

De invloed van cannabis op het ziektebeloop van de bipolaire stoornis; een longitudinale analyse¹

I. WINTER-VAN ROSSUM, M.M. BOOMSMA, D.E. TENBACK, C. REED,
J. VAN OS²

ACHTERGROND Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat cannabisgebruik een negatief effect heeft op het ontstaan en de prognose van schizofrenie, maar er is weinig bekend over mogelijke effecten bij stemmingsstoornissen.

DOEL Onderzoeken van de invloed van cannabisgebruik op klinische behandelresultaten en sociaal functioneren na 12 maanden behandeling binnen een patiëntenpopulatie met een bipolaire stoornis.

METHODE In een observationele studie werden 3459 klinische en poliklinische patiënten met een bipolaire stoornis geïnccludeerd. De invloed van cannabisgebruik op verschillende klinische behandelresultaten en sociaal functioneren werd onderzocht, gedurende een periode van 1 jaar. Daarnaast werd nagegaan of derde variabelen (mediatoren) invloed uitoefenden op eventuele relaties tussen cannabisgebruik en behandeluitkomsten.

RESULTATEN Gedurende 12 maanden behandeling vertoonden cannabisgebruikers een slechtere therapietrouw en ernstiger symptomen dan niet-gebruikers. Bovendien waren cannabisgebruikers minder tevreden met hun leven en hadden een kleinere kans op het hebben van een relatie dan niet-gebruikers. Er waren weinig aanwijzingen dat de samenhang tussen cannabisgebruik en behandelresultaten werd gemedieerd door derde variabelen.

CONCLUSIE Er was duidelijk een onafhankelijke impact van cannabisgebruik op de klinische behandeluitkomsten bij patiënten met een bipolaire stoornis, terwijl de impact op sociaal functioneren bescheiden was.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 287-298]

TREFWOORDEN behandeluitkomst, bipolaire stoornis, cannabisgebruik.

Wetenschappelijk onderzoek toont aan dat cannabisgebruik een nadelig effect heeft op het ziektebeloop bij schizofrenie (Caspari 1999; Grech e.a. 2005; Linszen e.a. 1994; Verdoux e.a. 2001). Er is echter weinig bekend over de prognostische effecten van het gebruik van cannabis bij stemmingsstoornissen, in het bijzonder bij de bipolaire stoornis (BS; Degenhardt e.a. 2003; Strakowski e.a. 2007). De

hoge prevalentie van cannabisgebruik bij patiënten met BS, met een huidig gebruik van 8-22% en gebruik ooit in het leven van 30-64% (Brown e.a. 2001), maakt dit een relevant vraagstuk. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat de psychotische symptomen waarmee BS vaak gepaard gaat, de klinische effecten van cannabisgebruik compliceren of verergeren en omgekeerd. Ondanks deze aan-

wijzingen van een mogelijke invloed van cannabisgebruik op het beloop van BS, is er weinig wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd naar de langetermijneffecten binnen deze specifieke populatie.

Kennis over de invloed van cannabisgebruik binnen het complexe beloop van BS kan waardevolle inzichten opleveren voor behandelstrategieën. Wij onderzochten daarom wat de invloed is van cannabisgebruik op klinische behandelresultaten en sociaal functioneren na 12 maanden binnen een patiëntenpopulatie met BS. Daarbij verwachtten we negatieve effecten van blootstelling aan cannabis op het beloop en de behandelresultaten.

METHODE

Onderzoekopzet en populatie

De *European Mania in Bipolar Evaluation of Medication Study* (EMBLEM-studie) is een 2 jaar durend prospectief, observationeel onderzoek naar de resultaten van farmacologische behandeling van manie. In 14 Europese landen werden 3459 (poli)klinische patiënten in het onderzoek geïnccludeerd, die naar het oordeel van de behandelend psychiater hiervoor in aanmerking kwamen. Patiënten dienden ten minste 18 jaar oud te zijn en moesten binnen de normale behandeling begonnen zijn met orale medicatie voor de behandeling van acute manie bij BS, of op andere orale medicatie overgestapt zijn (antipsychotica, anti-epileptica en/of lithium; geen antidepressiva of benzodiazepinen). *Informed consent* en goedkeuring van medisch-ethische toetsingscommissies werden volgens de ter plaatse geldende wettelijke vereisten verkregen. Gedurende de acute behandelphase vonden zes metingen plaats: bij aanvang en 1, 2, 3, 6 en 12 weken daarna. In de onderhoudsfase werden 6, 12, 18 en 24 maanden na aanvang metingen verricht. De opzet van het onderzoek werd eerder gedetailleerd beschreven (Goetz e.a. 2007; Haro e.a. 2006). De huidige analyse omvat data van het eerste jaar van het onderzoek.

Cannabisgebruik

Onderzoekers werd gevraagd het huidige cannabisgebruik van patiënten te beoordelen op basis van zelfrapportage door de patiënten en op basis van hun klinische ervaring en hun eigen oordeel. Het huidige cannabisgebruik werd bepaald bij aanvang en na 12 weken, 6 maanden en 1 jaar (0 = geen gebruik; 1 = gebruik; 2 = misbruik; 3 = afhankelijkheid). Deze beoordeling besloeg de 3 maanden voor het moment van beoordeling, zodat het cannabisgebruik uiteindelijk gedurende een periode van 15 maanden werd beoordeeld (met een cumulatieve cannabisscore over 15 maanden van 0-12). Verschillen tussen groepen als gevolg van cannabisgebruik tijdens de studie werden onderzocht, uitgaande van de vooronderstelling dat er bij degenen die geneigd waren cannabis te gebruiken waarschijnlijk effecten zouden zijn op het beloop en de behandelresultaten van BS.

