis 6 % Mehrwertsteuer, während das Mehrwertsteuersystem der EU es nicht erlaubt, dass illegaler (wenn auch tolerierter) Cannabis aus den Coffee-Shops mit einer Mehrwertsteuer belastet wird.

Schlussfolgerung

Die einfachen Regeln von Angebot und Nachfrage führen im Allgemeinen dazu, dass der Konsument das Produkt mit dem besten Preis-Leistungsverhältnis kauft. Wegen solcher Kräfte hat die einzigartige Situation in den Niederlanden zu einer verwirrenden Situation für medizinische Konsumenten von Cannabis geführt. Preisvergleiche und oberflächliche Untersuchung führen leicht dazu, dass das preiswertere Material aus den Coffee-Shops gegenüber dem teureren, jedoch anscheinend gleichwertigen Apothekenmaterial bevorzugt wird. Die Tatsache, dass nur die Qualität des Letzteren durch regelmäßige Kontrollen garantiert ist, scheint die meisten Konsumenten nicht zu beeindrucken.

Es ist allerdings offensichtlich, dass die Standards für alle medizinischen Zubereitungen hoch sind, und dass diese nur durch entsprechende analytische Tests sichergestellt werden können. Nach Angaben des BMC besteht ein weiterer Grund dafür, dass der Preis von Cannabis in den Apotheken gegenwärtig etwas höher als erwartet ist, in den relativ niedrigen Verkaufszahlen. Wenn die Zahl der Patienten zunehmen würde, könnte dies den Preis beeinflussen, weil die fixen Kosten pro verkaufter Einheit sinken würden.

Weil die Zahl der Coffee-Shop-Proben, die für diese Studie verwendet wurden, begrenzt ist, dürfen Schlussfolgerungen nur mit Vorsicht gezogen werden, und die hier vorgestellten Ergebnisse sollten als vorläufige Befunde betrachtet werden. Dennoch haben wir auf der Grundlage der erhaltenen Ergebnisse gefolgert, dass der Preis, der für medizinischen Cannabis, der durch holländische Apotheken abgegeben wird, als vernünftig betrachtet werden muss. Die Stärke und die Zusammensetzung der Cannabinoide der Apothekenprodukte und ihr Wassergehalt unterscheiden sich nicht signifikant von anderen Cannabissorten. Im Gegensatz dazu besitzt das Apothekenprodukt eine garantiert konsistente Stärke, und potentiell gefährliche Verunreinigungen fehlen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Routineanalyse des Cannabis zu einem signifikant sichereren Produkt von hoher und reproduzierbarer Qualität führt. Die Abgabe von medizinischem Cannabis an Patienten durch das BMC und Apotheken resultiert in einem zuverlässigen Produkt ohne die Gesundheitsrisiken, die im Allgemeinen mit Coffee-Shop-Cannabis assoziiert sind.

Einige Patienten haben behauptet, dass der offizielle Cannabis einfach nicht so gut wie ihre persönliche Wahl von "Medi-weed" ist. Sicherlich besteht die Möglichkeit, dass Cannabissorten mit einem ähnlichen Cannabinoidprofil eine unterschiedliche Stärke oder Wirksamkeit haben können, die auf dem Vorkommen anderer Bestandteile wie der Terpene oder der Flavonoide beruht. Unabhängig davon sind es nach dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Konsens vor allem die Cannabinoide, die für die Bioaktivität von Cannabis verantwortlich sind, und die Testung der Proben mit zwei verschiedenen Methoden zeigte keine offensichtlichen Unterschiede der Cannabinoidzusammensetzung. Zusammengefasst scheint es so, dass hinsichtlich dieses Punktes etwas Raum für Diskussionen bleibt.

Wenn Patienten sich dafür entscheiden, Cannabis von unkontrollierten Quellen zu erwerben, müssen sie sich darüber im Klaren sein, dass sie dies mit einem gewissen Risiko für ihre Gesundheit tun. In dieser Untersuchung haben wir keine Überprüfung auf das Vorkommen von Pestiziden, Fungiziden oder Schwermetallen vorgenommen, es gibt jedoch viele Hinweise, dass sie häufig in Cannabisproben aus unkontrollierten Quellen vorkommen [13,21]. Das gleiche Fehlen einer Qualitätskontrolle macht es unmöglich zu bestimmen, ob Produkte, von denen behauptet wird, sie seien organisch angebaut worden, wie in einigen Coffee-Shops, wirklich so vertrauenswürdig sind. Letztlich ist es der Konsument, der die Wahl trifft. Wir hoffen, dass die Forschung, die in diesem Artikel vorgestellt wurde, dem Konsumenten hilft, eine informierte und sichere Wahl zu treffen.

