



LÄNSSTYRELSEN
VÄSTRA GÖTALANDS LÄN



GÖTEBORGS UNIVERSITET
CENTRUM FÖR FORSKNING OCH UTBILDNING KRING
RISKBRUK, MISSBRUK OCH BEROENDE (CERA)

Hälso- och sociala effekter av icke-medicinsk användning av cannabis



Ett studiematerial baserat på WHO:s rapport
"The health and social effects of nonmedical cannabis use"

Rapportansvarig: Lennart Rådenmark

Utgivare: Länsstyrelsen i Västra Götalands län, enheten för folkhälsa och rättighetsfrågor

Rapporten finns som pdf på www.lansstyrelsen.se/vastra-gotaland under Publikationer/Rapporter

Översättning och uppdatering: Maria Renström

Layout och bearbetning: Lars Edborg

Innehåll

sidan

Förord	4
1 Inledning och sammanfattning	5
1.1 Bakgrund	7
1.2 Sammanfattning och slutsatser	8
1.3 Vad vet vi om användningen globalt, regionalt och nationellt?	11
2 Cannabis olika komponenter och deras effekter på hälsan	13
2.1 Vad vet vi om cannabis och cannabinoider?	13
2.2 Framställning av cannabis och användningssätt	13
2.3 THC halten i cannabis	15
2.4 Kortsiktiga hälsoeffekter av cannabisanvändning	16
2.5 Långsiktiga hälsoeffekter av cannabisanvändning	16
3 WHO:s metod för att bedöma orsakssamband i rapporten	17
4 Risk och skyddsfaktorer	19
4.1 Riskfaktorer för cannabisanvändning	19
4.2 Skyddsfaktorer för cannabisanvändning	20
4.3 Riskfaktorer för att utveckla cannabisbruksyndrom	20
5 Utbredning av cannabisanvändning	21
5.1 Vad vet vi om cannabisanvändning - prevalens?	21
6 Cannabisbruksyndrom – vad är det och hur vanligt är det?	27
6.1 Två klassificeringssystem	27
6.2 Cannabisbruksyndrom–prevalens globalt och nationellt	28
6.3 Trender i vård och behandling	29
6.4 Unga som söker vård i Sverige (ingår inte i WHO rapporten)	31
6.5 Områden som kräver mer forskning om prevalens och THC-halt	32
7 Cannabis neurobiologiska effekter	35
7.1. Vad vet vi om cannabis psykoaktiva substanser och dess neurobiologiska effekter?	35
7.2 Neurobiologi efter långvarig cannabisanvändning	36
8 Trafikolyckor och relaterad dödlighet	39
8.1 Vad vet vi om cannabis och körförmåga?	39
9 Andra typer av skador som inte är relaterade till trafikolyckor	41
9.1 Vad vet vi om andra skador och olyckor?	41
9.2 Områden som kräver mer forskning kring cannabis och skador	41
10 Mentala och psykosociala effekter av långvarig cannabisanvändning	43
10.1 Långvarig cannabisanvändning och cannabisbruksyndrom	43
11 Långvarig cannabisanvändning och kroniska sjukdomar	53
11.5 Områden som kräver mer forskning om cannabis och kroniska sjukdomar	58
12 Prevention, vård och behandling	61
12.1 Vad vet vi om förebyggande metoder och arbetssätt?	61
12.2 Behandling av beroendesyndrom på grund av cannabisanvändning	63
12.3 Områden som kräver mer forskning om prevention och behandling	65
13 Sammanfattning - prioriterade områden för framtida global forskning	67
13.1 Substans och prevalens	67
Bilagor	69

Förord

Cannabis är den narkotika som missbrukas mest. Särskilt gäller detta bland unga personer. I drogvaneundersökningarna ser vi förändringar i ungdomars drogvanor med en minskad användning av alkohol och tobak. När det gäller narkotika märks inte samma positiva utveckling, utan snarare ligger siffrorna kvar på samma nivå. Den narkotika som ungdomar i första hand använder är cannabis (hasch och marijuana). Undersökningarna visar fortsatt att det skett en förskjutning de senaste åren kring ungas attityd till cannabis, där färre uppfattar det som riskabelt att använda drogen. Andelen elever som prövat narkotika varierar mellan kommunerna och visar att ungas användning av cannabis inte är ett storstadsfenomen. Det finns även skillnader i användning av narkotika mellan pojkar och flickor. Unga män har använt cannabis i högre utsträckning än unga kvinnor.

Länsstyrelsen har tagit initiativ till en regional satsning i Västra Götaland som ska skapa förutsättningar för en lokal mobilisering med fokus på cannabis. Det finns goda skäl för att höja kunskapsnivån om cannabis och dess effekter för att bidra till utvecklingen av det lokala förebyggande arbetet.

Länsstyrelsen och CERA, en tvärvetenskaplig centrumbildning vid Göteborgs universitet centrum för forskning och utbildning kring riskbruk, missbruk och beroende, anser att det finns behov av en saklig kunskapssammanställning om de hälso- och sociala effekterna av att använda cannabis. Vi har därför tagit initiativ till att översätta och uppdatera WHO:s rapport *"The health and social effects of nonmedical cannabis use"*.

Det är vår förhoppning att rapporten ska utgöra en god kunskapsgrund för kommuner, hälso- och sjukvård, idéburna organisationer och andra som vill utveckla ett kunskapsbaserat arbete och olika insatser.

Vi ser även att rapporten kan användas inom undervisningen.

Ett stort tack riktas till Maria Renström som möjliggjort framställandet av denna rapport samt till de forskare som bidragit i arbetet.

Lennart Rådenmark
Länssamordnare ANDTS
Länsstyrelsen Västra Götalands län

Gunnel Hensing
tf. föreståndare
CERA

Kristina Berglund
bitr. föreståndare
CERA

Världshälsoorganisationen (WHO) är den styrande och samordnande myndigheten för hälsa inom FN-systemet och ansvarar för att ge ledarskap i globala hälsofrågor. WHO är också en av de fyra internationella organisationer som bevakar de internationella narkotikakontrollkonventionerna. Cannabis är den mest använda psykoaktiva substansen¹ som lyder under narkotikakontrollkonventionerna. Det vill säga som enligt 1961 års allmänna narkotikakonvention (och 1972 års protokoll) förpliktar de länder som anslutit sig till konventionen att begränsa användningen av de narkotiska preparat som lyder under konventionen, till endast *medicinska och vetenskapliga* ändamål. 1961 års konvention reglerar endast klassiska narkotiska preparat, det vill säga opiater, cannabis och kokain. Nyare substanser regleras i 1971 års psykotropkonvention. Det slutgiltiga målet för narkotikakonventionerna är att skydda människors hälsa och välbefinnande.

Mot denna bakgrund beslutade WHO att publicera en rapport om de hälso- och sociala effekterna av att använda cannabis, *The health and social effects of nonmedical cannabis use* (World Health Organisation, 2016²). WHO bedömde att det fanns behov av en saklig kunskapssammanställning om de hälso- och sociala effekterna av att använda cannabis. Kunskapssammanställningen begränsades till de rapporter som uppfyllde WHO:s kriterier för evidens och till *icke-medicinsk användning*. Focus skulle dessutom ligga på vilka effekter cannabis visat sig ha på ungas utveckling och effekterna av en långvarig och regelbunden användning.

Sammanställningen belyser cannabis kort- och långsiktiga *fysiska* effekter på allt från hjärnan, lungor, hjärta, fortplantningsförmåga m.m. Den belyser också cannabis *psykiska och psykosociala effekter*. Ett kortare avsnitt om vad vi vet om effekterna av cannabisprevention och behandling är också en del av WHO-rapporten.

Det har uttryckts önskemål om att WHO:s kunskapssammanställning borde översättas till svenska från personer verksamma inom länsstyrelser och kommuner. På uppdrag av Länsstyrelsen i Västra Götalands län har därför en översättning skett. Översättningen har gjorts av f.d. ämnesrådet vid Socialdepartementet Maria Renström som under sin tid som expert vid WHO:s huvudkontor i Geneve (Department of Mental Health and Substance Abuse), tillsammans med Professor Wayne Hall (Director of the Centre for Youth Substance Abuse Research at the University of Queensland) och Dr Vladimir Poznyak (Department of Mental Health and substance Abuse) ansvarade för den sammanställning som gjordes av befintlig forskning, prevalens- och vårddata samt redigering och samordning av WHO-rapporten. Till sin hjälp hade redaktionsgruppen över 35 internationella forskare som representerade en bred och sektorsövergripande expertis. Vilket är en viktig förklaring till varför språket i de olika kapitlen kan skilja sig åt i originalversionen men även i den svenska översättningen (för mer information, se bilaga 1).

Flera av de begrepp och termer som används i WHO-rapporten är svåra att direkt översätta från engelska till svenska. Tolkningen, användningen och innebörden är inte alltid den samma i de båda språken. Ibland finns inte en svensk översättning av vissa nyckelbegrepp. Mot den bakgrunden har vissa termer och begrepp försetts med lite längre förklaringar och beskrivningar i den svenska versionen. Genomgående (med få undantag) har cannabis use disorders översatts till "cannabisbruksyndrom" på svenska. Det är den benämning som idag används i diagnosverket DSM-V, som används inom hälso- och sjukvården (se förklaring längre fram i texten).

¹ Enligt WHO är psykoaktiva substanser de som "due to their psychoactive and dependence-producing properties, psychoactive substances, including narcotic drugs, have the potential to harm individual health and lead to societal harm".

² https://www.who.int/substance_abuse/publications/cannabis/en/

För att öka användbarheten för deltagarna i de utbildningar som kommer att organiseras av Länsstyrelsen i Västra Götalands län och CERA vid Göteborgs universitet har översättningen av WHO-rapporten kompletterats med en uppdatering av utvecklingen i världen och i Sverige sedan 2016 då WHO-rapporten skrevs. Uppdateringen bygger på data från samma källor som WHO-rapporten, d.v.s. FN:s kontor för narkotikakontroll och förebyggande av brott (United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) och Det Europeiska Centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (EMCDDA). Dessutom innehåller den svenska översättningen uppgifter om utvecklingen i Sverige från journalsystemet UngDOK som bland annat används vid landets Mini-Marior.

Vid slutet av rapporten finns två bilagor. En med namnen på samtliga forskare och experter som bidrog till WHO-rapporten 2016 och en bilaga med en lista över samtliga referenser till de källor som används för WHO:s kunskapssammanställning. För att särskilja originalreferenserna i WHO:s rapport från de tillkommande källuppgifter och referenser som används för att uppdatera den svenska översättningen finns dessa som referenser eller källuppgifter i en särskild fotnot vid slutet av sidan.

Som kvalitetsgranskare och stöd för den svenska översättningen har en referensgrupp bestående av Professor Peter Allebeck, Karolinska Institutet, Docent Björn Andersson, Göteborgs Universitet, Avdelningschef Ulf Guttormsson, Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning (CAN), Docent Håkan Leifman f.d. direktör CAN, Docent Mats Ramstedt, CAN, Universitetslektor Mikael Dahlberg, Linnéuniversitetet, Fil.dr Jenny Rangmar Göteborgsregionen (GR) FoU i Väst, Socionom och Med.dr Ulric Hermansson, Karolinska Institutet samt ANDT-samordnaren vid Länsstyrelsen Västra Götalands län Lennart Rådenmark fungerat.

Ett särskilt tack riktas till ANDT-samordnaren Lennart Rådenmark, för utan hans ihärdiga arbete att få till stånd en översättning av WHO:s rapport hade detta arbete aldrig gått att genomföra.

1.1 Bakgrund

I april 2015 organiserade WHO (Departement of Mental Health and Substance Abuse) ett expertmöte för att kartlägga och sammanfatta den tillgängliga kunskap som fanns om hälso- och sociala effekter av icke-medicinsk användning av cannabis globalt. Vård för mötet var det svenska socialdepartementet. Syftet var att genomföra en expertgranskning av publicerad data och vetenskapliga undersökningar av cannabisanvändningens sociala och hälsoeffekter. Granskningen genomfördes med utgångspunkt från WHO:s definition av hälsa, d.v.s. att "hälsa är ett tillstånd av fullständigt fysiskt, psykiskt och socialt välbefinnande och inte blott frånvaron av sjukdom och funktionsnedsättning".

Expertmötet granskade och diskuterade hur hälso- och sjukvården möter behandlingsbehov och de hälso- och sociala effekter som orsakas av eller är associerade med icke-medicinsk användning av cannabis. Mötet hade även till uppgift att identifiera prioriteringar för framtida internationell forskning inom dessa områden. Viktigt att notera är att *medicinsk* användning av cannabis och cannabinoider var utanför mötets uppdrag.

Vid expertmötet deltog representanter från olika delar världen som representerade skilda delar av den akademiska och medicinska världen, forskningsinstitutioner, internationella organisationer och nationella hälsoorganisationer/myndigheter. Innan mötet inbjöds experterna att bidra med bakgrundsdocument inom sina expertområden. Bakgrundsdocumenten låg till grund för mötesdiskussionerna och för den mötesrapport som blev resultatet av mötet. Samtliga experter som deltog har läst, granskat och godkänt såväl mötesrapporten som den slutliga WHO-rapporten. I bilaga 1 återfinns namnen på de närvarande experterna och namnen på övriga forskare/expertter som bidragit till och granskat WHO-rapporten. Vid mötet utsågs en mindre grupp som fick i uppdrag att sammanställa den slutliga WHO-rapporten. I gruppen ingick Professor Wayne Hall, Professor Louisa Degenhardt, Professor Jurgen Rehm, Dr Amy Porath-Waller, WHO official Maria Renström och Ms Lauren Chidsey.

Den svenska översättningen och uppdateringen har, liksom WHO-rapporten, som mål att presentera den existerande kunskapen om icke-medicinsk användning av cannabis på kroppens olika organ – hjärna, hjärta, lungor m.m. och dess psykosociala effekter. Rapporten har inkluderat den uppdatering som gjordes till WHO:s expertkommitté i november 2015 om cannabis och cannabisarts (resin)¹ och utvecklingen efter 2016. Även den svenska översättningen har granskats av en referensgrupp (se inledningen).

En liten läsanvisning

Stora delar av rapporten kräver viss medicinsk kunskap men kan ändå läsas med behållning av icke-medicinskt utbildade personer. För att underlätta läsningen inleds rapporten med en kort sammanfattning av de slutsatser som kunde dras av den kunskapssammanställning som gjordes av WHO.

Därefter följer olika kapitel om a) cannabis olika komponenter och dess effekter på hälsan, b) risk- och skyddsfaktorer, c) prevalens och behandlingstrender, d) neurobiologi, e) de kort-siktiga och långsiktiga effekterna av cannabis, f) prevention och behandling och slutligen, d) områden där ytterligare forskning behövs.

¹ Madras, 2015

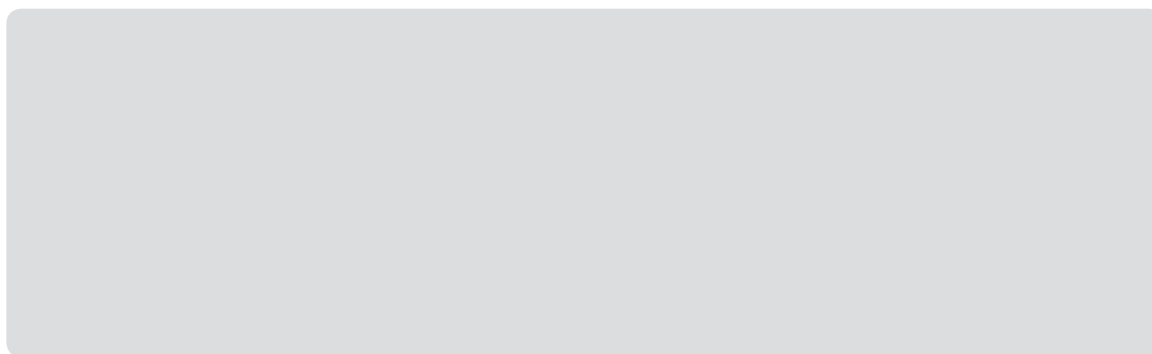
1.2 Sammanfattning och slutsatser

Vad vet vi?

En slutsats som kan dras av WHO:s kunskapssammanställning och av de olika meta-analyser som gjorts om de hälso- och sociala effekterna av icke-medicinsk användning av cannabis är att det finns mindre kunskap om dessa effekter än om effekterna av användning av alkohol och tobak.

På grundval av den granskning som gjordes av WHO kan nedanstående slutsatser om vad vi vet, och vad vi behöver veta mer om, dras.

Vad vet vi om cannabisanvändningens neurobiologi?



Vad vet vi om cannabisanvändningens- och cannabisbrukssyndromets epidemiologi?

Vi vet följande:

- Att cannabis är den mest använda illegala drogen globalt. Globalt beräknades cirka 188 miljoner människor (15-64 år) att ha använt cannabis de senaste 12 månaderna, vilket motsvarar cirka 3,8 procent av världens befolkning (UNODC, 2019).
- Att användningen av cannabis har ökat i världen under perioden 1998-2017.
- Att användningen av cannabis förefaller vara vanligare i höginkomstländer än i låginkomstländer, även om vi saknar bra data om hur användningen ser ut i de senare. Information om cannabisanvändningen globalt och regionalt kan fås på UNODC, https://dataunodc.un.org/drugs/prevalence_regional-2017.
- Att det främst är unga människor som använder cannabis. Debuten sker i 14-16 års ålder enligt data från höginkomstländer.
- Att det har skett en ökning i den genomsnittliga THC-halten i de beslag av cannabispreparat som gjorts i USA och vissa europeiska länder.
- Att personer kan utveckla ett beroende av cannabis (diagnostiserat bl.a. som cannabisbrukssyndrom). Diagnosen baseras på ett kluster av beteendemässiga, kognitiva och fysiologiska fenomen som utvecklas efter upprepad cannabisanvändning. Det finns vissa indikationer på att prevalensen av cannabisberoende ökade över hela världen mellan 2001 och 2017.
- Det finns en stor efterfrågan på vård- och behandlinginsatser av cannabisbrukssyndrom och andra negativa effekter av användning av cannabis i många höginkomstländer och i vissa låg- och medelinkomstländer.

Vad vet vi om de kortsiktiga effekterna av cannabis?

Vi vet följande:

- Att den mest uppenbara kortsiktiga hälsoeffekten av cannabis är berusning/förgiftning som präglas av störningar i medvetande, kognition, perception, beteende, och andra psykofysiologiska funktioner.
- Att en liten del av dem som använder cannabis för första gången blir mycket oroliga, har panikattacker, upplever hallucinationer och kräks. Dessa symtom kan vara tillräckligt plågsamma för att de som drabbas ska söka läkarvård.
- Att i samband med och i nära anslutning till cannabisintag försämras körförmågan och därmed ökar risken för trafikskador/olyckor.
- Att det idag finns vissa belägg för att cannabisanvändning kan utlösa hjärtbesvär. Nya fallrapporter tyder på att rökning av cannabis kan öka risken för kardiovaskulära sjukdomar hos yngre personer som röker cannabis, en åldersgrupp som annars har en relativt låg risk.
- Att det verkar finnas ett samband mellan moderns användning av cannabis under graviditeten och lägre födelsevikt hos barnet samt riskerar normal utveckling och mognad hos hjärnan.

Vad vet vi om de långsiktiga effekterna av regelbunden cannabisanvändning?

Vi vet följande:

- Att personer som regelbundet använder cannabis kan utveckla beroende av drogen. Risken uppskattas till ungefär en av tio bland dem som någon gång i livet har använt cannabis, en av sex bland ungdomar som använder cannabis, och en av tre bland personer som dagligen använder cannabis.
- Abstinenssymptom är väl dokumenterade hos personer som utvecklat ett beroende av cannabis. Det finns allt starkare bevis för att regelbunden, hög cannabisanvändning under tonåren är förknippat med mer allvarliga och kvarstående effekter än för de som använder cannabis först i vuxen ålder.
- I ett antal prospektiva studier finns ett tydligt dos – responssamband mellan cannabisanvändning i tonåren och risken att utveckla psykotiska symtom eller schizofreni.

Forskning om sambandet mellan cannabisbruksyndrom och psykos, däribland schizofreni, har växt fram under drygt två decennier och visar sig på olika sätt:

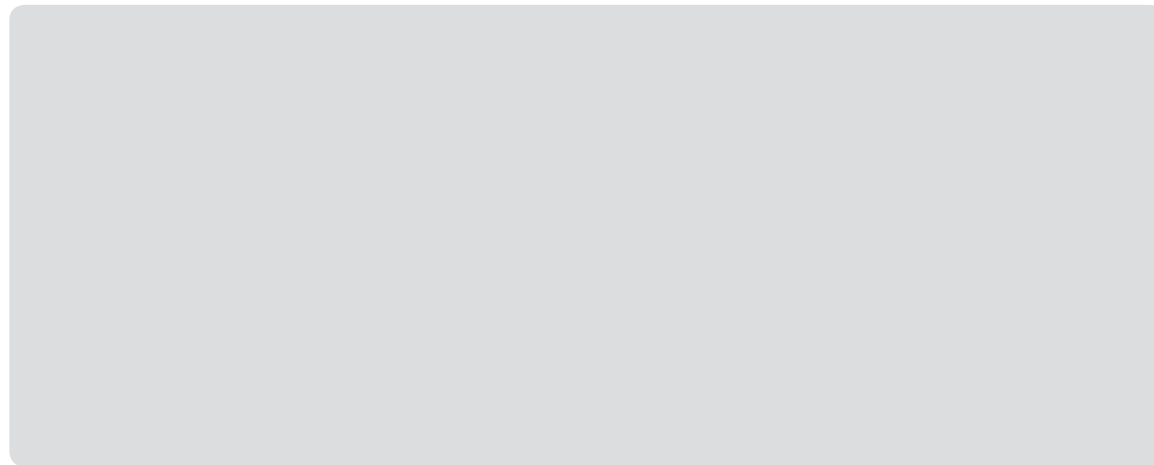
- Cannabisanvändning resulterar i en mängd övergående schizofreniliknande positiva, negativa och kognitiva symtom hos vissa friska individer.
- Hos personer som har diagnostiserats för något psykotiskt symtom kan cannabis förvärra symtomen. Dessa personers användning av cannabis kan utlösa återfall och få negativa konsekvenser för sjukdomsförloppet.
- Risken att utveckla en psykotisk sjukdom ökar hos personer med högre risk om de a) började använda cannabis vid låg ålder, b) använt en cannabis som hade en hög styrka av THC, c) använt cannabis ofta och långvarigt. I dessa fall har det visat sig att cannabis kan utlösa sjukdomen.
- Cannabisanvändning har bidragit till tidigare insjuknande i schizofreni än vad som skulle ha skett om personen inte hade använt cannabis. Man har bedömt att cannabisexponeringen är en bidragande orsak som interagerar med andra faktorer för att utlösa schizofreni eller annan psykotisk störning. Men den är varken nödvändig eller tillräcklig för att göra det ensam. Symtomen ökar i styrka med ökad användning av cannabis och är associerad med den mängd cannabis som används och hur frekvent det används.

Daglig användning av cannabis i tonåren och/eller som ung vuxen kan resultera i en mängd negativa effekter såväl på den fysiska som den psykiska hälsan.

Dessa inkluderar:

- Att lämna skolan i förtid.
- Försämrade kognitiva funktioner.
- En ökad risk att använda andra illegala droger.
- En ökad risk för depressiva symtom.
- Ökade självmordstankar och självmordsbeteende.

Det återstår dock ännu att bevisa orsaksriktningen, d.v.s. att det verkligen är cannabis som orsaker dessa effekter, och inte det omvända sambandet. Inte sällan går sambandet också i bägge riktningar.



Vad vet vi om effekterna av förebyggande insatser och behandling?

Vi vet följande:

- Att förebyggande insatser bör omfatta hela den förebyggande kedjan från universell och selektiv till indikerad prevention.
- Att allsidigt och evidensbaserat förebyggande familjearbete som innehåller utbildning/träning för föräldrar, barn och familjen kollektivt har varit effektivt för att minska både cannabisanvändning någon gång, och tidigare års användning hos ungdomar.
- Att program som innehåller en kombination av social kompetens- och sociala påverkningsmetoder har visat sig minska cannabisanvändning både vid en 12-månaders uppföljning och därefter.
- Att interaktiva sociala program särskilt utformade och riktade till ungdomar som löper hög risk har varit effektiva när det gällde att minska användningen av cannabis.
- En kortvarig psykologisk intervention på 30-45 minuter ökar chanserna för att personer slutar använda cannabis i de fall personerna inte utvecklat ett beroende av cannabis.
- Många personer med cannabisbruksyndrom slutar använda cannabis utan behandling.
- För personer som är beroende av cannabis, har familjeinterventioner visat sig vara effektiva för ungdomar, och KBT, MET och PPS visat sig vara effektiva för vuxna.

1.3 Vad vet vi om användningen globalt, regionalt och nationellt?

Vi vet följande:

- Globalt (2017) beräknades att cirka 188 miljoner människor (15-64 år) ha använt cannabis de senaste 12 månaderna, vilket motsvarar cirka 3,8 procent av världens befolkning (UNODC ¹). Den högsta prevalensen av cannabisanvändning (någon gång under de senaste 12 månaderna) rapporteras från; Nordamerika (13,8 procent, 2017), Oceanien (10,9 procent, 2017), Väst- och Centralafrika (10,0 procent, 2017). Cannabisanvändningen har stabiliserats i Väst- och Centraleuropa samtidigt har den ökat väsentligt i Amerika, Afrika och Asien.²
- FN:s kontor för narkotikakontroll och förebyggande av brott (UNODC) som är Förenta Nationernas drog- och brottsbekämpningsbyrå beräknade att cirka 11,3 miljoner personer (globalt) mellan 15-16 år (mest studerande) hade använt cannabis minst en gång under de senaste 12 månaderna (4,7 procent av den globala populationen i denna åldersgrupp). Uppgifterna baseras på skolundersökningar under 2017. Den högsta andelen unga fanns i Europa 13,2 procent.

Europa

Inom EU är det det europeiska centrumet för kontroll av narkotika och narkotikamissbruk (förkortas som ECNN eller EMCDDA av det engelska namnet. I denna översättning kommer den engelska förkortningen att användas). EMCDDA har som huvuduppgift att sammanställa statistik och göra analyser angående narkotika och beroende i EU:s olika medlemsländer. Enligt EMCDDA:s senaste rapport³ fortsätter cannabis att vara den illegala drog som används mest i Europa. Detta framgår av data för prevalens, beslag och antal nya fall som kräver vård⁴ (EMCDDA) . Under det senaste året har uppskattningsvis 17,5 miljoner unga européer (i åldern 15–34 år) använt cannabis (EU-28, 2017 års uppskattningar).

Sverige

Enligt EMCDDAs svenska ”Country Drug report 2019⁵” som bygger på rapporter från Folkhälsomyndigheten som är svensk s.k focal point⁶ beräknades 9,6 procent av unga vuxna (17-34 år) ha använt cannabis de senaste 12 månaderna (2017 års data). Andelen män var 10,5 procent och kvinnor 7,6 procent.

1 United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report, 2019

2 United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report, 2019

3 Europeisk narkotikarapport 2019 finns tillgänglig på www.emcdda.europa.eu/edr2019.

4 Europeisk narkotikarapport 2019 finns tillgänglig på www.emcdda.europa.eu/edr2019.

5 Den svenska länderrapporten finns tillgänglig på www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/sweden_en

6 FoHM är sveriges kontaktpunkt (s.k. National focal point) mot EU:s narkotikabyrå EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction).

”Cannabis är en generisk term som används för att beteckna flera olika psykoaktiva substanser som kan utvinnas ur cannabisplantan.

*För det mesta utvinns cannabissubstanserna ur i huvudsak två plantor, **Cannabis sativa** och **Cannabis indica** samt, mindre förekommande, ur **Cannabis ruderalis**.”*

Cannabis olika komponenter och deras effekter på hälsan

2.1 Vad vet vi om cannabis och cannabinoider?

Cannabissubstanser

Cannabis är en generisk term som används för att beteckna flera olika psykoaktiva substanser som kan utvinnas ur cannabisplantan. För det mesta utvinns cannabissubstanserna ur i huvudsak två plantor, Cannabis sativa och Cannabis indica samt, mindre förekommande, ur Cannabis ruderalis (Gloss, 2015). I denna rapport ingår de olika typerna av förädlade psykoaktiva substanser under den samlade termen cannabis. Vilket innebär att såväl marijuana, hasch, oljor m.fl. inkluderas. De resultat som presenteras i rapporten är begränsade till effekter av icke-medicinsk användning av cannabis.

Cannabinoider

För att förstå hur cannabissubstanserna påverkar hjärnan måste man också känna till hur cannabinoider som finns i våra hjärnor fungerar. Cannabinoider är en grupp kemiska föreningar som påverkar det endocannabinoida systemet i hjärnan. Cannabinoider reglerar intercellulär kommunikation, d.v.s. den kommunikation som sker mellan hjärnans olika celler. Cannabinoider skyddar, modulerar och samordnar jämvikten s.k. homeostas i våra kroppssystem som det a) centrala nervsystemet, b) hjärt- och kärlsystemet, c) immunsystemet, d) endokrina systemet, e) respiratoriska systemet, f) reproduktiva systemet, g) muskuloskeletala systemet etc. De har med andra ord en stor inverkan på hälsa och sjukdomar. Cannabinoider utvinns i huvudsak på tre sätt: a) phytocannabinoider som är cannabinoidföreningar producerad av plantan cannabis sativa eller cannabis indica; b) endocannabinoider som är neurotransmittorer producerade i hjärnan eller i perifera vävnader (alltså kroppsegna cannabinoider) och agerar mot kroppens cannabinoida receptorer; och c) syntetiska cannabinoider, framtagna i laboratorium och inte av plantan cannabis.

Cannabis

Cannabis påverkar framförallt två receptorer i det endocannabinoida signalsystemet. CB1 (cannabinoid receptor 1) samt CB2 (cannabinoid receptor 2). Båda dessa receptorer aktiveras av cannabinoiden tetrahydrocannabinol THC som utvinns ur cannabisplantan och av kroppsegna cannabinoider (endocannabinoider). Effekterna av cannabisanvändning på det endocannabinoida systemet i hjärnan varierar beroende på om det är delar av själva plantan som används eller om det är extrakt ur plantan eller renade individuella cannabinoider som används. CB1-receptorer är vitt spridda i hjärnan. De finns i de områden som styr uppmärksamhet, beslutsfattande, motivation och minne. Dessa CB1-receptorer modulerar även effekterna av en mängd andra neurotransmittersystem. Lång- och korttidsanvändning av cannabis försämrar dessa receptorer. Detta förklarar cannabis effekter på arbetsminnet, förmågan att planera och fatta beslut, noggrannhet, motivation, motorisk koordination, humör och kognition.

2.2 Framställning av cannabis och användningsätt

Cannabis framställs vanligen från Cannabis sativas honplanta. Honplantan innehåller minst 750 kemikalier och cirka 104 olika cannabinoider (Radwan et al., 2015; Izzo et al., 2009). De viktigaste cannabinoiderna som utvinns ur cannabisplantan är delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD, och cannabinol (CBN). THC är den primära psykoaktiva substansen, med CBD, som är en icke psykoaktiv substans, är den näst mest förekommande. Generellt är koncentrationen av THC i cannabis högre än koncentrationen av CBD. Den kemiska sammansättningen i cannabis sativa förändras ständigt eftersom odlingsmetoder som t.ex. ökar THC halten utvecklats. Nya psykoaktiva substanser i cannabis upptäckts ofta. Från 2005-2015, ökade antalet cannabinoider identifierade

i hela cannabisplantan från 70 till 104 och andra kända substanser i plantan ökade från cirka 400 till omkring 650 (Izzo et al., 2009; ElSohly & Slade, 2005; Ahmed et al., 2008).

Den cannabinoid som är huvudansvarig för de psykoaktiva effekterna i cannabis och som därför eftertraktas av cannabisanvändarna är som tidigare nämnts, THC (Gaoni & Mechoulam, 1964; Martin & Cone, 1999; Iversen, 2007). THC förekommer i blommorna, dess frukter och de övre löven på honplantan. De flesta övriga cannabinoider är antingen inaktiva eller endast svagt aktiva, men några, som CBD, kan modifiera eller försvaga den psykoaktiva effekten av THC (Mechoulam & Hanus, 2012). Det är vanligtvis CBD som ingår i den cannabis som används för medicinska ändamål.

De vanligaste typerna av cannabis är marijuana, hashish och hasholja. Marijuana framställs av växtdelar, torkade blomställningar och blad från plantan. De förhållanden som växten odlas i bestämmer hur potent marijuana blir; d.v.s. det är plantans genetik, graden av THC i förhållande till andra cannabinoider, och vilken del av plantan som används mest, som avgör hur hög den psykoaktiva effekten blir (Clark & Watson, 2002). Cannabisplantor odlas ibland för att få maximal THC med hjälp av den s.k. sinsemillametoden. Metoden innebär att man endast odlar honplantor (Clarke & Watson, 2002).

Det vanligaste sättet (globalt) att använda cannabis är att röka dess växtdelar (marijuana) i handrullade cigaretter som ofta kallas joint. En sådan cigarett kan även innehålla tobak eftersom det får cigaretten att brinna bättre. Ett annat vanligt användingssätt är via en vattenpipa eller ”bong”. Det är en metod som gör att alla olika cannabissubstanser kan användas (Hall & Degenhardt, 2009.) De som röker cannabis inhalerar ofta röken så djupt som möjligt och håller dessutom andan länge för att THC ska tas upp maximalt i lungorna. En allt populärare metod är att ”ånga” cannabisen i s.k. vaporizers. Den låga temperaturen som krävs vid ångning av cannabis framhålls av vissa som ett säkrare sätt än att röka cannabis. Anledningen sägs vara att användaren undviker en del skadliga biprodukter som frigörs när cannabisen förbränns. Om förångning av cannabis är ett säkrare sätt att använda cannabis är fortfarande omdiskuterat. Den reduktion av giftiga nedbrytningsprodukter som blir effekten om cannabis ångas istället för förbränns måste vägas mot risken för akut förgiftning och de långsiktiga effekterna på hjärnan som blir effekten av cannabissubstanserna, oavsett om de förbränns eller ångas (Wilsey et al., 2013; Eisenberg et al., 2014).