Om het effect van cannabisgebruik te onderzoeken, ongeacht de mate van afhankelijkheid of de gebruiksduur, werd de cumulatieve cannabisscore over 15 maanden gedichotomiseerd; hierna genoemd: 'cannabisgebruik': geen gebruik gedurende 15 maanden dan wel gebruik, misbruik of afhankelijkheid gedurende 15 maanden. Gezien de hypothese van brede effecten en het zeer kleine aantal personen dat afhankelijk van cannabis werd geacht, werden geen separate hypothesen over de mate van cannabisafhankelijkheid getest.

Klinische behandeluitkomst

De ernst van de psychiatrische symptomen werd bij iedere meting beoordeeld aan de hand van de volgende klinische beoordelingsschalen: *Clinical Global Impressions – Bipolar Disorders* (CGI-BP) algemeen ziektebeeld, CGI-BP manie, CGI hallucinaties/wanen en CGI-BP depressie (alle met een 7-puntsschaal voor de ernst; Spearing e.a. 1997). Daarnaast werd bij elke meting de therapietrouw voor medicatie bepaald zoals ingeschat door de onderzoeker (altijd trouw versus de helft van de tijd of nooit trouw). Psychiatrische symptomen en

therapietrouw werden over een periode van 1 jaar gemeten. Ten slotte werd het gebruik van alcohol en andere middelen zoals cocaïne en heroïne beoordeeld bij aanvang en na 12 weken, 6 maanden en 1 jaar (geen gebruik; gebruik; misbruik; afhankelijkheid), op basis van zelfrapportage door de patiënt, en de klinische ervaring en het oordeel van de onderzoeker. Aangezien een hoge prevalentie van polydrugsgebruik in onze steekproef werd verwacht, kunnen de effecten van een ernstige mate van *craving* die tot uiting komt als polydrugsgebruik, de interpretatie van mogelijke effecten van het gebruik van alcohol en/of andere middelen verstoren. Omdat we geïnteresseerd waren in de effecten van blootstelling aan alcohol en/of andere middelen en niet in de effecten gerelateerd aan *craving*, werden deze variabelen ook gedichotomiseerd naar geen gebruik gedurende 15 maanden versus gebruik, misbruik of afhankelijkheid gedurende 15 maanden.

Sociaal functioneren

Om te testen wat het effect was van cannabisgebruik op sociaal functioneren, werden de volgende sociale factoren onderzocht: wel of niet zelfstandig wonend; belemmering van werk (van geen belemmering tot niet in staat te werken vanwege psychische aandoening); wel of geen relatie; frequentie van sociale activiteiten in de afgelopen 4 weken (van 5 of vaker tot 0); tevredenheid met het leven; aantal personen die voor hun zorg afhankelijk zijn van de patiënt (0-4 of meer). Bij alle metingen beoordeelde men de huidige status; ze werden uitgevoerd bij aanvang, 12 weken, 6 maanden en 1 jaar na aanvang. Deze sociale factoren werden over een periode van 1 jaar gemeten.

Analysen

Analysen werden uitgevoerd met het statistiekprogramma Stata (StataCorp 2005). Voor alle onderzochte behandelresultaten werden de gegevens dusdanig hiërarchisch gegroepeerd dat er voor elke persoon verschillende follow-upmetin-

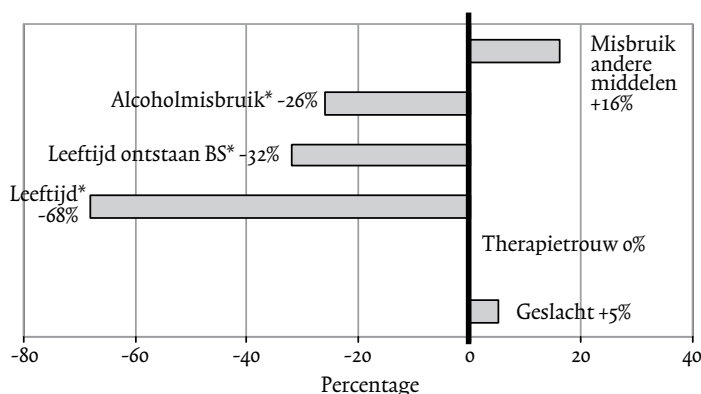
gen werden geclusterd. Rekening houdend met clustering van de gegevens per persoon, werden multilevel-randomregressieanalyses (Goldstein 1987) uitgevoerd in Stata. Daarbij gebruikten wij de XTREG-procedure voor continue gegevens, die de regressiecoëfficiënt B en het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) als mate van effect gaf. Verder gebruikten wij de XTGEE-procedure voor dichotome gegevens, die de oddsratio (OR) en het 95%-BI als effectmaat gaven.

De statistische modellen voor alle uitkomstvariabelen (de klinische behandelresultaten en sociaal functioneren) bevatten alle waarnemingen na aanvang van de studie, terwijl er gecontroleerd werd op de uitgangswaarde van de uitkomstvariabele. Met dit model kon het effect van de blootstelling aan cannabis worden beoordeeld op verandering in de uitkomstvariabele in de loop van 1 jaar.

