

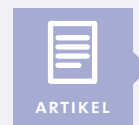
# Een patiënt met acute buikpijn en braken veroorzaakt door het cannabinoïd-hyperemesissyndroom

M.A.J.T. BLANKEN, F.P.M.L. PEETERS

**SAMENVATTING** Een jongvolwassen patiënt werd gezien op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) in verband met acute buikpijn en braken. Douchen of baden met heet water gaf verlichting van de klachten. Bij lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek werden geen relevante afwijkingen gevonden. Er bleek sprake te zijn van het cannabinoïd-hyperemesissyndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door de trias chronisch cannabisgebruik, periodiek excessief braken en baden of douchen met heet water ter verlichting van de klachten. Vanwege de onbekendheid van het syndroom vindt relatief veel en onnodig aanvullend onderzoek en een niet passende behandeling plaats. Met deze casus benadrukken wij het belang van het zorgvuldig uitvragen van middelengebruik en de douche- en badgewoontes bij onverklaarde herhaaldelijke klachten van misselijkheid en braken. De psychiater kan een rol spelen in de diagnostiek en behandeling.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)1, 73-77

**TREFWOORDEN** cannabinoïd-hyperemesissyndroom, cannabis, heet baden/douchen



Het cannabinoïd-hyperemesissyndroom (CHS) wordt gekenmerkt door een trias van chronisch cannabisgebruik, periodiek excessief braken en baden of douchen met heet water ( $> 40^{\circ}\text{C}$ ) ter verlichting van de klachten. Patiënten melden zich op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) met klachten van acuut ontstane buikpijn en excessief braken. Wij presenteren een gevalsbeschrijving van het klinisch syndroom, de veronderstelde pathofysiologie en behandelingsmogelijkheden.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een jongvolwassen patiënt met in de voorgeschiedenis een nissenfunduplicatie vanwege refluxoesofagitis, was psychiatrisch bekend wegens cannabisafhankelijkheid en mentale retardatie waarvoor hij onder behandeling was bij een FACT-team. Hij werd door de huisarts verwezen naar de SEH vanwege vermoeden van een acute buik. Patiënt had sinds één dag pijnklachten rond de maagstreek en klachten van braken. Er was geen luxerende factor aanwezig voorafgaand aan het ontstaan van de klachten. Hij was klachtenvrij tijdens het douchen met heet water.

De SEH-arts dacht initieel aan een maagperforatie of aan een maag- of duodenumulcus. Klinisch onderzoek werd verricht, waarbij met uitzondering van tachycardie, hypertensie en een drukgevoelig abdomen, geen afwijkingen werden gevonden. Er vond aanvullend onderzoek plaats in de vorm van laboratoriumonderzoek en een CT-scan van het abdomen. Het laboratoriumonderzoek toonde geen afwijkingen. Op de CT-scan werd een kleine hiatus hernia gezien, maar deze afwijking was al sinds enkele jaren bekend en was onveranderd.

Differentiaaldiagnostisch werd er aan een beklemde funduplicatie of aan voedselimpactie gedacht. Patiënt werd opgenomen voor een gastroscopie, maar deze toonde geen afwijkingen.

De diagnose van cannabinoïd-hyperemesissyndroom (CHS) werd gesteld, waarbij verlichting van de pijnklachten door douchen met heet water een belangrijke aanwijzing was.

Acht dagen later was patiënt terug op de SEH in verband met pijn rond de maagstreek. Hij had pijnklachten, was misselijk en had het gevoel te moeten braken. Patiënt was geagiteerd, waardoor de anamnese grotendeels hetero-

anamnestisch met moeder werd afgenomen. Moeder herkende de klachten van eerdere episodes. Wederom gaf douchen met heet water bij patiënt verlichting van de klachten.

Het klinisch onderzoek en laboratoriumonderzoek waren niet afwijkend. Een CT-scan van het abdomen werd niet opnieuw uitgevoerd vanwege het sterke vermoeden van CHS.

De psychiater werd om aanvullend advies gevraagd waarbij aan patiënt werd uitgelegd dat de primaire behandeling het staken van het cannabisgebruik is. Er werd geadviseerd capsaicinecrème 0,075% te gebruiken. Capsaïcine is een alkaloïde die voorkomt in (hete) chilisoorten en een agonist van de *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1).