Att inandas cannabis genom att röka den eller inandas den via en vaporizer frigör en maxnivå av THC inom några minuter, med en topp efter 15-30 minuter och en minskning redan inom 2-3 timmar. Även om THC-dosen i en cigarett hålls relativt konstant varierar THC:s farmakokinetik och effekter av flera olika faktorer. Effekterna varierar beroende på cannabiscigaretterns vikt, THC-potensen i den enskilda cigaretten, hur den framställts, och koncentrationen av andra cannabinoider. Effekten beror också på hur djupt och hur länge användaren kan hålla andan samt hur mycket av röken som ”försvinner”. Den beror slutligen även på den s.k. titreringen av dosen (Azorlosa, Greenwald & Stitzer, 1995; Azorosa et al., 1992).

Hashish, som är den vanligaste benämningen för cannabis i östra Medelhavsregionen, används numera som namn på vad som på svenska skulle kallas cannabisharts (WHO, 1994). Hashish, som utvinns ur pressningen av de blommande övre delarna av cannabisplantan som bildar en typ av kåda, kan blandas med tobak och rökas som en joint, vilket är typiskt för länderna i södra Asien. Den kan även rökas i en pipa eller ”chillum” med eller utan tobak. Hashish kan också kokas och blandas med olika maträtter och ätas. I Indien och andra delar av södra Asien använder man växtens stammar och blad för att framställa något som kallas bhang. En bhang dricks eller tuggas som en del av en religiös ritual.

På den europeiska narkotikamarknaden finns i huvudsak två olika cannabisprodukter: marijuana och hasch (cannabisharts).

Data från befolkningsundersökningar i hög- och medelinkomstländer visar att de flesta användarna i dessa länder röker cannabis (Hall & Degenhardt, 2009). Cannabis speciella egenskaper gör att det är lättare att kontrollera doser när den röks (Iversen, 2007; Martin & Cone, 1999). Eftersom rökning är det vanligaste användnings sättet i dessa länder så är det metoden rökning som åsyftas i WHO-rapporten om inget annat anges i texten.

2.3 THC halten i cannabis

Tester av konfiskerad cannabis i både USA och vissa europeiska länder har visat på en uppgående trend av andelen THC i cannabis under de senaste 25 åren. Nya odlingsmetoder har resulterat i att odlarna har kunnat få cannabisplantor och kåda med en väsentligt mycket högre halt av THC än tidigare. Från omkring 3 procent THC till 12-16 procent eller högre i olika länder (alla uppgifter presenteras i procent av THC vikt per vikt av torr cannabis) (Radwan et al., 2008; Niesink et al., 2015; Swift et al., 2013; Zamengo, et al., 2014; Bruci, et al., 2012). En ökning av THC-halten i marijuana skedde 2017 och det är för tidigt att säga om detta kommer att vara en fortsatt trend.

I USA har THC-halten i cannabis i genomsnitt ökat från mindre än 2 procent 1980 till 4,5 procent 1997 och 8,5 procent 2006 (ElSohly et al., 2000; ONDCP 2007) till 8,8 procent 2008 (Mehmedic et al., 2010). År 2015 rapporterade ett antal laboratorier i USA (DEA) att de hittat beslagtagn cannabis som innehöll över 20 procent THC.

I Europa samlar EMCDDA årligen in data från EU:s medlemsländer. Bl.a. rapporterar länderna in uppgifter om THC styrkan av cannabisprodukter. Styrkan uttrycks i procent av THC. Cannabisstyrkan tillhandahålls separat för växtbaserad cannabis och hasch. Uppgifter från 2017 visar att i de EU-länder som lämnat uppgifter har hasch en genomsnittlig (median) THC halt som varierade mellan t.ex. 13,2 procent i Ungern till 25 procent i Frankrike. Enligt EMCDDA (2019)¹ ligger THC halten i hasch mellan 15-22 procent i EU. Haschets styrka har ökat konstant sedan 2009, då den lägsta medianen i ett EU-land låg på 2 procent och den högsta på 10 procent. År 2017 var den lägsta c:a 11 procent och den högsta 28 procent. Från Sverige inrapporterades 2009 en median styrka på 10 procent. Att jämföra med 2017 då Sverige inrapporterade en THC median på 29 procent (EMCDDA, 2019²).

En liknande situation gäller för växtbaserad cannabis (marijuana). Där låg THC medianstyrkan mellan 2-11 procent år 2009 för att öka till mellan 8,4-16 procent 2017. Stora skillnader inrapporteras från länderna när det gäller uppmätt maxstyrka. Från en max i Portugal på 65,6 procent THC till ett max i Tjeckien på 16,6 procent. Sverige rapporterade in ett max på 28 procent och ett min på 0,1 procent THC³. Enligt EMCDDA ska man tolka dessa siffror med viss försiktighet.

Hascholja (även kallad cannabisolja) är ett flytande extrakt som kan konsumeras antingen genom att röka det, ånga det (vaporator) eller som en ingrediens i mat. De som använder hascholja rapporterar mer beroende och abstinenssymptom på grund av den höga THC halten i oljan. I USA har THC halten i oljan varierat från i genomsnitt 2,5-9,2 procent under perioden 1993 till 2003, till en nivå mellan 12,0-29,3 procent under perioden 2004-2008 (Mehmedic et al., 2010). Globalt varierar hascholjans THC procent väsentligt mellan åren. Från ett genomsnitt på 11,6 procent 1994 till ett genomsnitt på 28,6 procent 2000 för att sedan gå ner till 19,4 procent året därpå (Mehmedic et al., 2010).

Ett annat exempel på den snabba utveckling som sker på cannabisområdet är de senaste två årens tilltagande förekomst av marijuana och cannabisoljor med låg THC procent, som säljs i hälsokostbutiker eller specialistbutiker i vissa EU-länder (EMCDDA 2019)⁴. I vissa länder (bl.a. Sverige) är försäljningen av dessa produkter inte tillåtna.

1 Europeisk narkotikarapport 2019 finns tillgänglig på www.emcdda.europa.eu/edr2019.

2 <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2019/ppp>

3 <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2019/ppp>

4 Europeisk narkotikarapport 2019 finns tillgänglig på www.emcdda.europa.eu/edr2019.

2.4 Kortsiktiga hälsoeffekter av cannabisanvändning

Kortsiktiga effekter av cannabisanvändning är de som uppstår kort efter ett intag. De kortsiktiga effekterna beror på flera faktorer, a) vilken dos som använts, b) på vilket sätt cannabis intagits, c) användarens tidigare erfarenhet av cannabis, d) om cannabis intagits tillsammans med någon annan psykoaktiv substans, e) vilka förväntningar användaren har på cannabis effekter, f) hur användaren mår vid tidpunkten för intaget och, g) i vilket socialt sammanhang intaget sker (Fehr & Kalant, 1983). D.v.s. en mängd olika faktorer kan påverka den kortsiktiga effekten.

Det ställs höga krav på att mäta den direkta effekten eftersom en kortsiktig effekt måste kunna kopplas direkt till användningstillfället, effekten måste ligga nära i tid och den måste vara ett resultat av cannabisanvändningen. Om det är förenligt med etiska regler kan de kortsiktiga effekterna reproduceras under kontrollerade former och villkor. Detta har skett i studier av cannabisanvändningens effekter på kognitiva förmågor och förmågan att köra bil.

Den mest självklara kortsiktiga hälsoeffekten av cannabis är berusning genom en störning i medvetandenivå, kognition, uppfattningsförmåga, beteendeförändringar och andra psykosociala funktioner. Även här beror effekternas styrka på vilken dos användaren intagit, hur den administrerats och vilken inställning och förväntan användaren har (Brands et al., 1998). I WHO-rapporten har evidens samlats för att utröna om den kortsiktiga berusningseffekten som cannabis har på användaren kan vara en möjlig orsak till de skador och hälsoeffekter som är en direkt effekt av användningen, t.ex. psykoser, självmordsbeteende eller till andra negativa fysiska hälsoeffekter som t.ex. stroke eller akut hjärtinfarkt.

2.5 Långsiktiga hälsoeffekter av cannabisanvändning

Långsiktiga hälsoeffekter är de som uppstår efter en regelbunden och långvarig användning (särskilt efter daglig användning) över månadslånga perioder, år eller t.o.m. decennier.

I WHO-rapporten har forskarna utvärderat om det finns evidens för att regelbunden och långvarig cannabisanvändning är en bidragande orsak till nedanstående hälsoeffekter; beroende, kognitiva funktionshinder, psykisk sjukdom, psykoser, depressioner, ångest och självmordsbeteende. Vidare till negativa fysiska hälsoeffekter som hjärtsjukdomar (CVD), Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), respiratoriska sjukdomar och andra cancersjukdomar.

WHO:s metod för att bedöma orsaks-samband i rapporten

När WHO bedömde vilka studier och resultat som skulle tas med i rapporten, d.v.s. för att bedöma de bevis som finns för hälsoeffekter av cannabis, användes de kriterier som togs fram av Hall & Pacula, 2010. Det viktigaste bidraget kommer från Hill (1965) i hans vetenskapliga artikel Miljö och sjukdom: association eller orsakssamband?

- Det ska finnas för ett samband mellan cannabisanvändningen och hälsoutfallet. Detta bevis kan komma från djurstudier, laboratoriestudier på människor, kontrollerade fallstudier och longitudinella epidemiologiska studier som följer samma grupp individer över tid. Om flera olika typer av studier konsekvent visar liknande resultat ökar förtroendet för att det finns ett samband.
- Ett omvänt orsakssamband ska vara en osannolik förklaring till det samband som funnits. Till exempel behöver man utesluta möjligheten att cannabis är en följd av hälsotillståndet snarare en orsak till det. Det senare kan vara fallet, till exempel om personer med klinisk depression skulle vara mer benägna än icke-deprimerade personer att använda cannabis som en form av självmedicinering. Detta andra kriterium kan uppfyllas genom att använda bevis från experimentstudier (när det är etiskt acceptabelt) och från prospektiva studier (när experimentstudier inte är etiskt godtagbar). Dessa typer av studier kan visa om cannabis användes innan ohälsan uppstod.
- Det ska finnas bevis för att sambandet inte förklaras av andra okontrollerade faktorer eller faktorer som inte ingick i studien. D.v.s. faktorer som kan vara förklaringen till att personer som använder cannabis har utvecklat en ohälsa, snarare än att ohälsan orsakats av cannabisanvändningen. T.ex. är det vanligt att personer som använder cannabis också konsumerar mer alkohol, tobak och andra illegala droger än de personer som inte använder cannabis (Kandel, 1993). De som använder cannabis skiljer sig också ofta från icke-användare när det gäller risktagande, impulsivitet, kognitiv förmåga m.m. Det kan vara dessa faktorer som har ökat risken för ohälsa och sociala problem (olyckor, sämre skolprestation m.m.) och inte själva användningen av cannabis (Fergusson Boden & Horwood, 2015). Dessa skillnader kan göra det svårt att bevisa att de negativa hälsoeffekterna som drabbar cannabisanvändare är orsakade enbart av deras cannabisanvändning (Hall, 2015).

Den vanligaste metoden att angripa dessa metodproblem har varit att kontrollera för eventuella hälsoeffekter som kan bero på potentiella sammanblandningar av orsaksfaktorer som t.ex. blandmissbruk och personliga egenskaper som kan skilja cannabisanvändare från icke-cannabisanvändare (Hall, 2015). De största begränsningarna med denna metod är att inte alla studier har mätt alla dessa störande faktorer och, när de gjort det, har ofta dessa faktorer mätts på ett felaktigt sätt, som förhindrar att analyser fullt ut kan kontrollera för de hälso- och sociala effekterna av dessa faktorer. Det kan också finnas faktorer som vi inte vet något om, eftersom de inte har ingått i studien, och följaktligen inte ingår i mätningen (Costello & Angold, 2011; Richmond et al., 2014).

- Slutligen, det ska finnas bevis för att en orsaksrelation mellan cannabisanvändning och hälsoutfallet är biologiskt möjligt (Hall & Pacula, 2010). Dessa bevis kan komma från experiment med djur eller människor som syftar till att studera de biologiska effekterna av cannabisanvändning på hjärnan och kroppsfunktioner. Studier som bygger på en djup och detaljerad kunskap om neurobiologin i cannabinoid-systemet och patofysiologin av hälsoeffekter i fråga. Ett orsakssamband blir starkare om det finns ett starkt samband mellan dosen och responsen, om det finns specificitet för sambandet och att det sker en återgång av hälsoeffekten efter det att substansen inte används.

”Det finns ett tydligt samband mellan riskfaktorer och droganvändning.

Ju fler riskfaktorer desto högre är sannolikheten för framtida droganvändning”.

Termerna risk och skyddsfaktorer används idag ofta inom folkhälsoområdet. De används för att beskriva både individuella och sociala/samhälleliga faktorer som kan leda till en ökad risk för ohälsa, sociala problem eller funktionshinder, eller det omvända, som kan skydda för ohälsa, sociala problem eller funktionshinder. Det finns ett tydligt samband mellan riskfaktorer och droganvändning. Ju fler riskfaktorer desto högre är sannolikheten för framtida droganvändning (Hawkins et al., 1992). Det är viktigt att notera att riskfaktorer inte nödvändigtvis är en orsaksfaktor utan snarare är associerad med en cannabisanvändning som kan leda till en mer frekvent hög-risk cannabisanvändning och slutligen till cannabisbruksyndrom.

I Sverige gjordes en studie för att undersöka betydelsen av samverkande risk- och skyddsfaktorer. Studien baserades på 2002-års drogvaneinventering (5 000 elever i årskurs 9) i Stockholm¹. Studien visade att bland elever med flest riskfaktorer och minst antal skyddsfaktorer hade 41 procent använt narkotika minst en gång. I gruppen av elever med minst antal riskfaktorer men flest skyddsfaktorer var andelen endast fyra procent.

De flesta studier som genomförts om risk och skyddsfaktorer för en icke-medicinsk användning av cannabis, eller andra droger, har genomförts i ett litet antal höginkomstländer. T.ex. Australien, Tyskland, Nederländerna, Nya Zeeland och USA (Hawkins, Catalano & Miller, 1992; Stone et al., 2012; EMCDDAs Europeiska narkotikarapporter). Ett begränsat antal studier i utvecklingsländer tyder på att några av de risk- och skyddsfaktorer som konstaterats i höginkomstländerna också är relevanta i utvecklingsländer (Hall & Degenhardt, 2007). Mer hållbara forskningsresultat krävs från dessa länder för att bekräfta om detta verkligen gäller.

4.1 Riskfaktorer för cannabisanvändning

I höginkomstländerna är de vanligaste sociala och samhälleliga faktorerna som ökar sannolikheten att pröva cannabis; tillgången till cannabis, hur tidigt i livet personen börjat röka tobak eller dricka alkohol samt de sociala normer som råder. T.ex. ökar sannolikheten att någon prövar cannabis om det finns en tolerant norm att använda droger och alkohol i samhället (Lascala, Friesthler & Gruenwald, 2005; Hawkins et al., 1992; Stone et al., 2012, EMCDDA, 2015). Rent generellt har personer som växer upp i det som kallas socioekonomiskt utsatta områden eller som tillhör en socioekonomiskt utsatt grupp större risk att använda illegala droger (Daniel et al., 2009), men användningen av illegala droger kan också vara en del i s.k. subgrupper och i partysammanhang.

Situationen inom familjen har också stor betydelse. Studier har visat att det finns en ökad risk för någon att använda illegala droger under ungdomstiden om interaktionen eller relationen mellan föräldrar och barn är bristfällig. Även konflikter mellan föräldrarna och alkohol/droganvändning inom familjen (gäller både föräldrar och syskon) ökar risken (Degenhardt et al., 2010; Fergusson, Boden och Horwood, 2015). Men, det finns inte något direkt orsakssamband och alla barn som växer upp i familjer med dessa tre riskfaktorer använder inte illegala droger.

Individuella riskfaktorer som ökar risken är följande:

- att vilja pröva nyheter (Cannon et al., 1993),
- att vilja uppleva sensationer (Lipkus et al., 1994; Pinchevsky et al., 2012),
- att vara man/pojke (Fergusson, Horwood & Lynskey, 1994; Korhonen et al., 2008),
- att uppvisa ett tidigt upproriskt beteende och uppförandeproblem under barndomen (Lynskey, Fergusson & Horwood, 1994; Lynskey & Fergusson, 1995; Wymbs et al., 2012; Collins et al., 2011),
- att ha låga betyg i skolan, lågt intresse för studier/skola och att sluta skolan tidigt (Townsend, Flisher & King, 2007; Lynskey & Hall, 2000; Tu, Ratner & Johnson, 2008),
- att ha dåliga sömnvanor (Mednick, Christakis & Fowler, 2010),
- att umgås med kamrater som lever ett antisocialt liv och använder droger (Fergusson, Boden & Horwood, 2008; Kandel & Andrews, 1987). Detta gäller oavsett om den unge har individuella eller familjerelaterade riskfaktorer (Lynskey & Hall, 2000; Hawkins, Catalano & Miller, 1992).

¹ Sundell (2003a).

4.2 Skyddsfaktorer

Det är i stort sett samma skyddsfaktorer som medverkar till att en person inte börjar använda cannabis, som de faktorer som skyddar mot tidig alkoholdebut, kriminalitet m.m. Studier som genomförts i höginkomstländer har visat på familjens betydelse för att skydda barn och ungdomar från att börja använda illegala droger.

Följande skyddsfaktorer har stöd i forskningen:

- att barn och unga får starkt stöd från föräldrarna under tonårsperioden (King & Chassin, 2004; Stone et al., 2012).
- att barn och unga uppfattar att föräldrarna bryr sig om dem har visats sig spela en stor roll för att förhindra att de börjar använda cannabis (Gerra et al., 2004).
- att växa upp i en välfungerande familj som kan upprätthålla en viss kontroll, disciplin, belönings-system och förstärkning etc. har visat sig vara associerat med lägre användning av alkohol och droger bland unga vuxna (Stone et al., 2012).
- att vara med i religiösa grupper är associerat med lägre cannabisanvändning och högre grad av nykterhet under tonåren i de flesta länder som undersökts (Schulenberg et al., 2005).
- att bättre skolresultat visat sig vara kopplat till avsaknaden av cannabisanvändning (Schulenberg et al., 2005).
- att det ovända förhållandet jämfört med riskfaktorer gäller för kamrater, dvs att umgås med kamrater som t.ex. inte använder droger är en skyddsfaktor.

4.3 Riskfaktorer för att utveckla cannabisbruksyndrom

Vissa faktorer är särskilt associerade med en utveckling av ett cannabisbruksyndrom (se kapitel 6 för en längre beskrivning), t.ex. ett frekvent eller en särskilt farligt sätt att inta cannabis t.ex. oralt eller intravenöst. Likaså har en långvarig användning eller en tidig debut visat sig öka risken. Individer som upplever en positiv effekt av cannabisanvändning i tidiga ungdomsår (14-16 år) har en förhöjd risk för att senare utveckla cannabisbruksyndrom (Fergusson, Horwood & Beautrais, 2003). Andra individuella faktorer som kan öka risken är t.ex. låg självuppfattning, låg självkontroll och bristande sociala förmågor. Det finns även vissa socioekonomiska faktorer som låg socioekonomisk status och ekonomiska problem kan öka risken för syndrom (Doffey et al., 2003; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2003; von Sydow et al., 2002).

Andelen som diagnostiserats ha cannabisbruksyndrom är högre bland personer som även fått en livslång psykiatrisk diagnos; depression, ångest, uppförandestörning, personlighetsstörning eller neuropsykiatrisk funktionsnedsättning som brister i uppmärksamhet och impuls kontroll, samt hyperaktivitet (ADHD, attention deficit hyperactivity disorder). En person som redan tidigare har diagnostiserats med ett alkohol- eller drog-syndrom har lättare för att även utveckla ett cannabisbruksyndrom. En övergång till cannabis- (eller kokain-) bruksyndrom går snabbare för dessa personer än en övergång till nikotin eller alkoholberoende (Lopez-Quintero et al., 2011).

5.1 Vad vet vi om cannabisanvändning - prevalens?

Inom de flesta studier som mäter prevalens ingår ofta både de som någon gång använt cannabis och de som använder cannabis mer regelbundet.

5.1.1 Globala, regionala och svenska data

Globalt

Enligt World Drug Report (UNODC, 2019)¹ är cannabis den mest använda illegala psykoaktiva substansen i världen. Globalt beräknades cirka 188 miljoner personer (15-64 år) ha använt cannabis det senaste året, vilket motsvarar cirka 3,8 procent av världens totala befolkning (UNODC, 2019). De högsta andelarna finns i Nordamerika, Oceanien och Väst- och Centralafrika. Globalt beräknade UNODC att cirka 11,3 miljoner ungdomar mellan 15-16 år (mest studerande) hade använt cannabis minst en gång under 2017, vilket utgör 4,7 procent av populationen i denna åldersgrupp. D.v.s. en högre procentuell användning än i befolkningen mellan 15-64 år.

Enligt det globala sjukdomsbördeprojektet² (2015) finns de högsta åldersstandardiserade nivåerna av cannabisanvändning i Australien, Nya Zeeland och Nordamerika, men en signifikant andel av befolkningen som använder cannabis bor i södra och östra Asien, följt av Nordamerika. En förklaring kan vara att historiskt har cannabisanvändning och odlingar varit vanligt i Afrika, Centraleuropa, Sydasiens och Kina.

I världsdelen Amerika ökade cannabisanvändningen från 42 miljoner användare 2007 till 57 miljoner 2017 (senaste årets användare). Det innebär en ökning från 7,0 procent av befolkningen mellan 15-64 år till 8,4 procent av befolkningen. I USA ökade cannabisanvändningen från 9,9 procent 2007 till 15,3 procent 2017. Höga nivåer har också rapporterats från Canada där andelen ökade från 9,1 procent 2013 till 14,7 procent 2015 (senaste året åldersgruppen 15+).

I de flesta höginkomstländer, som t.ex. USA, initieras cannabisanvändningen i ungdomen (15-19 år) för att öka i ”unga vuxna-perioden” för att därefter minska när personen närmar sig 30 år. Ungefär 10 procent av de som använder cannabis blir s.k. dagliganvändare och cirka 20-30 procent blir veckoanvändare.

I de jämförelser som gjorts av UNODC baserat på globala data är cannabisanvändningen bland 15-16 åringar högst i Europa (13,2 procent), följt av Oceanien (12,4 procent) och Amerika (11,4 procent), (procenttalen kan variera mellan källorna som används i denna rapport beroende på olika åldersintervall och datainsamlingar). Det är fortfarande stora variationer i rapporteringen av cannabisanvändning globalt. Detta beror i första hand på svårigheten att samla in jämförbara data om illegal narkotikaanvändning. En del länder genomför inte befolkningsundersökningar eller skolundersökningar där frågor om cannabis ställs, en del länder genomför årliga undersökningar och andra mer sällan. Från de undersökningar som har frågor om cannabis så ställs frågorna på olika sätt om frekvensen av användningen, indelningen i åldersgrupper skiljer sig och undersökningsmetodiken varierar. I vissa länder sker frågeundersökningen i skolor, i andra i hemmet.

Det är svårt att mäta cannabisanvändning men det är ännu svårare att mäta hur mycket cannabis som används per konsumtionstillfälle och hur potent den cannabis är som använts och om cannabis använts dagligen eller mer sällan (Hall, 2015). Det finns inga standardiserade mått och inga fakta om hur hög THC-halten varit i den cannabis som använts i de olika länderna. De flesta epidemiologiska studier har använt daglig eller nästan daglig cannabisanvändning som ungefärligt mått på hög användning.

¹ World drug report 2019. United Nations Publication, Sales No. E.19.XI.9).

² The Global Burden of Disease Study

Europa

Inom EU är det EMCDDA som har som huvuduppgift att sammanställa statistik och göra analyser angående narkotika och beroende i EU:s olika medlemsländer. Trots alla begränsningar så finns det relativt bra data i Europa, särskilt i jämförelse med andra världsdelar. Enligt EMCDDA¹ fortsätter cannabis att vara den illegala psykoaktiva substans som används mest i Europa, vilket framgår av insamlad data för prevalens, beslag och antal nya fall som kräver vård (EU-28). Enligt beräkningar har 91,2 miljoner vuxna i EU (i åldern 15-64 år), det vill säga 27,4 procent i denna åldersgrupp, provat cannabis någon gång i livet. Av dessa använde uppskattningsvis 17,5 miljoner unga vuxna (i åldern 15-34 år) cannabis under det senaste året, det vill säga 14,4 procent i denna åldersgrupp. Årsprevalensen bland unga vuxna varierar från 3,5 procent i Ungern till 21,8 procent i Frankrike.

När man enbart tar hänsyn till ungdomar i ålder 15-24 är prevalensen för cannabisanvändning högre, med 18 procent (10,1 miljoner) i denna åldersgrupp som använt cannabis under det senaste året och 9,3 procent under den senaste månaden (5,2 miljoner) (EMCDDA, 2019)². Den högsta cannabisanvändningen rapporteras från Frankrike (11,1 procent 2016), Italien (10,2 procent, 2017), Spanien (9,5 procent, 2015), Tjeckien (9,5 procent, 2016, Nederländerna (9,2 procent, 2017) och Schweiz (9,1 procent, 2016) (UNODC, 2019)³.

Några exempel från Afrika, Latinamerika och Afrika

Under arbetet med WHO:s cannabisrapport blev det tydligt att de flesta slutsatserna om cannabis sociala- och medicinska effekter dras på grundval av studier i ett fåtal länder. Men, den allra första systematiska undersökningen av cannabisanvändning var den Indiska Hemp Kommissionens år 1894 och den första beskrivningen av psykosor direkt utlösta av cannabis gjordes av Chopra (Chopra, Chopra & Chopra, 1942). Eftersom de flesta uppgifter som samlats in om användningsmönster och hälsokonsekvenser av cannabis, samlats in i höginkomstländer i Europa, Nordamerika och Oceanien så bjöds ett antal forskare från andra världsdelar in till WHO:s expertmöte i april 2015 i Stockholm om icke-medicinsk användning av cannabis på hälsa och social utveckling. Vid mötet presenterade olika experter nationell och regional data från ett antal länder i olika världsdelar. När inget annat anges är uppgifterna hämtade från expertmötet.

Brasilien

Vid tidpunkten för publiceringen av WHO-rapporten (2016) var den kända prevalensen av cannabis i Brasilien, 2,5 procent av den vuxna befolkningen och 3,5 procent av ungdomarna (någon gång i livet). Nivån i Brasilien var ungefär densamma som i de flesta andra Latinamerikanska länderna där den uppgavs vara i medeltal 6,8 procent bland vuxna och 4,3 procent bland ungdomar (UNIAD/INPAD, 2012). Cannabisanvändning var vanligast bland ensamstående unga män, vuxna arbetslösa, vuxna med en hög inkomst (speciella subgrupper, egen anmärkning) och invånare i större städer (Jungerman et al., 2009).

Chile och dess grannländer

Chile hade 2015 en andel cannabisanvändare som var något över genomsnittet i Latinamerika. Fram till millennieskiftet var användningen i Chile lägre än i grannlandet Uruguay och översteg aldrig 6 procent av den totala vuxna befolkningen, men sedan 2011 har användningen stigit signifikant. Drygt 30 procent (30,6 procent) av studenterna som deltog i skolundersökningar i Chile rapporterade att de använt cannabis det senaste året (Castillo-Carniglia 2014, SENDA, 2014). I den totala vuxna befolkningen hade användningen stigit till 11,3 procent vid mitten av 2000-talet (SENDA, 2015).

Uruguay har haft en liknande ökande trend. Andelen som rapporterat att de använt cannabis steg från 1,4 procent till 8,3 procent under en tioårsperiod.

I motsats till Chile och Uruguay har Peru fortfarande en låg användning av cannabis. Endast cirka 1 procent av befolkningen rapporterade att de använt cannabis (CICAD/OEA, 2015).

1 Mer uppgifter kan hittas på www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001SVN_PDF.pdf

2 http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001SVN_PDF.pdf

3 World Drug Report 2019 (United Nations publication, Sales No. E.19.XI.9).

I de flesta Latinamerikanska länder är det växtdelar av cannabis som används men i Chile används även s.k. ”pressed marijuana”. Det är en torkad form av cannabisblad som blandas med flera oidentifierade substanser som lim, honung och tobak. Denna form av cannabis kommer huvudsakligen från Paraguay (SENDA, 2013).

Kenya

I Kenya kallas cannabis för bhang och tillverkas av cannabisplantans blad och stammar som mals ner till ett pulver. Normalt röks pulvret men kan också blandas ut och drickas. Cannabisplantor växer ymnigt i Kenyas bergsområden (NACADA, 2007). En snabb kartläggning som gjordes av NACADA 2012 fann att bhanganvändningen var mest vanlig i städerna, bland arbetslösa och unga män. I totala befolkningen har användningen av bhang minskat något sedan 2007. Från 6,5 procent (livstidsprevalens) till 5,4 procent 2012. Bland mycket unga pojkar (10-14 år) har dock användningen ökat något, från 0,3 procent 2007 till 1,1 procent 2012. I åldersgruppen 15-24 år rapporterade 1,5 procent att de mer regelbundet använde bhang. Precis som i höginkomstländerna är cannabisanvändningen högst bland 18-25 åringar och minskar därefter dramatiskt fram till 35-årsåldern (NACADA, 2012).

Marocko

Hushållsundersökningar som genomfördes i Marocko under 2004-2005 fann att 4 procent av de som svarade rapporterade att de använt cannabis under den senaste månaden (Kadri et al., 2010). MEDSPAD (the Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) genomförde en skolundersökning 2013 som visade att bland elever 15-17 år gamla var livstidsprevalensen för cannabis 9,5 procent bland pojkarna och 2,1 procent bland flickorna. Hela 5,8 procent av pojkarna rapporterade att de använt cannabis den senaste månaden jämfört med 0,6 procent av flickorna. Cannabisanvändningen steg med åldern men användningen var konstant högre bland pojkarna. Den genomsnittliga debutåldern var 14,9 år i MEDSPAD undersökningen (El Omari & Toufiq, 2015).

Sydafrika

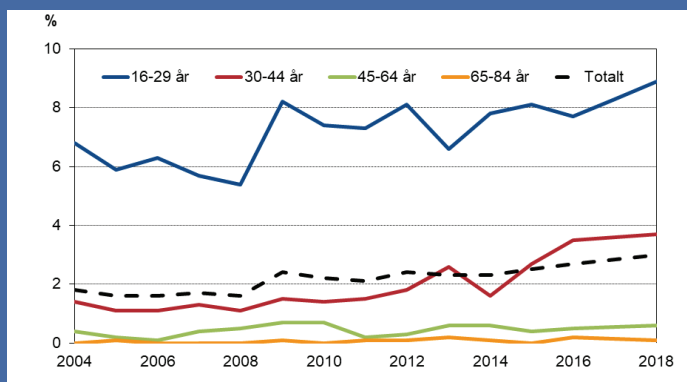
I Sydafrika genomförs nationella undersökningar (The National Survey of Youth Risk Behaviour) bland unga. År 2015 rapporterade 12,8 procent av studenterna (13-15 år) att de hade använt cannabis. Av dem uppgav 9,2 procent att de hade använt cannabis den senaste månaden (Bhana, 2015). En annan studie i samma åldersgrupp som genomfördes i Western Cape i Sydafrika fann en livsstilsprevalens på 23,5 procent. Den Sydafrikanska studien ”Stress and Health Study” (SASH) samlade in uppgifter från 4000 vuxna (18+). Bland de vuxna som svarade uppgav 8,4 procent att de någon gång använt cannabis. En sammanställning baserad på samtliga ovan nämnda undersökningar fann att män använder cannabis mer än kvinnor och att de som bor i städer rapporterar högre användning än de som bor på landsbygden.

Sverige (denna text finns endast som en del av den svenska översättningen)

Enligt EMCDDA:s svenska ”Country Drug report 2019” som bygger på rapporter från Folkhälsomyndigheten som är svensk s.k focal point beräknades 9.6 procent av unga vuxna (17-34 år) ha använt cannabis de senaste 12 månaderna (2017-års data). Andelen män var 10,5 procent och kvinnor 7,6 procent.

I Sverige används cannabis framför allt av personer i åldersgruppen 16-29 år (Figur 5.1.). Enligt Folkhälsomyndighetens Nationella folkhälsoenkät, Hälsa på lika villkor, 2018, var det 3,0 procent av befolkningen mellan 16-84 år som uppgav att de använt cannabis någon gång under de senaste 12 månaderna. Andelen män som använt cannabis var högre, 4,1 procent, än andelen kvinnor, 1,8 procent. Skillnaden mellan kvinnor och män var statistiskt säkerställd och kvarstod när hänsyn togs till utbildningsnivå, ålder, födelseland och län.

Under de senaste fyra åren har dock andelen som använt cannabis de senaste 12 månaderna ökat i åldersgruppen 30-44 år från som lägst (1,1 procent 2005) till närmare 3,7 procent 2018 (figur 5.1).

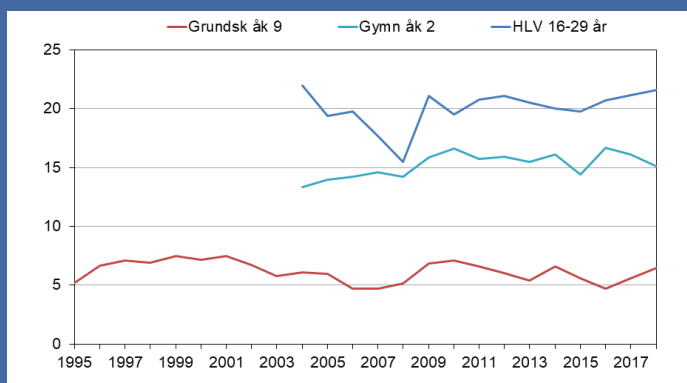


Andelen i befolkningen som använt cannabis senaste 12 månaderna, efter ålder, 2004-2018.

Fig 5.1.

Källa: Folhälsoinstitutet.

Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning (CAN) har följt alkohol- och narkotikautvecklingen sedan 1971 i årskurs 9, och sedan 2004 även i gymnasiets årkurs 2. Enligt CAN:s mätningar har användningen av cannabis legat relativt konstant sedan mitten av 1990-talet om man ser till andelen elever i årskurs 9 och gymnasiet årskurs 2 (sedan mätningen började 2004) som rapporterar att de använt cannabis (Figur 5.2).