Alle analyses werden gecorrigeerd voor het land. Om te onderzoeken in welke mate significante relaties tussen cannabisgebruik en de individuele uitkomstvariabelen statistisch terug te voeren waren op andere 'derde' variabelen gerelateerd aan zowel cannabisgebruik als de uitkomstvariabele, werden de volgende variabelen op mediatie onderzocht door ze elk separaat aan het model toe te voegen: geslacht, terapietrouw, leeftijd, leeftijd ten tijde van ontstaan van BS (d.w.z. de leeftijd waarop de eerste verschijnselen van BS zich voordeden) en gebruik van alcohol en andere middelen. Deze variabelen met potentieel mediërende kwaliteiten werden vooraf geselecteerd en niet op basis van statistische significantie. Een variabele werd als mediator beschouwd wanneer de relatie tussen cannabisgebruik en de uitkomstvariabele niet bleef bestaan na opname van de mediator in het model, terwijl de relatie tussen de mediator en de uitkomstvariabele statistisch significant was (zie bijv. figuur 1).

Niet alle landen namen deel aan de onderhoudsfase van het onderzoek (vanaf 12 weken), wat leidde tot een kleinere onderzoekspopulatie volgens op de meting op 12 weken ($n = 1891$; Zwitserland, Denemarken, Duitsland en Spanje namen

FIGUUR 1 Mediërende effecten van 6 variabelen op de samenhang tussen cannabisgebruik en het aantal sociale activiteiten.



Deze 6 variabelen werden getest op mediatie door ze individueel op te nemen in de multilevelregressiemodellen. Verandering in effectgrootte van de samenhang tussen cannabisgebruik en sociale activiteiten ($B = -0,19$) werd uitgedrukt als percentage verandering. 'Activiteiten' werd gescoord als '1 = minstens 5 activiteiten t/m 5 = 0 activiteiten' (een hogere score betekende dus minder activiteiten). *Deze variabelen medieerden de samenhang; na opname in het model verdween de samenhang tussen cannabisgebruik en activiteiten, terwijl de samenhang tussen activiteiten en de mediërende variabelen significant was.

alleen deel aan de acute fase). De variabele 'wel of niet voltooid' gaf aan of elke afzonderlijke patiënt ook deelnam aan de onderhoudsfase van het onderzoek of alleen aan de acute fase ervan. Om uit te sluiten dat er verschillen zouden ontstaan in de relatie tussen cannabisgebruik en de uitkomstvariabelen op basis van het al dan niet voltooien van de onderhoudsfase van het onderzoek, werden interactie-effecten tussen cannabisgebruik en het wel of niet voltooid hebben van de onderhoudsfase beoordeeld voor alle significante relaties tussen cannabisgebruik en de verschillende uitkomstvariabelen. In geval van significante relaties werden zowel cannabisgebruik als de deelnamestatus (onderhoudsfase wel of niet voltooid) opgenomen in het model, evenals hun interactie. Naast de afname van de onderzoekspopulatie na de acute fase, varieerde de omvang van de populatie voor de

afzonderlijke analyses enigszins op grond van de beschikbaarheid van alle gegevens voor de geteste variabelen in de separate modellen (minimum $n = 2291$; maximum $n = 3356$).

RESULTATEN

Beschrijving van de steekproef

In totaal namen 3684 patiënten deel aan de EMBLEM-studie, van wie er 3459 voldeden aan de gestelde criteria met bij aanvang een score voor manie (CGI-BP manie ≥ 3). Voor 33 patiënten ontbraken alle 4 beoordelingen voor cannabisgebruik, waardoor zij werden uitgesloten van de analyses. Van de resterende 3426 patiënten was 39,2% opgenomen, 44,6% was man en de gemiddelde leeftijd was 44,6 jaar (SD: 13,4). De gemiddelde leeftijd

TABEL 1 Demografische kenmerken van 3426 patiënten met een bipolaire stoornis (BS) bij aanvang van het onderzoek, gestratificeerd naar cannabisgebruik

	Complete groep	Niet-gebruikers	Gebruikers
Aantal patiënten (%)	3426 (100)	2990 (87,3)	436 (12,7)
Gem. leeftijd (SD)	44,6 (13,4)	46,2 (13,1)	33,8 (9,7)
Gem. leeftijd bij ontstaan van BS (SD)	29,9 (11,0)	30,8 (11,3)	24,1 (6,8)
Mannelijk geslacht (%)	44,6	41,2	67,8
Opgenomen in kliniek (%)	39,2	36,8	56,1

TABEL 2	Type gebruik (in %) binnen de groep van cannabisgebruikers (n = 436) gedurende een periode van 15 maanden			
	Bij aanvang	Na 3 maanden	Na 6 maanden	Na 12 maanden
Geen cannabisgebruik	11,3	52,1	56,6	61,8
Cannabisgebruik	54,4	37,0	28,6	27,5
Cannabismisbruik	27,5	9,6	12,8	10,1
Cannabisafhankelijkheid	6,8	1,3	2,0	0,6