Patiënt werd, met het dringende advies om het cannabisgebruik te staken, verwezen naar de eigen psychiater van het FACT-team.

Patiënt meldde zich niet meer binnen het ziekenhuis of bij de huisarts. De behandeling bij het FACT-team werd beëindigd vanwege het ontbreken van ernstige psychiatrische problematiek. Hierdoor bleef het in deze casus helaas onduidelijk of het gegeven advies geholpen had.

## BESPREKING

Cannabisgebruik komt frequent voor. Van de Nederlandse bevolking gebruikt 1,2% (bijna) dagelijks cannabis. Dit komt neer op 150.000 mensen (Van Laar 2017). Cannabis wordt zowel medicinaal als recreatief gebruikt. Medicinaal wordt cannabis onder andere gebruikt bij chemotherapiegerelateerde klachten zoals misselijkheid en braken. Cannabisgebruik kan leiden tot ongewenste lichamelijke bijwerkingen, waarvan het CHS één van de minder bekende bijwerkingen is. Het syndroom werd in 2004 voor het eerst beschreven in Zuid-Australië (Allen e.a. 2004). Sindsdien wordt het in de literatuur in verschillende landen beschreven (Sontineni e.a. 2009; Soriano-Co e.a. 2010).

CHS wordt gekenmerkt door een trias van chronisch cannabisgebruik, periodiek excessief braken en baden of douchen met heet water ter verlichting van de klachten. Patiënten met CHS melden zich op de SEH met misselijkheid, excessief braken en buikpijn. Deze patiënten ondergaan vaak kostbare medische onderzoeken, worden klinisch opgenomen voor diagnostiek of een symptomatische behandeling.

De diagnose wordt vaak verlaat gesteld. De frequente SEH-bezoeken, klinische opnames en de verlate diagnosestelling tonen dat het syndroom moeilijk symptomatisch behandelbaar is en dat een gebrek aan kennis over dit syndroom en over de therapeutische aanbevelingen leidt tot niet passende zorg (Sorensen e.a. 2017).

## AUTEURS

**MACHTELD BLANKEN**, arts in opleiding tot psychiater, afd. Psychiatrie en Psychologie, MUMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

**FRENK PEETERS**, hoogleraar Klinische psychologie, sectie Klinische psychologie, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht Universiteit.

## CORRESPONDENTIEADRES

M. Blanken, afd. Psychiatrie en Psychologie, MUMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

E-mail: mblanken.uop@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 3-7-2019.

## Diagnose

De diagnose van CHS wordt klinisch gesteld, na uitsluiting van andere ziektebeelden. Op basis van retrospectieve data in een grote groep patiënten werden in 2012 diagnostische criteria voorgesteld die staan opgesomd in **TABEL 1** (Simonetto e.a. 2012; Sorensen e.a. 2017).

De klachten duren over het algemeen 24-48 uur, maar kunnen tot 7-10 dagen duren. Bij de meerderheid van de patiënten ontstaat het syndroom binnen 1 tot 5 jaar na de start van het chronisch cannabisgebruik. Het is onbekend wat aan deze spreiding ten grondslag ligt.

De klachten kunnen leiden tot gewichtsverlies en bij episodes die langer aanhouden tot een ziekenhuisopname vanwege elektrolytstoornissen en uitdrogingsverschijnselen. Een zeldzame, maar ernstige complicatie is het optreden van acute nierinsufficiëntie als gevolg van excessief braken, een verminderde inname van voeding en vloeistof en het langdurig heet baden of douchen.

Het syndroom kan het sociaal en maatschappelijk functioneren verstoren door de duur en het cyclische beloop van de klachten (Habboushe & Sedor 2014; Srihari e.a. 2016; Khattar & Routsolias 2018).