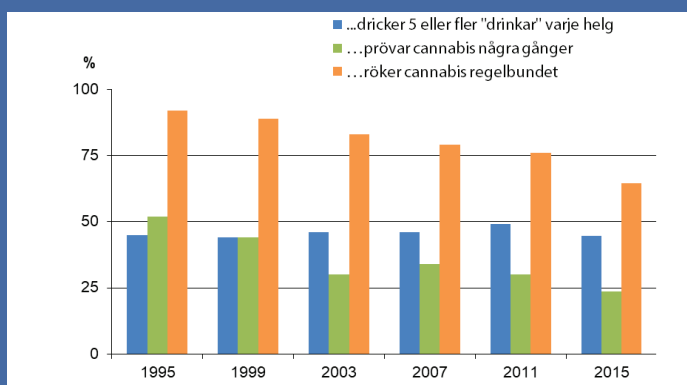


Har testandet av cannabis bland unga ökat under senare år? Livstidserfarenhet, 1995-2018.

Fig 5.2.

Källa: CAN och Folhälsoinstitutet.

Färre unga anser att det är förenat med en stor risk att ta skada om man testat cannabis 1-2 gånger. Andelen har minskat bland elever i årskurs 9. Vid mätningen 1995 ansåg fler elever att det var stor risk att ta skada om man prövar cannabis några gånger än att dricka 5 eller fler drinkar varje helg. År 2015 rådde det omvända förhållandet. Fler uppgav att det är större risk med att dricka alkohol varje helg än att pröva cannabis några gånger (Figur 5.3).

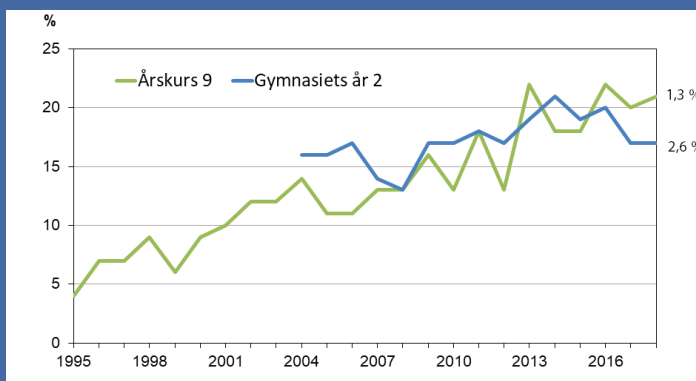


Andelen svenska sextonåriga skolelever som anser att det är stor risk att ta skada om man...

Fig 5.3.

Källa: CAN och EMCDDA.

En relativt stor förändring sedan mitten av 1990-talet är den ökade användningsfrekvensen bland de som använt cannabis. I 2018-års undersökning svarade 21 procent av de cannabiserfarna eleverna i årskurs 9 och 17 procent i gymnasiets år 2 att de använt cannabis mer än 20 gånger. Den långsiktiga trenden är att de som har använt cannabis ökar sin användning mätt i antalet konsumtionstillfällen. En studie av Gripe m.fl. (2018) visar att det genomsnittliga antalet konsumtionstillfällen ökat från 4 gånger 1989 till 13 gånger år 2016 (Figur 5.4).



Andelen cannabiserfarna skol elever som använt cannabis mer än 20 gånger. 1995–2018.

Fig 5.4.

Källa: CAN.

I bl.a. Göteborg och Stockholm görs totalundersökningar på grundskolorna och gymnasier. Cannabisanvändandet skiljer sig mycket mellan skolorna. Elever som går på skolor i innerstaden och socioekonomiskt starka områden i dessa städer rapporterar ofta högre cannabisanvändning än elever i socioekonomiskt svagare områden.

”Diagnoserna missbruk och beroende har i DSM-5 ersatts med diagnosen cannabisbrukssyndrom.

Diagnosen baseras på hur allvarliga de negativa hälsoeffekterna är (lindrig, medelsvår och svår)”.

Cannabisbruksyndrom – vad är det och hur vanligt är det?

6.1 Två klassificeringssystem

Idag finns två system som inom framförallt psykiatrin används för att klassificera skadligt bruk eller beroende av bl.a. cannabis. Världshälsoorganisationens International Classification of Diseases (ICD) och American Psychiatric Associations Diagnostic and Statistical Manual for Mental disorders (DSM). DSM-5 och ICD-11 är de nu gällande versionerna av klassificeringssystemen.

DSM

Diagnoserna missbruk och beroende har i DSM-5 ersatts med diagnosen cannabisbruksyndrom. Diagnosen baseras på hur allvarliga de negativa hälsoeffekterna är (lindrig, medelsvår och svår). Sug eller merbegär (eng. craving) har lagts till som ett nytt kriterium och ett tidigare kriterium för missbruk, nämligen problem som var förknippade med om en substans var illegal eller inte, har tagits bort. Inom DSM har varje substans ett eget specifikt substansbrukssyndrom som exempelvis Alcohol Use Disorder, Cannabis Use Disorder och så vidare.

Kriterier för DSM-5 diagnosen cannabisbruksyndrom:

- Intag av cannabis i större mängd eller under längre tid än du haft för avsikt.
- En önskan om att skära ner eller upphöra med att använda cannabis - utan att lyckas.
- Tillbringa mycket tid med att införskaffa, använda eller återhämta dig från användandet av cannabis.
- Merbegär - att använda cannabis.
- Oförmåga att klara av det du borde på arbetet, hemma eller i skolan beroende på cannabisanvändandet.
- Fortsatt användning av cannabis trots att det orsakar problem i relationer.
- Ge upp viktiga sociala, yrkesmässiga eller fritidsaktiviteter på grund av cannabisanvändande.
- Upprepad användning av cannabis även när det försätter dig i farofyllda situationer.
- Fortsatt användning av cannabis även när du vet att du har ett somatiskt eller psykologiskt problem som kan ha orsakats eller förvärrats av cannabis.
- Behov av mer cannabis för att nå den eftersträlvade effekten (tolerans).
- Utvecklat abstinenssymptom som kan lätta eller försvinna genom att använda mer cannabis.

ICD-10

Enligt ICD-10 som var den version som gällde 2016 kräver en beroendediagnos att tre eller flera av följande kriterier uppfyllts under föregående 12-månadsperiod.

Kriterier för ICD-10:

- Stark längtan (sug) efter drogen.
- Ökad tolerans, vilket skapar ett behov av påtagligt ökad mängd p.g.a. påtagligt minskad effekt.
- Använder drogen i större mängd eller under längre tid än vad som avsågs (kontrollförlust).
- Fortsätter använda drogen trots skadliga effekter. Som t.ex. skador på levern, depressioner, försämrad kognitiv förmåga, trots att användaren vet att en fortsatt användning av substansen leder till skadan (WHO, 1992).
- Prioriterar droganvändning mer än andra aktiviteter och förpliktelser.
- Abstinens – karakteristiska abstinenssymptom eller återställarbehov.

För att en person ska anses ha abstinenssymptom som kan uppstå inom 24 timmar måste minst två mentala tillstånd av ett antal kriterier rapporteras (irritation, rastlöshet, ångest, depression, aggressivitet, sömnsvårigheter m.m.). Dessa symptom är mest intensiva den första veckan men kan bestå så länge som en månad (Hoch et al., 2015; Budney & Hughes, 2006).

Enligt UNODC¹ har senare års vetenskapliga rapporter visat att personer som använder cannabis dagligen har en högre risk att utveckla cannabisbruksyndrom. Om den cannabis som regelbundet används har en hög THC-halt så är risken högre för att användaren även drabbas av andra akuta och kroniska hälsotillstånd.

6.2 Cannabisbruksyndrom – prevalens globalt

Uppskattningsvis 13,1 miljon människor är beroende (enligt ICD-10) av cannabis globalt (Degenhardt et al., 2013), motsvarande under en procent. Förekomsten varierar dock väsentligt mellan olika länder. Den högsta andelen rapporteras i höginkomstländerna där några av de senaste årens studier visar på nivåer som är mellan 1-2 procent av befolkningen (NIH, 2015).

Den information som inhämtas av UNODC ger en användbar men inte tillräcklig inblick i vilka trender, förklaringar och geografiska olikheter som finns när det gäller drogberoendesyndrom.

Risken att utveckla beroende av cannabis bland dem som har använt cannabis någon gång har uppskattats till 9 procent i USA i början av 1990 talet (Anthony, 2006). Detta ska jämföras med tidigare uppskattningar som genomförts av andra substanser som t.ex. 32 procent för nikotin, 23 procent för heroin, 17 procent för kokain, 15 procent för alkohol och 11 procent för andra stimulanser (Anthony, Warner & Kessler, 1994). Risken att utveckla beroende steg till 17 procent (en av sex) bland de som började använda cannabis i tonåren.

Vanligare bland män

Enligt det globala sjukdomsbördeprojektet (Degenhardt et al., 2013) är andelen män med cannabisberoende högre än kvinnors. Män 0,23 procent [0,20-0,27 procent] och kvinnor (0,14 procent [0,12-0,16 procent]). Kvinnor utvecklar dock ett beroende snabbare än män gör efter att ha prövat cannabis första gången. Kvinnor drabbas också av mer negativa kliniska hälsoeffekter än vad män gör (Cooper & Haney, 2014). I världen återfinns den högsta andelen personer med cannabisberoende i åldersgruppen 20-24 år. Där är andelen mellan 0,4 procent och 3,4 procent bland män och mellan 0,2 procent och 1,9 procent bland kvinnor. Därefter minskar andelen med beroende snabbt med åldern eftersom också användningen minskar med åldern.

Ökad andel

Det finns undersökningar som visar att andelen personer diagnostiserade med cannabisberoende har ökat sedan 2001 (Degenhardt et al., 2013). Till exempel har rapporter från Australien, Canada och USA visat att skadlig cannabisanvändning och cannabisberoende det vanligaste diagnostiserade narkotikaberoendet i dessa länder. Cannabisberoende beräknades påverka 1-2 procent av vuxna under det undersökta året och 4-8 procent av vuxna under deras livstid (Hall & Pacula, 2010; Anthony, 2006).

Syndrom efter avslutad användning

Resultatet av de sammanlagda uppskattningar som gjorts visar att c:a 17 procent per år, av de som diagnostiserats med cannabisbrukssyndrom, uppfyller inte kriterierna för syndrom efter det de slutat använda cannabis (Calabria et al., 2010).

Situationen i USA

USA är ett av de få länder som över tid regelbundet och konsekvent samlat in epidemiologisk data om prevalens och förekomsten av cannabisbruksyndrom. Användningen av cannabis mer än fördubblades i USA åren 2012/2013 jämfört med åren 2001/2002.

¹ United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report, 2019

Ökningen av användningen avspeglades sig också i en ökning av antalet som diagnostiserades (DSM-4) med cannabisbruksyndrom under samma tid. Från 1,5 procent (SE, 0,8 procent) år 2001/2002 till 2,9 procent (SE, 0,13 procent) åren 2012/2013 ($P < .05$). Med några undantag var ökningen av cannabisbruksyndrom mellan 2001/2002 och 2012/2013 statistiskt signifikant över demografiska subgrupper (Hasin et al., 2015).

6.3 Trender i vård och behandling

Uppgifter om vård och specialistbehandling samlas löpande in av UNODC och WHO. Ofta i samarbete. Det är huvudsakligen dessa källor som använts i detta avsnitt.

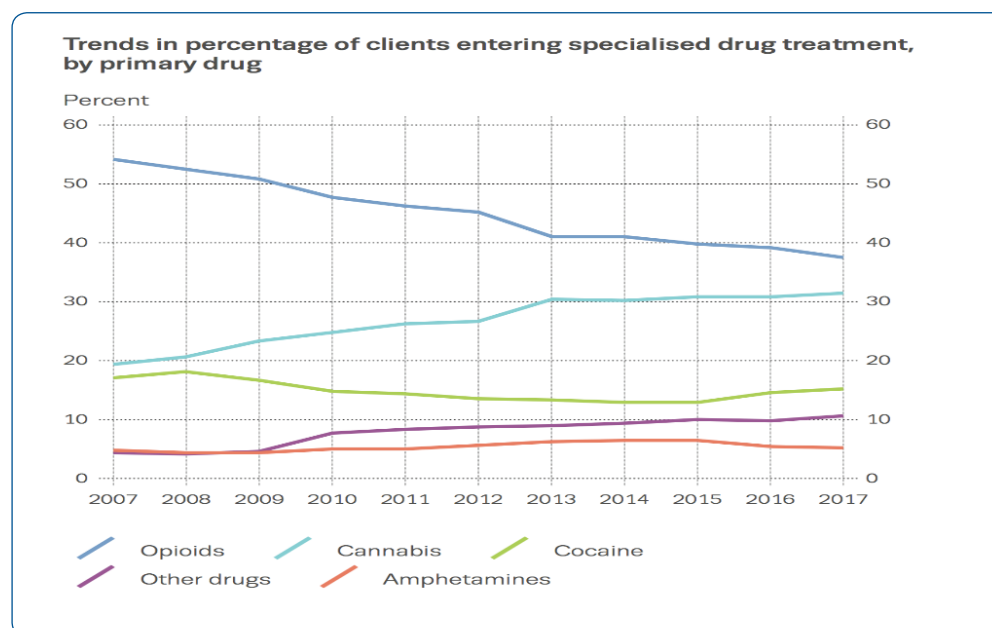
Alla UNODC-regioner utom Afrika har sett en ökning av den specialistbehandling som ges till personer som uppger cannabis som sin primär drog. Problem relaterade till cannabis var också huvudanledningen till att personen sökte hjälp. Antalet personer som söker vård och behandling för cannabisbruksyndrom och andra problem associerade med cannabisanvändning har ökat sedan 1990 i många höginkomstländer men även i vissa låginkomstländer. Cannabis är nu den psykoaktiva substans som står för en signifikant del av vårdtillfällena i UNODC:s regioner i Afrika, Oceanien, USA och EU (UNODC, 2015). Antalet personer som söker hjälp har även ökat under de senaste två decennierna i Australien, Europa och USA (EMCDDA, 2015a, Roxburgh et al., 2010, SHO, 2010).

WHO samlar in globala data om vård och specialistbehandling av personer med olika typer av medicinska och sociala problem. Problem som är associerade eller orsakade av psykoaktiva substanser, t.ex. cannabis. Enligt den senaste insamlingen (Atlas 2015) rapporterade 16 procent av länderna att cannabis angavs som främsta orsaken till att en person sökte vård för sina problem eller sitt beroende. Det innebär att cannabis år 2015 placerade sig som nummer två efter alkohol som den substans som gör att en person efterfrågar vård och behandling globalt.

Situationen i EU

Den relativt omfattande cannabisanvändningen inom EU:s medlemsländer, framför allt den senaste tidens ökning, återspeglas i den ökade andelen användare som söker behandling i Europa. I de 24 länder som rapporterar till EMCDDA ökade det sammanlagda antalet förstagångsklienter som sökte hjälp för cannabisproblem med 76 procent mellan 2006 och 2017¹.

Figur 6.1



¹ Europeisk narkotika rapport 2019: Trender och utveckling EMCDDA 2019 Mer uppgifter kan hittas på www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001SVN_PDF.pdf

Situationen globalt

Från flera olika källor, bl.a. akutmottagningar i ett antal länder, rapporterades att från 2004 till 2011, för enbart cannabis eller cannabisanvändning i kombination med andra droger, ökade vårdfallen väsentligt. Cannabis representerade 36 procent av all illegal droganvändning rapporterad av akutmottagningar i USA och 31 procent av akutmottagningar i städer i Schweiz (SAMHSA, 2011; Liakoni et al., 2015).

Rapporter från Australien uppger att cannabisanvändning fortfarande är en ovanlig anledning till att personer söker akutvård men att andelen som kommer till akutmottagningar pga. cannabisförgiftning har ökat (Kaar et al., 2015). Uppgifter från både från USA och EU visar på att akut cannabisutlösta fysiska symptom som ångest och psykotiska symptom är några av de anledningar som användare av illegala droger anger som skäl till varför de söker akutvård.

Även om länderna i Afrika ännu inte rapporterar någon ökning finns undantag. T.ex. enligt uppgifter från sex regioner i Sydafrika för perioden juli till december 2017 (senast tillgänglig data) hade mellan 29-56 procent av de som var föremål för behandling uppgivit cannabis som sin primärdrog. För åldersgruppen under 20 år var andelen som sökte behandling väsentligt högre. I mätningar som gjordes i alla regioner i Sydafrika uppgav mellan 43-83 procent av personerna i denna åldersgrupp att cannabis var deras primärdrog och det var för de problem som cannabisanvändningen orsakade som de sökte behandling.

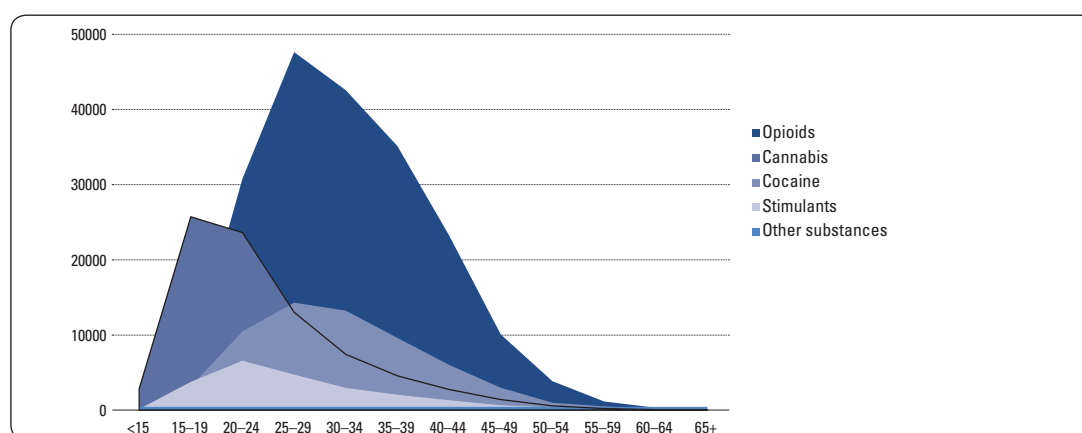
För personer med drogbruksyndrom är tillgängligheten och tillgången till vård och behandling fortfarande begränsad på global nivå. Enligt UNODC:s senaste rapport¹ har endast en av sju personer med drogberoendesyndrom erhållit vård. Det finns dock undantag. I ett antal länder har både mångfalden och tillgången till vård ökat vilket kan vara en delförklaring till varför andelen som söker vård och behandling ökat i dessa länder. Erkännandet och kunskapen inom beroendevården om cannabisanvändningens hälso- och sociala effekter kan också ha bidragit till ökningen av vårdsökande för problem kopplade till cannabis.

Vårdtagarna allt yngre

Ålderssammansättningen bland de som påbörjat vård och behandling för problem relaterade till cannabisanvändning har förändrats mellan 2006-2013. År 2006 uppgav cirka 2.500 av personer under 20 år som påbörjat vård att de hade cannabis som sin primärdrog. År 2013 hade antalet under 20 år ökat till knappt 3.500 personer². Uppgifterna baseras på data från 26 europeiska länder.

Åldersfördelningen för de patienter som påbörjade behandling/primär drog (sid 30 år 2006, sid 31 år 2013).

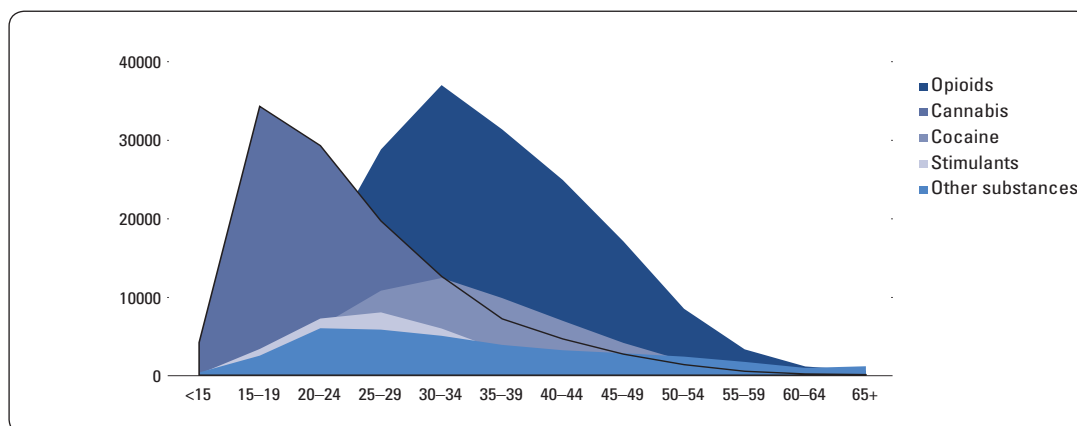
Figur 6.2.1



1 United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report, 2019

2 EMCDDA (2015a), European drug report 2015; and EMCDDA (2015c). Statistical bulletin. Lisbon. European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (available at <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>,

Figur 6.2.2



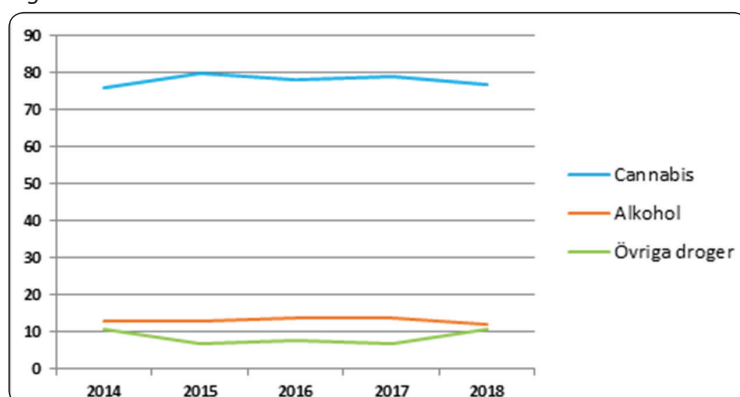
Den viktigaste förklaringen som ges till ökningen är att tillgången till cannabis med en allt högre THC-halt ökat. Den högra THC-halten uppges ha medfört att fler personer som använt cannabis söker vård i många regioner i världen. De negativa hälso- och sociala konsekvenserna av cannabisanvändningen verkar fortfarande vara mindre allvarliga än de som rapporteras av personer som är beroende av alkohol eller opioider (Hall & Pacula, 2010; Degenhardt & Hall, 2012). Men, andelen som tar sig ur ett cannabisbruksyndrom bland de som behandlats för syndromet är liknande den som gäller för de som sökt vård för alkoholberoendesyndrom (Florez-Salamanca et al., 2013).

6.4 Unga som söker vård i Sverige (ingår inte i WHO rapporten)

Den specialiserade öppenvården för ungdomar med alkohol- och drogproblem har ökat i omfattning och finns idag i c:a 90 kommuner i Sverige (Patriksson 2014). Mariamottagningarna, där socialtjänst och sjukvård samverkar är ett exempel på sådan verksamhet. Utvecklingen av intervjumetoden UngDOK initierades under åren 2012-2014 inom ramen för den nationella ANDT-strategin (Socialdepartementet 2013¹). Nätverket kring UngDOK omfattar år 2019 20 Maria-mottagningar och 15 övriga verksamheter som t.ex. övrig öppenvård, familjebehandling, boenden och behandlingshem.

Tabellen nedan bygger på uppgifter från de Maria-mottagningar som har använt UngDOK mellan 2014-2018.² De allra flesta ungdomar som börjar en kontakt uppger att cannabis är deras primärdrog (knappst 80 procent). Andelen har legat relativt konstant sedan 2014, detsamma gäller för andelen som uppger alkohol och övriga droger. Någon jämförelse bakåt i tiden har inte varit möjlig att göra.

Primär drog 2014-2018, för ungdomar som påbörjar en behandlingskontakt vid en Maria-mottagning.
Figur 6.3



¹ Socialdepartementet (2013). Åtgärdsprogram för alkohol-, narkotika-, dopnings- och tobakspolitiken 2013. Stockholm: Socialdepartementet

² Patriksson, K. (2014). Kartläggning av hur mottagningar i Nationella Cannabisnätverket arbetar med tidiga interventioner vid cannabis-användning. Göteborg: Nationella Cannabisnätverket.

Antalet ungdomar som påbörjat en behandlingskontakt med cannabis som primär-drog ökade från totalt 551 unga år 2014 till 664 unga år 2018. C:a 75 procent av dem var pojkar och 25 procent flickor. Medianåldern har under hela undersökningsperioden legat på 17 år. Debutåldern uppgavs vara 15 år. Det är samma debutålder som redovisats i de flesta andra västländer.

Tabellen nedan visar hur situationen såg ut för de ungdomar som uppgav cannabis som primärdrog. Drygt 40 procent av dem tog kontakt med vården genom eget eller det egna nätverkets initiativ. Merparten av dem gick i grundskolan eller gymnasiet. Cirka 65 procent uppgav att de hade olika former av problem i skolan. Drygt 40 procent av dem uppgav att de hade använt cannabis i 2 eller 3 dagar eller mer varje vecka. Andelen som uppgav att de använt en annan drog än cannabis (senaste 3 mån.) minskade från 51 procent 2014 till 41 procent 2018. Andelen som hade en riskfylld alkoholkonsumtion 2018 var c:a 30 procent och det var c:a 15 procent som tidigare har vårdats för missbruksproblem. C:a 27 procent av de som påbörjade en behandlingskontakt 2018 hade en pågående vårdkontakt med psykiatrin, något som har ökat under den undersökta perioden (från 18 procent 2014).

Ungdomar som påbörjar vård och behandling på en Maria-mottagning utgör en heterogen målgrupp. En grupp ungdomar är socialt förankrade och har ett mer experimentellt bruk av cannabis och andra droger, medan en annan grupp har en genomgående svårare missbruksproblematik samt en högre belastning vad gäller övriga riskfaktorer (Anderberg & Dahlberg 2018¹).

Tabell 6.1. Ungdomar med primär drog cannabis som påbörjar en behandlingskontakt, åren 2014-2018.

	2014 N=551	2015 N=602	2016 N=648	2017 N=686	2018 N=664
Andel flickor/pojkar (%)	24/76	25/75	21/79	20/80	22/78
Medianålder (år)	17	17	17	17	17
Behandlingskontakt via eget/nätverkets initiativ (%)	46	45	46	48	42
Saknar sysselsättning (%)	15	16	15	12	12
Problem i skolan (%)	62	64	66	65	65
Hög användningsfrekvens ¹ av primär drog (%)	43	47	46	45	42
Debutålder för primär drog (år)	15	15	15	15	15
Användning av annan drog ² (%)	51	44	44	42	42
AUDIT-C ³ (%)	39	34	34	29	30
Tidigare missbruksvård (%)	18	19	21	15	14
Besvärliga uppväxtvillkor ⁴ (%)	45	47	52	43	46
Dömd för brott (%)	32	30	30	25	31
Pågående psykiatrisk vård (%)	18	24	22	22	27

Noter till tabell 6.1

1 Med hög användningsfrekvens avses att drogen har använts 2-3 dagar eller mer per vecka de senaste 3 månaderna.

2 Förutom den primära drogen cannabis har även andra droger använts de senaste 3 månaderna. De vanligast förekommande drogerna är alkohol, opioider och kokain.

3 AUDIT-C består av de tre konsumtionsfrågorna i det ursprungliga screeninginstrumentet AUDIT och syftar till att identifiera riskfyllt drickande. Siffrorna representerar den andel som bedöms ha en riskfylld alkoholkonsumtion utifrån gränsvärdena 4 för flickor och 5 för pojkar i AUDIT-C (Reinert & Allen 2007; Socialdepartementet 2013).

4 Förekomst av problem i uppväxtmiljön beträffande missbruk, psykisk ohälsa och/eller våld.

1 Anderberg, M., Dahlberg, M. (2018). Gender differences among adolescents with substance abuse problems at Maria clinics in Sweden. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. 35. 24-38.

6.5 Områden som kräver mer forskning om prevalens och THC-halt

Den kartläggning som genomfördes av WHO visade på de kunskapsbrister som finns både globalt, regionalt och nationellt. Här nedan följer en sammanfattning av vilka behov som identifierades.

Det finns behov av

- uppgifter om hur ofta cannabis används d.v.s. om det används mer än en gång, dagligen, nästan dagligen, en gång varje vecka.
- uppgifter om förekomsten av hälso- och sociala effekter av de olika användningsfrekvenserna.
- uppgifter om den typiska THC-halten och vilken dos som intagits.
- uppgifter om dosen av andra cannabinoider (cannabidiol eller CBD) som användarna får genom de olika användningsmetoderna (rökt, ångad, drucken/ätits).
- mer tillförlitliga uppgifter om hur cannabisstyrkan (THC) varierat övre tid och hur detta har påverkat uppfattningsförmåga, psykosor, olyckor, motivation, akutvård, cannabisbruksyndrom m.m.).
- mer epidemiologisk forskning om cannabisanvändningen i låg- och medelinkomstländer. Studier om risk- och skyddsfaktorer har genomförts i ett litet antal höginkomstländer och det finns behov av studier om samma risk- och skyddsfaktorer gäller även i låg- och medelinkomstländer.
- en världstäckande kartläggning om hur kopplingen mellan cannabisanvändning och användning av andra droger/psykoaktiva substanser ser ut.
- mer data från väl designade studier om prevalensen och hälsokonsekvenserna av:
 - enbart rökning av cannabis (eftersom cannabis ofta blandas med tobak).
 - olika sätt att inta cannabis.
 - potentiellt ökad hälsorisk av att använda cannabis i kombination med tobak.
 - THC-halten i andra cannabisprodukter, inklusive pressad marijuana, i olika delar av världen, framför allt i Latinamerika, i olika tidsperioder.

Sammanfattningsvis kan konstateras att våra kunskaper i stort baseras på vad vi vet från uppgifter som samlats in i ett mindre antal höginkomstländer. I Sverige finns uppgifter om hur frekvent cannabis används av de som använder cannabis. T.ex. har en nyligen publicerad rapport från CAN (2017) visat att bland de som har använt cannabis minst fem gånger (17-84 år), uppger c:a 20 procent att de har använt cannabis mer än 20 gånger och 14 procent uppger att de har använt cannabis minst 50 gånger. Det betyder att c:a 0,5 procent i befolkningen¹ har använt cannabis minst 50 gånger. Vilka blir de sociala- och hälsoeffekterna av en sådan frekvent användning?

¹ CAN, Rapport 174 Negativa konsekvenser av alkohol narkotika och tobak , 2017 <https://www.can.se/contentassets/bc4adf5757f54e228d4a9fe6ffc2741e/negativa-konsekvenser-av-alkohol-narkotika-och-tobak.pdf>

”THC den viktigaste och mest framträdande psykoaktiva substansen i plantan Cannabis sativa, (Iversen, 2012) påverkar CB1-receptorerna som har en nyckelroll för cannabis psykoaktiva effekter.

7.1. Vad vet vi om cannabis psykoaktiva substanser och dess neurobiologiska effekter?

Hjärnans belöningsystem består av både CB1 och CB2-receptorer. Djurförsök och studier på människor visar att dessa receptorer svarar på THC genom att öka frisättningen av dopamin som är involverat i kontrollen av kognition, uppmärksamhet, emotion och motivation (Bloomfield et al., 2014). Detta förklarar sannolikt den euforiska effekten av cannabis. Försöken visar att THC frigör lägre dopaminnivåer än vad kokain eller metaamfetamin gör, men dopaminet lösgörs mycket snabbare när en person använder cannabis. Detta beror sannolikt på att cannabis röks (Volkow, 2015).

THC den viktigaste och mest framträdande psykoaktiva substansen i plantan *Cannabis sativa*, (Iversen, 2012). Men det är inte bara THC som aktiverar CB1 och CB2 receptorerna. Dessa receptorer aktiveras också av naturligt förekommande cannabinoider (kända som endogena cannabinoider eller endocannabinoider) som t.ex. anandamide (Iversen, 2012). Endocannabinoiderna styr signalsubstanser som är betydelsefulla för människors och djurs kognitiva-, emotionella- och minnesfunktioner (Cascio & Pertwee, 2012).

CB1-receptorerna har en nyckelroll för cannabis psykoaktiva effekter. Vi vet att de är vitt spridda i hjärnan i de områden som t.ex. styr uppmärksamhet, beslutsfattande, motivation och minne. THC kan därför ge effekter på arbetsminnet, förmåga att planera och fatta beslut, noggrannhet, motivation, motorisk koordination, känslor och kognition (Hu & Mackie, 2015; Iversen, 2012).

Cannabis påverkar tidsuppfattning och koordination genom att den aktiverar cannabinoidreceptorerna i basala ganglierna som är ett område i storhjärnans främre del, hjärnans pannlob och lillhjärnan. Dessa delar av hjärnan styr motorisk koordination och minne. Cannabis påverkar även psykomotoriska funktioner, d.v.s. koordinationen av sensorisk eller kognitiv process och motorisk aktivitet. Den försämrar rörelse och koordination, händernas förmåga att greppa föremål, finmotorik, styrka och snabbhet.

Vi vet att CB2-receptorerna finns framförallt i de delar av kroppen som har betydelse för att reglera immunsystemet (Iversen, 2012). De har ytterligare flera funktioner, inklusive att aktivera matsmältningssystemet, levern, hjärtat, musklerna, hud och fortplantningsorganen (Madras, 2015).

THC kan identifieras i plasma redan några sekunder efter att någon rökt cannabis och den halveras inom två timmar. Toppnivån i plasman är omkring 100 µ/L efter att personen rökt 10-15 mg cannabis över en 5-7 minutersperiod. En viktig egenskap hos THC är att den är mycket löslig och kan därför lätt färdas runt omkring i kroppen (Moffatt, Osselton & Widdop, 2004).

Cannabis påverkar körförmågan

På senare tid har cannabis påverkan på psykomotoriska funktioner uppmärksamats. Det finns evidens för att körförmågan försämrats betydligt kort efter det att någon rökt cannabis, och fått en THC-halt i blodet på 25 ng/mL. Detta gäller framför allt för ovana cannabisanvändare (Hartman & Huestis, 2013). Det är cannabis effekter på lillhjärnan som med stor sannolikhet förklarar den försämrade körförmågan (Volkow et al., 2014a).

Djurförsök och studier på människor visar att kognition och motorisk koordination påverkas direkt efter att personen använt cannabis (Iversen, 2012) och dessa försämringar kan vara i flera dagar efter att personen använt cannabis (Crean, Crane & Mason, 2011; Volkow et al., 2014a).

Det finns läkemedel som kan blockera effekten av CB1. Dessa läkemedel innehåller medel som blockerar berusningen av cannabis hos människor och som kan hindra djur från att självadministrera cannabis (Huestis et al., 2001; Iversen, 2012).