TABEL 3	Klinische behandeluitkomsten op verschillende meetmomenten van de complete onderzoekspopulatie*, gestratificeerd op cannabisgebruik; gemiddelde (SD), tenzij anders vermeld		
	Complete groep	Niet-cannabisgebruikers (n = 2990)	Cannabisgebruikers (n = 436)
CGI-BP algemeen ziektebeeld			
Aanvang (n = 3370)	4,7 (1,0)	4,6 (1,0)	4,8 (1,1)
3 maanden (n = 2721)	2,7 (1,3)	2,6 (1,3)	2,8 (1,4)
6 maanden (n = 1861)	2,4 (1,4)	2,4 (1,4)	2,7 (1,6)
12 maanden (n = 1700)	2,3 (1,4)	2,3 (1,4)	2,4 (1,4)
CGI-BP manie			
Aanvang (n = 3410)	4,8 (1,0)	4,7 (1,0)	5,0 (1,0)
3 maanden (n = 2730)	2,2 (1,2)	2,2 (1,2)	2,3 (1,4)
6 maanden (n = 1874)	1,9 (1,2)	1,9 (1,2)	2,1 (1,4)
12 maanden (n = 1707)	1,9 (1,3)	1,9 (1,2)	2,0 (1,3)
CGI-BP hallucinaties/wanen			
Aanvang (n = 3444)	3,0 (1,8)	2,9 (1,8)	3,5 (1,8)
3 maanden (n = 2731)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	1,7 (1,2)
6 maanden (n = 1878)	1,4 (0,9)	1,4 (0,9)	1,7 (1,2)
12 maanden (n = 1708)	1,4 (0,9)	1,4 (0,9)	1,6 (1,1)
CGI-BP depressie			
Aanvang (n = 3357)	1,9 (1,2)	1,9 (1,2)	1,8 (1,2)
3 maanden (n = 2709)	1,8 (1,1)	1,8 (1,1)	1,7 (1,1)
6 maanden (n = 1855)	1,7 (1,1)	1,7 (1,1)	1,8 (1,2)
12 maanden (n = 1689)	1,7 (1,0)	1,7 (1,0)	1,70 (1,0)
Huidig alcoholgebruik** (%)			
Aanvang (n = 3285)	42,8	37,2	80,3
3 maanden (n = 2731)	27,1	23,3	58,3
6 maanden (n = 1879)	25,8	22,3	54,2
12 maanden (n = 1712)	27,0	23,7	55,6
Huidig gebruik van andere middelen** (%)			
Aanvang (n = 3383)	6,5	2,6	34,3
3 maanden (n = 2732)	3,1	1,5	16,1
6 maanden (n = 1878)	1,9	0,8	10,9
12 maanden (n = 1712)	1,9	0,9	10,1
Opgenomen in kliniek (%)			
Aanvang (n = 3417)	39,2	36,8	56,1
3 maanden (n = 2731)	8,4	7,6	14,8
6 maanden (n = 1866)	5,6	5,2	8,9
12 maanden (n = 1700)	4,4	3,9	9,0

*Alleen patiënten zonder ontbrekende data op de relevante variabelen werden opgenomen in de individuele analyses.

**Het percentage is de som van gebruik, misbruik en afhankelijkheid.

waarop BS was ontstaan, was 29,9 jaar (SD: 11,0). Tabel 1 geeft een overzicht van de demografische kenmerken van zowel de gehele groep als de subgroepen die al dan niet cannabis gebruikten. De verdeling van de mate van cannabisgebruik binnen de groep wordt gepresenteerd in tabel 2, voor de 4 verschillende meetmomenten.

Klinische behandelresultaten

De klinische behandelresultaten op de verschillende meetmomenten worden weergegeven in tabel 3. Cannabisgebruikers vertoonden hogere scores op de CGI-BP algemeen ziektebeeld. De multilevel-randomregressieanalyse demonstreerde een significante relatie tussen cannabisgebruik en (voor de uitgangswaarde gecorrigeerde) CGI-BP algemeen ziektebeeld gedurende een follow-up van 1 jaar ($B = 0,13$; 95%-BI: 0,04-0,22; $p = 0,004$). Deze relatie werd niet gemedieerd door een van de derde variabelen. Dat wil zeggen, na separate opname van de derde variabelen in de statistische modellen, bleef de relatie tussen cannabisgebruik en een hogere score op de CGI-BP algemeen ziektebeeld telkens gehandhaafd.

De multilevel-randomregressieanalyses lieten een significante samenhang zien tussen cannabisgebruik en de score op de CGI-BP manie ($B = 0,15$; 95%-BI: 0,06-0,24; $p = 0,001$). Deze samenhang werd ook niet gemedieerd door een van de derde variabelen.

Hogere scores op de CGI hallucinaties/wanen hingen ook samen met cannabisgebruik ($B = 0,11$; 95%-BI: 0,03-0,19; $p = 0,006$); ook deze samenhang werd niet gemedieerd door een van de derde variabelen.

Cannabisgebruik ging gepaard met een verminderde therapietrouw ($OR = 1,38$; 95%-BI: 1,12-1,72; $p = 0,003$), wat werd gemedieerd door het gebruik van andere middelen; dat wil zeggen dat de relatie tussen cannabisgebruik en therapietrouw verdween wanneer gebruik van andere middelen in het model werd opgenomen, terwijl de relatie tussen therapietrouw en gebruik van andere middelen wel significant was ($OR = 1,36$; 95%-BI: 1,04-1,78; $p = 0,025$).

