

# De nederwaan in rook opgegaan

Commentaar op 'Cannabis als risicofactor van schizofrenie'

C. HENQUET, J. VAN OS

Van Amsterdam en collega's (Van Amsterdam e.a. 2004) concluderen in hun artikel 'Cannabis als risicofactor van schizofrenie' dat: '(...) er geen afdoende bewijs is voor een causaal verband tussen cannabisgebruik en het ontstaan van schizofrenie en dat een dergelijk bewijs waarschijnlijk ook in de toekomst niet te leveren is. De voorgestelde sluiting van coffeeshops kan op basis van de voorliggende gegevens niet verdedigd worden.' Deze conclusie is op een aantal punten onjuist en voegt weinig nieuwe inzichten toe aan de momenteel zeer relevante discussie over het gebruik van cannabis als risicofactor voor psychose.

De auteurs hebben gelijk wanneer zij stellen dat het niet mogelijk is om causaliteit vast te stellen op basis van epidemiologisch onderzoek – dit gegeven is zo oud als de epidemiologie zelf en was tevens het argument waar tabaksfabrikanten zich decennia lang achter verscholen in de discussie over de associatie tussen roken en longkanker: causaliteit kun je nooit bewijzen. Echter, door op systematische wijze de vastgestelde criteria voor causaliteit te onderzoeken, is het wel degelijk mogelijk om een waarschijnlijkheidsuitspraak over causaliteit te doen. Criteria voor causaliteit hebben betrekking op de sterkte en consistentie van de associatie, de biologische waarschijnlijkheid van de hypothese, de temporele sequentie en de aanwezigheid van een dosis-responsrelatie (Hill 1965). De door Van Amsterdam e.a. besproken prospectieve onderzoeken hebben deze aspecten op valide wijze onderzocht, waarbij in het bijzonder de correctie voor confounders en de aangetoonde dosis-responsrelaties wijzen in de richting van causaliteit. Deze bevindingen worden verder on-

dersteund door de bewijzen voor biologische plausibiliteit vanuit verschillende onderzoeken (Dean e.a. 2001)

Van Amsterdam e.a. onderbouwen hun conclusie dat er geen afdoende bewijs is voor een causaal verband tussen cannabisgebruik en schizofrenie met een aantal punten. Ten eerste uiten zij terecht hun zorg over de correctie voor 'verstorende variabelen', zoals andere drugs en prodromale symptomen. Met betrekking tot het Dunedin-onderzoek zijn de auteurs echter onvolledig wanneer zij stellen dat na correctie voor psychotische symptomen op 11-jarige leeftijd de associatie tussen cannabisgebruik en latere ontwikkeling van psychose niet langer significant was. Het effect voor de dichotome maat voor schizofreniforme stoornis bleef na correctie groot (odds ratio = 3,1), maar niet langer significant. Voor de veel gevoeliger maat van schizofrene symptomen bleef het effect echter zeer significant en daalde niet na correctie voor psychotische symptomen op 11-jarige leeftijd en voor gebruik van andere drugs (Arseneault e.a. 2002). In een ander cross-sectioneel bevolkingsonderzoek naar cannabisgebruik bij adolescenten in relatie tot positieve en negatieve dimensies van psychose bleef de geobserveerde relatie tussen cannabisgebruik en beide dimensies van psychose eveneens significant na correctie voor depressieve symptomen en ander druggebruik (Stefanis e.a. in druk).

Van Amsterdam e.a. merken op dat het gebruik van zelfrapportage in plaats van urinebepaling het risico van fout-negatieven wat betreft cannabis- en ander druggebruik in dergelijke onderzoeken zou kunnen vergroten. Als dit inder-

daad het geval zou zijn, dan zou dit echter eerder leiden tot een onderschatting in plaats van een overschatting van het met cannabisgebruik geassocieerde risico (Andreasson e.a. 1987).

Een ander argument betreft de observatie dat de incidentie van schizofrenie niet is toegenomen, terwijl de laatste decennia wel een sterke toename van cannabisgebruik geobserveerd is. Terecht merken auteurs op dat er nog veel discussie bestaat over deze vermeende stabiliteit van het voorkomen van schizofrenie. Stabiliteit in prevalentie van schizofrenie zou echter nog geen bewijs tegen de causaliteitshypothese zijn. Er zijn aanwijzingen dat DSM-IV-diagnoses niet voldoende gevoelig zijn om subtiele veranderingen in prevalentie, laat staan incidentie, van psychose als gevolg van cannabisgebruik vast te stellen (Van Os e.a. 2002). Daarnaast vermelden Van Amsterdam e.a. niet dat er momenteel in geen enkel gedeelte van de wereld instrumenten bestaan die een 10%- of zelfs een 20%-verandering in de incidentie van schizofrenie zouden kunnen vaststellen – het enige wat is vastgesteld, is dat er minder mensen worden opgenomen in psychiatrische ziekenhuizen, maar dat heeft niet zozeer te maken met veranderingen in de incidentie van schizofrenie, als wel met veranderingen in de transmurale zorg (Castle e.a. 1998). Onderzoeken naar psychotische symptomen in de algemene bevolking blijken gevoeliger om het effect van cannabis op de (subklinische) expressie van psychose vast te stellen. Daarnaast is het mogelijk dat het effect van cannabisgebruik eerder zichtbaar zou kunnen zijn in een daling van leeftijd van de eerste psychose, dan in de absolute toename in incidentie van de ziekte. Hoe het ook zij: het beste incidentieonderzoek tot nu toe – gepubliceerd in 2003 – liet zien dat gedurende de periode 1965-1997 de incidentie van schizofrenie is verdubbeld in de grote stad. Met andere woorden: de incidentie is mogelijk wel degelijk verhoogd in de laatste 30-40 jaar (Boydell e.a. 2003).