7.2 Neurobiologi efter *långvarig* cannabisanvändning

Daglig användning av cannabis som pågår under flera år verkar utveckla permanenta minnesförsämringar och försämrad kognition, speciellt när användningen av cannabis startar i tonåren (Meier et al., 2012; Volkow et al., 2014a). En försämrad kognition kan innebära att den språkliga förmågan blir nedsatt, att förmågan att kritiskt granska sig själv och lära av sina misstag minska. Den kan även leda till bristande flexibilitet i tanke och uppmärksamhet, nedsatt närminne, oförmåga att få ihop delar till en helhet, dåligt lokalsinne m.m. Cannabinoidsystemets neurobiologi verkar vara förklaringen till att regelbunden och långvarig användning av THC reducerar antalet CB1-receptorer eller rättare sagt försämrar dem i de delar av hjärnan som är inblandade i minnesfunktionen och kognitionen (Iversen, 2012).

Större effekter på unga

Djurexperiment har visat att djur som utsätts för THC under puberteten är mer känsliga än andra för just dessa effekter av cannabis (Schneider, 2012). Studier av hjärnan (SPECT scanning) som jämför elever som har använt cannabis länge och regelbundet, med elever som aldrig använt cannabis, har visat att de som använt cannabis regelbundet har sämre kognitiv förmåga och sämre genomblödning i hjärnan (Mena et al., 2013). Dessa förändringar kan delvis (men inte enbart) förklara den lägre inlärningsnivån och de lägre betyg som cannabisanvändare uppvisat (Volkow et al., 2014a).

I en befolkningsstudie med 1574 personer mättes hjärnbarkens tjocklek med hjälp av Magnetisk Resonanstomografi (MR). Studien visade på ett samband mellan cannabisanvändning i tonåren och förminskad hjärnbalkstjocklek. Dessa förändringar upptäcktes särskilt hos de män som också hade en hög s.k. polygenetisk risk. De vuxna som rökt cannabis sedan tonåren hade en minskad kontakt mellan de nervceller som är involverade i t.ex. medvetenhet och vakenhet. Denna hjärnfunktion påverkas hos personer som använt cannabis ofta och länge. En förklaring är att långvarig och tidig användning av cannabis visat sig vara särskilt skadligt för den vita materien i en hjärna som fortfarande utvecklas. Det finns studier som bevisar skador på de axoner som har betydelse för kopplingen i tre områden i hjärnan a) hippocampus, som fungerar som en kopplingscentral mellan hjärnans olika delar, b) nerver som förbinder den högra och vänstra hjärnhalvan, och c) tvärgående interneuroner. Dessa skador riskerar att bli större ju tidigare i livet som en person börjat använda cannabis regelbundet (Volkow et al., 2014a).

Försämrad minnesfunktion

Ytterligare MR studier har hittat strukturella skillnader mellan hjärnan hos vuxna regelbundna cannabisanvändare och hjärnan hos kontrollgrupper av icke-användare. Dessa förändringar sågs i den grå/vita materien i hjärnan (Batalla et al., 2013), och i anslutningarna i hjärnan (Lopez-Larson, Rogowska & Yurgelun-Todd, 2015). Strukturella missbildningar i hjärnan har noterats i de CB1 rika delarna i hjärnan som styr kognitiva funktioner. Dessutom har man funnit en minskad hippocampal volym vid röntgen av hjärnan (Ashtari et al., 2012; Cousijn et al., 2012; Matochik et al., 2005; Yucel et al., 2008). I vissa studier kvarstår dessa förminskningar även efter att personen slutat använda cannabis (Ashtari et al., 2011), med en försämring av minnesfunktionen som följd (Lorenzetti et al., 2015).

Hos personer som har använt cannabis regelbundet och långvarigt har röntgenstudier visat på en minskad volym, på amygdala som är den del i hjärnan som har betydelse för känslor, på cerebellum som har betydelse för motorisk koordination och på den främre delen av pannloben, som t.ex. har betydelse för förmågan att planera (Batalla et al., 2013; Yucel et al., 2008).

Kronisk användning av cannabis har också visat sig minska hjärnans kapacitet att tillverka och frigöra dopamin (Bloomfield et al., 2014). Denna förändring kan förklara varför cannabisanvändare får högre poäng när man mäter negativa känslor (Volkow et al., 2014b).

Neurobiologi vid prenatal cannabis exponering och vid amning

Eftersom de är vanligt att gravida kvinnor som använder cannabis också använder andra droger är det svårt att studera effekterna av enbart cannabis på fostrets utveckling. En stor studie, där över 10 000 gravida kvinnor deltog, fann att multidrogranvändning var vanlig bland de kvinnor som använder psykoaktiva substanser. Hela 93 procent av alla kvinnor som använde, till exempel, kokain eller opiater under graviditeten, använde också alkohol, tobak eller cannabis (Konijnenberg, 2016).

Trots denna svårighet så finns ökade bevis för att om ett foster exponeras för cannabis under graviditeten så kolliderar det med en normal utveckling och mognad hos hjärnan. Barn som exponerades av cannabis redan som foster uppvisade försämrad uppmärksamhet, förmåga att lära sig och minnas, större impulsivitet och uppförandeproblem. Vid en uppföljning visade det sig att de också hade en större risk att använda cannabis när de blev äldre (Sonon et al., 2015; Noland et al., 2005; Goldschmidt, Day & Richardson, 2000; Goldschmidt et al., 2004; Goldschmidt et al., 2008; Day, Leech & Goldschmidt, 2011).

Cannabisexponering kan även påverka det ammande barnet. Senare studier har visat att halten av THC kan vara upp till 8 gånger högre i modersmjölken än i moderns blod. Barnet kan testa positivt för THC ända upp till 2-3 veckor efter förlossningen. Djurstudier som mätt effekter av THC hos fostret har visat att hjärnans belöningssystem blivit mer känsligt för effekter av andra droger (DiNieri & Hurd, 2012). Forskning på människor har visat att cannabis kan förändra regleringen av dopaminsystemet om barnet exponerats för cannabis i livmodern (DiNieri et al., 2011). Vidare har barn som exponerats för cannabis under graviditeten visat sig utgöra en högre andel av personer med försämringar av kognitiva och neurologiska problem (Tortoriello, 2014). Försämringar som kan vara relaterade till den försämrade funktionen hos nervcellsutskotten som finns mellan neuronerna under fostrets utveckling (Volkow, 2014a). De negativa effekterna av fostrets exponering av cannabis under graviditeten kan bli synliga först senare i barnets utveckling. Det är därför nödvändigt att följa upp barn som exponerats under graviditeten långt upp i tonåren. Forskning för att följa upp denna grupp barn är begränsad om man jämför med foster som exponerats för alkohol och tobak.

Neurobiologi som följd av cannabisanvändning under tonåren

Allt mer forskning visar att regelbunden, hög cannabisanvändning under tonåren är associerad med svårare och mer ihållande negativa effekter än en användning som sker under vuxenåren. Som redan nämnts har risken att bli beroende uppskattats till 16 procent hos de som börjande använda cannabis under tonåren (Anthony, 2006) och ökar till 33 – 50 procent bland de som därefter använder cannabis dagligen (Van der Pol et al., 2013).

Anledningen är troligen att hjärnan kan vara mer känslig för cannabis under tonåren än den "vuxna" hjärnan. Den neurologiska effekten som beskrivits i 7.1.2 beskriver hur en tidig debut av hög cannabisanvändning verkar störa en "normal" utveckling av hjärnan. Tonåringar som använder cannabis ofta och i höga doser uppvisar i flera studier en rad olika kognitiva skador, som inkluderar försämringar i uppmärksamhet, inlärning och minne. Dessa negativa effekter påminner om vuxnas men hos tonåringar är det mer troligt att de kvarstår och att en återgång till det "normala" kommer bara efter en lång period av icke cannabisanvändning (Fried, Watkinson & Gray, 2005). Ju tidigare debuten sker desto större negativa effekter i hjärnans kognitiva områden har funnits hos de tonåringar som studerats, t.ex. på lärande, minne, uppmärksamhet och andra exekutiva funktioner (Pope et al., 2003; Gruber et al., 2012). Minskningen i de kognitiva funktionerna är korrelerade med när debuten av cannabisanvändningen skedde under tonåren (Pope et al., 2003).

En longitudinell studie som genomfördes under 2000-talet har följt en stor kohort från barndom till 38-års ålder. Man har mätt deltagarnas neuropsykologiska funktioner vid olika tidpunkter. Studien visade att de tonåringar som använde cannabis varje vecka och de som hade utvecklat cannabisbruksyndrom före 18-års ålder, hade försämrade neuropsykologiska funktioner och lägre IQ än de som utvecklade ett cannabisbruksyn-

drom i vuxen ålder (Meier et al., 2012). Resultatet är konsistent med de upptäckter som gjorts i den vuxna befolkningen, och styrker slutsatsen att även om en person långvarigt avstår från cannabisanvändning är det inte alltid säkert att hjärnan kan återställa den kognitiva förmågan om användningen startade i tonåren. En uppföljande analys visade att socioekonomiska skillnader inte kunde förklara den kvarvarande lägre IQ:n (Moffitt et al., 2013; Solowij et al., 2011).

Hjärntomografi har generellt visat förändringar i hjärnan hos tonåringar och vuxna som debuterade med cannabis under tonåren (Lorenzetti et al.,; Bossong et al., 2014; Jacobus & Tapert, 2014). Vissa av dessa studier har funnit ett samband mellan förändringar i hjärnan och inlärnings- och minnessvårigheter (Ashtari et al., 2011). De visar att mängden och omfattningen av cannabisanvändningen kan vara viktigare än debutåldern som förklaring till varför den del i hjärnan som heter hippocampal krymper (Lorenzetti et al., 2014).

Djurstudier av gnagare har visat att en lång exponering av cannabinoider under tonåren minskar frigörandet av dopamin i hjärnans belöningssystem (Pistis et al., 2004; Schneider, 2012). Effekterna av tidig cannabisdebut på dopamins belöningssystem kan möjligen, som tillägg till riskfaktorer i omgivningen, förklara varför cannabis ibland fungerat som en s.k. "gateway drug". D.v.s. som en psykoaktiv substans vars tidiga debut ökar risken för att senare använda andra illegala droger. På samma sätt kan tidig tobaks- och alkoholdebut också fungera som "gateways" för cannabisanvändning genom att trigga hjärnan att producera ett förhöjt dopaminsvar när personen använder cannabis eller andra psykoaktiva substanser. Men andra förklaringar kan inte exkluderas som alternativa förklaringar, t.ex. hög tillgång till cannabis, till varför vissa individer är mer känsliga för att använda psykoaktiva substanser (inklusive cannabis) (Volkow, 2014b).

Faktorer som modifierar riskerna: samspelet mellan genetik och miljö

De akuta och långsiktiga effekterna av cannabisanvändning är avhängigt av interaktionen mellan den genetiska predispositionen och omgivningen (Danielsson et al., 2015). Individer som har en viss personlig läggning kan vara mer benägna att använda cannabis, särskilt de individer som får höga poäng för a) viljan att söka sensationer (Muro & Rodriguez, 2015), som är b) extroverta och överdrivet känsliga, c) som får höga poäng på de skalor som mäter aggressivitet hos tonåringar och d) de individer som utvecklar ett antisocialt beteende (Hayatbakhsh et al., 2009). För mer information *se avsnittet om risk och skydds faktorer*.

En metaanalys av tvillingstudier uppskattade att, bland män, kunde 51 procent av skadlig cannabisanvändning tillskrivas delade gener, 20 procent kunde tilldelas en gemensam miljö och 29 procent till olika uppväxtmiljö. Bland kvinnor kunde 59 procent tillskrivas delade gener, 15 procent till gemensam miljö och 26 procent till icke delad miljö (Verweij et al., 2010).

8.1 Vad vet vi om cannabis och körförmåga?

Ända fram till slutet av 1990-talet var man osäker på om användningen av cannabis hade bidragit till ökade trafikolyckor eller ej. Studier som gjordes i simulatorer indikerade att den som var påverkad av cannabis var medveten om att de körde sämre och därför kompenserade det genom att köra långsammare och ta mindre risker. Man hade kommit fram till liknande resultat i det mycket begränsade antal studier som gjordes under denna tid om effekterna av cannabisanvändning på körförmågan (Smiley, 1999). Det fanns bara ett mindre antal studier som visade på att förare som var påverkade av cannabis reagerade mindre effektivt när de testades i simulerade olyckstillfällen och jämfördes med en kontrollgrupp av förare som inte använt cannabis (Robbe, 1994).

De flesta epidemiologiska studier om trafikolyckor som gjordes under 1990-talet rapporterade endast om cannabinismetaboliter fanns i proverna eller ej. Dessa prover gav utslag även om föraren använt cannabis flera dagar innan olyckan. Denna typ av prover kunde inte visa om föraren var påverkad av cannabis när olyckan skedde eller ej. Dessutom, vilket försvårade mätningar ytterligare, var en stor andel av förarna som hade cannabinismetaboliter även höga värden av alkohol i blodet (BAC). Det gjorde det svårt att skilja mellan effekter av alkohol och cannabis som förklaringar till olyckan (Hall, Solowij & Lemon, 1994).

Fördubblad risk

De två senaste decennierna har de epidemiologiska studiernas kvalitet ökat och genom dessa förbättringar har det gått att urskilja effekten av cannabis. Resultaten av dessa studier visade att för förare som kör påverkade av cannabis fördubblas risken att vara med om eller orsaka en trafikolycka (Asbridge, Hayden & Cartwright, 2012). Det finns nu stark evidens för ett samband mellan cannabisanvändning i närtid och försämrad körförmåga. Detta gäller särskilt för ovana cannabisanvändare. Den ökade risken har kvarstått efter statistisk kontroll av andra faktorer som skulle kunna förklara ökningen. T.ex. fann Mura et al., (2003) en ökad trafikolycksrisk i kontrollerade studier där de jämförde 900 personer i Frankrike som var inlagda på sjukhus med skador efter trafikolyckor med 900 andra personer som var inlagda på samma sjukhus för fysiska skador som inte var trafikrelaterade. År 2005 jämförde Laumon och kollegor THC-nivåerna i blodet hos 6766 förare i Frankrike som funnits skyldiga till att ha orsakat en trafikolycka med 3006 "oskyldiga" förare. Mätningen omfattade olyckor som inträffade mellan oktober 2001 och september 2003. Andelen skyldiga till olyckan var högre hos de förare som uppmätte THC-nivåer över 1 ng/mL (OR = 2.87) och fann en dos-respons relation mellan blodets THC-värde och de förare som funnits orsaka olyckan. Denna relation kvarstod även efter att ha kontrollerat för alkoholhalten (BAC) i blodet, ålder och tiden för olyckan.

En metaanalys av nio fallkontroller och studier av trafikolyckor (Asbridge, Hayden & Cartwright, 2012) fann att cannabisanvändning i närtid (indikerade antingen via THC i blodet eller via självrapporterad användning av cannabis) dubblade risken för en bilolycka (OR = 1.92 procent CI: 1.35, 2.73). Risken var högre ju bättre designen av studien var (2.21 vs 1.78). Den var högre i fallkontrollstudier än trafikorsaksstudier (2.79 vs 1.65) samt i studier av dödlighet än i studier av skador (2.10 vs 1.74). Liknande resultat har rapporterats i en metaanalys av Li et al., (2012) som rapporterade en estimerad risk på 2.66, samt i en systematisk översyn av laboratorie- och epidemiologiska studier av Hartman & Huestis, 2013. Risken för en olycka ökar väsentligt om de som använt cannabis också har höga alkoholnivåer i blodet, vilket är vanligt (Hartman & Huestis, 2013).

En metaanalys av Elvik, (2015), fann ett samband mellan hur många förare som använt cannabis med risken för att råka ut för en skada under tiden de var påverkade av cannabis. Ju färre förare som använde cannabis, desto större var olycksrisken förknippad med deras cannabisanvändning. Detta mönster återspeglar enligt honom att det sker en

”selektiv rekrytering” av riskfyllda förare som också använder cannabis. D.v.s. att det förmodligen är samma individer som riskerar att bli riskfyllda förare som de som också löper större risk för att använda cannabis.

Studien att köra under påverkan av droger, alkohol och läkemedel¹ DRUID, var en populationsbaserad studie av olycksrisker relaterade till cannabis och andra droger i nio EU-länder (Hels et al., 2012). En sammanställd analys fann att förare som testade positivt för THC var 1-3 gånger mer inblandade i en olycka än vad ”nyktra” förare var. Detta är jämförbart med en den nivå som funnits för förare med en BAC-nivå på 0,05 g/dl till < 0,10 g/dl. Men konfidensintervallen runt dessa uppskattningar var breda.

Den roll som psykoaktiva substanser, främst narkotika, spelar för antalet trafikolyckor har blivit en orsak till oro i många länder. Till exempel, baserat på vägkontroller av 50 000 förare i 13 länder i Europa, konstaterades det att droger (mestadels cannabis) fanns i 1,9 procent av proverna. Enligt den nationella undersökningen av narkotika och hälsa i USA (2017)² hade 12 800 000 personer (5 procent av dem som fyllt 16 år) kört bil under påverkan av narkotika under föregående år.

Sammanfattningsvis, de befintliga bevisen pekar på att det finns en viss orsaks-samband mellan cannabisanvändning och trafikskador³. Förklaringen finns hos cannabis biologiska effekter på bl.a. hjärnan. De sammanställningar som gjorts av flera studier styrker de betydande effekter som cannabis har på körförmågan. Även om effekten är liten jämfört med alkoholens effekter, eftersom alkoholanvändningen i befolkningen är högre, kan trafikskador och trafikdödlighet vara de viktigaste negativa folkhälsoeffekterna orsakade av cannabisanvändning som kan påverka den förtida dödligheten i höginkomstländer (Fischer m. fl., 2015).

¹ EMCDDA, *Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines in Europe: Findings from the DRUID Project* (Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2012).

² United States, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, *Results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables* (Rockville, Maryland, 2018).

³ Detta orsakssamband har resulterat i förändringar i beräkningarna av Global Burden of Disease (GBD)

Andra typer av skador som inte är relaterade till trafikolyckor

9.1 Vad vet vi om andra skador och olyckor?

Ett antal epidemiologiska studier som genomförts under 2000-talet om cannabisanvändning och risken för att skadas har gett blandade resultat. Gerberich och hans kollegor (2003) fann att bland de omkring 64 657 patienter som var föremål för företagsvård inom vad som i USA kallas "health maintenance organization" (HMO) hade cannabisanvändare oftare varit föremål för sjukhusvård p.g.a. olycksskador än de patienter som slutat använda cannabis eller aldrig använt cannabis.

En meta-analys av studier av kokain- och cannabisanvändare som var eller hade varit föremål för beroendevård visade att cannabisanvändning var relaterat till avsiktliga skador och olyckor i allmänhet (Macdonald et al., 2003). Men författarna bakom meta-analysen framförde i sin argumentation att bevisen inte var entydiga när det gällde risken för skador bland cannabisanvändarna. En kanadensisk studie av 1999 vuxna som rapporterade en lång rad av traumatiska hjärnskador rapporterade också att de antingen hade rökt cannabis dagligen (justerad oddskvot eller "adjusted odds ratio" [AOR] = 2.15), eller hade en icke-medicinsk användning av opioder (AOR = 2.90) (Ilie et al., 2015).

När WHO rapporten skrevs 2016 fanns inte några systematiska studier av om en persons cannabisanvändning utanför arbetet bidrar till att öka risken för skador på användaren själv eller på arbetskamrater. Detta är ett av de områden som identifierats som angeläget att studera (Phillips et al., 2015, Goldsmith et al., 2015).

9.2 Områden som kräver mer forskning kring cannabis och skador

A. De epidemiologiska bevisen om vilka effekter cannabis har på körförmågan har ökat men är fortfarande liten jämfört med bevisen och studier om alkoholens effekter.

Större och bättre kontrollerade studier behövs för:

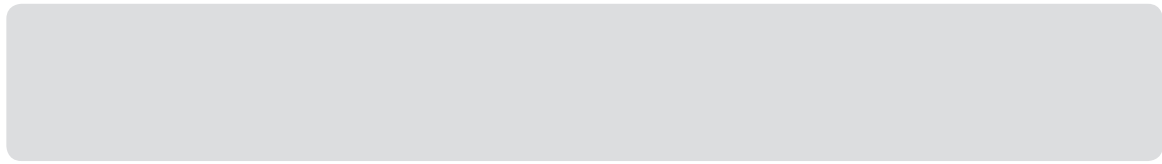
- att klargöra hur stor risken för en trafikolycka/trafikskador är, samt lösa alla frågetecken och icke konsistenta resultat som finns i den senaste tidens studier (Berning, Compton & Wochinger, 2015).
- att klargöra hur cannabistolerans som utvecklats hos regelbundna cannabisanvändare påverkar risken för trafikolyckor/trafikskador. Vi vet att personer med långvarig hög alkoholkonsumtion utvecklar en tolerans och uppvisar mindre tydliga tecken på att vara berusade trots att de har extremt höga BAC-nivåer. Dessa personer kan ofta köra med BAC-nivåer som andra förare med låg alkoholtolerans aldrig skulle klara av att göra (Chesher, Greeley, & Saunders, 1989). Liknande effekter av samma THC-dos hos förare behöver undersökas mellan höganvändare av cannabis och oerfarna cannabisanvändare (Berning, Compton & Wochinger, 2015).
- att undersöka effekterna av höga THC-halter på körförmågan. Studier behövs också för att jämföra effekten av att röka cannabis med att inta den på annat sätt, t.ex. i dryck eller mat.

B. Flera studier som rapporterats i vetenskaplig litteratur använder självrapportering som markör.

Större och bättre studier behövs för att:

- kunna bygga på *biologiska markörer* (biologiska markörer är sådana som kan mätas genom biologiska prov) som är mycket mer tillförlitliga som markörer för cannabisanvändning än självrapportering. Det finns åtminstone en rapport som visat på inkonsekvens mellan personernas självrapportering och de nivåer som funnits i biologiska prov insamlade från de personer som varit med i olyckan (Asbridge et al., 2014).

C. Ett antal utvecklingsländer har introducerat drogtester vid vägkanten för att upptäcka förare som är påverkade av cannabis.



D. En studie som utfördes för ett antal år sedan visade inte på någon ökad risk för fysiska skador (Gmel et al., 2009). Studiens slutsats var att miljön i vilken cannabis användes har effekt på risken, (i detta fall röktes cannabis hemma i bostaden). Andra studier visat på en ökad risk för fysiska skador i tonåren.

Forskning behövs för att:

- förstå hur risken för skador påverkas av i vilken social miljö som cannabis vanligtvis används.

Mentala och psykosociala effekter av långvarig cannabisanvändning

10

10.1 Långvarig cannabisanvändning och cannabisbruksyndrom

Dagliga och nästan dagliga användare av cannabis uppvisar ofta de negativa psykosociala och mentala hälsoeffekter som hör ihop med långvarig cannabisanvändning. Detta kapitel sammanfattar de hälsoeffekter som är underbyggda och bevisade i forskning - nämligen beroende, inlärning/skolresultat, användning av andra illegala droger, försämrad kognitiv förmåga, psykisk sjukdom (psykos, depression och andra sjukdomar) och självmords-, risk, tankar, försök och dödlighet.

Som tidigare beskrivits är cannabisbruksyndrom ett kluster av beteendemässiga, kognitiva och fysiologiska fenomen som utvecklas efter upprepad cannabisanvändning. Det finns två diagnostiska system inom hälso- och sjukvården i Sverige, ICD och DSM.

I avsnittet nedan används kriterierna ”skadlig användning av cannabis och cannabisberoende”, som är de kriterier som användes inom ICD-10 i de epidemiologiska undersökningar som beskrivs nedan, och som genomfördes innan 2016 i Australien, Kanada och USA. Vi vet inte hur riskuppskattningar från början av 1990-talet kan ha påverkats av de förändringar i diagnostiska kriterier för beroende som skett i DSM-5 eller av förändringar i THC-styrkan hos cannabisprodukter. Men baserat på DSM-4 och den stora representativa USA NESARC studien, verkar en högre andel av livstidsanvändare utvecklat cannabisberoende (Levrin et al., 2013; Fischer et al., 2015), och nästan 3 av 10 cannabisanvändare i USA uppvisade ett cannabisberoende under perioden 2012-2013 (Hasin et al., 2015).

Människor utvecklar tolerans mot THC (Lichtman & Martin, 2005). Cannabisanvändare som söker hjälp för cannabisberoende rapporterar ofta abstinensbesvär såsom ångest, sömnlöshet, aptitstörningar och depression (Budney & Hughes, 2006). Dessa symtom är tillräckligt svåra för att försämra det vardagliga livet (Allsop et al., 2012). Symtomen är svårare om personen är påverkad av doser av en oral cannabisextrakt (Sativex) som innehåller THC (Allsop et al., 2014).

Dödligheten hos patienter med cannabisberoende är förhöjd. En studie av 46 548 personer på ett sjukhus i Kalifornien mellan 1990 och 2005 med ICD-9 diagnoser av cannabisberoende och cannabismissbruk följdes i 16 år. Resultatet justerades för ålder-, kön-, och ras (SMRs). Av den totala kohorten av personer med diagnosen cannabisberoende identifierades 1809 dödsfall över alla studerade år (Callaghan et al., 2012). Detta är en ungefär fyra gånger högre risk för dödlighet jämfört med den allmänna populationen. De bakomliggande orsakerna till den förhöjda standardiserade dödligheten i den kohort som använt cannabis är okända.

10.1.1 Långvarig cannabisanvändning och kognitiv funktion

De kontrollerade fallstudier som genomfördes på 1990-talet fann att regelbundna cannabisanvändare hade sämre kognitiva förmågor än kontrollgruppen av icke-cannabisanvändare (Hall, Solowij & Lemon, 1994). Utmaningen var att avgöra om det var cannabisanvändningen i sig som försämrade den kognitiva förmågan, eller om personer med sämre kognitiv förmåga var mer benägna att bli regelbundna cannabisanvändare, eller om det var båda faktorerna i samklang (Hall, Solowij & Lemon, 1994). Bättre kontrollerade fallstudier som genomförts sedan dess (Crane et al., 2013; & Battisti, 2008; Solowij Grant et al., 2003; Schreiner & Dunne, 2012) har genomgående funnit brister i verbal inlärning, minne och uppmärksamhet hos regelbundna cannabisanvändare. Dessa brister har vanligtvis varit korrelerade med varaktigheten och frekvensen av cannabisanvändningen, debutåldern och den uppskattade kumulativa dosen av THC (Solowij, 2002; & Pesa, 2012; Solowij et al., 2011). Det är fortfarande oklart om den kognitiva förmågan helt återhämtar sig efter att en person upphört använda cannabis eftersom studierna visar på motstridande resultat (Solowij, 2002; Solowij & Pesa, 2012).

En longitudinell studie baserad på den s.k. Dunedin födelsekohorten¹ visade att en ihållande och hög cannabisanvändning som pågått under flera decennier resulterar i betydande försämringar i kognitiva förmågor. En försämring som inte verkade vara helt reversibel. Denna studie bedömde förändringar i IQ hos 1037 nyzeeländare födda 1972 eller 1973 mellan det att personerna var 13 år (innan cannabis användes första gången) och de var 38 år (Meier et al., 2012). De som debuterade tidigt och som därefter regelbundet fortsatt att använda cannabis visade en genomsnittlig nedgång på åtta IQ-poäng jämfört med personer som inte använt cannabis. Samma skillnad fanns mellan de som tidigt och regelbundet använt cannabis och de som inte regelbundet använt cannabis. Rogeberg (2013) hävdade att den skenbara effekten av regelbunden cannabisanvändning på IQ kan bero på att studien hade bristande kontroll för socioekonomisk status. Ytterligare analys av Dunedin-data stöder inte Rogebergs hypotes (Moffitt et al., 2013). En nyligen genomförd studie i USA har gett stöd för resultatet i studien av Meier et al. De fann en association mellan sämre verbalt minne och en regelbunden daglig användning av cannabis under hela vuxenlivet (Auer et al., 2005).

Som tidigare nämnts, ger studier av hjärnans struktur och funktion hos cannabisanvändare visst stöd för de epidemiologiska fynd som redovisats ovan. MR studier har visat på strukturella förändringar i hippocampus, pannloben och lillhjärnan hos kroniska cannabisanvändare (Yücel et al., 2008) och dessa var störst hos personer som hade använt cannabis längst. En systematisk undersökning genomförd av Lorenzetti (Lorenzetti et al., 2013) fann en konsekvent minskning av hippocampus hos dagliga och regelbundna cannabisanvändare.

Att exkludera möjligheten till ett omvänt orsakssamband som en förklaring till minskningen har varit svårt. Det finns gemensamma riskfaktorer för regelbunden cannabisanvändning och dålig kognitiv förmåga. Ett orsakssamband mellan regelbunden cannabisanvändning och kognitiv förmåga har visat sig vara biologisk rimligt eftersom cannabisanvändning som skett nära i tid med en mätning har visat på försämringar av den kognitiva förmågan. Neuroradiologiska studier har också funnit samband mellan hur frekvent och aktivt en person använder cannabis och de strukturella och funktionella förändringar som konstaterats ske i de regioner av hjärnan som är inblandade i minne och kognition.

10.1.2 Långsiktiga psykosociala konsekvenser av ungdomars cannabisanvändning

Sociala- och inlärningseffekter

Longitudinella studier som genomförts sedan 1990-talet har funnit att cannabisanvändning före 15-års ålder bidragit till avhopp från skolan och att detta kvarstår efter kontroll för andra faktorer som kan tänkas ha påverkat resultatet (Ellickson et al., 1998). En meta-analys av tre Australiska och Nya Zeeländska longitudinella studier (Horwood et al., 2010) bekräftade detta resultat. Longitudinella studier har också visat att en tidig debut av hög cannabisanvändning är förknippad med lägre inkomster, avsaknad av högskoleexamen, ett större behov av ekonomiskt stöd, arbetslöshet och användning av andra droger (Fergusson et al., 2016; Fergusson & Boden, 2008; Bäck et al., 2013).

Det är troligt att regelbundna cannabisanvändares utbildningsresultat försämras av en kombination av flera faktorer: a) att det finns en högre risk för utbildningsproblem hos de som blir regelbundna cannabisanvändare, b) de negativa effekterna som en regelbunden användning av cannabis har på skolresultaten, c) den ökade risken för att umgås med andra ungdomar som också använder cannabis och andra droger och som skolkar från skolan samt d) en stark önskan hos unga cannabisanvändare att lämna barndomen för att snabbt ta sig in i vuxenlivet genom att lämna skolan (Lynskey & Hall, 2000). En australiensisk tvillingstudie har väckt tvivel om den tolkning som gjorts att det skulle finnas ett samband mellan ungdomars cannabisanvändning och avhopp från skolan (Verweij et al., 2013). Studien visade att sambandet mellan tidig cannabisanvändning och

¹ The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study, även kallad the Dunedin Longitudinal Study är en långtidsstudie av 1 037 personer födda under ett år (1 april 1972 - 31 mars 1973) i Dunedin på Nya Zeeland.

tidiga skolavhopp förklarades av gemensamma genetiska och miljömässiga riskfaktorer. Dessa fynd har fått stöd av två tvillingstudier i USA (Grant et al., 2012; Bergen et al., 2008). Dessa studier tyder på att sambandet snarare kan förklaras av högre nivåer av rekrytering till cannabisanvändning bland ungdomar som har högre risk att lämna skolan tidigare.

I en tidig australiensisk studie, fann man att bland de som tidigt började använda cannabis fanns fler som a) fortsatte att använda droger, b) uppträdde störande som tonåringar, c) utvecklade psykiska problem, d) hamnade i arbetslöshet och hoppade av skolan än det fanns bland övriga deltagare i studien. Sambandet mellan tidig cannabisdebut och de problem som ungdomarna fick förklarades till stor del av två "huvudspår" som kopplade cannabisanvändningen till ungdomens senare utveckling. Enligt studien var kännetecknen för de ungdomar som valde att använda cannabis, *spår 1*, att de tillhörde en högrisk population som kännetecknades av social utsatthet, motgångar i barndomen, tidiga beteendeproblem och negativa kamratkontakter, *spår 2*, att deras tidiga cannabisdebut ofta ledde till kontakter med ungdomar som begick brott och använde droger och som flyttat hemifrån och hoppat av skolan. Faktorer som i sin tur visat sig vara förknippade med ökad psykosocial risk (Fergusson et al., 1997). En stor del av dem som fortsatte att använda cannabis fortsatte även att röka tobak och använda alkohol på ett skadligt eller farligt sätt. De använde också ofta en rad andra illegala droger (Hasin et al., 2015).

10.1.3 Cannabisanvändning i relation till icke-medicinsk användning av andra illegala droger

Ett antal epidemiologiska studier i Australien, Nya Zeeland och USA på 1970- och 1980-talen visade att personer som regelbundet använde cannabis också ofta använde heroin och kokain. Ju yngre personerna var när de för första gången använde cannabis, desto mer sannolikt var det att de också använde heroin och kokain (Kandel, 2002). Det gavs i huvudsak tre förklaringar till detta, a) att regelbundna cannabisanvändare hade fler möjligheter att använda andra illegala droger, eftersom dessa levererades på samma svarta marknad som cannabis, b) att tidiga regelbundna cannabisanvändare var mer benägna att använda andra illegala droger kopplat till deras benägenhet att ta risker, uppträda impulsivt eller söka sensationer i livet), och c) att de farmakologiska effekterna av cannabis ökade en ung persons intresse av att använda andra illegala psykoaktiva droger (Hall & Pacula, 2010).

Liknande mönster som i USA har rapporterats i epidemiologisk forskning från ett antal andra länder (SWIFT et al., 2012). Det finns också vissa skillnader eftersom den ordning i vilken de illegala drogerna används varierar med vilken illegal drog som är vanligast i den vuxna befolkningen (Degenhardt et al., 2010). Ett antal forskningsrapporter har också stött de två första hypoteserna ovan, att unga människor i USA som har använt cannabis också rapporterar fler möjligheter att använda kokain vid en tidigare ålder (Wagner & Anthony, 2002). Studierna har också visat att socialt avvikande ungdomar i USA (som också var mer benägna att använda kokain och heroin) började använda cannabis tidigare än sina kamrater (Fergusson, Boden & Horwood, 2008).

Det finns studier som visat på att det är samma riskfaktorer som ökar risken att använda cannabis som ökar risken för att använda andra illegala droger (Morrall, McCaffrey & Paddock, 2002). Den gemensamma riskfaktor hypotesen har testats i longitudinella studier genom att bedöma om cannabisanvändare också rapporterat att de använder heroin och kokain. Sambandet att cannabisanvändare också använder heroin och kokain kvarstår även efter en statistisk kontroll för andra kända "störande" riskfaktorer (Lessem et al., 2006; Fergusson, Boden & Horwood, 2006). Den justering av resultatet som skett efter kontrollen minskade relationen men den eliminerade den inte helt (Hall & Lynskey, 2005).