Patiënten die cannabis gebruikten, vertoonden ook meer alcoholgebruik, -misbruik en -afhankelijkheid ($B = 0,10$; 95%-BI: 0,07-0,13; $p < 0,001$) en meer gebruik, misbruik en afhankelijkheid van andere middelen dan cannabis en alcohol ($B = 0,11$; 95%-BI: 0,09-0,13; $p < 0,001$). Geen van de andere onderzochte variabelen medieerde deze relaties. Er werd geen significante samenhang gevonden tussen cannabisgebruik en de score op de CGI-BP depressie.

Voor alle significante relaties tussen cannabisgebruik en klinische behandeluitkomsten werd de interactie tussen cannabisgebruik en deelnamestatus beoordeeld. Wanneer opgenomen in het model van de samenhang tussen cannabisgebruik en therapietrouw, bleek deze interactie (cannabisgebruik maal deelnamestatus) statistisch significant. Dit duidde op een sterkere relatie tussen cannabisgebruik en een lagere therapietrouw bij patiënten die het onderzoek voltooiden dan bij degenen die deelname staakten na de acute fase (d.w.z. na 3 maanden). De andere gevonden relaties werden niet gemodereerd door de deelnamestatus.

Sociaal functioneren

De sociale factoren op de verschillende meetmomenten worden weergegeven in tabel 4. Voor patiënten met cannabisgebruik was het waarschijnlijker dat ze geen relatie hadden ($OR = 1,64$; 95%-BI: 1,13-2,38; $p = 0,009$) gedurende 1 jaar behandeling. Geen van de zeven geteste mediatorvariabelen bleek deze samenhang te mediëren, aangezien de samenhang tussen cannabisgebruik en het niet hebben van een relatie bleef bestaan nadat de derde variabelen separaat in het model werden opgenomen.

Cannabisgebruik ging gepaard met deelname aan meer sociale activiteiten ($B = -0,19$; 95%-BI: -0,35--0,03; $p = 0,023$). Deze samenhang werd sterk gemedieerd door leeftijd, leeftijd waarop BS was ontstaan en alcoholmisbruik; deze samenhang tussen cannabisgebruik en het aantal sociale activiteiten verdween wanneer deze individuele

TABEL 4

Sociaal functioneren op verschillende meetmomenten van de complete onderzoekspopulatie, gestratificeerd naar cannabisgebruik*

	Complete groep	Niet-cannabisgebruikers (n = 2990)	Cannabisgebruikers (n = 436)
<i>Onafhankelijke leefomstandigheden (%)</i>			
Aanvang (n = 3425)	58,0	59,3	49,5
3 maanden (n = 2728)	58,6	59,6	50,8
6 maanden (n = 1876)	61,5	62,0	56,7
12 maanden (n = 1710)	62,2	62,2	62,4
<i>Huidige relatie (%)</i>			
Aanvang (n = 3425)	59,3	61,5	44,6
3 maanden (n = 2733)	59,9	61,6	46,4
6 maanden (n = 1879)	61,1	62,4	50,7
12 maanden (n = 1710)	62,9	63,9	54,5
<i>Ernstige belemmering van werk of niet in staat te werken (%)</i>			
Aanvang (n = 3389)	38,2	36,4	50,9
3 maanden (n = 2681)	25,0	24,0	33,3
6 maanden (n = 1875)	22,8	21,4	34,5
12 maanden (n = 1710)	22,0	21,3	27,7
<i>Geen sociale activiteiten (%)</i>			
Aanvang (n = 3415)	19,9	20,5	16,1
3 maanden (n = 2719)	13,5	14,0	9,6
6 maanden (n = 1871)	11,6	11,9	9,4
12 maanden (n = 1702)	8,7	9,1	5,1
<i>(Erg) ontevreden met het leven (%)</i>			
Aanvang (n = 3415)	40,5	39,7	45,6
3 maanden (n = 2723)	21,8	21,0	27,7
6 maanden (n = 1878)	16,7	16,5	23,6
12 maanden (n = 1710)	15,2	14,3	22,4
<i>Gem. aantal van patiënt afhankelijke personen (SD)</i>			
Aanvang (n = 3384)	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,4 (0,8)
3 maanden (n = 2605)	0,7 (1,0)	0,7 (1,0)	0,3 (0,8)
6 maanden (n = 1787)	0,6 (1,0)	0,6 (1,0)	0,4 (0,8)
12 maanden (n = 1612)	0,6 (1,0)	0,7 (1,0)	0,4 (0,9)

*Alleen patiënten zonder ontbrekende data op de relevante variabelen werden opgenomen in de individuele analyses.

variabelen separaat in de modellen werden opgenomen, terwijl de relaties tussen sociale activiteiten enerzijds en de mediërende derde variabelen wel significant bleken (leeftijd: $B = 0,01$; 95%-BI: 0,01-0,01; $p < 0,001$; leeftijd waarop BS was ontstaan: $B = 0,01$; 95%-BI: 0,00-0,01; $p = 0,023$; alcoholmisbruik: $B = -0,12$; 95%-BI: -0,23--0,01; $p = 0,031$; zie figuur 1).