Tests auf das Vorhandensein von Schwermetallen und Pestiziden werden routinemäßig beim BMC-Cannabis durchgeführt. Daher ist medizinischer Cannabis in holländischen Apotheken garantiert frei (unterhalb der offiziellen Standardgrenzwerte) von solchen Verunreinigungen. Weil diese Tests sehr kostenintensiv sind, konnten sie leider nicht als Teil dieser Studie durchgeführt werden. Zukünftige Studien sollten daher eine große Zahl von Probenentnahmestellen umfassen und könnten Analysen auf Schwermetalle, Pestizide oder Fungizide einschließen.

Danksagung

Pieter Seijrier sei herzlich für seine Hilfe bei der Durchführung dieser Studie gedankt.

Literaturliste

1. Carod Artal FJ. Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs. *Rev Neurol*. 2003;36(10):951-960.
2. Georggiatt OC, Muino JC, Montrull H, et al. Relationship between lung cancer and aflatoxin B1. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2000;57(1):95-107.
3. Guidelines for cultivating cannabis for medicinal purposes; Annex to the regulation of the Minister of Health, Welfare and Sport of 9 January 2003. GMT/BMC 2340685 [cited 2006 July 08]. Available from: http://www.cannabisbureau.nl/pdf/GAP_EN_2003-01-07.pdf.
4. Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, et al. Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest*. 1988;94(2):432-433.
5. Hazekamp A, Choi YH, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from Cannabis sativa using ¹H-NMR. *Chem Pharm Bull*. 2004;52(6):718-721.
6. Hazekamp A, Peltenburg A, Verpoorte R, Giroud C. Chromatographic and Spectroscopic Data of Cannabinoids from Cannabis sativa L. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2005;28(15):2361-2382.
7. Hazekamp A, Simons R, Peltenburg-Looman A, et al. Preparative isolation of cannabinoids from Cannabis sativa by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom Rel Technol*. 2004;27(15):2421-2439.
8. Jan TR, Rao GK, Kaminski NE. Cannabinol enhancement of interleukin-2 (IL-2) expression by T cells is associated with an increase in IL-2 distal nuclear factor of activated T cell activity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:446-454.
9. Johnson TE, Casiano RR, Kronish JW, et al. Sino-orbital aspergillosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(1):57-64.
10. Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, et al. Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(4):389-393.
11. Llewellyn GC, O'Rear CE. Examination of fungal growth and aflatoxin production on marijuana. *Mycopathologia*. 1977;62(2):109-112.
12. Marks WH, Florence L, Lieberman J, et al. Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 1996;61(12):771-774.
13. Mc Partland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med*. 1997;3(3):39-45.
14. Notcutt W, Price M, Miller R, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: Results from 34 'N of I' studies. *Anaesthesia*. 2004;59(5):440-452.
15. Office of Medicinal Cannabis, the Netherlands; Official website: www.cannabisbureau.nl.
16. Producer of cannabinoid standards, Farmalyse BV, Zaandam, the Netherlands; www.bactimm-bv.com/farmalyse.
17. Ricordy R, Gensabella G, Cacci E, et al. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B1 in human cell lines. *Mutagenesis*. 2002;17(3):241-9.
18. Snippe, J, Bieleman B, Naayer H, Ogier C. Preventieve doorlichting cannabisbranche c.a. Groningen-Rotterdam: St. IntraVal, 2004.

19. Veress T, Szanto JI, Leisztner L. Determination of cannabinoid acids by high-performance liquid chromatography of their neutral derivatives formed by thermal decarboxylation in an open reactor. *J Chromatogr.* 1990;520:339-347.
20. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, Hopewell PC, Glassroth J, Rosen MJ, Reichman LB, Kvale PA. Risk factors and outcomes associated with identification of *Aspergillus* in respiratory specimens from persons with HIV disease. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Chest.* 1998;114:131-137.
21. Ware MA, Tawfik VL. Safety issues concerning the medical use of cannabis and cannabinoids. *Pain Res Manage.* 2005;10(Suppl A):31A-37A.
22. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs.* 2000;60(6):1303-1314.