Studier av tvillingar där endast en av tvillingarna använt cannabis har använts för att testa om delad genetisk sårbarhet förklarar den högre andelen illegal droganvändning bland regelbundna cannabisanvändare. Lynskey och kollegor (2003) fann att den tvil-

ling som hade använt cannabis innan 17 års ålder var mer benägen att ha använt andra illegala droger än den tvilling som inte gjort det. Detta förhållande kvarstod även efter en kontroll av miljöfaktorer som tvillingarna inte hade delat under sin uppväxt. Liknande resultat har rapporterats i studier där endast en av tvillingarna använt cannabis i USA (Grant et al., 2010) och Nederländerna (Lynskey, Vink & Boomsma, 2006).

Studier av exponering för THC i djurförsök med unga gnagare har stött ovanstående resultat. Vuxna råttor som fick doser av THC under sin tid som unga råttor och hölls sedan vid liv tills de blivit vuxna utan att få ytterligare doser av THC. Dessa råttor var mer benägna att använda heroin än råttor som inte utsätts för cannabis som unga. Det endogena opioidsystemet i hjärnan stördes hos de vuxna råttorna som exponerats för THC under unga år (Ellgren, Spano & Hurd, 2007; Ellgren, 2008; Tomasiewicz et al., 2012).

Användning av tobak och alkohol

I början av 1990-talet var det vanligast att människor i många höginkomstländer började röka tobak innan de började röka cannabis. Då sågs tobaksrökning som något som föregick rökning av cannabis och tobak betraktades som en inkörsport till cannabisanvändning. Under de senaste 20 åren har sambandet mellan cannabis- och tobaksrökning förändrats i vissa höginkomstländer som har en låg förekomst av tobaksrökning och en hög prevalens av cannabisrökning. I Australien och USA, som ett resultat av folkhälso-kampanjer för att förhindra tobaksrökning bland unga människor, börjar ungdomarna allt oftare röka cannabis innan de röker tobak (Johnston et al., 2010). I dessa länder råder ett omvänt samband där är det rökning av cannabis som ökar risken för att även röka tobak, ett mönster som beskrivs som en ”omvänd Gateway” (Patton et al., 2005). Båda Gateway-mönstren återspeglar förmodligen en gemensam administreringsväg, rökning (Agrawal & Lynskey, 2009), och det faktum att cannabisrökare umgås med tobaksrökare. Det kan också vara en effekt av att tobak och cannabis ofta blandas i s.k. joints.

I samband med 2011 års Europeiska Skolundersökning om alkohol och andra droger (ESPAD) genomfördes en särskild studie om prevalensen av blandmissbruk hos studerande från de Europeiska länder som deltog i 2011-års undersökning (Hibell et al., 2012). Blandmissbruk definierades som användning av mer än ett av följande ämnen: tobak (mer än fem cigaretter per dag under de senaste 30 dagarna), alkohol (konsumtion vid 10 eller fler tillfällen under de senaste 30 dagarna), cannabis (all användning under de senaste 30 dagarna), andra illegala droger (livstidsanvändning) och lugnande medel/sedativa utan recept (livstids användning). Den totala prevalensen av blandmissbruk (2-plus-ämnen) i det totala urvalet var mycket nära 9 procent under båda undersökningsåren. Kombinationen tobak – cannabis hittades i 9,7 procent i den grupp som rapporterade ett blandmissbruk och kombinationen alkohol – cannabis hittades i 5,7 procent. Den vanligaste kombinationen var tobak – alkohol som hittades i 12,4 procent av gruppen (Hibell et al., 2012).

I 2018-års skolundersökning¹ (CAN, 2018) uppgav 23 procent av eleverna i gymnasiets årskurs två i Sverige att de rökte tobak. I samma undersökning uppgav 17 procent av pojkarna och 14 procent av flickorna att de rökt cannabis någon gång. I Sverige är det fortfarande vanligare att börja röka tobak än cannabis men glappet mellan tobak och cannabis har minskat. Närmandet har stagnerat något under senare år, i huvudsak p.g.a. den minskade andelen rökare.

10.1.4 Cannabis, psykos och schizofreni

En psykos kännetecknas av en nedsatt realitetsprövning. Schizofreni är den vanligaste enskilda diagnosen bland psykossjukdomar. Schizofreni är en psykisk och beteendemässig störning som klassificeras i ICD-10. Schizofreni kännetecknas av störningar i tänkande, perception, känslor, språk, självkänsla och beteende. Vanliga upplevelser är att höra röster och andra vanföreställningar (WHO, 1992). Regelbunden cannabisanvändning har rapporterats vara vanligare bland personer med schizofreni (Myles, Myles & Large, 2015). Regelbunden användning av cannabis med en högre THC-halt och en lägre CBD-koncentration har visat sig kunna öka risken för schizofreni och tidigarelägga sjukdomsdebuten (Di Forti et al., 2014, 2015).

¹ Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning, Rapport 178 Stockholm 2018

I undersökningen av värnpliktiga som mönstrade 1969/70 gjordes först en 15-årig uppföljningsstudie av schizofreni bland 50 465 svenska manliga värnpliktiga. Forskarna fann att de värnpliktiga som hade provat cannabis innan de fyllt 18 år hade 2,4 gånger större risk att diagnostiseras med schizofreni under de därpå följande 15 åren än de som inte hade använt cannabis (Andréasson et al., 1987). Efter statistisk justering, av om det hos personerna som rapporterat cannabisanvändning även fanns en konstaterad psykisk störning som yttrat sig innan den värnpliktiga fyllt 18 år, och en ytterligare kontroll av ett antal psykosociala störfaktorer, fann forskarna att bland de som hade använt cannabis 10 eller fler gånger innan 18 års ålder hade 2,3 gånger högre andel diagnostiseras med schizofreni än de som inte hade använt cannabis.

Zammit et al. (2002) publicerade senare en rapport med 27-års uppföljning av den ovan nämnda svenska kohorten. Även då fann de en dos – respons samband mellan frekvensen av cannabisanvändning vid 18 års ålder och risken för schizofreni under hela den 27-åriga uppföljningsperioden. Denna effekt kvarstod efter statistiskt kontrollerande för störfaktorer. Styrkan i relationen minskade dock med åldern. Forskarna uppskattade att 13 procent av fallen av schizofreni skulle ha avvärijts om ingen i kohorten hade använt cannabis.

Resultatet av den svenska kohortstudien har fått stöd i andra longitudinella studier i Nederländerna (Van Os et al., 2002), Tyskland (Henquet et al., 2004) och nya Zeeland (Arseneault et al., 2002; Fergusson, Horwood & Swain-Campbell, 2003; Stefanis et al., 2014). Alla dessa studier fann ett samband mellan cannabisanvändning och psykotiska störningar eller psykiska besvär och att dessa samband kvarstod efter justering för störfaktorer. En metaanalys av dessa longitudinella studier (Moore et al., 2007) fann att psykotiska symtom eller psykotiska störningar var högre hos regelbundna cannabisanvändare än hos icke-användare (OR 2,09 [95procent CI: 1,54, 2,84]).

Ett omvänt orsakssamband har uppgetts kunna vara en möjlig förklaring till detta samband. Detta skulle gälla om det skulle visa sig att personer med schizofreni använder cannabis för att lindra symptomen av sin sjukdom. Denna möjlighet har till viss del behandlats i några av de genomförda longitudinella studierna genom att man har uteslutit de fall som rapporterade psykotiska symtom vid baslinjen för studien. En annan åtgärd har varit att statistiskt justera för redan existerande psykotiska besvär. I flera stora studier kvarstår sambandet efter dessa kontroller, dvs. att cannabisanvändningen föregick uppkomsten av psykosen (Andréasson et al., 1987; DiForti et al., 2009; Fergusson et al., 2003).

Hypotesen om att det finns en gemensam orsak bakom både användningen av cannabis och psykosen har varit svårare att utesluta eftersom sambandet mellan cannabisanvändning och psykos dämpas efter statistisk justering för potentiella störfaktorer i många studier. Vidare har ingen studie kunnat bedöma alla tänkbara störfaktorer. Genetiska epidemiologiska studier har försökt bedöma i vilken utsträckning gemensamma genetiska riskfaktorer skulle kunna förklara sambandet mellan cannabisanvändning och psykos. Dessa studier har bland annat omfattat studier av sib-par (studier som använder en särskild metod för att studera hur gener påverkar komplexa sjukdomstillstånd) (McGrath et al., 2010). De har omfattat studier av styrkan i sambandet mellan cannabis och psykos hos personer som skiljer sig åt genetiskt (Giordano et al., 2014). De har genomfört korrelationer mellan polygena riskpoäng (genetiskt identifierbar risk) för schizofreni och cannabisanvändning i stora tvillingstudier (Power et al., 2014). Dessa studier har visat att det kan vara gemensamma genetiska faktorer bakom vissa associationer mellan cannabisanvändning och psykos, men de kan inte förklara alla.

Forskare som stödjer hypotesen att det finns ett orsakssamband mellan cannabis och psykos pekar på dess biologiska rimlighet (Di Forti et al., 2009, 2015¹ och 2019²). Sedan WHO:s rapport publicerades 2016 har Di Forti genomfört ytterligare studier där det visat sig att risken att hamna i en psykos ökade cirka tre gånger om en person använt cannabis med höga halter av THC och låga nivåer av CBD halt. En fallkontrollstudie som genomfördes av Di Forti et al (2009) kom fram till att regelbunden användning av denna

1 http://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/14TLP0454_Di%20Forti.pdf

2 [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(19\)30048-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(19)30048-3/fulltext)

typ av cannabis ökade risken för att utveckla schizofreni med 3-5 gånger. Detta jämfört med en person som aldrig använt cannabis (OR 2.92, 95% CI 1.52–3.45, $p=0.001$). Den största risken löpte de som använt cannabis med hög THC-halt varje dag (OR 5.4, 95% CI 2.81–11.31, $p=0.002$). Detta stöds av de studier¹ som visar att THC producerar dosrelaterade ökningarna i positiva och negativa psykossymtom både hos personer som uppvisar och inte uppvisar psykoser (D'Souza, 2004; Morrison, 2009; Murray et al., 2013). Psykotiska syndrom har också rapporterats hos patienter som har behandlats med cannabinoidextraktet Sativex (Therapeutic Goods Administration, 2013). Jämfört med matchade kontrollgrupper har de med psykotiska syndrom, och även deras syskon, högre känslighet för de psykotogena effekterna av akut THC-intag (D'Souza et al, 2005; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Forskare som fortfarande är skeptiska till att det finns ett orsakssamband mellan cannabis och schizofreni (t.ex. Gage, Zammit & Hickman, 2013) pekar på att det inte skett någon ökning av förekomsten av schizofreni när cannabisanvändningen ökade bland unga vuxna. Bevisen är dock blandade. En australisk modelleringsstudie hittade ingen markant ökning av förekomsten ökade efter att cannabisanvändningen ökade under 1980- och 1990-talen (Degenhardt, Hall & Lynskey, 2003). En liknande modelleringsstudie som gjordes i Storbritannien (Hickman et al., 2007) hävdade att det var för tidigt att säga något bestämt. Två fall registerstudier i Storbritannien (Boydell et al., 2006) och i Schweiz (Ajdacic-Gross et al., 2007) rapporterade att det skett en ökad förekomst av psykoser i födelsekohorter under senare år, men en studie i Storbritannien av patienter inom hälso- och sjukvården visade inte på någon ökning (Advisory Council on the Misuse of Drugs, 2008).

Sammanfattningsvis pekar de nu tillgängliga bevisen på att det finns ett bidragande orsakssamband mellan cannabis och schizofreni. Det finns en konsekvent dos – responsförhållande i ett antal prospektiva studier mellan cannabisanvändning i tonåren och risken att utveckla psykotiska symtom eller schizofreni senare i livet. Självmedicinering har befunnits vara en osannolik förklaring, och ett orsakssamband har befunnits biologiskt rimligt (Evins, Haney & Evins, 2016). De forskare som inte övertygas av de nuvarande bevisen hävdar att de studier som finns inte har uteslutit möjligheten att orsakssambandet förklaras av kvarvarande störfaktorer (Haney, Haney & Evins, 2016).

10.1.5 Cannabis och andra psykiska störningar

Depression är en vanlig psykisk sjukdom och en av de viktigaste negativa hälsoeffekterna som bidrar till att öka den globala sjukdomsburden (Ustün et al., 2004; Moussavi et al., 2007). Många storskaliga studier och hälsoundersökningar om psykisk ohälsa har funnit en hög prevalens av samsjuklighet mellan cannabisanvändning och depression. Bland personer diagnostiserade med cannabisbruksyndrom finns en högre andel med depressionssyndrom (SWIFT, Hall & Teesson, 2001). Emellertid har, i longitudinella studier, sambandet mellan regelbunden cannabisanvändning och depression varit mycket svagare än sambandet mellan cannabisanvändning och psykos (Degenhardt & Hall, 2012; Manrique-Garcia et al., 2012; Fergusson & Horwood, 1997). Metaanalyser av dessa studier (Moore et al., 2007) fann blygsamma associationer mellan regelbunden eller hög cannabisanvändning och depressiva störningar (Moore på Al., 2007: OR = 1,49 [95 procent KI: 1,15, 1,94]; Levrán et al., 2014: OR = 1,62 [95 procent CI 1,21-2,16]). Många av dessa studier har inte tillräckligt kontrollerat för störfaktorer, eller undersökt möjligheten att deprimerade ungdomar kan ha varit mer benägna att använda cannabis (Horwood et al., 2012). I vissa av studierna har sambandet försvunnit när bättre kontroll genomförts (Feingold et al., 2015).

¹ En dubbelblind studie / klinisk prövning innebär att såväl försöksperson/patient som forskare/försöksledare är ovetande om vilka försökspersoner som får den ena eller andra behandlingen. Dubbelblinda försök används vid psykologiska, medicinska och sociologiska studier för att externa faktorer inte skall störa experimentet.

Efter det att WHO-rapporten publicerades har professor Gabriella Gobbi (Gobbi et al., 2019¹) presenterat resultat från en systematisk genomgång och metaanalys baserat på ett urval av 11 studier av de totalt 269 som uppfyllde kraven för att ingå i studien. Totalt ingick 23 317 personer. Hennes studie visade att de unga som börjat använda cannabis innan 18-års ålder hade en något ökad risk, jämfört med icke användare, att utveckla depression senare i livet (OR 1.37 (95% CI, 1.16-1.62; I² = 0).

Ungefär samma problematik har funnits i studier av cannabisbruksyndrom bland personer som diagnostiserats med bipolär sjukdom (t.ex. (Lai & Sitharthan, 2012; Levran et al., 2013; Silberberg, Slott & Koethe, 2012; Agrawal, Nurnberger & Lynskey, 2011). I en longitudinell studie kunde man finna att cannabisanvändning vid baslinjemätningen innebar en ökad risk för maniska symtom i en treårig uppföljning (Henquet et al., 2006). Emellertid, dessa studier har inte tillräckligt kontrollerat för störande variabler eller uteslutit ett omvänt orsakssamband, d.v.s. att cannabis används för att häva depressionen och för att minska den maniska upphetsningen (Silberberg, Castle & Koethe, 2012).

Personer som diagnostiserats med cannabisbruksyndrom har också högre frekvens av ångest, beteendestörningar, ätstörningar och personlighetsstörningar (Goodman & George, 2015). Orsakerna till dessa gemensamma mönster av samsjuklighet har inte undersökts lika väl i prospektiva studier som de mellan cannabisbruksyndrom, psykoser och depression. Det återstår att undersöka om dessa sjukdomar ökar risken att använda cannabis (som kan vara rimligt med tanke på sambandet med uppförande och personlighetsstörningar), om dessa tillstånd förvärras av om personen har cannabisbruksyndrom, och i vilken grad dessa sjukdomar har gemensamma riskfaktorer med cannabisbruksyndrom (Hall, Degenhardt, & Teesson, 2009).

Generellt kan sägas att medan det finns associationer mellan regelbunden cannabisanvändning eller cannabisbruksyndrom och de flesta psykiska syndrom, har inte orsakssamband kunnat fastställas i de flesta studier som genomförts hittills. Omvända orsakssamband och gemensamma riskfaktorer har ofta inte kunnat uteslutas som förklaringar av dessa samband.

10.1.6 Cannabis, självmord, självmordsrisk, självmordstankar och självmordsförsök

Sammantaget har studier om cannabisanvändning och självmordstankar och självmordsförsök fått blandade resultat. En fallkontrollstudie av 302 allvarliga självmordsförsök i Nya Zeeland baserat på uppgifter från kontroller på sjukhus (Beautrais, Joyce & Mulder, 1999) fann en association mellan skadlig användning av cannabis och självmordsförsök. Sambandet minskades väsentligen efter att resultatet genomgick en statistisk justering för störfaktorer. En liten fallkontrollstudie i USA kunde inte finna något samband (Petro-nis et al., 1990). Resultaten som presenterats från de mer talrika longitudinella studier som genomförts har varierat efter det att sambandet justerats för störfaktorer. I somliga har sambandet kvarstått och i andra inte. Fergusson och kollegor (Fergusson, Lynskey & Horwood, 1996; Fergusson & Horwood, 1997) fann i en studie i Nya Zeeland att regelbunden cannabisanvändning vid en ålder av 15 år förutspådde självmordstankar och försök till självmord vid 16-17 års ålder, men dessa samband försvann efter att ha kontrollerat för störfaktorer (Fergusson & Horwood, 1997). En 30-årig uppföljning av kohorten (Van Ours et al., 2013) fann ett dos – respons samband mellan cannabisanvändning och självmordstankar som kvarstod efter att ha kontrollerat för störfaktorer. Nya Zeelands Dunedin födelsekohort (McGee, Williams & Nada-Raja, 2005) fann också en association mellan cannabisanvändning vid 15 års ålder och självmordstankar vid 18-21 års ålder, men detta samband var inte längre statistiskt signifikant efter justering för störfaktorer. En sammantagen analys av Australiska och Nya Zeelands kohortstudier fann ett dos – respons samband mellan frekvensen av cannabisanvändning före 17 års ålder och självmordsförsök vid 17-25 år (Silins et al., 2014).

¹ 'Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood – A Systematic Review and Meta-analysis, finns på <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2723657>

Longitudinella studier i USA och andra länder har funnit samband mellan användning av cannabis och suicidalitet under skilda uppföljningsperioder. I vissa studier varierar sambanden med åldern och hur man mäter cannabisanvändning (t.ex. Newcomb, Vargas-Carmona & Galaif, 1999; Newcomb, Scheier & Bentler, 1993). Andra har funnit samband mellan cannabis och självmordstankar men inte mellan cannabis och självmordsförsök (Juon & Ensminger, 1997). I vissa studier har sambandet kvarstått efter att ha kontrollerat för störfaktorer (t.ex. Bovasso, 2001; Storbritannien & Resnick, 2001; Clarke et al, 2014; Pedersen, 2008), medan det i andra studier inte har kvarstått eller endast har bestått bland undergrupper (t.ex. Wilcox & Anthony, 2004; Zhang & Wu, 2014; Wichstrom, 2000).

Det har genomförts mycket få studier av sambandet mellan regelbunden cannabisanvändning och dödsfall genom självmord. En uppföljningsundersökning av svenska mänstrande (Andréasson & Allebeck, 1990) visade att de som hade använt cannabis mer än 50 gånger vid 18-års ålder hade en ökad risk att begå självmord. Samma samband observerades i en 33-års uppföljning (Price, 2009). Efter den justering som gjordes för användning av alkohol, tobak, andra droger samt och förekomsten av psykiska syndrom vid baslinjemätningen, var sambandet inte längre signifikant.

Generellt visade 9,5 procent av alla toxikologiska rapporter om dödsfall av självmord i USA 2011 (Borges, Bagge & Orozco, 2016) att det förekom cannabis i kroppen. Det finns preliminära resultat som visat att cannabis förekommer oftare bland de som begår självmord och som inte använder sig av överdosering för att ta sitt liv, d.v.s. som begår självmord med andra metoder (CDC, 2006). Cannabis upptäcks oftare i kroppen hos män som begår självmord (med en annan metod än en överdos), än cannabis upptäcks hos kvinnor som tagit sig liv med andra metoder (Darke, Duflou & Torok, 2009; Sköldar et al., 2006). Cannabis upptäcks oftare hos mordoffer än det upptäcks hos självmordsoffer (Darke, Duflou & Torok, 2009; Sheehan et al., 2013).

10.1.7 Områden som kräver mer forskning om samband cannabis, psykiska problem och självmordsproblematik

Under senare år har det presenterats ett antal rapporter om att en större andel av livstidsanvändare av cannabis senare utvecklat cannabisbruksyndrom. Som en konsekvens av detta behövs en uppdaterad longitudinell forskning (inklusive dos – respons, styrka, frekvens av användning, och debutålder samt skäl för användning) för att identifiera om och varför fler användare verkar utveckla cannabisbruksyndrom.

Det behövs bättre epidemiologiska och longitudinella studier för att fastställa sambandet mellan cannabisanvändning och risken för olika typer av psykiska syndrom och självmordstankar-, försök och genomförda självmord. Dessa studier bör innefatta ett brett åldersintervall, olika sociala och geografiska populationer, och bör bättre mäta frekvensen av cannabisanvändningen för att utvärdera dos – responsförhållanden.

Även om studier tyder på att cannabisanvändning är förknippad med självmordstankar och självmordsbeteende, har bristen på kontroll av gemensamma riskfaktorer och skillnaden i mätmetoder inneburit klara begränsningar av vår kunskap om sambanden (Borges, Bagge & Orozco, 2016).

Det finns behov av:

- baslinjemätningar för att utesluta att det finns omvända orsakssamband och, om möjligt, andra bidragande orsaker som t.ex. användning av flera olika droger, psykiska störningar/syndrom och genetisk sårbarhet.
- genetiska studier för att undersöka överlappningen mellan en individs genetiska uppsättning och miljöfaktorer för schizofreni och cannabisbruksyndrom.
- studier som kontrollerar för olika störfaktorer och som undersökt möjligheten om deprimerade ungdomar är mer benägna att använda cannabis.
- prospektiva studier som kan ge svar på varför personer med cannabisbruksyndrom också har högre samsjuklighet, d.v.s. förekomst av ångest, beteendestörningar, ätstörningar och personlighetsstörningar.
- kunna särskilja risken för självmordstankar och självmordsbeteende pga. regelbunden och långvarig cannabisanvändning och de kortsiktiga akuta effekterna av cannabisanvändning.

”Cannabisanvändning kan predisponera för lunginflammation som en följd av cannabisrelaterade försämringar i lungans försvar mot infektion”.

11.1 Vad vet vi om sjukdomar i lungvävnaderna?

De akuta effekterna på luftrören som uppstår efter att ha rökt tobak eller cannabis ser olika ut. Tobaksrök producerar akuta luftrörssammandragningar, medan rökning av cannabis orsakar akut luftrörsutvidgning som varierar beroende på dosen av THC i den cannabis som röks (Tashkin, 2015). Denna effekt har rapporterats hos cannabisrökare i USA där, till skillnad mot flera andra länder, cannabis röktes oblandad, d.v.s. utan inblandning av tobak. Det vanligaste sättet att röka cannabis globalt är att blanda den med tobak, särskilt när cannabis i form av hasch används. Kombinationen cannabis och tobak orsakar sannolikt andra akuta luftrörseffekter än rökning av enbart cannabis.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och kronisk bronkit

Omfattande epidemiologisk och klinisk forskning har bedömt om rökning av cannabis är en riskfaktor för KOL. KOL är en progressiv sjukdom som snabbare än vad som är normalt leder till årliga åldersrelaterade minskningar av lungfunktionen hos de personer som röker tobak. De studier som hittills genomförts har inte funnit en ökad risk för KOL hos personer som enbart (obs.) röker cannabis. Inga försämringar i andningsfunktionen observerades i tre av de fyra longitudinella studierna av lungfunktion som skett av personer som regelbundna röker enbart cannabis (Hancox et al., 2010; Pletcher et al., 2012; Tashkin et al., 1997). Även om personer som röker enbart cannabis inte verkar ha större risk för KOL, förlorar de sin lungfunktion snabbare än icke-rökare, även om minskningen är långsammare än de personer som enbart röker tobak.

Kronisk bronkit förekommer dock i de flesta studier av personer som röker cannabis (Hancox et al., 2015; Kempker, Honig & Martin, 2015; Pletcher et al., 2012; Sherrill et al., 1991; Tashkin et al., 1980; Taylor et al., 2000). Kronisk bronkit yttrar sig som trånghets-känsla i bröstet, ökad hosta och ökad sputum (slem som hostas upp ur lungorna). Symptomen ska finnas de flesta dagar under minst två år för kallas kronisk bronkit. De flesta studier har visat att de personer som röker cannabis rapporterar att de lider av hosta, sputum och väsande andning. Det har emellertid inte varit fler som rapporterar andfåddhet än de i kontrollgruppen som inte röker cannabis (Aldington et al., 2007; Bloom et al., 1987; Moore et al., 2005; Tan et al., 2009; Tashkin et al., 1987; Taylor et al., 2000).

I uppföljningsstudier, har det visat sig att bland de som slutat röka cannabis minskar hosta, sputum och väsande jämfört med de som fortsätter att röka cannabis. Ett exempel, är en detaljerad analys av en stor, väl sammansatt kohort av nästan 1000 personer som följts från födseln till 38-års ålder. Deltagarna i kohorten har genomgått undersökningar för andningssymtom vid 18-, 21-, 26-, 32- och 38-års ålder. Undersökningarna fann starka associationer mellan pågående rökning av cannabis och morgon hosta, sputumproduktion och väsande. Associationen fanns i flera undersökningar och i olika åldrar. De personer som slutade eller kraftigt minskade sin cannabisrökning visade markanta förbättringar av dessa symtom (Hancox et al., 2015). Liknande fynd som i den ovan beskrivna undersökningen hade rapporterats i tidigare undersökningar (Tashkin, Simmons & Tseng, 2012). Sammantaget, dessa och andra fynd tyder på att kronisk bronkit som induceras av cannabis rök är reversibel (Hancox et al., 2015; Tashkin, Simmons & Tseng, 2012).

Ett vanligt fynd i bronkoskopistudier av personer som enbart röker cannabis är svullnad och ödem som blockerar och delvis täpper till bronkerna (Roth, 1998). Detta är i linje med en konstaterad blygsam ökning av luftvägsmotståndet men som är av oklar klinisk betydelse (Tashkin, 1987; Aldington, 2007; Hancox et al., 2010). Biopsi av vävnaden i luftrörens slemhinnor hos personer som enbart röker cannabis visade att de normala cilieförsedda cellernas beläggning (som normalt kantar luftvägarna), har bytts ut mot en beläggning som utsöndrade slem och andra typer av celler. En förändring som inte

fanns hos icke-rökare (Roth et al., 1998; Fligiel et al., 1997). Minskningen av cilieförsedda celler, och den konsekvens som följer i form av ökad slemsekretion från det större antalet slemutsöndrande cellerna, är förmodligen det som förklarar de ökade symtomen på kronisk bronkit hos personer som regelbundet röker cannabis (Tashkin, 2015).

Den enda avvikelse som funnits i tester av lungfunktionen hos cannabisrökare var en blygsam ökning av luftvägsmotståndet (Tashkin et al., 1987; Aldington et al., 2007; Hancox et al., 2010), vilket troligen beror på ödem i luftvägarna hos personer som enbart röker cannabis. I vissa studier har de personer som regelbundet röker cannabis visat sig ha större lungvolym än icke-cannabisrökare, förmodligen för att de djupa inhalationer som används i rökning av cannabis gör att lungan sträcks ut (Tashkin, 2015).

Tobaksrök aktiverar de stora immunceller som finns i lungorna. Dessa så kallade makrofager utsöndrar cytokiner och chemokines som stimulerar frisättningen av en del vävnadsskadliga produkter, produkter som visat sig kunna orsaka kronisk bronkit och emfysem. Personer som röker enbart cannabis, i motsats till personer som enbart röker tobak, visar en minskad aktivitet i makrofagerna. Detta är förmodligen på grund av att THC i cannabis har en hämmande eller hindrande effekt på immunförsvaret (Tashkin, 2015).

Andra luftvägssjukdomar

Det har publicerats rapporter om fall av bullös lungsjukdom. Detta är en sjukdom som yttrar sig i patologiskt förstörade luftutrymmen i lungparenkymet som mäter mer än 1 cm hos cannabisrökare som blandar cannabis med varierande mängder tobak (Johnson, 2000; & Li, 2005; Hii et al., 2008). Denna sjukdom kan äventyra lungfunktionen och predisponera för lungkollaps¹. Orsakssambandet till cannabis är dock ännu något oklart (Tan, Hatam & Treasure, 2006).

Flera fall av Aspergillus och andra former av lunginflammation har också rapporterats hos immunsupprimerade² cannabisrökare (Tashkin, 2015). Cannabisrökning försämrar funktionen av viktiga immuneffektorceller i lungans försvar mot infektion (Baldwin et al., 1997). Förlusten av cilier och ökad slemsekretion i luftvägarna hos personer som röker cannabis regelbundet (Fligiel et al., 1997) kan försämra flimmerhårens funktion, vilket ökar risken för lunginflammation. Cannabisanvändning kan predisponera för lunginflammation som en följd av cannabisrelaterade försämringar i lungans försvar mot infektion. Eftersom cannabis också har visat sig ofta vara förorenat med Aspergillus fumigatus³ (Kagen, 1983) och potentiellt patogena gramnegativa bakterier (Ungerleider, 1982), kan tillskottet av dessa mikroorganismer i lungorna vara ytterligare en faktor som kan öka risken för lunginflammation hos cannabisrökare. Det behövs väl utformade epidemiologiska studier för att undersöka denna risk mer noggrant.

11.2 Kardiovaskulära sjukdomar

Ett av de mest säkra tecknen på att en person är förgiftad av cannabis är att personen får takykardi eller förhöjd hjärtfrekvens (Chesher & Hall, 1999; Jones, 2002; Sidney, 2002). Detta beror på att både CB1 och CB2 cannabinoidreceptorer finns i det kardiovaskulära systemet (Montecucco & di Marzo, 2012). Unga personer som dagligen använder cannabis och som har deltagit i laboratoriestudier har visat sig utveckla tolerans mot dessa effekter inom 2-4 veckor (Jones, 2002). Medelålders män som tidigare har drabbats av hjärtinfarkt, och som röker cannabis, kan få akuta negativa symtom på angina. Sådana fall har rapporterats i litteraturen så tidigt som på 1970-talet (Gottschalk, Aronow & Prakash, 1977). Dessutom kan cannabis, tidigare än vad tobak gör, utlösa angina pectoris-symtom som uppstår efter fysisk ansträngning bland patienter med en historia av kranskärlssjukdom eller stabil angina pectoris (Aronow & Cassidy, 1974).

Det finns ett begränsat antal epidemiologiska studier av kardiovaskulära sjukdomar hos personer som röker cannabis (Sidney, 2002). Mittleman et al. (2001) fann att risken

1 Ett tillstånd då ena eller båda lungorna faller ihop

2 Avsiktligt undertryckande eller dämpning av immunsvaret hos en individ.

3 En art av sporsäcksvamp som producerar den antibiotiska substansen fumigatin.

för hjärtinfarkt var fyra gånger högre timmen efter att personen rökt cannabis. Därefter minskade risken mycket snabbt. Författarna bakom studien noterade att denna risk var mycket mindre än den för kokain (Mittleman et al., 1999).

En prospektiv studie av 1913 vuxna personer fann ett dos – responsförhållande mellan cannabisanvändning och kardiovaskulär dödlighet över en period av 3,8 år (Mukamal et al., 2008). Dödlighetsrisken var 2,5 gånger högre hos de personer som använt cannabis mindre än veckovis och 4,2 gånger högre bland dem som använt det varje vecka eller oftare. Cannabisanvändningen var inte signifikant förknippad med förtida dödlighet hos patienter från samma kohort när man gjorde en uppföljning efter 18 år. Som tidigare nämnts är dödligheten systematiskt högre hos personer som använde cannabis än hos icke-användare (Frost et al., 2013).

Nya fallrapporter och fallserier tyder på att cannabisrökning kan öka risken för hjärt- och kärlsjukdom hos yngre cannabisrökare. En åldersgrupp som annars har en relativt låg risknivå (Arora et al., 2012; Bailly et al., 2010; Basnet, Mander & Nicolas 2009; Canga et al., 2011; Casier et al., 2014; Deharo, Massoure & Fourcade, 2013; Duchene et al., 2010; Hodcroft, Rossiter & Buch, 2014; Karabulut & Cakmak, 2010; Kocabay et al., 2009; Pratap & Korniyenko, 2012; Renard et al., 2012).

Exempel från Frankrike med EU:s högsta cannabisprevalens

Jouanjus et al (2014) har i en rapport, som bygger på information från vårdgivare i det franska "National Addictovigilance network", beskrivit 35 fall av kardiovaskulär sjukdom hos unga franska användare av cannabis. Dessa komplikationer uppstod hos patienter med en medelålder på 34 år. Komplikationer som på grundval av deras kliniska historia, kan hänföras till deras användning av cannabis. De rapporterade 35 fallen betraktades av Jouanjus som en betydande underskattning av det verkliga antalet personer med kardiovaskulära sjukdomar bland unga cannabisanvändare i Frankrike under studieperioden. Under den perioden ökade andelen cannabisrelaterade kardiovaskulära komplikationen med en faktor av tre. En tredjedel av de cannabisrelaterade sjukhusinläggningarna i Toulouse, Frankrike, tillskrevs kardiovaskulära sjukdomar. Dessa inkluderade sju hjärtinfarkter, fyra cerebrala strokefall och tre fall av juvenil tromboarteritis (Jouanjus et al., 2011). I en annan studie av sjukhusinläggningar för kardiovaskulära sjukdomar hos ungdomar (i åldern 15-30 år), var cannabis inblandad i 18 av 20 hjärtinfarkter som involverade användning av någon typ av psykoaktiv substans. Många av dessa hjärtinfarkter inträffade hos unga användare av cannabis med få riskfaktorer för kardiovaskulära sjukdomar.

Som ett resultat av upptäckterna, blev den ökande risken för allvarliga cannabisrelaterade kardiovaskulära sjukdomar identifierade och bekräftade i Frankrike. De kardiovaskulära komplikationer som observerats hos unga användare av cannabis skilde sig från de som förekom hos unga som inte använde cannabis i samma åldersgrupp.