Patiënten met cannabisgebruik waren minder tevreden met hun leven ($B = 0,14$; 95%-BI: 0,05-0,24; $p = 0,003$) dan niet-gebruikers. Deze samen-

hang werd gemedieerd door het gebruik van andere middelen; de samenhang tussen cannabisgebruik en tevredenheid met het leven verdween nadat middelengebruik (anders dan alcohol en cannabis) in het model werd opgenomen. Aangezien de samenhang tussen tevredenheid met het leven en gebruik van andere middelen wel significant bleek ($B = 0,17$; 95%-BI: 0,04-0,29; $p = 0,007$), werd de gevonden samenhang tussen cannabisgebruik en de tevredenheid met het leven in feite

veroorzaakt door het gebruik van andere middelen, dat regelmatig samenging met cannabisgebruik.

Er was geen significante samenhang tussen cannabisgebruik en zelfstandig wonen, het aantal van de patiënt afhankelijke personen voor wie deze moest zorgen en de mate van belemmering van het werk. Voor de drie significante relaties tussen cannabisgebruik en sociale factoren werd de interactie tussen cannabisgebruik en deelnamestatus beoordeeld. Geen van de interacties was sterk of statistisch significant, wat erop duidt dat de bewezen samenhang met sociale behandeluitkomsten niet werd gemodereerd door het al of niet voltooid hebben van de onderhoudsfase van het onderzoek.

DISCUSSIE

Er is tot op heden weinig wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de relatie tussen cannabisgebruik en behandelresultaten gedurende een periode langer dan 12 weken in een patiëntenpopulatie met BS, en geen enkel onderzoek heeft variabelen bestudeerd die relaties tussen cannabisgebruik en behandelresultaten mediëren. Hoewel ons observationeel onderzoek ons niet in staat stelde de mate van causaliteit te bepalen achter de relaties tussen cannabisblootstelling en behandelresultaten, duiden de uitkomsten op een ongunstige relatie tussen cannabisgebruik en BS-symptomen op de lange termijn.

De gesuggereerde relatie tussen cannabisgebruik en de ernst van manische symptomen is interessant gezien de resultaten uit andere onderzoeksgebieden. Henquet e.a. (2006) meldden onlangs dat cannabisgebruik het risico op het ontstaan van manische symptomen binnen de algemene populatie verhoogt, onafhankelijk van enige relatie met psychose. Eerder rapporteerden Goldberg e.a. (1999) dat de kans op herstel van een acute manie kleiner was voor cannabisgebruikers, terwijl Strakowski e.a. (2000) melding maakten van een positieve relatie tussen de duur van het cannabisgebruik en de duur van manische episoden.

Naast het al eerder gevonden verhoogde risico op het ontstaan van manische symptomen door cannabisgebruik (Henquet e.a. 2006) duiden onze bevindingen erop dat cannabisgebruik ook samenhangt met de ernst en persistentie van manische symptomen. Het gebruik van uiteenlopende onderzoekspopulaties, selectiecriteria en vertekende factoren waarvoor is gecorrigeerd in de diverse onderzoeken, maakt het onmogelijk om gefundeerde aannamen te doen wat betreft onderliggende mechanismen voor deze bevindingen.

De gevonden relatie tussen cannabisgebruik en ernstiger psychotische symptomen is in overeenstemming met eerdere bevindingen binnen een bredere populatie van patiënten met psychotische stoornissen (Grech e.a. 2005; Linszen e.a. 1994) en in de algemene populatie (Fergusson e.a. 2003; 2005; Van Os e.a. 2002; Verdoux e.a. 2002). Recente publicaties suggereren een wederzijds causaal verband tussen cannabisgebruik en psychotische symptomen in de algemene populatie (Ferdinand e.a. 2005), mogelijk veroorzaakt door genen die de gevoeligheid beïnvloeden voor de psychose-versterkende effecten van cannabis, terwijl andere genen mogelijk een invloed hebben op de kans dat deze individuen überhaupt cannabis zullen gaan gebruiken (Van Os e.a. 2005).

Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op deze suggesties van causaliteit en de interactie tussen cannabis en genetische gevoeligheid binnen de context van BS. Dit is vooral interessant gezien de resultaten van alcoholonderzoek bij patiënten met BS waarbij de volgorde van alcoholmisbruik en het ontstaan van BS een differentiële invloed op de uitkomst bleek te vertonen (Strakowski e.a. 2007).

We waren enigszins verrast door de bevinding dat er geen verschil was in ernst van depressieve verschijnselen tussen cannabisgebruikers en niet-gebruikers, aangezien Strakowski e.a. (2007) een correlatie aantoonde tussen cannabisgebruik en depressieve verschijnselen gedurende 5 jaar behandeling. De selectie van patiënten bij onze studie kan deze resultaten echter vertekend hebben, aangezien patiënten werden geïncludeerd

wanneer zij zich meldden met een manie of gemengde episode. Deze selectie kan de generaliseerbaarheid van de depressie-gerelateerde bevindingen in de huidige analyse dan ook in zekere mate hebben verminderd.