In een laatste punt dat in 'De associatie verklaard' wordt besproken, geven Van Amsterdam e.a. terecht aan dat het risicoverhogende effect van cannabis in relatie tot psychose verschilt tussen

individueen. De conclusie die zij uit deze bevinding trekken, is echter onjuist. Geconcludeerd wordt dat de associatie tussen cannabisgebruik en de uitlokking van schizofrenie schijn zou kunnen zijn, omdat cannabis uitsluitend schizofrenie zou uitlokken bij individuen die kwetsbaar zijn ten gevolge van een genetische aanleg voor schizofrenie, en daarbij een bepaalde persoonsstructuur hebben waardoor ze overgevoelig zouden zijn voor stress. De ondersteuning voor deze veronderstelling ontkracht de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie echter zeer zeker niet, ze bekrachtigt haar juist. Data uit recent onderzoek laten zien dat conform het stress-diathesemodel van schizofrenie zoals beschreven door Van Amsterdam e.a., mensen met een verhoogde kwetsbaarheid voor schizofrenie veel sterker reageren op cannabis op de lange termijn (Van Os e.a. 2002). Echter, ook in de groep zonder deze vastgestelde kwetsbaarheid vergroot cannabisgebruik het risico van psychose. Uit deze bevinding blijkt dus geen sprake te zijn van een schijnassociatie, maar juist dat cannabisgebruik op zich een onafhankelijke risicofactor is voor schizofrenie, maar daarnaast een synergistische werking kan hebben met andere risicofactoren. Kortom, het loont in deze discussie onderscheid te maken tussen confounding en interactie – fundamenteel verschillende begrippen die echter vaak met elkaar worden verward. Een nog fundamenteeler probleem echter is dat Van Amsterdam en collega's het doen voorkomen alsof de populatie bestaat uit kwetsbaren en niet-kwetsbaren: in werkelijkheid echter is de kwetsbaarheid voor schizofrenie continu verdeeld in de populatie en zijn we allemaal in meerdere of mindere mate kwetsbaar voor psychose. Dit geldt niet alleen voor schizofrenie, maar voor alle polyfactorieel bepaalde ziekten (Johns & van Os 2001).

Deze conclusie geeft richting aan verder onderzoek naar de associatie tussen cannabisgebruik en psychose. Individuele verschillen met betrekking tot genetische kwetsbaarheid, leeftijd en stressgevoeligheid dienen nader onderzocht te worden vanuit de hierboven beschreven criteria voor causaliteit. Voorts heeft deze conclusie prak-

tische implicaties voor preventie en interventie, waarmee gerichte aandacht gegeven kan worden aan individuen met een meer dan gemiddeld risico op basis van leeftijd, blootstelling aan stress en familiale belasting. Onze conclusie dat verder onderzoek noodzakelijk is, is in die zin in overeenstemming met collega's Van Amsterdam e.a. Echter, de huidige stand van zaken zou niet, zoals zij bepleiten, moeten leiden tot een voorzichtigheid met betrekking tot beleidswijzigingen, maar tot een voorzichtigheid met betrekking tot het gebruik van cannabis. De momenteel beschikbare literatuur snijdt daarbij wel degelijk hout en dient als uitgangspunt gehanteerd te worden om nieuwe onderzoeksvragen te formuleren, en uitgebreider en gedegen onderzoek te verrichten naar de relatie tussen cannabisgebruik en psychose.

Tot slot doen Van Amsterdam e.a. het voorkomen dat de discussie zou gaan over het wel of niet sluiten van de coffeeshops. Dit is een schijn discussie, want het gaat hier om een wetenschappelijke discussie over de associatie tussen cannabis en psychose en daar beperken wij ons toe. Het Nederlandse coffeeshopbeleid is te raadselachtig voor wetenschappelijke benadering.

#### LITERATUUR

- Amsterdam, J.G.C. van, Opperhuizen, A., & van den Brink, W. (2004). Cannabis als risicofactor van schizofrenie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 46, [nog invullen].
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., e.a. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2(8574), 1483-1486.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., e.a. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325, 1212-1213.
- Boydell, J., van Os, J., Lambri, M., e.a. (2003). Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *The British journal of psychiatry*, 182, 45-49.
- Castle, D., Wesseley, S., van Os, J., e.a. (1998). *Psychosis in the inner city: the Camberwell first episode study*. Hove, East Sussex, UK: Psychology Press.
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., e.a. (2001). Studies on [ $^3$ H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*, 103, 9-15.
- Hill, A.B. (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.
- Johns, L.C., & van Os, J. (2001). The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clinical psychology review*, 21, 1125-1141.
- Os, J. van, Bak, M., Hanssen, M., e.a. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*, 156, 319-327.
- Stefanis, N.C., Delespaul, P., Henquet, C., e.a. (in druk). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*.

#### AUTEURS

Mevrouw drs. C. HENQUET is psycholoog, werkzaam als assistent in opleiding bij de Capaciteitsgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht.

Prof.dr. J. VAN OS, psychiater-epidemioloog, is hoogleraar psychiatrie en hoofd van de Capaciteitsgroep Psychiatrie en Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: prof.dr. J. van Os, Capaciteitsgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Postbus 616 (DRT 10), 6200 MD Maastricht. Tel.: (043) 3875443. Fax: (043) 3875444.

E-mail: j.vanos@sp.unimaas.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-6-2004.