Effekterna av andras cannabisrökning på blodkärlens innersta cellager (endotelfunktion¹) har nyligen börjat diskuteras och undersökas. Denna forskning (Xiaoyin et al., 2014) drog slutsatsen att cannabis och tobaksrök försämrar endotelfunktionen på samma sätt när exponeringsförhållandena är de samma. Det konstaterade också, liksom flera andra studier, att det är röken och inte THC som orsakar försämringen.

11.3 Cannabis och stroke

Under de senaste decennierna har förekomsten av stroke hos unga vuxna ökat, en ökning som också noterats i fallrapporter om stroke hos unga vuxna som röker cannabis (Wolff et al., 2013). När Wolff undersökte förekomsten av cannabisassocierade strokefall i litteraturen hittade hon endast 59 fall rapporterade under 2013. Dessa var ischemisk² stroke eller transitoriska ischemiska attacker som inträffade hos personer med en medelålder på 33 år. År 2015, hade antalet ökat till cirka 100 rapporterade fall av cannabisrelaterad

¹ Endotelfunktionen har funnits ha betydelse för t.ex. åldersförkalkning

² Stroke som beror på hämningar i blodflödet

ischemisk stroke (Wolff et al., 2013; Desbois & Cacoub, 2013; Hackam, 2015; Wolff et al., 2015). Vissa fallkontrollstudier drog slutsatsen att cannabisrökning kunde vara en riskfaktor för stroke hos unga vuxna (Barber et al., 2013). Slutsatsen styrktes när minst fem fall av ischemisk stroke rapporterades hos personer som använt syntetiska cannabinoider (Benson-Leung, Leung & Kumar, 2013; Freeman et al., 2013; Takematsu et al., 2014).

Cannabisassocierad stroke förekommer vanligen hos personer som regelbundet använder cannabis och som också röker tobak (Wolff et al., 2013). Stroken inträffar ofta medan personen röker cannabis eller några minuter efteråt. Det finns flera fallrapporter om att denna typ av strokeanfall upprepades hos de patienter som fortsatte att röka cannabis (Wolff et al., 2013).

En femårig uppföljning av fall som uppvisat reversibel kärlsammandragnings syndrom i hjärnan (RCVS) hos 159 unga patienter som hade haft ett ischemisk strokefall, fann att RCVS var orsaken till 13 procent av dessa strokefall, oftast hos män. Medelåldern för de 159 patienterna var 32 år. I 67 procent av dessa fall hade personen rökt cannabis-harts. Den kärlsammandragning i hjärnbalken som utlöses av cannabis har funnits vara en möjlig förklaring för dessa strokefall (Wolff et al., 2015). Det som styrker den hypotesen är att den uppföljning som gjordes visade att kärlsammandragningen i hjärnan försvann inom 3-6 månader om patienter avstod från att röka cannabis.

11.4 Cannabis och cancer

11.4.1 Cancer i lungvägarna

THC och andra cannabinoider har inte visat sig vara carcinogener i mikrobiella analyser (MacPhee, 1999; Marselos & Karamanacos, 1999) eller vid tester med råttor och möss (Chan, 1996). Men, cannabisrök har funnits vara cancerframkallande i dessa analyser (MacPhee, 1999; Marselos & Karamanacos, 1999; Leuchtenberger, 1983). Detta tyder på att cannabisrökning kan, på samma sätt som cigarrettrökning, vara en orsak till cancer i lungorna, den övre matsmältningskanalen (mun, tunga, matstrupe) och urinblåsan (MacPhee, 1999). Detta är en sannolik slutsats eftersom det finns en stark kvalitativ likhet mellan de cancerframkallande ämnen som finns i cannabis- och tobaksrök (Institute of Medicine, 1999; Van Hoozen & korsa, 1997).

Den svenska mönstringsstudien (Callaghan, Allebeck & Sidorchuk, 2013) fann en fördubbling av förekomst av lungcancer bland de värnpliktiga som hade rökt cannabis 50 eller fler gånger innan de uppnått en ålder av 18 år. Studien kunde dock endast kontrollera för tobaksbruk vid baslinjen. Fallkontrollstudier av personer som utvecklat lungcancer i Nordafrika har funnit hållbara samband, men i alla dessa studier har förekomsten av cannabisrökning ”störts” av tobaksrökning (Mehra et al., 2006). En tunisisk fallkontrollstudie av 110 fall som hade en sjukhusdiagnostiserad lungcancer och 110 personer i en kontrollgrupp med liknande bakgrund fann en association mellan lungcancer och cannabisanvändning (OR = 8,2) som kvarstod efter justering för förekomsten av tobaksrökning. En samlad analys av tre marockanska fallkontrollstudier fann också en förhöjd risk för lungcancer bland cannabisrökare, men de personer som använde cannabis hade också rökt tobak (Berthiller et al., 2008). En fallkontrollerad studie i Nya Zeeland av 79 vuxna personer diagnostiserade med lungcancer som alla var under år 55 år och en kontrollgrupp av 324 personer med liknande bakgrund (Aldington et al., 2008b) fann ett dos – respons samband mellan regelbundna användare av cannabis och risk för att utveckla lungcancer. Men en samlad analys av ovanstående epidemiologiska studier fann ingen övergripande associering mellan cannabisrökning och lungcancer och inga tecken på ett dos – responsförhållande (Zhang et al., 2015).

Den senaste tidens befintliga fallrapporter har aktualiserat möjligheten att det även kan finnas ett samband mellan cannabis och ytterligare en cancervariant, (men ger dock begränsat stöd för hypotesen), nämligen att cannabisanvändning kan orsaka övre luftvägscancer. Kvaliteten på fallrapporterna är dock otillräcklig eftersom kontroller inte har

gjorts mellan cannabisanvändare och en kontrollgrupp. Studien bedömer cannabisexponering retrospektivt, med kunskap om att patienterna hade cancer. En viktig begränsning var att en kontroll av andra faktorer som kan ha bidragit till cancer, som t.ex. alkohol och tobaksanvändning, inte gjordes (Wolff et al., 2015).

11.4.2 Cancer i övre mag-tarmkanalen, mun/hals m.m.

De resultat som tagits fram om risken att utveckla cancer i det övre området av mag-tarmkanalen hos personer som röker cannabis är inte konsekventa. Två studier har visat en ökad risk (Zhang et al., 1999; Feng et al., 2009), och två har visat en minskad risk (Liang, 2009; Zhu et al., 2002), och fem har inte funnit något samband (Aldington et al., 2008a; Hashibe et al., 2006; Leif & Warnakulasuriya, 2004; Llewellyn et al., 2004; Rosenblatt et al., 2004).

Samlade analyser har inte heller funnit en samstämmig association mellan användning av cannabis och huvud- och halscancer (Berthiller et al., 2008), men att det finns en möjlig ökad risk för cancer i orofarynx¹ och en minskad risk för oral- och tungcancer (Marks et al., 2014). Tre studier om sambandet mellan humant papillomvirus HPV (som är en stark riskfaktor för cancer i orofarynx) och cannabis och risken för huvud- och halscancer tyder på att HPV kan vara en modifierande riskfaktor (Gillison et al., 2008; Liang et al., 2009; Marks et al., 2014). Framtida forskning om cancer i övre mag-tarmkanalen måste ta hänsyn till effekterna av samtidig alkohol- och tobaksbruk samt HPV-infektion.

11.4.3 Testikelcancer

Tre studier har funnit ett samband mellan cannabis och testikelcancer. Alla är USA-studier publicerade sedan 2009. En av dessa, Daling et al. (2009), var en fallkontrollstudie av 369 män som använt cannabis och fått diagnosen testikelkönszellscancer och åldersmatchades med 979 stycken män i en kontrollgrupp. Forskarna fann en högre användningsfrekvens av cannabis bland de män som diagnostiserats med testikelcancer (OR = 1,7 [95procent KI: 1,1, 2,5]). Risken var högre för en nonseminom² tillväxt (OR = 2,3 [95procent CI: 1,4, 4,0]) och var högre hos dem som debuterat med cannabis innan 18 års ålder och regelbundet använt cannabis mer än en gång i veckan. Dessa fynd har sedan dess replikerats i två ytterligare fallkontrollstudier (Lindgren et al., 2012; Trabert et al., 2011). En annan fallstudie publicerad av University of Southern California i Los Angeles fann att bland män som utvecklat dessa tumörer var det dubbelt så vanligt att de hade använt cannabis. En meta-analys av dessa studier (Gurney et al., 2015) hittade en oddskvot på 1,5 för regelbundna höganvändare av cannabis och en oddskvot på 1,5 för dem som använt cannabis i 10 år eller mer. Detta är en medelstark och hållbar relation eftersom tobaksrökning inte funnits kunna orsaka testikelcancer. Vilket innebär att det inte finns någon potentiell bias av tobaksrökning. Cannabinoidreceptorer finns i testiklarna så ett orsakssamband är därför inte osannolikt.

11.4.4 Cannabis och andra cancerformer

Cannabisanvändning, har visat sig öka risken för prostatacancer (en 3-faldig risk), och livmoderhalscancer (en 1,4-faldig risk). En förhöjd risk för att utveckla prostatacancer rapporterades hos personer som rökte cannabis i en åttaårig uppföljning av 64 855 personer. Uppföljningen genomfördes av Kaiser Permanente Medical Care program (Sidney et al., 1997). Män som rökt cannabis hade en ökad risk för prostatacancer, liksom män med en pågående användning av cannabis (Sidney et al., 1997). Andra livsstilsfaktorer kunde också vara en möjlig förklaring till resultatet eftersom AIDS-relaterade dödsfall var högre bland de män som använt cannabis i denna studie.

¹ Oropharynx är den mellersta delen av svalget belägen bak munhållans gomsegel och sträcker sig till tungbenet och struplocket

² Non-seminom, drabbar oftast yngre män mellan 20 och 35 år. Denna typ kan växa snabbt och är i hälften av fallen spridd när den upptäcks.

Mindre studier har också kommit fram till att cannabisanvändning kan vara inblandad i utvecklingen av cancer i urinblåsan och testikelcancer. Resultaten från olika epidemiologiska studier varierar dock så pass mycket och en anledning till detta kan att data saknas om hur ofta personer använt cannabis och hur mycket de använt. En annan förklaring kan vara att undersökningen inte kontrollerat för andra orsaksfaktorer hos kontrollgruppen, och att förekomsten av cannabinoidreceptorer har varierat i de vävnader som varit föremål för mätningarna.

Förekomsten av cannabisrökning hos modern under graviditeten har associerats med förekomsten av cancer hos barnet. Tre fallkontrollstudier för olika cancerformer har funnit en association mellan cannabisanvändning och dessa cancerformer (Robinson et al., 1989; Grufferman, 1993; Kuijten, 1992). Samtliga studier undersökte moderns cannabisanvändning som en av många andra riskfaktorer för dessa cancerformer och det fanns ingen a priori anledning att förvänta sig ett samband mellan cannabisanvändning och cancer. Inget av dessa resultat har dock replikerats i senare undersökningar. Vidare har förekomsten av dessa cancertyper inte ökat under perioden 1979-1995 i USA när användningen av cannabis var relativt vanlig (Reis et al., 2000; Smith et al., 2000; Gurney et al., 2000).

11.5 Områden som kräver mer forskning om cannabis och kroniska sjukdomar

Användning av cannabis är förhållandevis hög över hela världen. Resultatet från undersökningar i Frankrike som har EU:s högsta cannabisanvändning visar t.ex. på en ökad risk för allvarliga cannabisrelaterade kardiovaskulära sjukdomar. Mot den bakgrunden bör ett sådant samband undersökas även i andra länder med hög andel cannabisanvändare.

Det finns behov av ökad forskning för:

- att identifiera vilka mellanliggande faktorer som kan vara inblandade och därigenom få ökad kunskap om cannabis roll för de kardiovaskulära effekterna.
- att bedöma vilken roll andra riskfaktor har, som t.ex. förekomsten av tidigare kardiovaskulära sjukdomar och
- att utvärdera det potentiella terapeutiska värdet av medicinska cannabinoider för att förebygga hjärtinfarkt.

Ett av problemen med framtida forskning på dessa områden är bristen på data.

Det finns behov av bättre data genom:

- att vårdgivare uppmuntras att systematiskt undersöka och samla in data om patienternas cannabisanvändning.
- att vårdgivare uppmuntras att samla in uppgifter om patienternas har utsatts för andrahands cannabisrökning.

Denna insamling bör ske när unga patienter som uppvisar kardiovaskulära störningar söker vård och när patienter får behandling med farmaceutiska preparat av cannabinoider.

Det finns behov av:

- bättre data för att uppskatta frekvensen av ischemisk stroke hos unga personer som använder cannabis. Vårdgivare bör systematiskt tillfråga patienter om cannabisanvändning, och särskilt användningen av hasch, vid behandling av unga patienter med ischemisk stroke.
- mer forskning om effekterna av cannabis på hjärnans cerebrala artärer hos patienter som utvecklar en stroke. Det är viktigt att läkare frågar ungdomar med ischemisk stroke om deras narkotikanvändning, inklusive cannabis. Om möjligt bör läkare även göra arteriell avbildning av hjärnan på dessa patienter, för att söka efter förträngningar i hjärnans kärl och utvärdera reversibilitet av de avvikelser som uppstått i blodkärlen.
- framtida studier på en större kohort och bättre utformade fallkontrollstudier för att bättre skilja ut effekterna av cannabisbruk från tobaksrökning. Om en sådan avskiljning sker kan man bättre klargöra risken för att utveckla lung-, huvud/hals, prostata och testikelcancer bland personer som använt cannabis regelbundet och länge.
- framtida forskning om cancer i övre mag-tarmkanalen som tar hänsyn till effekterna av om personerna samtidigt använt cannabis, och/eller alkohol- och tobak, samt om de haft en HPV-infektion.
- studier för att jämföra effekterna av att röka cannabis jämfört med att använda vaporator eller annat intag av cannabis (drycker/mat) på förekomsten av cancer i olika vävnader. Studier som också kan redovisa nivåer av THC och andra cannabinoider i cannabis.

Det råder enighet om att cannabisrökning försämrar funktionen hos alveolära makrofager, som är viktiga immunceller i lungans försvar mot infektion. Förlusten av flimmerhår och ökat antal celler som utsöndrar slem i luftvägarna har visat sig vara en effekt av regelbunden rökning av cannabis och som en förändring som kan försämma flimmerhårens funktion och därmed öka risken för lunginflammation.

Det finns behov av:

- väl utformade epidemiologiska studier för att undersöka denna risk och även vilka effekterna blir av att röka cannabis på andra personer än rökaren (andrahandsrökning).

”Det finns en enighet bland forskare om att förebyggande insatser i en kommun eller ett område bör omfatta hela den förebyggande kedjan från miljö/universell och selektiv till indikerad prevention för att vara effektiva. Forskning visar vidare att det finns riskfaktorer inom flera parallella områden”.

12.1 Vad vet vi om förebyggande metoder och arbetssätt?

Förebyggande insatser kan bestå av både miljö-, universella, målinriktade (kallas även selektiva) och indikerade insatser. Miljöpåverkande insatser inkluderar t.ex. hela närmiljön medan indikativa insatser riktar sig till grupper som redan utvecklat ett riskbeteende. Det finns ny kunskap om prevention och ökad kunskap om vad som är effektivt och vad som är nödvändigt för att genomföra och bygga upp förebyggande interventioner.

De flesta förebyggande insatser påverkar flera problematiska beteenden. T.ex. användningen av olika psykoaktiva substanser som tobak, alkohol och olika droger och kriminalitet. Det finns en enighet bland forskare om att förebyggande insatser i en kommun eller ett område bör omfatta hela den förebyggande kedjan från miljö/universell och selektiv till indikerad prevention för att vara effektiva. Forskning visar vidare att det finns riskfaktorer inom flera parallella områden. Enstaka riskfaktorer har i allmänhet en begränsad betydelse. Preventionsprogram bör därför inriktas mot flera risk- och skyddsfaktorer samtidigt.

Detta kapitel är begränsat till en kort sammanfattning av preventiva interventioner fokuserade på beteendeförändring som har visat sig ha en särskild effektiv eller sannolik effektiv inverkan på cannabisanvändning. I dagsläget finns det ingen studie som bevisat att någon enskild preventiv insats har haft en stor effekt på cannabisanvändning. Allmänt förekommande interventioner utan starka bevis på effektivitet, såsom fristående media-kampanjer eller isolerad information som går ut på att uppmana unga att sluta använda cannabis (Ferri et al., 2013; Jepson et al., 2010) behandlas inte i denna rapport.

12.1.2 Interventioner som riktar sig till förskolebarn i socioekonomiskt utsatta områden

I USA har ett antal studier gjorts för att följa upp effekterna av tidiga insatser för att stärka lärande och social kompetens bland barn i socioekonomiskt utsatta områden. Resultaten visar att tidiga insatser för att stärka förskolebarnens kognitiva, sociala och språkkompetens, som ges dagligen och av utbildade lärare, gav positiva resultat. Uppföljningen visade på minskad användning av cannabis vid 18-års ålder.¹

12.1.3 Interventioner som riktar sig till familjer

Förebyggande strategier som inkluderar hela familjen bedöms som "sannolikt gynsamma/effektiva" (ECNN, 2013). En studie av en bred och omfattande förebyggande insats till familjer som inkluderade hela familjen fanns vara effektiv för att förebygga att ungdomar provar cannabis. Insatsen visade sig även minska användningen hos de unga som tidigare rapporterat att de använt cannabis (Gates et al., 2006). Dessutom fann en sammanställning publicerad i Cochrane att familjebaserade förebyggande insatser var effektivare än insatser och program som endast riktade sig till ungdomar (Foxcroft & Tsertsvadze, 2011). Det finns flera studier som visat på positiva resultat när det gäller de långsiktiga effekterna av en familjebaserad intervention för att minska ungdomars substansanvändning (Foxcroft et al., 2014). Sju av åtta familjebaserade program som undersökts i randomiserade kontrollerade studier (sex universella, två selektiva) uppvisade positiva effekter under en period på minst två år (ECNN, 2015).

Vissa program ger ungdomar eller föräldrar insatser som är specifika för deras särskilda behov (Medina-Mora, 2005). Program som inkluderar delar som kan möta olika och varierade risknivåer (universella, selektiva och indikerade) och möta både enskilda- och familjeproblem. Ett antal program av detta slag har skraddarsytt och testats, och de som har utvärderats har befunnits ha goda resultat (Sanders, 1999).

Det kan vara mindre stigmatiserande att nå dessa ungdomar och deras familjer inom generella förebyggande aktiviteter som riktar sig till hela befolkningen snarare än mer individuellt anpassade interventionsmetoder t.ex. insatser som uttalar att de är "program för familjer i nöd".

¹ D'Onise, 2010 and Jones 2006.

12.1.4 Interventioner i skolmiljöer

Preventionsprogram som kombinerar både insatser som styrker social kompetens och insatser för att påverka elevernas sociala situation och omgivande miljö har visat sig minska cannabisanvändning i 12-månaders uppföljningar och tiden därefter. Resultatet kvarstod även efter kontroller av störfaktorer (Faggiano et al., 2005). Denna typ av skolbaserade interventioner omfattar lektioner i sociala färdigheter och interpersonella övningar som syftar till att öka självkänslan, träna elevens förmåga att säga nej, att känna igen högrisksituationer, och normativa pedagogiska metoder. Skolbaserade sociala insatser för att påverka elevens beteenden har visat sig vara effektiva för att minska cannabisanvändning i en randomiserad klinisk prövning (Faggiano et al., 2010).

En annan översyn av studier av skolbaserad prevention har funnit att interaktiva program eller undervisning är mer effektiv än icke-interaktiva, föreläsningbaserade undervisningsmetoder. Över 200 sådana studier fann en senarelagd debut av psykoaktiva substanser och en minskning av ungdomars användning av cannabis (Tobler et al., 2000). Kamratledda interventioner med hjälp av kamratutbildare i skolmiljö har också visat sig vara effektiva för att minska all substansanvändning i en systematisk genomgång (McGrath et al., 2006). Denna effekt minskades dock vid den uppföljning som skedde ett och två år efter interventionen.

Även den översyn som gjordes 2014 (Cochrane, 2014) kom fram till slutsatsen att program baserade på en kombination av social kompetens och sociala påverkningsmetoder, verkade ge bättre resultat än andra typer av metoder. De var mer effektiva för att hindra att unga använder cannabis, ett resultat som kvarstod även efter en längre tids uppföljning. Dessutom visade sig insatserna även förebygga övrig droganvändning. Interventioner som endast syftade till att öka kunskaperna i sig visade inga skillnader i utfall. De bidrog inte till att förhindra att unga började använda cannabis och andra substanser. Det enda som hände var att kunskapen förbättrades bland de deltagare som deltog i programmen (Fabbiano et al., 2014).

Ett effektivt s.k. classroom management har visat sig skapa en positiv skolmiljö som i sig kan vara ett proaktivt sätt att förebygga flera problem, inklusive tidig debut av cannabisanvändning, samtidigt som man skapar en positiv inlärningsmiljö.

En svensk artikel publicerad i Best Practise¹ kom fram till att skolbaserad prevention kan vara en kostnadseffektiv universell strategi och en kostnadsbesparande strategi om den riktas selektivt mot pojkar i socioekonomiskt utsatta områden.

Slutligen, en studie baserad på uppgifter från 102 länder (WHO) ger visst stöd för att ett bra samarbete mellan skolhälso och socialtjänst i en kommun kan ha en positiv effekt².

12.1.5 Interventioner riktade till ungdomar i riskzonen

Interaktiva, sociala program riktade till ungdomar som av olika anledningar löper större risk att använda cannabis och andra psykoaktiva substanser, har visat sig vara effektiva för att minska deras cannabisanvändning vid en uppföljning efter en månad. Program som är uppbyggda för att utveckla de ungas a) kompetens att hantera sin livssituation, b) bygga upp fungerande team, c) öka deras interpersonella kommunikationsförmåga och d) förmågan till självreflektion konstaterades vara effektiva för att minska cannabisanvändningen bland ungdomar i riskzonen (Springer et al., 2004).

Andra övergripande strategier som kombinerar medverkan av den omgivande miljön, skolan och familjen har visat sig vara effektiva i en systematisk kunskapsöversikt (Jones et al., 2006). Denna kombinerade insats visade sig vara effektivare för att minska både användningen av droger, skjuta upp drogdebuten och förhindra droganvändning för den målgrupp av unga som löper stor risk. Detta visade sig gälla även jämfört med insatser som endast inkluderade insatser i miljön och omgivningen eller bara inkluderade skolprogram (Jones et al., 2006).

1 Cost-Effectiveness of School-Based Prevention of Cannabis Use" (Deogan C, Zarabi N, Stenström S, Högberg P, Skärstrand E, Manrique-Garcia E, Neovius K, Månsdotter A. Applied Health Economics and Health Policy 2015;13:5:525-542).

2 Baltrag, V, Pachyna, A and Hall, J. 2015. Global overview of school health service. Data from 102 countries. Health Behavior & Policy Review, Vol. 2. No 4, pp.

12.1.6 Svenska översikter

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) genomförde 2015 en systematisk översikt av flera *manualbaserade preventionsprogram*¹. Syftet var att granska det vetenskapliga underlaget för interventioner som syftar till att förebygga missbruk av alkohol, narkotika, dopningspreparat, tobak, spel och läkemedel hos barn och unga upp till 25 år. De flesta programmen som tas upp i översikten har implementerats och utvärderats i andra länder än Sverige. Översikten aktualiserar problemet med det är få program har följt upp eller visat på vilka effekter programmet haft på ungas cannabisanvändning. En viktig slutsats som dras av SBU är att även om de program som visat på viss effekt på cannabis är små (1-2 procent) kan dessa effekter ändå vara viktiga. Översikten aktualiserar också vikten av att genomförandet av programmen sker enligt den manual som används.

12.2 Behandling av beroendesyndrom på grund av cannabisanvändning

För många unga människor är användningen av cannabis tidsbegränsad. Att använda cannabis är vanligast i tidiga tjugoårsåldern och upphör när personerna närmar sig trettioårsåldern (Hall & Degenhardt, 2015). Det är de personer som regelbundet och under lång tid använder cannabis, och som har försökt och misslyckats med att sluta, som mest sannolikt utvecklar cannabisbruksyndrom. Det är också dessa som vanligtvis söker behandling för sitt beroende. Många av de personer som uppfyller kriterierna för brukssyndrom upphör med sin cannabisanvändning även utan behandling. De uppfyller inte längre kriterierna när de följs upp några år efter det att de slutat. I Australien (The Victorian Adolescent Cohort Study), som följde personer beroende av cannabis under fyra år, fann att mer än hälften av dem som inledningsvis uppfyllde bruksyndromskriterierna inte längre gjorde det efter fyra år (Coffey et al., 2003). I en tysk studie, var över 80 procent av de personer som uppfyllde kriterierna för beroende vid en inledande bedömning "återställda" vid den uppföljning som gjordes efter 10 år (Perkonig et al., 2008).

I Sverige har cannabisanvändningen under de senaste åren ökat procentuellt mest i åldersgruppen 30-44 år. Det är viktigt att följa vilka eventuella effekter denna utveckling kan få för utvecklingen på sikt av hur många som kommer att utveckla cannabisbruksyndrom.

12.2.1 Psykosocial behandling av cannabisbruksyndrom

Korta psykologiska interventioner baserade på motiverande intervjuer (MI) tekniker har visat sig få personer att sluta använda cannabis efter en 3 månaders intervention (RR 3,33 [95procent CI 1,99 till 5,56]). Detta kvarstår också vid den uppföljning som gjordes efter 8-12 månader (RR 2,41 [95procent CI 1,01 till 5,73]) (NCCMH, 2008). Även om dessa resultat har använts för att ge mycket korta (så korta som 5 minuter) konfrontativa interventioner i primärvården är det viktigt att notera att de interventioner som följdes upp i försöken som redovisats ovan med goda resultat har förmedlats av utbildade psykologer som gav "korta interventioner" som varade mellan 30-60 minuter.

Korta psykologiska interventioner, s.k. brief interventions, har visat sig ha effekt för de personer som ännu inte utvecklat ett cannabisbruksyndrom. Denna typ av korta interventioner har dock visat sig ha ett begränsat värde vid behandling av personer som utvecklat ett diagnostiserat syndrom. En genomgång av WHO fann bevis från kliniska prövningar som stödde tesen om behovet att använda flera olika metoder för behandling av cannabisberoende, inklusive kombinationer av åtgärder för att öka motivationen, med motiverande förstärkt terapi [MET], kognitiv beteendeterapi [KBT] och uppföljandehantering [CM] som är en typ av återfallsprevention där specifika belöningar ingår, tillsammans med familjeterapi interventioner (kort strategisk familjeterapi, BSFT) hos ungdomar (WHO, 2015).

MET som ofta kallas motivationshöjande behandling är en behandling som syftar till att uppmuntra och utveckla motivation till förändring av hos personer som utvecklat ett beroende. MET innebär i korthet att man använder motiverande samtal (förkortas MI).

¹ SBU. Att förebygga missbruk av alkohol, droger och spel hos barn och unga. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2015. SBU-rapport nr 243. ISBN 978-91-85413-87-4

KBT är en sammanslagning av Kognitiv psykoterapi, som bygger på teorier om våra tankar och vår informationsbearbetning och Beteendeterapi, som bygger på inlärningsteori. Numera innefattar KBT även andra behandlingsmetoder, och får närmast betraktas som ett paraplybegrepp.

Brief Strategic Family Therapy (BSFT) är en kort strategisk familjebehandling som består av 12-16 samtal under lika många veckor. Under samtalen deltar föräldrar och syskon, men även andra viktiga anhöriga. Alla samtal är planerade och strukturerade och syftar till att bygga och stärka färdigheter så att familjen får bättre förutsättningar att hantera framtida kriser.

En undersökning har jämfört resultaten av insatser med KBT eller MET och en kombination av både KBT, MET samt psykosocial problemlösningsbehandling (PPS) med en kontrollgrupp som bestod av de personer som stod på väntelista för behandling. Undersökningen visade att det var mer effektivt att få någon av dessa insatser än att vara i den kontrollgrupp som stod på väntelistan. KBT och MET insatserna resulterade i en 50 procentig minskning av pågående cannabisanvändning och var lika effektiva i de "ansikte mot ansikte"-tester som genomfördes. För ungdomar med cannabisbruksyndrom var familjeinterventioner effektivare än individuell rådgivning för att de helt skulle avstå från cannabis. Familje- och sociala interventioner i kombination var mer effektiva än enbart undervisning i psykologiska färdigheter.

En systematisk genomgång som gjordes av EMCDDA fann liknande resultat (EMCDDA, 2015). KBT och flerdimensionell familjeterapi, en typ av familjeterapi, visade en viss minskning av användningen av cannabis hos unga användare. MET/KBT kombinerat med återfallsprevention (CM) har också visat sig förbättra avhållsamheten i denna grupp. I motsats till den WHO-genomgång som gjordes 2015 hade MET liknande effekt som undervisning i psykologiska färdigheter (psychoeducation). Likaså konstaterades i EMCDDA:s granskning av olika behandlingar, som riktades till vuxna cannabisanvändare, att KBT och motiverande intervjuer (MI) i kombination resulterade i en minskad cannabisanvändning. Likaså visade genomgången att interventioner som använde enbart MI hade en liten effekt (EMCCA, 2015).

I en sammanställning av resultat som inkluderade patienter med olika substansberoendesyndrom (cannabis är den mest rapporterade drogen för de som påbörjar behandling), fann man att familjebaserade interventioner, särskilt BSFT, MI och KBT resulterade små men signifikanta minskningar användningen (EMCDDA, 2015).

Fram till idag har ingen medicinsk behandling funnits vara effektiv för att behandla cannabisbruksyndrom. En Cochrane review som publicerades 2014 (Marshall et al., 2014) fann att antidepressiva, bupropion, buspirone and atomoxetine inte hade effekt, och att bevis saknades för att andra potentiella terapeutiska mediciner som THC, gabapentin och N-acetylcysteine skulle ha effekt.

12.2.2 Hantering av akut cannabisförgiftning och cannabisabstinens

Olika mediciner har använts för att hantera de akuta effekterna av cannabis, såsom ångest, takykardi, arytmier och psykotiska symtom. Dessa mediciner inkluderar betablockerare, antiarytmiska medel, antagonisterna av CB1-receptorer och GABA-bensodiazepinreceptorer, antipsykotika och cannabidiol.

Propranolol, Rimonabant, Flekainidol, Propafenon, Flumazenil, Olanzapin och Haloperidol har alla använts i för att hantera effekterna av cannabisförgiftning. Det finns en brist på uppgifter om skillnaden i effekter av de olika läkemedlen och hur de lyckas hantera de många olika akuta effekterna av cannabisförgiftning. Betablockerare har visat sig minska takykardi och hypertoni i samband med cannabisförgiftning. Det är troligt att bensodiazepiner kan minska ångest i cannabisutlösta paniksyndrom, även om detta inte har specifikt testats (Crippa et al., 2012).

Arytmier från cannabisförgiftning kan normaliseras genom att använda antiarytmiska medel såsom Flekainidol, Propafenon och Digoxin (Rubio et al., 1993; Kosior et al., 2001; Fisher et al., 2005). Flumazenil, en antagonist av komplexa GABA-bensodiazepinrecep-

torer, har varit effektivt vid behandling av cannabisutlöst komatillstånd. Vilket ännu är mycket sällsynt och uppstår vanligtvis när barn oavsiktligt äter cannabisprodukter (Crippa et al., 2012). Haloperidol och Olanzapin har visat sig vara effektiva när det gäller att reducera psykotiska symtom (Berk et al., 1999). Cannabidiol, en del av cannabis som inte producerar psykoaktiva effekter, har visat sig minska oroliga och psykotiska symtom som startas av THC (Zuardi et al., 1982).

Olika mediciner utvärderades i hanteringen av cannabisabstinens, inklusive Litium (Winstock et al., 2009), Lofexidine (Haney et al., 2008), Nefazodon och Bupropion (Carpenter et al., 2009) och, mer nyligen, agonister av cannabinoidreceptorer såsom Dronabinolen och Nabiximols med uppmuntrande resultat (Allsop et al., 2014; Allsop et al., 2015). Emellertid, effektiviteten av dessa mediciner i att hantera cannabisabstinens är ännu inte väl dokumenterad.

12.2.3 Återfallsprevention

På samma sätt som andra substansbruksyndrom är återfall efter att någon slutat att använda cannabis vanligt. För att minska risken för återfall, och riskera att på nytt bli beroende av cannabis, är det nödvändigt att använda sig av de kunskaper som finns om vilka risk och skyddsfaktorer som är förknippade med användning och beroende av de olika substanserna. Risk- och skyddsfaktorer har beskrivits i ett tidigare kapitel. Det är samma faktorer som bör uppmärksammas inom återfallsprevention. I korthet är de riskfaktorer som konstaterats för ungdomar pågående konflikter i familjen och umgänge med vänner som använder cannabis. De skyddande faktorerna för ungdomar är det omvända, d.v.s. en positiv relation med föräldrar, som ger struktur och gränser, en positiv skolmiljö, och engagemang i aktiviteter som ger mening (WHO, 2001). Skyddande faktorer för personer i vuxen ålder inkluderar sysselsättning, boende och socialt stöd. Riskfaktorer inkluderar bland annat obehandlade psykiska hälsotillstånd.

12.3 Områden som kräver mer forskning om prevention och behandling

12.3.1 Varför är återfallet relativt stort?

De negativa hälso- och sociala konsekvenserna av att använda och bli beroende av cannabis som rapporteras av de personer som söker behandling för cannabisbruksyndrom är mindre allvarliga än de som rapporteras av personer med alkohol- och opioidsyndrom (Hall & Pacula, 2010; Degenhardt, 2012). Men andelen som återhämtar sig från cannabisbruksyndrom bland dem som söker behandling är emellertid liknande den som för alkoholsyndrom (Florez-Salamanca et al., 2013). Kliniska prövningar av kognitiv beteendeterapi för personer med cannabisbruksyndrom visar att endast en minoritet avhåller sig från att använda cannabis 6-12 månader efter behandling. Den genomförda behandlingen visade sig dock minska svårighetsgraden av de cannabisrelaterade problemen och frekvensen av cannabisanvändningen (Roffman, 2006; Danovitch, 2012).

12.3.2 Hur effektiva är telefon- och internetinterventioner?

De bevis som finns idag är fortfarande begränsade om hur effektiva telefon- och internetinterventioner är för cannabisanvändare och cannabisbrukssyndrom, även om antalet uppföljningar har ökat och uppföljningar har rapporterat minskningar av cannabisanvändningen hos de personer som deltar. Denna typ av interventioner kan nå de individer som inser att de har ett problem med cannabis men som ännu inte är redo att gå in i ett program för beroendebehandling. De är också ett billigare och därmed möjligt alternativ för länder med begränsade resurser. I Sverige har en RCT-studie (randomiserad kontrollstudie) genomförts som bekräftar tidigare studier som visat att det kan vara lättare att nå personer som regelbundet använder cannabis och som tidigare inte sökt vård genom att använda sig av internetinterventioner.