De relatie tussen cannabisgebruik en frequenter misbruik van alcohol en andere middelen was niet verrassend, aangezien deze de bevindingen in de algemene populatie (Fergusson e.a. 2006) en in de populatie patiënten met BS (Cassidy e.a. 2001; Strakowski e.a. 2000) ondersteunt. Middelenmisbruik bij patiënten met BS is uitgebreid onderzocht, dit betreft middelenmisbruik in het algemeen en alcoholmisbruik in het bijzonder. Er is consistent een slechtere klinische behandeluitkomst waargenomen bij patiënten met middelenmisbruik (Strakowski e.a. 2000). Middelengebruik in het algemeen bleek gepaard te gaan met een vertraging in symptoomverbetering (Van Os e.a. 2007). Daarnaast is in de literatuur een relatie gemeld tussen gebrekkige medicamenteuze therapietrouw en middelenmisbruik in het algemeen (Brown e.a. 2001). Dit stemt overeen met onze bevinding dat de relatie tussen therapietrouw en cannabisgebruik werd gemedieerd door ander middelengebruik. Dit, in combinatie met de bevinding dat de relatie tussen cannabisgebruik en tevredenheid met het leven ook werd gemedieerd door middelengebruik, rechtvaardigt een belangrijke positie binnen de diagnosticering en behandeling van patiënten met BS voor zowel het gebruik van cannabis als dat van andere middelen.

Sociaal functioneren

De bescheiden invloed die cannabis bleek te hebben op sociale omstandigheden gedurende 1 jaar behandeling zou verklaard kunnen worden doordat patiënten relatief jong waren en relatief veel alcohol gebruikten, vermoedelijk met vrienden (peer group).

Mediërende effecten

De effecten van mediërende variabelen bleken beperkt te zijn. Het gebruik van andere middelen medieerde relaties tussen cannabisgebruik enerzijds en therapietrouw en tevredenheid met het leven anderzijds. De meeste relaties tussen cannabisgebruik en zowel klinische behandelresultaten als sociaal functioneren bleven significant wanneer de derde variabelen separaat in de modellen werden opgenomen. Met uitzondering van het gebruik van andere middelen was er dus geen patroon van invloed van mediërende factoren dat specifieke aandacht in de dagelijkse behandelpraktijk verdient.

In het algemeen lijken onze bevindingen overeen te komen met rapportages op het gebied van schizofrenieonderzoek. Daarbij werd een negatief effect van cannabisgebruik op behandelresultaten gemeld, terwijl er gecontroleerd werd voor het gebruik van andere middelen dan cannabis (Degenhardt & Hall 2006; Grech e.a. 2005).

Methodologische problemen

Bij het interpreteren van deze uitkomsten dient men met een aantal kanttekeningen rekening te houden. Op de eerste plaats dwongen de omvang van de studie en de observationele aard van het onderzoek ons om betrouwbare, maar eenvoudige beoordelingsschalen te hanteren voor het meten van cannabisgebruik, -misbruik en -afhankelijkheid, die in de dagelijkse praktijk gemakkelijk konden worden gebruikt. De niet-gevalideerde aard van deze beoordelingsschaal zou het onderscheid tussen gebruik, misbruik en afhankelijkheid van cannabis kunnen bemoeilijken. Echter, het onderscheid 'geen gebruik' versus 'gebruik, misbruik en afhankelijkheid' zoals toegepast in de huidige analyses, is duidelijker te maken. De beoordeling van middelenmisbruik was gebaseerd op de kennis en het oordeel van de arts, waarbij rekening werd gehouden met de door de patiënt verschaft informatie. Onderrapportage als gevolg van stigmatisering van middelen-

misbruik is hierdoor niet uit te sluiten. Er zijn tegenstrijdige bevindingen gemeld over de betrouwbaarheid van zelfrapportage van midde-
 lengebruik, vergeleken met urineonderzoek en andere bronnen (Carey & Simons 2000; Fowler e.a. 1998; Wilkins e.a. 1991). Aangezien geen van deze methoden sluitend is, zou de combinatie van zelfrapportage en urineonderzoek de voorkeur hebben. De observationele aard van dit onderzoek sluit echter het gebruik van een invasieve urine-test uit.

Op de tweede plaats maakte onze studieopzet het onmogelijk de causaliteit te onderzoeken van de gevonden relaties tussen cannabis en de behandelresultaten en/of de mediators. We kunnen niet vaststellen of cannabis en de mediators de oorzaak of het gevolg zijn van een slechter behandelresultaat, of dat veelvoorkomende demografische of biologische factoren de gevoeligheid voor beide versterken. Kennis over het bestaan van de gevonden relaties zou echter het inzicht moeten vergroten in het belang van een gedegen diagnose en een brede behandelstrategie voor BS-patiënten met comorbide cannabisgebruik.

NOTEN

- 1 Dit artikel werd eerder gepubliceerd in *The Journal of Nervous and Mental Disease* (2009, 197, 35-40), met als titel: 'Does cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A longitudinal analysis'.
- 2 Namens de EMBLEM-adviesraad, waarvan lid zijn: prof. B.G.C. Sabbe (België); dr. J.K. Larsen (Denemarken); prof. H. Koponen (Finland); dr. I. Gasquet; prof. J.M. Azorin (Frankrijk); dr. H. Grunze (Duitsland); prof. G.B. Cassano (Italië); prof. W. Nolen, prof. J. van Os (Nederland); dr. T. Aarre (Noorwegen); prof. F. Arriaga (Portugal); dr. A.G. Pinto, dr. J.M. Haro, prof. E. Vieta (Spanje); prof. J. Angst (Zwitserland); dr. J. Cookson, prof. M. Knapp (VK); en dr. M. Tohen (VS).

LITERATUUR

Brown, E.S., Suppes, T., Adinoff, B. e.a. (2001). Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *Journal of Affective Disorders*, 65, 105-115.

Carey, K.B., & Simons, J. (2000). Utility of collateral information in assessing substance use among psychiatric outpatients. *Journal of Substance Abuse*, 11, 139-147.