De differentiaaldiagnose van CHS is omvangrijk waarbij het syndroom psychiatrisch onderscheiden moet worden van het cyclischbrakensyndroom. Dit laatste wordt gekenmerkt door ernstige aanvallen van braken of misselijkheid met tussentijds aanvalsvrije perioden. Hoewel de twee syndromen op elkaar lijken, zijn er belangrijke verschillen. Een aanval van het cyclischbrakensyndroom wordt meestal voorafgegaan door een stressor (bijvoorbeeld psychologische stress). Patiënten met dit syndroom hebben vaak comorbide migraine en psychiatrische aandoen-

**TABEL 1** Voorgestelde diagnostische criteria voor het cannabinoïd-hyperemesissyndroom (gebaseerd op Lapoint e.a. 2018; Simonetto e.a. 2012; Sorensen e.a. 2017)

Essentieel voor diagnose	Chronisch cannabisgebruik
Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ernstig cyclische misselijkheid en braken</li> <li>- Remissie van symptomen bij abstinentie</li> <li>- Klachtvermindering door heet baden of douchen</li> <li>- Abdominale, epigastrische of periumbilicale pijn</li> <li>- Wekelijks cannabisgebruik</li> </ul>
Aanvullende kenmerken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd &lt; 50 j</li> <li>- Gewichtsverlies &gt; 5 kg</li> <li>- Toename van klachten in de ochtend</li> <li>- Normale defecatie</li> <li>- Niet-afwijkende aanvullende onderzoeken</li> </ul>

ningen, voornamelijk angststoornissen en depressies. Baden of douchen met heet water verlicht de klachten van dit syndroom niet (Galli e.a. 2011).

CHS kan ook lijken op een obsessieve-compulsieve stoornis, omdat het douchen/baden met heet water een compulsief karakter kan krijgen. Onderscheidend is dat het compulsieve douchen/baden enkel tijdens periodes van klachten optreedt en daarbij passende obsessies niet aanwezig zijn of zijn geweest.

### Epidemiologie en pathofysiologie

Er zijn geen exacte prevalentiecijfers voorhanden. Wel is bekend dat het syndroom meer voorkomt bij mannen jonger dan 50 jaar (Simonetto e.a. 2012).

De pathofysiologie van het syndroom is onbekend. Er bestaat geen verklaring voor het feit dat cannabis enerzijds wordt gebruikt vanwege anti-emetische effecten bij chemotherapiegerelateerde klachten van misselijkheid en braken en dat het anderzijds misselijkheid en braken in het kader van CHS induceert. In de literatuur worden vier hypothesen voorgesteld om CHS te verklaren.

De eerste hypothese stoelt op bevindingen dat er in het lichaam twee belangrijke cannabinoïdereceptoren zijn: cannabinoïdereceptor type 1 (CB<sub>1</sub>) en type 2 (CB<sub>2</sub>), waarbij de CB<sub>1</sub>-receptoren zich voornamelijk in het centrale zenuwstelsel (CZS) bevinden en de CB<sub>2</sub>-receptoren voornamelijk in perifere weefsels. Deze onderverdeling is recent weerlegd toen onderzoekers ook CB<sub>1</sub>-receptoren in het gastro-intestinale stelsel hebben aangetroffen. Men veronderstelt dat de activiteit op de CB<sub>1</sub>-receptor verantwoordelijk is voor de vele klinische effecten van cannabisgebruik, inclusief misselijkheid en braken. Een hypothese is dat CHS een mogelijk secundair gevolg is van een ontregeling van het

endogene cannabinoïdesysteem door het optreden van desensibilisatie of de neerwaartse regulatie van cannabinoïdereceptoren bij langdurig cannabisgebruik.

Een tweede hypothese is dat verstoring van perifere cannabinoïdereceptoren in de enterische zenuwen de gastro-intestinale motiliteit vertraagt en daardoor hyperemesis induceert.

De derde hypothese verklaart waarom CHS bij slechts een deel van de chronische cannabisgebruikers voorkomt. Een genetische variatie in metabole enzymen zou leiden tot een stapeling van cannabinoïden en/of hun metabolieten en daardoor leiden tot CHS. De verscheidenheid van de samenstelling van de cannabisplanten zou ook verantwoordelijk kunnen zijn voor de variatie in optreden van het syndroom (Darmani 2010; Galli e.a. 2011).

Tot slot is er recent ook aandacht gekomen voor de rol van de transient receptor potential vanilloïd subtype 1 (TRPV1), een nociceptor, die zich bevindt in de area postrema van de medulla, in het gastro-intestinaal stelsel en cutane receptoren in de dermis en epidermis. Een nociceptor is een receptor die wordt geactiveerd door thermische, mechanische en chemische stimulatie.

Er wordt gedacht dat langdurige blootstelling aan exogene cannabinoïden leidt tot defosforylering van TRPV1 en dientengevolge tot desensitisatie en inactivatie van de receptor. Dit leidt tot een vertraagde maagmotiliteit, misselijkheid en buikpijn.