Ett gemensamt problem både på preventions- och på behandlingsområdena är att det är så få studier som har analyserat hur noga utförarna varit att följa manualer m.m när de genomför interventionen. Detta gör det svårt att med säkerhet veta att insatserna är desamma i olika länder eller till och med i olika behandlingscentra inom samma land.

”Epidemiologiska uppskattningar behövs av samhälleliga kostnader kopplade till cannabisanvändning. Idag finns i huvudsak denna typ av uppskattningar gjorda för tobak och alkohol”.

Sammanfattning – prioriterade områden för framtida global forskning

13

Ett av målen för det expertmöte, med forskare från olika delar av världen som hölls 2015 i Stockholm, var att identifiera områden för framtida forskning. Syftet var att identifiera vilken forskning som behövs för att vi ska veta mer om sambandet, alternativt kausaliteten mellan cannabis och dess hälso- och sociala effekter. De områden som identifierats av experterna var de som följer i en kort sammanfattning nedan.

13.1 Substans och prevalens

13.1.1 Cannabis THC styrka och användningsmönster

Globalt behöver vi veta mer om:

- THC-halten i cannabisprodukter (d.v.s. både i marijuana, hasch, oljor m.m.) som används av flertalet cannabisanvändare, i olika länder.
- Vilken dos som är den typiska dosen av THC som kroppen tar emot hos de som regelbundet använder cannabis, och om de som använder cannabis titrerar sin dos av THC när de använder mer potenta cannabisprodukter.
- Om det ökade antalet som söker vård kan bero på användningen av cannabis med högre THC-halt.
- Om cannabisprodukter med högre THC-halt ligger bakom de rapporterade negativa hälsoeffekterna av cannabisanvändning och om ökad THC-halt har åtföljts av en minskad CBD-halt i cannabisprodukterna.
- Hur cannabisanvändningen i befolkningen ser ut i många låg- och medelinkomstländer.
- I vilken utsträckning de hushålls- och skolundersökningar som genomförs når alla som använder cannabis.
- Den globala situationen och globala data om förekomsten av skadliga användningsmönster.
- Om det har skett förändringar i sättet att använda cannabis (t.ex. hur användningen av vaporatorer och ätbara cannabisprodukter ser ut).
- Om den globala prevalensen av regelbunden och hög cannabisanvändning och cannabisbrukssyndrom.

I Sverige behöver vi särskilt veta mer om:

- Hur cannabisanvändningen, frekvens, regelbundenhet m.m. ser ut i den vuxna befolkningen.
- Sambandet mellan THC/CBD-nivåer och vårdbehov.

13.1.2 Neurobiologi av cannabisanvändning

Vi behöver veta mer om:

- I vilken utsträckning neurobiologiska förändringar och särskilt kognitiva funktionsnedsättningar är reversibla hos personer som använder cannabis länge och regelbundet.
- Varaktigheten av akuta försämringar som är effekten av cannabis, d.v.s. hur lång tid efter att en person använt cannabis som personens psykomotoriska och kognitiva prestanda är nedsatta.
- Vad resultatet skulle bli om fler longitudinella studier genomförs som kombinerar både epidemiologiska och neuroradiologiska metoder för att studera effekterna av cannabisanvändning på hjärnans funktion.
- Det går att replikera neuroradiologiska studier av personer som använder cannabis med hjälp av standardiserade avbildningsmetoder, bättre statistiska analyser och insamling av större prover.
- Det finns genetiska förklaringar till resultaten som visat att personer som har högre poäng på "sensationsökande", aggression och antisocialt beteende har ökad risk för att utveckla cannabisbrukssyndrom.

13.1.3 Hälsokonsekvenser

Vi behöver veta mer om:

- Randomiserade fallkontrollstudier om effekterna av cannabisanvändning på trafikolyckor, och förhållandet mellan cannabisanvändning och andra typer av skador/olyckor.
- Hur en ökad tolerans mot cannabis som utvecklats hos regelbundna cannabisanvändare kan påverka förmågan att köra.
- De utlösande effekterna av cannabis på kardiovaskulära sjukdomar, särskilt hjärtinfarkt.
- Effekterna av cannabisanvändning under graviditet eller befruktning genom att använda förbättrade undersökningsmetoder för att bedöma cannabisanvändningen (hur mycket, när, på vilket sätt o.s.v).
- Effekterna av regelbunden och långvarig cannabisanvändning på olika cancerrisker, särskilt: övre aeromag-tarmkanalcancer, studier som också tar hänsyn till hur effekterna påverkas av samtidigt alkohol- och tobaksbruk.
- Cannabis betydelse för luftvägscancer genom att bättre kontrollera för effekterna av tobaksrökning.
- Huvud- och halscancer som stratifierar för HPV-status.
- I länder med hög prevalens av cannabisanvändning, undersöka sambandet mellan rökning av cannabis och kardiovaskulära sjukdomar hos unga vuxna, särskilt: hjärtsyndrom och infarkter, stroke och ischemiska effekter i hjärnan.
- De potentiellt kausala effekterna av långvarig cannabisanvändning på risken att utveckla olika psykiska syndrom, särskilt psykos; schizofreni; allvarlig depression, bipolär- och ångestsyndrom.
- Effekterna av akut eller regelbunden cannabisanvändning på självmordstankar, självmordsförsök och dödsfall genom självmord, samtidigt som man undersöker dos – responsrelationerna och kontrollerar för annan droganvändning.

13.1.4 Samhälleliga kostnader

Vi behöver veta mer om:

- epidemiologiska uppskattningar av de samhälleliga kostnaderna kopplade till cannabisanvändning. Idag finns i huvudsak denna typ av uppskattningar gjorda för tobak och alkohol.

13.1.5 Prevention

Vi behöver veta mer om:

- Effekten av förebyggande program för barn som växer upp i familjer där någon använder/är beroende av cannabis (som resultat av mer longitudinell forskning).
- Hur man bäst kan bygga upp och öka de förebyggande insatserna som riktar sig till personer i olika åldersgrupper och i olika miljöer.
- Hur man bättre kan utvärdera betydelsen av hur insatserna genomförs, gäller särskilt för implementeringen av manualbaserade program.
- Vad som fungerar i indikerat förebyggande arbete.
- Vilka effekter som prevention kan få för att förebygga andra problem kopplade till cannabisanvändning, t.ex. skolproblem och kriminalitet.

13.1.6 Behandling

Vi behöver veta mer om:

- Effektiviteten och kostnadseffektiviteten av screening och korta interventioner för personer med hög och regelbunden cannabisanvändning.
- Effektiviteten och kostnadseffektiviteten av mobiltelefon- och internetbaserade interventioner för personer som utvecklat cannabisbrukssyndrom.
- Effektiviteten och kostnadseffektiviteten av familjeinterventioner i familjer där någon utvecklat cannabisbrukssyndrom.
- Potentiell effektiv farmakoterapi vid behandling av cannabisbrukssyndrom.
- Hur många unga och vuxna som söker vård och behandling som har cannabis som sin primärdrog, som omfattar både öppen och slutenvård, hälso- och sjukvård, kriminalvård och socialtjänst.

ACKNOWLEDGEMENTS

The WHO report was prepared by the Management of Substance Abuse (MSB) unit in the Department of Mental Health and Substance Abuse (MSD) of the World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland.

Executive editors: Wayne Hall, Maria Renström and Vladimir Poznyak.

The WHO staff involved in production of this document, developed under the overall guidance of Shekhar Saxena, Director, Department of Mental Health and Substance Abuse, were: Vladimir Poznyak, Maria Renström, Elise Gehring, Dag Rekve and Nicolas Clark. The report benefited from technical inputs to all chapters by Lauren Chidsey in her capacity as a consultant, Dr Meleckidzedek Khayesi, Department of Management NCDs, Disability, Violence & Injury Prevention (NVI), Dr Eda Lopato, Department of Essential Medicines and Health Products (EMP) and Dr Lars Moller, WHO Regional Office for Europe.

WHO wishes to acknowledge the particular contribution of Wayne Hall, Centre for Youth Substance Abuse Research, Australia, as the main writer and editor of this document. Furthermore, special thanks are due to the members of the drafting group, namely: Louisa Degenhardt, National Drug and Alcohol Research Centre (NDARC), Australia; Jurgen Rehm, Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Canada; and Amy PorathWaller, Canadian Centre on Substance Abuse (CCSA), Canada.

WHO would like to acknowledge the contributions made by the following individuals to the development of this document: Peter Allebeck, Karolinska Institute, Sweden; Courtney L Bagge, University of Mississippi Medical Center, USA; Ruben Baler, National Institute on Drug Abuse (NIDA), USA; Vivek Benegal, National Institute of Mental Health and Neurosciences, India; Guilherme Borges, Institute of Psychiatry, Mexico; Bruna Brands, University of Toronto, Canada; Paul Dargan, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, United Kingdom;

Marica Ferri, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); Valerie Wolff Galani,

University Hospital of Strasbourg, France; Gilberto Gerra, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC); Paul Griffiths, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); Hongxing Hu, Xinjiang Medical University, China; Carlos Ibanez Pina, University of Chile, Chile; Emilie Jouanjus, University of Toulouse, France; Bertha K Madras, Harvard Medical School, USA; David Ndeti, Africa Mental Health Foundation, Kenya; Rajat Ray, Himalayan Institute of Medical Sciences, India; Jallal Toufiq, Ar-razi University Psychiatric Hospital and the National Center on Drug Abuse Prevention, Treatment and Research, Morocco; Roy Robertson, University of Edinburgh, United Kingdom; Camila Silveira, Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, Brazil; Kurt Straif, International Agency for Research on Cancer (IARC); Donald Tashkin, David Geffen School of Medicine at UCLA, USA; Nora Volkow, National Institute on Drug Abuse (NIDA), USA.

David Bramley edited the report with the help of Lauren Chidsey, and Irène R. Lengui was responsible for the graphic design and layout.

Administrative support was provided by Divina Maramba.

WHO interns who contributed to the report include: Enying Gong, Cesar Leos-Toro, Sharon Lee and Sergio Scro. WHO gratefully acknowledges the financial and organizational support provided to this project by the Ministry of Health and Social Affairs, Sweden.

This publication contains the collective views of an international group of experts, and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization.

Bilaga 2

För de som vill veta mer om vilka källor som ligger till grund för WHO:s rapport följer en fullständig referenslista sorterad per sakområde. Nyttillkommande källor i den svenska översättningen finns angivna som fotnötter.

Bakgrund och syfte

Madras BK (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1, accessed 16 February 2016).

WHO (1997). Cannabis: a health perspective and research agenda. Geneva: World Health Organization:46.

WHO (2015). WHO Expert Committee on Drug Dependence: thirty-seventh report. Geneva: World Health Organization (in press).

Cannabis olika komponenter och deras effekter på hälsan/Risk och skyddsfaktorer/ WHO:s metod för att bedöma orsakssamband i rapporten

Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Zulfiqar F, Matsumoto RR, et al. (2008). Cannabinoid ester constituents from highpotency Cannabis sativa. *J Nat Prod.* 71(4):536–42.

APA (2013). Diagnostic and statistical manual of mental Disorders, fifth edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association.

Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML (1995). Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther.* 272(2):560–9.

Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mahaffey JM (1992). Marijuana smoking: Effect of varying delta-9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther.* 261(1):114–22.

Bloor RN, Wang TS, Spanel P, Smith D (2008). Ammonia release from heated 'street' cannabis leaf and its potential toxic effects on cannabis users. *Addiction.* 103(10):1671–7.

Brands B, Sproule B, Marshman J, editors (1998). *Drugs & drug abuse*, third edition. Toronto: Addiction Research Foundation.

Bruçi Z, Papoutsis I, Athanaselis S, Nikolaou P, Pazari E, Spiliopoulou C, et al. (2012). First systematic evaluation of the potency of Cannabis sativa plants grown in Albania. *Forensic Sci Int.* 222(1–3):40–6.

Cannon DS, Clark LA, Leeka JK, Keefe CK (1993). A reanalysis of the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) and its relation to Cloninger's Type 2 Alcoholism. *Psychol Assessment.* 5:62–6.

Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: Findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat.* 182:330–6.

Collins D, Abadi MH, Johnson K, Shamblen S, Thompson K (2011). Non-medical use of prescription drugs among youth in an Appalachian population: prevalence, predictors, and implications for prevention. *J Drug Educ.* 41(3):309–26

Costello EJ, Angold A (2011). Causal thinking in developmental disorders. In: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, editors. *Causality and Psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures.* Oxford: University Press:279–96.

Daniel JZ, Hickman M, Macleod J, Wiles N, Lingford-Hughes A, Farrell M, et al. (2009). Is socioeconomic status in early life associated with drug use? A systematic review of the evidence. *Drug Alcohol Rev.* 28(2):142–53.

Davy Smith G (2011). Obtaining robust causal evidence from observational studies: Can genetic epidemiology help? In: Shrout PE, Keyes KM, Ornstein K, editors. *Causality and psychopathology: finding the determinants of disorders and their cures.* Oxford: University Press:206–51.

Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumark Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Depen.* 108(1–2):84–97.

Eisenberg E, Ogintz M, Almog S (2014). The pharmacokinetics, efficacy, safety, and ease of use of a novel portable metered-dose cannabis inhaler in patients with chronic neuropathic pain: a phase 1a study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 28(3): 216–25.

ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B, Banahan BF (2000). Potency trends of delta(9)-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980–1997. *J Forensic Sci.* 45(1):24–30.

Elsohly MA, Slade D (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 78(5):539–48.

- EMCDDA (2004). EMCDDA insights: an overview of cannabis potency in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities.
- EMCDDA (2015a). European drug report 2015: trends and developments. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, accessed 8 August 2015).
- EMCDDA (2015b). EMCDDA perspectives on drugs, new developments in Europe's cannabis market. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Fehr K, Kalant H, editors (1983). Cannabis and health hazards: proceedings of an ARF/WHO scientific meeting on adverse health and behavioral consequences of cannabis use. Toronto: Addiction Research Foundation.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT (1994). Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors. *J Am Acad Child Psy.* 33(8):1122–31.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Beaurais AL (2003). Cannabis and educational achievement. *Addiction.* 98(12):1681–92.
- Fergusson D, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 33:15–21.
- Fergusson D, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend.* 96(1-2):165–77.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2015). Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 50:1317–26.
- Gaoni Y, Mechoulam R (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 86:1646–7.
- Gerra G, Angioni L, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Bertacca S, et al. (2004). Substance use among high school students: relationships with temperament, personality traits, and parental care perceptions. *Subst Use Misuse.* 39(2):345–67.
- Gloss D (2015). An overview of products and bias in research. *Neurotherapeutics.* 12(4):731–4.
- Hall WD, Degenhardt L (2007). Prevalence and correlates of cannabis use in developed and developing countries. *Curr Opin Psychiatry.* 20(4):393–7.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526–30.
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction.* 110:19–35.
- Hawkins J, Catalano R, Miller J (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: implications for substance abuse prevention. *Psychol Bull.* 112:64–105.
- Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganszer F, Havemann-Reinecke U, Preuss UW (2015). Risks associated with non-medical use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int [German Medical Journal International].* 112:271–8.
- Hill A (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* May; 58(5): 295–300. PMID: PMC1898525
- Iversen L (2007). The science of marijuana, second edition. Oxford: Oxford University Press.
- Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci.* 30(10):515–27.
- Kandel DB, Andrews K (1987). Processes of adolescent socialisation by parents and peers. *Int J Addict.* 22:319–42.
- Kandel D (1993). Social demography of drug use. In: Bayer R, Oppenheimer GM, editors. *Drug policy, illicit drugs in a free society.* Cambridge: Cambridge University Press:24–77.
- Kendler K, Chen X, Dick D, Maes H, Gillespie N, Neale MC, et al. (2012). Recent advances in the genetic epidemiology and molecular genetics of substance use disorders. *Nat Neurosci.* 15:181–9.
- King KM, Chassin L (2004). Mediating and moderated effects of adolescent behavioral under control and parenting in the prediction of drug use disorders in emerging adulthood. *Psychol Addict Behav.* 18:239–49.
- Korhonen T, Huizink AC, Dick DM, Pulkkinen L, Rose RJ, Kapiro J (2008). Role of individual, peer and family factors in the use of cannabis and other illicit drugs: a longitudinal analysis among Finnish adolescent twins. *Drug Alcohol Depend.* 97(1–2):33–43.
- Lascala E, Friesthler B, Gruenwald PJ (2005). Population ecologies of drug use, drinking and related problems. In: Stockwell T, Gruenwald PJ, Toumbourou JW, et al., editors. *Preventing harmful substance use: the evidence base for policy and practice.* Chichester: John Wiley & Sons.
- Lipkus IM, Barefoot JC, Williams RB, Siegler IC (1994). Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study. *Health Psychol.* 13(2):149–55.

- Lopez-Quintero C, Pérez de los Cobos J, Hasin DS, Okuda M, Wang S, Grant BF, et al. (2011). Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 115(1-2):120–30.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction.* 95(11):1621–30.
- Lynskey MT, Fergusson DM, Horwood LJ (1994). The effect of parental alcohol problems on rates of adolescent psychiatric disorders. *Addiction.* 89(10):1277–86.
- Lynskey MT, Fergusson DM (1995). Childhood conduct problems and attention deficit behaviors and adolescent alcohol, tobacco and illicit drug use. *J Abnorm Child Psych.* 23:281–302.
- Martin B, Cone E (1999). Chemistry and pharmacology of cannabis. In: Kalant H, Corrigal W, Hall W, et al., editors. *The health effects of cannabis.* Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:19–68.
- Mechoulam R, Hanus L (2012). Other cannabinoids. In: Castle D, Murray RM, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness, second edition.* Cambridge: Cambridge University Press:17–22.
- Mednick SC, Christakis NA, Fowler JH (2010). The spread of sleep loss influences drug use in adolescent social networks. *PLoS One.* 5(3):e9775.
- Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, et al. (2010). Potency trends of Delta9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. *J Forensic Sci.* 55(5):1209–17.
- Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, editors (2004). *Clarke's analysis of drugs and poisons, third edition.* Volume 2:743. London: Pharmaceutical Press.
- Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM (2015). Potency trends of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005–15. *Addiction.* 110(12):1941–50.
- ONDCP (2007). Study finds highest levels of THC in U.S. marijuana to date. News release. Washington (DC): Office of National Drug Control Policy.
- Pinchevsky GM, Arria AM, Caldeira KM, Garnier-Dykstra LM, Vincent KB, O'Grady KE (2012). Marijuana exposure opportunity and initiation during college: parent and peer influences. *Prev Sci.* 13:43–54.
- Radwan MM, Elsohly MA, Slade D, Ahmed SA, Wilson L, El-Alfy AT, et al. (2008). Non-cannabinoid constituents from a high potency Cannabis sativa variety. *Phytochemistry.* 69(14): 2627–33.
- Radwan MM, Elsohly MA, El-Alfy AT, Ahmed SA, Slade D, Husni AS, et al. (2015). Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency Cannabis sativa. *J Nat Prod.* 78(6):1271–6.
- Richmond RC, Al-Amin A, Smith GD, Relton CL (2014). Approaches for drawing causal inferences from epidemiological birth cohorts: a review. *Early Hum Dev.* 90(11):769–80.
- Schulenberg JE, Merline AC, Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Laetz VB (2005). Trajectories of marijuana use during the transition to adulthood: the big picture based on national panel data. *J of Drug Issues.* 35:255–80.
- Stone AL, Becker LG, Huber AM, Catalano RF (2012). Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addict Behav.* 37:747–75.
- Swift W, Wong A, Li KM, Arnold JC, McGregor IS (2013). Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One.* 8(7):e70052.
- Townsend L, Flisher AJ, King G (2007). A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 10(4):295–317.
- Tu AW, Ratner PA, Johnson JL (2008). Gender differences in the correlates of adolescents' cannabis use. *Subst Use Misuse.* 43(10):1438–63.
- UNODC (2015). *World drug report 2015.* Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.
- von Sydow K, Lieb R, Pfister H, Höfler M, Wittchen HU (2002). What predicts incident use of cannabis and progression to abuse and dependence? A 4-year prospective examination of risk factors in a community sample of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 68(1):49–64.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H (2013). Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain.* 14(2):136–48.
- WHO (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organization.
- WHO (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research.* Geneva: World Health Organization.
- Wymbs BT, McCarty CA, King KM, McCauley E, Vander Stoep A, Baer JS, et al. (2012). Callous-unemotional traits as unique prospective risk factors for substance use in early adolescent boys and girls. *J Abnorm Child Psych.* 40(7):1099–110.
- Zamengo L, Frison G, Bettin C, Sciarone R (2014). Variability of cannabis potency in the Venice area (Italy): a survey over the period 2010–2012. *Drug Test Anal.* 6(1–2):46–51.

Utbredning av cannabisanvändning, cannabisbruksyndrom och behandling

- Anthony J, Warner L, Kessler R (1994). Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp and Clin Psychopharm.* 2(3):244–68.
- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press:58–105.
- Bhana A (2015). Adolescent cannabis use in Africa [background paper submitted to the WHO Scientific Meeting on Harms to Health Due to Cannabis, Stockholm, 21–23 April 2015].
- Calabria B, Degenhardt L, Briegleb C, Vos T, Hall W, Lysneky M, et al. (2010). Systematic reviews of prospective studies investigating “remission” from amphetamine, cannabis, cocaine and opioid dependence. *Addict Behav.* 35:741–9.
- Castillo Carniglia A (2015). Large increase in adolescent marijuana use in Chile. *Addiction.* 110(1):185–6.
- Chopra RN, Chopra GS, Chopra IC (1942). Cannabis sativa in relation to mental diseases and crime in India. *Indian J Med Res.* 30:155–71.
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) (Inter-American Drug Abuse Control Commission) (2015). Informe sobre uso de drogas en las Américas 2015. Washington (DC): CICAD (www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209, accessed 05 September 2015).
- Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS (2004). Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002. *JAMA.* 291(17):2114–21.
- Cooper ZD, Haney M (2014). Investigation of sex-dependent effects of cannabis in daily cannabis smokers. *Drug Alcohol Depend.* 136:85–91.
- Davis JM, Mendelson B, Berkes JJ, Suleta K, Corsi KF, Booth RE (2015). Public health effects of medical marijuana legalization in Colorado. *Am J Prev Med.* doi:10.1016/j.amepre.2015.06.034 (Epub ahead of print).
- Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet.* 379(9810):55–70.
- Degenhardt L, Ferrari AJ, Calabria B, Hall WD, Norman R, McGrath J, et al. (2013). The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 Study. *PLoS One.* 8(10):e76635.
- Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015a). Presentations to the emergency department following cannabis use – a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol.* 11(4):415–21.
- Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, et al. (2015b). Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol.* 53(9):893–900.
- El Omari F, Toufiq J (2015). The Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs in Morocco. *Addicta.* 2:30–9.
- EMCDDA (2014). European Drug Report 2014: trends and developments [online publication]. Luxembourg: Publications Office of the European Union (www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf, accessed 05 September 2015).
- EMCDDA (2015a). European Drug Report 2015: trends and developments [online publication]. Luxembourg: Publications Office of the European Union (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, accessed 05 September 2015).
- EMCDDA (2015b). EMCDDA Perspectives on Drugs: new developments in Europe’s cannabis market. Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EMCDDA (2015c). Statistical bulletin [online publication]. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2015>, accessed 05 September 2015).
- Hall WD, Pacula RL (2010). *Cannabis use and dependence: public health and public policy*, (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction.* 110:19–35.
- Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT, Goldstein RB, Chou SP, Zhang H, et al. (2015). Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001–2002 and 2012–2013. *JAMA Psychiatry.* 72(12):1235–42.
- Horta RL, Horta BL, da Costa AW, do Prado RR, Oliveira-Campos M, Malta DC (2014). Lifetime use of illicit drugs and associated factors among Brazilian schoolchildren, National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol [Brazilian Journal of Epidemiology].* 17:31–45.
- Jungerman FS, Menezes PR, Pinsky I, Zaleski M, Caetano R, Laranjeira R (2009). Prevalence of cannabis use in Brazil: data from the Brazilian National Alcohol Survey (BNAS). *Addict Behav.* 35(3):190–3. doi:10.1016/j.addbeh.2009.09.022.

- Kaar SJ, Gao CX, Lloyd B, Smith K, Lubman DI (2015). Trends in cannabis-related ambulance presentations from 2000 to 2013 in Melbourne, Australia. *Drug Alcohol Depend.* 155:24–30.
- Kadri N, Agoub M, Assouab F, Tazi MA, Didouh A, Stewart R, et al. (2010). Moroccan national study on prevalence of mental disorders: a community-based epidemiological study. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 122:340.
- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch K, Liechti ME (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 145:w14166.
- NACADA (2007). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse (<http://www.nacada.go.ke/wp-content/uploads/2010/06/rapidassessment-web.pdf>, accessed 6 September 2015).
- NACADA (2012). Rapid assessment of drug and substance abuse in Kenya. Nairobi: National Authority for the Campaign Against Drug Abuse.
- NIH (2012). National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III (NESARC-III). Bethesda: National Institutes of Health.
- SAMHSA (2012). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2010: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA)12-4733, DAWN series D-38. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SAMHSA (2013). Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2011: national estimates of drug related emergency department visits. HHS publication no. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SENDA (2013). Décimo estudio nacional de drogas en población general de Chile 2012 [tenth national study of drugs in the general population of Chile]. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas. (http://www.senda.gob.cl/wpcontent/uploads/2011/04/2012_Decimo_EstudioNacional.pdf, accessed 18 August 2015).
- SENDA (2014). Décimo estudio nacional de drogas en población escolar de Chile 2013 [tenth national study of drugs in the school population of Chile]. Santiago: Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol ; Observatorio Chileno de Drogas.
- SENDA (2015). Décimo primer estudio nacional de drogas en población general de Chile [eleventh national study of drugs in the general population of Chile]. Santiago: : Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Droga y Alcohol; Observatorio Chileno de Drogas (<http://www.senda.gob.cl/media/2015/08/Informe-Ejecutivo-ENPG-2014.pdf>, accessed 18 August 2015).
- Roxburgh A, Hall WD, Degenhardt L, McLaren J, Black E, Copeland J, et al. (2010). The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993–2007. *Addiction.* 105(6):1071–9.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs.* 2:37–47.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat.* 163:141–9.
- UNIAD/INPAD (2012). Unidade de pesquisas em álcool e drogas/Instituto nacional de ciência e tecnologia para políticas públicas do álcool e outras drogas. LENAD II (Levantamento Nacional de Álcool e Drogas II [Second national survey of alcohol and drugs]). São Paulo: Universidade federal de São Paulo (<http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/LenadIIRelatprocentC3procentB3rio.pdf>, accessed 05 September 2015).
- UNODC (2015). World drug report 2015. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM.* 282:997–1000.
- WHO (2010). ATLAS on substance use (2010): resources for the preventions and treatment of substance use disorders. Geneva: World Health Organization.

Cannabis neurobiologiska effekter

- Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. *Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment.* Cambridge: Cambridge University Press:58–105.
- Ashtari M, Avants B, Cyckowski L, Cervellione KL, Roofeh D, Cook P, et al. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiat Res.* 45(8):1055–66.
- Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, et al. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. *PLoS One.* 8(2):e55821. doi:10.1371/journal.pone.0055821.
- Bidwell LC, Metrik J, McGeary J, Palmer RH, Francrazio S, Knopik VS (2013). Impulsivity, variation in the cannabinoid receptor (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes, and marijuana-related problems. *J Stud Alcohol Drugs.* 74(6):867–78.

Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD (2014). Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 75(6):470–8.

Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, Allen P (2014). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Curr Pharm Des*. 20(13):2114–25.

Cascio MG, Pertwee RG (2012). The function of the endocannabinoid system. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press:23–34.

Cheetham A, Allen NB, Whittle S, Simmons JG, Yücel M, Lubman DI (2012). Orbitofrontal volumes in early adolescence predict initiation of cannabis use: a 4-year longitudinal and prospective study. *Biol Psychiatry*. 71(8):684–92.

Churchwell JC, Lopez-Larson M, Yurgelun-Todd DA (2010). Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Front Psychol*. 14(1):225.

Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE (2012). Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage*. 59(4):3845–51.

Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1–8.

Creemers HE, Buil JM, van Lier PA, Keijsers L, Meeus W, Koot HM, et al. (2015). Early onset of cannabis use: does personality modify the relation with changes in perceived parental involvement? *Drug Alcohol Depend*. 146:61–7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.11.004.

Danielsson AK, Falkstedt D, Hemmingsson T, Allebeck P, Agardh E (2015). Cannabis use among Swedish men in adolescence and the risk of adverse life course outcomes: results from a 20 year-follow-up study. *Addiction*. 10(11):1794–802. doi:10.1111/add.13042.

Day NL, Leech SL, Goldschmidt L (2011). The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. *Neurotoxicol Teratol*. 33(1):129–36.

Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 40(6):1509–17.

DiNieri JA, Hurd YL (2012). Rat models of prenatal and adolescent cannabis exposure. *Methods Mol Biol*. 829:231–42.

DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, et al. (2011). Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring. *Biol Psychiatry*. 70(8):763–9.

EMCDDA (2015a). *European Drug Report 2015: trends and developments*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>, accessed 05 September 2015).

EMCDDA (2015b). *EMCDDA perspectives on drugs, new developments in Europe's cannabis market*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

Fried P, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marijuana – a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol*. 27(2):231–9.

Gerra G, Zaimovic A, Castaldini L, Garofano L, Manfredini M, Somaini L, et al. (2010). Relevance of perceived childhood neglect, 5HTT gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysregulation to substance abuse susceptibility. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 153B(3):715–22.

Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 22(3):325–36.

Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol*. 26(4):521–32.

Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, Day NL (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *J Am Acad Child Psy*. 47(3):254–63.

Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE (2012). Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav*. 26(3):496.

Hall WD (2015). What has epidemiological research revealed about the adverse health effects of cannabis in the past 20 years? *Addiction*. 110:19–35.

Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 59(3):478–92. doi:10.1373/clinchem.2012.194381.

Hayatbakhsh MR, Najman JM, Bor W, O'Callaghan MJ, Williams GM (2009). Multiple risk factor model predicting cannabis use and use disorders: a longitudinal study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 35(6):399–407.

Hu SS, Mackie K (2015). Distribution of the endocannabinoid system in the central nervous system. In: Pertwee RG, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. New York (NY): Springer:231:59–93.

Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, et al. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 58(4):322–8.

- Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge, Cambridge University Press:1–11.
- Jacobus J, Tapert SF (2014). Effects of cannabis on the adolescent brain. *Curr Pharm Des.* 20(13):2186–93.
- Konijnenberg C (2015). Methodological Issues in Assessing the Impact of Prenatal Drug Exposure. *Substance*;9(Suppl 2):39-44. PMID: 26604776
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, et al. (2011). Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 220(1):164–172.
- Lopez-Larson MP, Rogowska J, Yurgelun-Todd D (2015). Aberrant orbitofrontal connectivity in marijuana smoking adolescents. *Dev Cogn Neurosci.* 16:54–62.
- Lorenzetti V, Solowij N, Whittle S, Fornito A, Lubman DI, Pantelis C et al. (2015). Gross morphological brain changes with chronic, heavy cannabis use. *Br J Psychiatry.* 206(1):77–8.
- Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yücel M (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des.* 20(13):2138–67.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. In: Miller PM, editor. *Biological research on addiction*. San Diego (CA): Academic Press: 711–28.
- Mackie K (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* (168):299–325.
- Madras BK (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO Expert Committee on Drug Dependence (http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_2_cannabis_update.pdf?ua=1 , accessed 16 February 2016).
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 77(1):23–30.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(40):E2657–64.
- Mena I, Dörr A, Viani S, Neubauer S, Gorostegui ME, Dörr MP (2013). Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostrados mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT [Effects of consuming marijuana on school students' brain functions demonstrated through neuropsychological testing and neuro-SPECT imaging]. *Salud mental.* 36:367–74.
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg and Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110(11):E980–2.
- Muro I, Rodríguez A (2015). Age, sex and personality in early cannabis use. *Eur Psychiatry.* 30(4):469–73.
- Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, et al. (2005). Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol.* 27(3):429–38.
- Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry.* 56(2):86–94.
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend.* 69(3):303–10.
- Schneider M (2012). The impact of pubertal exposure to cannabis on the brain: a focus on animal studies. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness* Cambridge: Cambridge University Press:82–90.
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PC, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology.* 216(1):131–44.
- Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long-term effects. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness, second edition*. Cambridge: Cambridge University Press:91–102.
- Sonon KE, Richardson GA, Cornelius JR, Kim KH, Day NL (2015). Prenatal marijuana exposure predicts marijuana use in young adulthood. *Neurotoxicol Teratol.* 47:10–5.
- Tortoriello G, Morris CV, Alpar A, Fuzik J, Shirran SL, Calvigioni D, et al. (2014). Miswiring the brain: Delta9-tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO Journal.* 33(7):668–85.
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 133(2):352–9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.
- Verweij KJ, Zietsch BP, Lysnkey MT, Medland SE, Neale MC, Martin NG, et al. (2010). Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction.* 105(3):417–30.

- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR (2014a). Adverse health effects of marijuana use. *NEJM*. 370(23):2219–27.
- Volkow ND, Wang GW, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Logan J, et al. (2014b). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(30):E3149–E3156.
- Volkow N (2015). Cannabis and the central nervous system [background paper submitted to the WHO Scientific Meeting on Harms to Health due to Cannabis, Stockholm, 21–32 April 2015].
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with longterm heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 65:694–701.
- Yücel M, Lorenzetti V, Suo C, Zalesky A, Fornito A, Takagi MJ, et al. (2016). Hippocampal harms, protection and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry*. 6:e710.
- Zalesky A, Solowij N, Yücel M, Lubman DI, Takagi M, Harding IH, et al. (2012). Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 135(Pt 7):2245–55.