Caspari, D. (1999). Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 45-49.

Cassidy, F., Ahearn, E.P., & Carroll, B.J. (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 3, 181-188.

Degenhardt, L., & Hall, W. (2006). Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 556-565.

Degenhardt, L., Hall, W., & Lynskey, M. (2003). Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*, 98, 1493-1504.

Ferdinand, R.F., Sondejker, F., Van der Ende, J., e.a. (2005). Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction*, 100, 612-618.

Fergusson, D.M., Boden, J.M., & Horwood, L.J. (2006). Cannabis and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*, 101, 556-569.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J., & Swain-Campbell, N.R. (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychological Medicine*, 33, 15-21.

Fergusson, D.M., Horwood, L.J., & Ridder, E.M. (2005). Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction*, 100, 354-366.

Fowler, I.L., Carr, V.J., & Carter, N.T. (1998). Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 443-455.

Goetz, I., Tohen, M., Reed, C., e.a. (2007). Functional impairment in patients with mania: Baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disorders*, 9, 45-52.

Goldberg, J.F., Garino, J.L., Leon, A.C., e.a. (1999). A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 733-740.

Goldstein, H. (1987). *Multilevel models in educational and social research*. London: Griffin.

Grech, A., van Os, J., Jones, P.B., e.a. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European Psychiatry*, 20, 349-353.

Haro, J.M., van Os, J., Vieta, E., e.a. (2006). Evidence for three distinct classes of 'typical', 'psychotic' and 'dual' mania: results from the EMBLEM study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113, 112-20.

Henquet, C., Krabbendam, L., De Graaf, R., e.a. (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders*, 95, 103-110.

Linszen, D.H., Dingemans, P.M. & Lenoir, M.E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51, 273-279.

Os, J. van, Bak, M., Hanssen, M., e.a. (2002). Cannabis use and psycho-

- sis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156, 319-327.
- Os, J. van, Henquet, C., & Stefanis, N. (2005). Cannabis-related psychosis and the gene-environment interaction: comments on Ferdinand e.a. 2005. *Addiction*, 100, 874-875.
- Os, J. van, Van Rossum, I., Boomsma, M., e.a. (2007). The social, psychopathological and consumer context of rate of response in acute mania. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 42, 631-638.
- Rey, J.M. & Tennant, C.C. (2002). Cannabis and mental health. *BM-Journal*, 325, 1183-1184.
- Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., e.a. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research*, 73, 159-171.
- StataCorp (2005). *Stata Statistical Software: Release 9.1*. College Station: Stata Corporation.
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Fleck, D.E., e.a. (2007). Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Archives of General Psychiatry*, 64, 57-64.
- Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Fleck, D.E., e.a. (2000). The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48, 477-485.
- Verdoux, H., Liraud, F., Gonzales, B., e.a. (2001). Predictors and outcome characteristics associated with suicidal behaviour in early psychosis: a two-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103, 347-354.
- Verdoux, H., Sorbara, F., Gindre, C., e.a. (2002). Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research*, 59, 77-84.
- Wilkins, J.N., Shaner, A.L., Patterson, C.M., e.a. (1991). Discrepancies between patient report, clinical assessment and urine analysis in psychiatric patients during inpatient admission. *Psychopharmacology Bulletin*, 27, 149-154.

AUTEURS

I. WINTER-VAN ROSSUM is werkzaam als medical liaison bij Lilly Nederland B.V. te Houten.

M.M. BOOMSMA is werkzaam als hoofd medische afdeling bij GlaxoSmithKline te Zeist.

D.E. TENBACK is werkzaam als psychiater en onderzoeker bij de Symfora Groep in Amersfoort en bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

C. REED is health outcomes associate bij Eli Lilly te Windlesham, VK.

J. VAN OS is hoofd afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie bij de Universiteit Maastricht en is als psychiater en onderzoeker werkzaam bij de Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Londen, VK.

Correspondentieadres: dr. I. Winter-van Rossum, Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3990 GD Houten.

E-mail: winter_van_rossum_inge@lilly.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-10-2009.

SUMMARY

The influence of cannabis on the course of bipolar disorder: a longitudinal analysis – I. Winter-van Rossum, M.M. Boomsma, D.E. Tenback, C. Reed, J. van Os –

BACKGROUND Research shows that the use of cannabis has a negative impact on the onset and outcome of schizophrenia, but little is known about possible effects on mood disorders.

AIM To study the influence of cannabis use on clinical and social treatment outcomes in patients with bipolar disorders who had been treated for a period of 12 months.

METHOD 3459 bipolar patients were enrolled in an observational study. The influence of cannabis on various clinical and social treatment outcomes was examined over a period of one year. In addition, tests were applied in order to find out whether third, mediating variables had effects on possible associations between cannabis use and treatment outcomes.

RESULTS During 12 months of treatment cannabis users showed less compliance and higher levels of illness severity, mania and psychosis than did non-users. In addition, cannabis users were less satisfied with their lives and had less chance of forming relationships than non-users. There was little evidence that associations between cannabis use and treatment outcomes were mediated by third variables.

CONCLUSION Cannabis use clearly had an independent impact on clinical treatment outcomes in patients with bipolar disorder, but the impact on social outcomes was only modest.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 287-298]

KEY WORDS bipolar disorder, cannabis use, treatment outcome