De inactieve receptor kan worden geactiveerd door nociceptieve warmte, zoals bij baden in heet water (> 40°C). Hierdoor herstelt de maagmotiliteit, hetgeen leidt tot een tijdelijke verlichting van de symptomen. Gebruik van een andere TRPV1-agonist, bijvoorbeeld capsaïcine, kan verlichting bieden.

Sommigen pleiten daarom voor het gebruik van topische capsaicinecrème in de behandeling van acute CHS. Abstinentie van cannabis leidt geleidelijk tot normalisatie van de TRPV1-functie en daardoor tot het verdwijnen van de symptomen (Croxford & Yamamura 2005; Mackie 2006; Sorensen e.a. 2017; Kast & Gershengoren 2018; Lapoint e.a. 2018; Moon e.a. 2018).

De hypothese dat vertraagde maagmotiliteit, misselijkheid en klachten van buikpijn worden veroorzaakt door de geïnactiveerde TRPV1 lijkt het meest aannemelijk omdat deze klachten verdwijnen bij het activeren van deze receptor door het baden/douchen met heet water of door het gebruik van capsaicinecrème.

Niet verklarend maar mogelijk wel bijdragend aan het optreden van CHS is het feit dat cannabis in de afgelopen 10 jaar in sterkte is toegenomen. Dit zou kunnen leiden tot grotere effecten op de CB<sub>1</sub>-receptoren. Daarbij zou de toegenomen sterkte kunnen leiden tot een toegenomen afhankelijkheid en daardoor tot een toename in chronisch gebruik en prevalentie van het beeld (Khattar & Routsolias 2018).

## Behandeling

De primaire behandeling van CHS bestaat uit abstinentie van cannabis. De klachten kunnen na het staken van gebruik nog enige dagen tot weken aanhouden. Dit komt waarschijnlijk doordat THC een lange halfwaardetijd heeft (24,9-35,3 h) en het voor een groot deel wordt opgeslagen in lichaamsvet waaruit het langzaam vrij komt.

Omdat consensus over de pathofysiologie van CHS ontbreekt, is er ook geen duidelijkheid over de aangewezen symptomatische behandeling. Er is een voorgestelde richtlijn voor behandeling die wij kort samenvatten (Lapoint e.a. 2018).

In de acute setting is het van belang om eerst, zo nodig, ondersteunend te behandelen met een NaCl-infuus in het geval van dehydratie. Indien er een zwak vermoeden bestaat op acute (abdominale) aandoeningen en de patiënt bekend is wegens chronisch cannabisgebruik, wordt aanbevolen aanvullende beeldvorming en invasieve procedures, voor zover mogelijk, te vermijden.

Medicamenteus kan men trachten om de symptomen te

verminderen. Een mogelijkheid hiervoor is topische applicatie van capsaicinecrème (0,075%). De crème moet 3 tot 4 keer per dag, op het abdomen of op de dorsale zijde van de armen worden gesmeerd. Anti-emetica en benzodiazepines kunnen worden geprobeerd, maar hebben een wisselend effect. Het gebruik van antipsychotica, met name haloperidol, kan ook leiden tot klachtenverlichting. Het exacte mechanisme van de anti-emetische werking van haloperidol is nog onduidelijk, maar het effect wordt gerelateerd aan antagonisme van D<sub>2</sub>-dopaminereceptoren in het CZS, specifiek de chemoreceptor-triggerzone. Naast de effecten van haloperidol op het CZS, zijn er ook recente dierstudies die aantonen dat er een complexe interactie bestaat tussen dopamine en CB<sub>1</sub>, wat een ander mogelijk werkingseffect van haloperidol bij CHS suggereert (Hickey e.a. 2013; Khattar & Routsolias 2018; Richards 2018).

Het gebruik van opiaten wordt afgeraden, aangezien er geen aanwijzingen zijn dat dit de pijnklachten op korte termijn vermindert, het kan leiden tot gastro-intestinale bijwerkingen en zou zo CHS zelfs kunnen verergeren. Psycho-educatie heeft een belangrijke rol in de behandeling, met als doel patiënt te motiveren tot het staken van het gebruik van cannabis of tot een verwijzing naar de verslavingszorg.

## CONCLUSIE

Het cannabinoïd-hyperemesissyndroom wordt niet vaak beschreven of gediagnosticeerd, mogelijk wordt de diagnose vaak gemist. In deze gevalbeschrijving wordt aangetoond dat, vanwege de onbekendheid van het syndroom, onnodig aanvullend onderzoek en niet passende behandeling gemakkelijk kunnen plaatsvinden. Vroegtijdige herkenning van het syndroom kan dit voorkomen. Onderzoek naar de pathofysiologie en naar een passende behandeling is noodzakelijk om het syndroom beter te begrijpen en beter symptomatisch te kunnen behandelen.

Wij adviseren om bij onverklaarde herhaaldelijke klachten van misselijkheid en braken het middelengebruik en de douche- en badgewoontes uit te vragen. De psychiater kan een rol spelen in de diagnostiek en behandeling waarbij psycho-educatie kan bijdragen aan de motivatie voor behandeling van eventuele verslavingsproblematiek.

## LITERATUUR

- Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twardt JC. Cannabinoid hyperemesis: Cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut* 2004; 53: 1566-70.
- Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: Potential for the treatment of inflammatory diseases? *J Neuroimmunol* 2005; 166: 3-18.
- Darmani NA. Cannabinoid-induced hyperemesis: A conundrum-from clinical recognition to basic science mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3: 2163-77.
- Galli JA, Sawaya RA, Friedenber FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 241-9.
- Habboushe J, Sedor J. Cannabinoid hyperemesis acute renal failure: A common sequela of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 690.e1-2.

- Hickey JL, Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol for treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1003- e5-6.
- Kast KA, Gershengoren L. Cannabinoid hyperemesis syndrome and the consulting psychiatrist: A case study of diagnosis and treatment for an emerging disorder in psychiatric practice. *J Psychiatr Pract* 2018; 24: 51-5.
- Khattar N, Routsolias JC. Emergency department treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome: A review. *Am J Ther* 2018; 25: e357-e61.
- Lapoint J, Meyer S, Yu CK, Koenig KL, Lev R, Thihalolipavan S, e.a. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Public health implications and a novel model treatment guideline. *West J Emerg Med* 2018; 19: 380-6.
- Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 101-22.
- Moon AM, Buckley SA, Mark NM. Successful treatment of cannabinoid hyperemesis syndrome with topical capsaicin. *ACG Case Rep J* 2018; 5: e3.
- Richards JR. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Pathophysiology and treatment in the emergency department. *J Emerg Med* 2018; 54: 354-63.
- Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: A case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 114-9.
- Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Clinical diagnosis of an underrecognised manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1264-6.
- Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid hyperemesis syndrome: Diagnosis, pathophysiology, and treatment-a systematic review. *J Med Toxicol* 2017; 13: 71-87.
- Soriano-Co M, Batke M, Cappell MS. The cannabis hyperemesis syndrome characterized by persistent nausea and vomiting, abdominal pain, and compulsive bathing associated with chronic marijuana use: A report of eight cases in the united states. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3113-9.
- Srihari P, Liu M, Punzell S, Shebak SS, Rea WS. Cannabinoid hyperemesis syndrome associated with compulsive showering and acute kidney injury. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016; 18.
- Van Laar M. Nationale Drug Monitor: Kerncijfers drugs, alcohol, tabak: Utrecht: Trimbos-instituut; 2017.

## SUMMARY

# A patient with acute abdominal pain and vomiting due to the cannabinoid hyperemesis syndrome

**M.A.J.T. BLANKEN, F.P.M.L. PEETERS**

An adolescent patient with acute abdominal pain and vomiting presented in the emergency room. Bathing in hot water relieved his symptoms. Physical examination, basic laboratory testing and imaging showed no abnormalities. The patient was diagnosed with cannabinoid hyperemesis syndrome, which is characterized by chronic cannabis use, recurrent episodes of intractable vomiting and compulsively hot showering or bathing to relieve the symptoms. Unfamiliarity with the syndrome can easily lead to unnecessary diagnostic testing and inappropriate treatment. The consulting psychiatrist could play a role in the diagnostic process and treatment. Furthermore, early recognition of this syndrome in the emergency room may lead to a proper addiction treatment program.

TUJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)1, 73-77

**KEY WORDS** cannabinoid hyperemesis syndrome, cannabis, hot water bathing