Effekter som uppstår nära inpå användningen, tex skador och olyckor

- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ*. 344:14–7.
- Asbridge M, Mann R, Cusimano MD, Trayling C, Roerecke M, Tallon JM, et al. (2014). Cannabis and traffic collision risk: findings from a case-crossover study of injured drivers presenting to emergency departments. *Int J Public Health*. 59(2):395–404.
- Berning A, Compton R, Wochinger K (2015). Results of the 2013–2014 National roadside survey of alcohol and drug use by drivers. Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 118. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Calabria B, Degenhardt L, Hall W, Lynskey M (2010b). Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Rev*. 29:318–30.
- Cherpitel CJ, Ye Y, Watters K, Brubacher JR, Strenstrom R (2012). Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: a case-crossover study. *Drug Alcohol Rev*. 31(4):431–438.
- Chesher G, Greeley J, Saunders J (1992). Tolerance to the effects of alcohol. In: Greeley J, Gladstone W, editors. *The effects of alcohol on cognitive, psychomotor, and affective functioning*. Kensington: National Drug and Alcohol Research Centre: 44–65.
- Compton R, Berning A (2015). Drug and alcohol crash risk. Traffic Safety Facts Research Note, Report No. DOT HS 812 117. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Crean RD, Crane NA, Mason BJ (2011). An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 5(1):1–8.
- Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. (2015). Presentations to the emergency department following cannabis use – a multi-centre case series from ten European countries. *J Med Toxicol*. 11(4):415–21.
- Dubois S, Mullen N, Weaver B, Bédard M (2015). The combined effects of alcohol and cannabis on driving: impact on crash risk. *Forensic Sci Int*. 248: 94–100.
- Elvik R (2015). Risk of road traffic injury associated with the use of drugs [background paper submitted to the WHO Technical Consultation on Drug Use and Road Safety, Geneva, Switzerland, 17–18 December 2014].
- Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Public Health*. doi:10.1093/pubmed/fdv005.
- Gable RS (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 99:686–96.
- Gerberich S, Sidney S, Braun BL, Tekawa IS, Tolan KK, Quesenberry CP (2003). Marijuana use and injury events resulting in hospitalization. *Ann epidemiol*. 13(4):230–7.
- Gmel G, Kuendig, H, Rehm J, Schreyer N, Daepfen JB (2009). Alcohol and cannabis use as risk factors for injury – a case-crossover analysis in a Swiss hospital emergency department. *Biomed Central Public Health*. 9:40.
- Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, et al. (2015). Medical marijuana in the workplace: challenges and management options for occupational physicians. *J Occup Environ Med*. 57(5):518–25.
- Hall W (2012). Driving while under the influence of cannabis (editorial). *BMJ*. 344:e595.
- Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). *The health and psychological consequences of cannabis use* (vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.
- Hartman RL, Huestis MA (2013). Cannabis effects on driving skills. *Clin Chem*. 59(3):478–92.
- Hels T, Bernhoft IM, Lyckegaard A, Houwing S, Hagenzieker M, Legrand SA (2012). Risk of injury by driving with alcohol and other drugs. Revision 2.0 DRUID – Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines; sixth framework programme deliverable D2.3.5. Copenhagen: Danmarks Tekniske Universitet and partners for the European Commission.

- Ilie G, Adlaf EM, Mann RE, Ialomiteanu A, Hamilton H, Rehm J, et al. (2015). Associations between a history of traumatic brain injuries and current cigarette smoking, substance use, and elevated psychological distress in a population sample of Canadian adults. *J Neurotrauma*. 32(14):1130–4.
- Iversen L (2007). *The science of marijuana*, second edition. Oxford: Oxford University Press.
- Iversen L (2012). How cannabis works in the human brain. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness*. Cambridge: Cambridge University Press:1–11.
- Jouanous E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 3(2):e000638.
- Lachenmeier DW, Rehm J (2015). Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach. *Sci Rep*. 5:8126.
- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB (2005). Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 331(7529):1371.
- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG (1991). Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviat Space Environ Med*. 62(3):221–7.
- Li MC, Brady JE, DiMaggio CJ, Lusardi AR, Tzong KY, Li G (2012). Marijuana use and motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev*. 34(1):65–72.
- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch K, Liechti ME (2015). Acute health problems due to recreational drug use in patients presenting to an urban emergency department in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 145:w14166.
- Macdonald S, Anglin-Bodrug K, Mann RE, Erickson P, Hathaway A, Chipman M, et al. (2003). Injury risk associated with cannabis and cocaine use. *Drug Alcohol Depend*. 72(2):99–115.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation*. 103:2805–9.
- Moskowitz H (1985). Marijuana and driving. *Accid Anal Prev*. 17(4):323–45.
- Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, et al. (2003). Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int*. 133(1–2):79–85.
- Pacher P, Kunos G (2013). Modulating the endocannabinoid system in human health and disease – successes and failures. *FEBS J*. 280(9):1918–43.
- Phillips JA, Holland MG, Baldwin DD, Meuleveld LG, Mueller KL, Perkison B, et al. (2015). Marijuana in the workplace: guidance for occupational health professionals and employers: joint guidance statement of the American Association of Occupational Health Nurses and the American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med*. 57(4):459–75.
- Ranganathan M, D'Souza DC (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*. 188(4):425–44.
- Robbe HWJ, O'Hanlon JF (1993). *Marijuana and actual driving performance*. Report No. DOT HS 808 078. Washington (DC): National Highway Traffic Safety Administration.
- Robbe HW (1994). *Influence of marijuana on driving*. Maastricht: Institute for Human Psychopharmacology.
- SAMHSA (2012). *Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2010: national estimates of drug related emergency department visits*. HHS publication no. (SMA)12-4733, DAWN series D-38. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- SAMHSA (2013). *Drug Abuse Warning Network (DAWN) 2011: national estimates of drug related emergency department visits*. HHS publication no. (SMA) 13-4760, DAWN Series D-39. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Schmid K, Schönlebe J, Drexler H, Mueck-Weymann M (2010). The effects of cannabis on heart rate variability and well-being in young men. *Pharmacopsychiatry*. 43(4):147–50.
- Smiley A (1999). Marijuana: on road and driving simulator studies. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:171–91.
- Smith DE (1968). Acute and chronic toxicity of marijuana. *J Psychedelic Drugs*. 2:37–47.
- Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):235–6.
- Thomas H (1993). Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat*. 163:141–9.
- Weil A (1970). Adverse reactions to marijuana, classification, and suggested treatment. *NEJM*. 282:997–1000.
- WHO (1997). *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Geneva: World Health Organization:46.

Mentala och psykosociala effekter av långvarig cannabisanvändning

Advisory Council on the Misuse of Drugs (2008). Cannabis: classification and public health. London: Home Office.

Agrawal A, Lynskey MT (2009). Tobacco and cannabis co-occurrence: does route of administration matter? *Drug Alcohol Depend.* 99(1–3):240–7.

Agrawal A, Nurnberger JI Jr., Lynskey MT (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 185(3):459–61.

Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I, Haker H, Murray RM, Rössler W (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophren Res.* 95(1–3):9–18.

Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2012). Quantifying the clinical significance of cannabis withdrawal. *PLoS One.* 7(9):e44864.

Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. (2014). Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 71(3):281–91.

Andréasson S, Allebeck P (1990). Cannabis and mortality among young men: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Scand J Soc Med.* 18:9–15.

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydeberg U (1987). Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet.* 2(8574):1483–6.

Anthony JC (2006). The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, editors. Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press:58–105.

Arendt M, Munk-Jørgensen P, Sher L, Wallenstein Jensen SO (2013). Mortality following treatment for cannabis use disorders: predictors and causes. *J Subst Abuse Treat.* 44(4):400–6.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ.* 325(7374):1212–3.

Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, Kunzi A, Kertesz SG, Levine DA, et al. (2016). Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Intern Med.* doi: 10.1001/jamainternalmed.2015.7841.

Bagge CL, Borges G (2015). The acute and chronic effects of cannabis on suicidal ideation, non fatal attempts, and death by suicide drugs [background paper submitted to the WHO Scientific Meeting on Harms to Health Due to Cannabis, Stockholm, 21–23 April 2015, available from the WHO Secretariat upon request].

Beautrais A, Joyce P, Mulder R (1999). Cannabis abuse and serious suicide attempts. *Addiction.* 94(8):1155–64.

Bergen SE, Gardner CO, Aggen SH, Kendler KS (2008). Socioeconomic status and social support following illicit drug use: causal pathways or common liability? *Twin Res Hum Genet.* 11(3):266–74.

Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Seltzer N, Brook DW (2013). Adult work commitment, financial stability, and social environment as related to trajectories of marijuana use beginning in adolescence. *Subst Abuse.* 34:298–305.

Borges G, Bagge CL, Orozco R (2016). A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord.* 195:63–74.

Borowsky IW, Ireland M, Resnick MD (2001). Adolescent suicide attempts: risks and protectors. *Pediatrics.* 107(3):485–93.

Bovasso GB (2001). Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. *Am J Psych.* 158(12):2033–7.

Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, et al. (2006). Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med.* 36(10):1441–6.

Budney AJ, Hughes JR (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 19:233–8.

CDC (2006). Web-based injury statistics query and reporting system (WISQARS™). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars>, accessed 05 September 2015).

Clarke MC, Coughlan H, Harley M, Connor D, Power E, Lynch F, et al. (2014). The impact of adolescent cannabis use, mood disorder and lack of education on attempted suicide in young adulthood. *World Psychiatry.* 13(3):322–3.

Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzales, R (2013). Effects of cannabis on neurocognitive functioning: recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychol Rev.* 23(2):117–37.

Darke S, Dufflou J, Torok M (2009). Drugs and violent death: comparative toxicology of homicide and non-substance toxicity suicide victims. *Addiction.* 104(6):1000–5.

Degenhardt L, Dierker L, Chiu WT, Medina-Mora, ME, Neumark Y, Sampson N, et al. (2010). Evaluating the drug use “gateway” theory using cross-national data: consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug Alcohol Depend.* 108(1–2):84–97.

- Degenhardt L, Hall WD (2012). Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet*. 379(9810):55–70.
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Reis Marques T, et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Brit J Psychiat*. 195(6):488–91.
- Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, Trotta A, Ferraro L, Stilo SA, et al. (2014). Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 40(6):1509–17.
- Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. (2015). Proportion of patients in south London with first episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2(3):233–8.
- D'Souza DC, Perry E, Macdougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 29(8):1558–72.
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 57:594–608.
- D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 259(7):413–31.
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL (2007) Adolescent cannabis exposure alters opiate intake and opioid limbic neuronal populations in adult rats. *Neuropsychopharmacology*. 32(3):607–15.
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, et al. (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 18(11):826–34.
- Ellickson P, Bui K, Bell R, McGuigan KA (1998). Does early drug use increase the risk of dropping out of high school? *J Drug Issues*. 28(2):357–380.
- EMCDDA (2011). Table TDI-105, part vii: all clients entering inpatient treatment by primary drug and age, 2009 or most recent year available: all cannabis inpatient clients by country and age. *Statistical Bulletin 2011: Demand for Treatment (TDI)*. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- EMCDDA (2013). Drug treatment overview for Netherlands. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.webcitation.org/6S4yjPY59>, accessed 15 June 15 2015).
- Feingold D, Weiser M, Rehm J, Lev-Ran S (2015). The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study. *J Affect Disord*. 172:211–8.
- Fergusson DM, Horwood L (1997). Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction*. 92(3):279–96.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ (1996). The short-term consequences of early onset cannabis use. *J Abnorm Child Psych*. 24(4):499–512.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 33:15–21.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 101(4):556–69.
- Fergusson DM, Boden J, Horwood L (2008). The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study. *Drug Alcohol Depend*. 96(1–2):165–77.
- Fergusson DM, Boden JM (2008) Cannabis use and later life outcomes. *Addiction*. 103(6):969–76.
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ (2015) Psychosocial sequelae of cannabis use and implications for policy: findings from the Christchurch Health and Development Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 50(9): 1317–26.
- Fergusson DM, Horwood L, Swain-Campbell N (2003). Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 33:15–21.
- Fischer B, Imtiaz S, Rudzinski K, Rehm J (2015). Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada—implications for public health focused intervention priorities. *J Pub Health*. doi:10.1093/pubmed/fdv005 (Epub ahead of print).
- Florez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, Garcia-Rodriguez O, Wang S, Blanco C (2013) Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend*. 132(1–2):127–33 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep>, accessed 05 September 2015).
- Gage SH, Zammit S, Hickman M (2013). Stronger evidence is needed before accepting that cannabis plays an important role in the aetiology of schizophrenia in the population. *F1000 Medicine Reports*. 5:2.
- Giordano GN, Ohlsson H, Sundquist K, Sunquist J, Kendler K (2014). The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. *Psychol Med*. 45(2):407–414.
- Goodman M, George T (2015). Is there a link between cannabis and mental illness? In: George T, Vaccarino F, editors. *Substance abuse in Canada: the effects of cannabis use during adolescence*. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse:3247.

- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(5):679–89.
- Grant JD, Lynskey MT, Scherrer JF, Agrawal A, Heath AC, Bucholz KK (2010). A cotwin-control analysis of drug use and abuse/dependence risk associated with early-onset cannabis use. *Addict Behav.* 35:35–41.
- Grant JD, Scherrer JF, Lynskey MT, Agrawal A, Duncan AE, Haber JR, et al. (2012). Associations of alcohol, nicotine, cannabis, and drug use/dependence with educational attainment: evidence from cotwin-control analyses. *Alcohol Clin Exp Res.* 36(8):1412–20.
- Hall WD, Degenhardt L, Teesson M (2009). Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: broadening the research base. *Addict Behav.* 34:526–30.
- Hall WD, Lynskey M (2005). Is cannabis a gateway drug? Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and the use of other illicit drugs. *Drug Alcohol Rev.* 24(1):39–48.
- Hall WD (2014). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Soc Study Addict.* 110:19–35. Hall WD, Pacula RL (2010). *Cannabis use and dependence: public health and public policy* (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall WD, Solowij N, Lemon J (1994). *The health and psychological consequences of cannabis use* (vol. 25). Canberra: Australian Government Publishing Service.
- Haney M, Evins AE (2016). Does cannabis cause, exacerbate or ameliorate psychiatric disorders? An oversimplified debate discussed. *Neuropsychopharmacology.* 41(2):393–401.
- Hasin, D, Tulshi D, Kerridge B, Goldstein R, Chou P, Zhang H, et al. (2015) Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry.* 72(12):1235–42. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1858.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HW, et al. (2004). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal.* 330(7481):11.
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders.* 95(1-3):103–110.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A (2012). The 2011 ESPAD report: substance use among students in 36 European countries (http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011). Stockholm: the Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN).
- Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB (2007). Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 102(4):597–606.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Hayatbakhsh MR, Najman JM, Coffey C, Patton GC, et al. (2010). Cannabis use and educational achievement: findings from three Australasian cohort studies. *Drug Alcohol Depend.* 110(3):247–53.
- Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, et al. (2012). Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend.* 126(3):369–78.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE (2010). Marijuana use is rising; ecstasy use is beginning to rise; and alcohol use is declining among U.S. teens. Press release. Ann Arbor (MI): University of Michigan News Service (http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/10drugpr_complete.pdf, accessed 11 February 2016).
- Libuy N, Angel V, Ibáñez C (2015). Risk of schizophrenia in marijuana users: Findings from a nationwide sample of drug users in Chile. Poster presented at the NIDA INTERNATIONAL FORUM.
- Juon HS, Ensminger ME (1997). Childhood, adolescent, and young adult predictors of suicidal behaviors: a prospective study of African Americans. *J Child Psychol.* 38(5):553–63.
- Kandel D (2002). *Stages and pathways of drug involvement: examining the gateway hypothesis*. New York: Cambridge University Press.
- Kung HC, Pearson JL, Liu X. (2003). Risk factors for male and female suicide decedents ages 15–64 in the United States. Results from the 1993 National Mortality Followback Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 38(8):419–26.
- Kung HC, Pearson JL, Wei R (2005). Substance use, firearm availability, depressive symptoms, and mental health service utilization among white and African American suicide decedents aged 15 to 64 years. *Ann epidemiol.* 15(8):614–21.
- Lai H, Sitharthan T (2012). Exploration of the comorbidity of cannabis use disorders and mental health disorders among inpatients presenting to all hospitals in New South Wales, Australia. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 38(6):567–74.
- Lessem J, Hopfer CJ, Haberstick BC, Timberlake D, Ehringer MA, Smolen A, et al. (2006). Relationship between adolescent marijuana use and young adult illicit drug use. *Behav Genet.* 36(4):498–506.
- Lev-Ran S, Le Foll B, McKenzie K, George TP, Rehm J (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 209(3):459–65.
- Lorenzetti V, Lubman DI, Fornito A, Whittle S, Takagi MJ, Solowij N, et al. (2013). The impact of regular cannabis use on the human brain: a review of structural neuroimaging studies. In: Miller PM, editor. *Biological research on addiction*. San Diego (CA): Academic Press: 711–28.

- Lichtman A, Martin B (2005). Cannabinoid tolerance and dependence. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 168:691–717.
- Lynskey M, Hall W (2000). The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*. 95(11):1621–30.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, Slutske WS, Madden PAF, Nelson EC, et al. (2003). Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA*. 289(4):427–33.
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI (2006). Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet*. 36(2):195–200.
- Manrique-García E, Zamit S, Dalman C, Hemmingsson T, Allebeck P (2012). Cannabis use and depression: a longitudinal study of a national cohort of Swedish conscripts. *BMC Psychiatry*. 12(112). doi:10.1186/1471-244X-12-112.
- McGee R, Williams S, Nada-Raja S (2005). Is cigarette smoking associated with suicidal ideation among young people? *Am J Psych*. 162(3):619–20.
- McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. (2010). Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 67(5):440–47.
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(40):E2657–64.
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R (2013). Reply to Rogeberg & Daly: no evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(11):E980–2.
- Moore T, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, et al. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 370(9584):319–28.
- Morral A, McCaffrey D, Paddock S (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction*. 97(12):1493–504.
- Morrison PD, Zois V, Mckeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, et al. (2009). The acute effects of synthetic intravenous delta9tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 39(10):1607–16.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 370(9590):851–8.
- Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, Di Forti M (2013). What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 162B:661–70.
- Myles H, Myles N, Large M (2015). Cannabis use in first episode psychosis: meta-analysis of prevalence, and the time course of initiation and continued use. *Australasian and NZ J of Psychiatry*. doi: 10.1177/0004867415599846 (Epub ahead of print).
- Newcomb MD, Scheier LM, Bentler PM (1993). Effects of adolescent drug use on adult mental health: a prospective study of a community sample. *Exp Clin Psychopharm*. 1(1–4):215–41.
- Newcomb MD, Vargas-Carmona J, Galaif ER (1999). Drug problems and psychological distress among a community sample of adults: predictors, consequences, or confound? *J Community Psychol*. 27(4):405–29.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M (2005). Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction*. 100(10):1518–25.
- Pedersen W (2008). Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 118(5):395–403.
- Petronis KR, Samuels JF, Moscicki EK, Anthony JC (1990). An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 25(4):193–9.
- Palacio C, Garcia J, Diago J, Zapata C, Lopez G, Ortiz J, et al. (2007) Identification of suicide risk factors in Medellín Colombia: a casecontrol study of psychological autopsy in a developing country. *Arch Suicide Res*. 11(3):297–308.
- Power RA, Verweij KJH, Zuhair M, Montgomery GW, Henders AK, Heath AC, et al. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Molecular Psychiatry*. 19(11):1201–4.
- Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P (2009). Cannabis and suicide: longitudinal study. *Brit J Psychiatr*. 195(6):492–7.
- Roxburgh A, Hall WD, Degenhardt L, McLaren J, Black E, Copeland J, et al. (2010). The epidemiology of cannabis use and cannabis-related harm in Australia 1993–2007. *Addiction*. 105(6):1071–9.
- Rogeberg O (2013). Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(11):4251–4.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature*. 511:421–427.
- Schreiner A, Dunne ME (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 20:420–9.

- Sheehan CM, Rogers RJ, Williams GW, Boardman JD (2013). Gender differences in the presence of drugs in violent deaths. *Addiction*. 108(3):547–55.
- Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC III, Ward MK (2006). Toxicologic findings in suicide: a 10-year retrospective review of Kentucky medical examiner cases. *Am J Forensic Med Pathol* 27(2):106–12.
- Silberberg C, Castle D, Koethe D (2012). Cannabis, cannabinoids, and bipolar disorder. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness, second edition*. New York (NY): Cambridge University Press:129–36.
- Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. (2014). Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 1(4):286–93.
- Solowij N (2002). Cannabis and cognitive functioning. In: Onaivi ES, editor. *Biology of marijuana: from gene to behaviour*. London: Taylor & Francis.
- Solowij N, Battisti R (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev*. 1(1):81–98.
- Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, et al. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*. 216(1):131–44.
- Solowij N, Pesa N (2012). Cannabis and cognition: short and long term effects. In: Castle D, Murray R, D'Souza DC, editors. *Marijuana and madness, second edition*. New York (NY): Cambridge University Press:91–102.
- Stefanis NC, Dragovic M, Power BD, Jablensky A, Castle D, Morgan VA (2014). The effect of drug use on the age at onset of psychotic disorders in an Australian cohort. *Schizophr Res*. 156: 211–6.
- Swift W, Hall W, Teesson, M (2001) Cannabis use and dependence among Australian adults: results from the National Survey of Mental Health and Well-being. *Addiction*. 96: 737–48.
- Swift W, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Romaniuk H, Patton GC (2012). Cannabis and progression to other substance use in young adults: findings from a 13-year prospective population-based study. *J Epidemiol Commun H* 66(7):e26.
- Therapeutic Goods Administration (2013). Australian public assessment report for Nabiximols: proprietary product name: Sativex. Sponsor: Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited. Canberra: Commonwealth of Australia.
- Tomasiewicz HC, Jacobs MM, Wilkinson MB, Wilson SP, Nestler EJ, Hurd YL (2012). Proenkephalin mediates the enduring effects of adolescent cannabis exposure associated with adult opiate vulnerability. *Biol Psychiatry*. 72(10):803–10.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Brit J Psychiat*. 184:386–92.
- van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M (2013). Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 133(2):352–9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.009.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal populationbased study. *Am J Epidemiol*. 156(4):319–27. van Ours JC, Williams J, Fergusson D, Horwood LJ (2013). Cannabis use and suicidal ideation. *J Health Econ*. 32(3):524–37.
- Verweij KJH, Huizink AC, Agrawal A, Martin NG, Lynskey MT (2013). Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug Alcohol Depend*. 133(2):580–6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.07.034.
- Wagner F, Anthony J (2002). Into the world of illegal drug use: Exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol*. 155(10):918–25.
- Wichstrom L (2000). Predictors of adolescent suicide attempts: a nationally representative longitudinal study of Norwegian adolescents. *J Acad Child Psy*. 39(5):603–10.
- WHO (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.
- Wilcox HC, Anthony JC (2004). The development of suicide ideation and attempts: an epidemiologic study of first graders followed into young adulthood. *Drug Alcohol Depend*. 76 Suppl:S53–67.
- Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantellis C, et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with longterm heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 65:694–701.
- Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002). Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 325(7374):1199–201.
- Zhang X, Wu LT (2014). Suicidal ideation and substance use among adolescents and young adults: a bidirectional relation? *Drug Alcohol Depend*. 142:63–73.

Långvarig cannabisanvändning och kroniska sjukdomar

- Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, Mcnaughton A, et al. (2007). Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 62(12):1058–63.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008a). Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 138(3):374–80.
- Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. (2008b). Cannabis use and risk of lung cancer: a casecontrol study. *Eur Respir J*. 31(2):280–6.
- Aronow WS, Cassidy J (1974). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on Angina Pectoris. *NEJM*. 291:65–7.
- Arora S, Goyal H, Aggarwal P, Kukar A (2012). ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries – it is not always cocaine! *Am J Emerg Med* 30(9):2091.e3–5.
- Bailly C, Merceron O, Hammoudi N, Dorent R, Michel PL (2010). Cannabis induced acute coronary syndrome in a young female. *Int J Cardiol*. 143(1):e4–6.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD (1997) Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med*. 156(5):1606–13.
- Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, et al. (2013). Cannabis, ischemic stroke, and transient ischemic attack: a case-control study. *Stroke*, 44(8):2327–9.
- Basnet S, Mander G, Nicolas R (2009). Coronary vasospasm in an adolescent resulting from marijuana use. *Pediatr Cardiol*. 30(4):543–5.
- Benson-Leung ME, Leung LY, Kumar S (2014). Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 23(5):1239–41.
- Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaim-Luzon V, Ayoub WB, et al. (2008). Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 3(12):1398–403.
- Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, Camilli A, Lebowitz MD (1987). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *BMJ*. 295:1516–8.
- Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A (2013). Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 24(10):1811–20.
- Canga Y, Osmonov D, Karatas MB, Durmus G, Ilhan E, Kirbas V (2011). Cannabis: a rare trigger of premature myocardial infarction. *Anadolu Kardiyol Derg [The Anatolian Journal of Cardiology]*. 11(3):272–4.
- Casier I, Vanduyhoven P, Haine S, Vrints C, Jorens PG (2013). Is recent cannabis use associated with acute coronary syndromes? *Acta Cardiol*. 69(2):131–6.
- Chesher G, Hall W (1999). Effects of cannabis on the cardiovascular and gastrointestinal systems. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435–58.
- Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C, et al. (2009). Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer*. 115(6):1215–23.
- Desbois AC, Cacoub P (2013). Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg*. 27(7):996–1005.
- Deharo P, Massoure PL, Fourcade L (2013). Exercise-induced acute coronary syndrome in a 24-year-old man with massive cannabis consumption. *Acta Cardiol*. 68(4):425–8.
- Duchene C, Olindo S, Chausson N, Jeannin S, Cohen-Tenoudji P, Smadja D (2010). Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman. *Rev Neurol*. 166:438–42.
- Feng BJ, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, Bedadra W, et al. (2009). Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 101(7):1207–12.
- Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP (1997). Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest*. 112(2):319–26.
- Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS (2013). Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana “spice”. *Neurology*. 81(24):2090–3.
- Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA (2013). Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 165(2):170–5.
- Gillison ML, D’Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. (2008). Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 100(6):407–20.
- Gottschalk L, Aronow W, Prakash R (1977). Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry*. 12(2):255–66.

- Grufferman S, Schwartz AG, Ruyman FB, Maurer HM (1993). Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control*. 4(3):217–24.
- Gurney J, Young J, Roffers S, Smith MA, Bunin C (2000). Soft tissue sarcomas. In: Reis L, Eisner M, Kosary C, et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997*. Bethesda: National Cancer Institute:11–123.
- Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D (2015) Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 15:897. doi: 10.1186/s12885-015-1905-6.
- Hackam DG (2015). Cannabis and stroke. *Stroke*. 46:852–6.
- Hall WD, MacPhee D (2002). Cannabis use and cancer. *Addiction*. 97:243–47.
- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. (2010). Effects of cannabis on lung function: a populationbased cohort study. *Eur Respir J*. 35(1):42–7.
- Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Searson MR (2015). Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *Eur Respir J*. 46(1):80–7.
- Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. (2006). Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15(10):1829–34.
- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF (2005). Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol*. 35(3):265–75.
- Hii S, Tam JDC, Thompson BR, Naughton MT (2008). Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 13:122–7.
- Hodcroft CJ, Rossiter MC, Buch AN (2014). Cannabis-associated myocardial infarction in a young man with normal coronary arteries. *J Emerg Med*. 47(3):277–81.
- Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Laszlo G, White RJ (2000). Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax*. 55:340–2.
- Jones RT (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 42(11):58S–63S.
- Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J (2014). Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders. *J Am Heart Assoc*. 3(2):e000638.
- Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-mestre M (2011). Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Brit J Clin Pharmacol*. 71(5):758–65.
- Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-mestre M (2012). Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 21(7):733–41.
- Joy JE, Watson SJ, Benson JA, editors. *Marijuana and medicine: assessing the science base*. Washington (DC): The National Academies Press (<http://iom.edu/Reports/2003/Marijuana-and-Medicine-Assessing-the-Science-Base.aspx>, accessed 05 September 2015).
- Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PC, Fink JN (1983). Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 71:389–93.
- Karabulut A, Cakmak M (2010). ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption. *Kardiol Pol [Polish Heart Journal]*. 68(11):1266–8.
- Kempker JA, Honig EG, Martin GS (2015). The effects of marijuana exposure on expiratory airflow. A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination Study. *Ann Am Thorac Soc*. 12(2):135–141.
- Kocabay G, Yildiz M, Duran NE, Ozkan M (2009). Acute inferior myocardial infarction due to cannabis smoking in a young man. *J Cardiovasc Med*. 10:669–70.
- Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, Meadows AT (1992). Parental occupation and childhood astrocytoma: results of a case control study. *Cancer Res*. 52(4):782–6.
- Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, Castela EJ, Bernstein L, Cortessis VK (2012). Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*. 118(21):5374–83.
- Leuchtenberger C (1983). Effects of marijuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems. In: Fehr K, Kalant H, editors *Cannabis and health hazards*. Toronto: Addiction Research Foundation.
- Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson H, et al. (2009). A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res*. 2(8):759–68.
- Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA (2004). Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med*. 33(9):525–32.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S (2004). An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol*. 40(3):304–13.
- MacPhee D (1999). Effects of marijuana on cell nuclei: a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, et al., editors. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health:435–58.

- Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K, Straif K, Berthiller J, Schwartz SM, et al. (2014). Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(1):160–71.
- Marselos M, Karamanakos P (1999). Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Addict Biol.* 4(1):5–12.
- Mehra R, Serebriiskii IG, Dunbrack RL, Robinson MK, Burtness B, Golemis EA (2006). The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med.* 166(13):1359–67.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 103:2805–9.
- Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE (1999). Triggering myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 99(21):2737–41.
- Montecucco F, Di Marzo V (2012). At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 33(6):331–40.
- Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ (2005). Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med.* 20(1):33–7.
- Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA (2008). An exploratory prospective study of marijuana use and mortality following acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 155(3):465–70.
- Phan TD, Lau KKP, Li X (2005). Lung bullae and pulmonary fibrosis associated with marijuana smoking. *Australas Radiol.* 49:411–4.
- Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA.* 307(2):173–81.
- Pratap B, Korniyenko A (2012). Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. *Cardiovasc Toxicol.* 12:143–8. Reis L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al., editors (2000). *SEER cancer statistics review, 1973–1997.* Bethesda: National Cancer Institute.
- Renard D, Taieb G, Gras-Combe G, Labauge P (2012). Cannabis-related myocardial infarction and cardioembolic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 21:82–3.
- Robinson L, Buckley J, Daigle A, Wells R, Benjamin D, Arthur D, et al. (1989). Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer.* 63:1904–11.
- Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM (2004). Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 64(11):4049–54.
- Roth MD, Arora A, Barsky SH, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. (1998). Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 157(3 Part 1):928–37.
- Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD (1991). Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol.* 20:132–7.
- Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS (1997). Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control.* 8(5):722–8.
- Sidney S (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol.* 42(11 Suppl):64S–70S.
- Smith MA, Gloekler-Reiss LA, Gurney J, Ross J (2000). Leukemia. In: Ries L, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1997.* Bethesda: National Cancer Institute:17–34.
- Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW (2014). A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol.* 52(9):973.
- Tan C, Hatam N, Treasure T (2006). Bullous disease of the lung and cannabis smoking: insufficient evidence for a causative link. *J R Soc Med.* 99(2):77–80.
- Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. (2009). Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *Can Med Assoc J.* 180(8):814–20.
- Tashkin DP (2015). Does marijuana pose risks for chronic airflow obstruction? *Ann Am Thorac Soc.* 12(2):235–36.
- Tashkin DP, Calvarese BM, Simmons MS, Shapiro BJ (1980). Respiratory status of seventy-four habitual marijuana smokers. *Chest.* 78(5):699–706.
- Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, Simmons M, Bourque LB, Duann S, et al. (1987). Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and non-smokers. *Am Rev Respir Dis.* 135:209–16.
- Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, Coulson AH (1997). Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med.* 155(1):141–8.

- Tashkin DP, Simmons MS, Tseng CH (2012). Impact of changes in regular use of marijuana and/or tobacco on chronic bronchitis. *COPD*. 9(4):367–74.
- Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 95:1669–77.
- Trabert B, Sigurdson AJ, Sweeney AM, Strom SS, Mcglynn KA (2011). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer*. 117(4):848–53.
- Ungerleider JT, Andrysiak T, Tashkin DP, Gale RP (1982). Contamination of marijuana cigarettes with pathogenic bacteria -- possible source of infection in cancer patients. *Cancer Treat Rep*. 66:589–91.
- Van Hoozen BE, Cross CE (1997). Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 15(3):243–69.
- Wang X, Derakhshandeh R, Narayan S, Luu E, Le S, Danforth OM, et al. (2014). Brief exposure to marijuana secondhand smoke impairs vascular endothelial function [abstract]. *Circulation*. 130:A19538.
- Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, et al. (2013). Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke*. 44(2):558–63.
- Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul J, et al. (2011). Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients. *Stroke*. 42(6):1778–80.
- Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, Rouyer O, Geny B (2015). Characteristics and prognosis of ischemic stroke in young cannabis users compared with non-cannabis users. *J Am Coll Cardiol*. 66(18):2052–3. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.867. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE (1988). Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *NEJM*. 318(6):347–51.
- Zhang Z, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. (1999). Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 8(12):1071–8.
- Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. (2015). Cannabis smoking and lung cancer risk: pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 136(4):894–903.
- Zhu K, Levine RS, Brann EA, Hall HI, Caplan LS, Gnepp DR (2002). Case-control study evaluating the homogeneity and heterogeneity of risk factors between sinonasal and nasopharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 99(1):119–23.

Prevention, vård och behandling

- Berk M, Brook S, Trandafir AI (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 14(3):177–80.
- Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, Li N, Patton GC (2003). Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Brit J Psychiat*. 182:330–6.
- Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW, et al. (2012). Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J*. 9:7.
- Danovitch I, Gorelick DA (2012). State of the art treatments for cannabis dependence. *Psychiatr Clin North Am*. 35(2):309–26.
- EMCDDA (2013). Drug treatment overview for Netherlands [website]. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.webcitation.org/6S4yjPY59>, accessed 15 June 2015).
- EMCDDA (2015) Prevention of addict behaviors. Updated and expanded edition on prevention of substance abuse. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (<http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/preventingaddictive-behaviours>, accessed 05 September 2015).
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2005). School-based prevention for illicit drugs' use. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD003020.
- Faggiano F, Vigna-Taglianti F, Burkhart G, Bohrn K, Cuomo L, Gregori D, et al. (2010). The effectiveness of a school-based substance abuse prevention program: 18-Month follow-up of the EU-Dap cluster randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 108(1–2):56–64.
- Faggiano F, Minozzi S, Versino E, Buscemi D (2014). Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev*. (12):CD003020. doi: 10.1002/14651858.CD003020.pub3.
- Ferri M, Allara E, Bo A, Gasparrini A, Faggiano F (2013). Media campaigns for the prevention of illicit drug use in young people. *Cochrane Database Syst Rev*. (6):CD009287. doi: 10.1002/14651858.CD009287.pub2.
- Fisher BA, Ghuran A, Vadamalai V, Antonios TF. (2005). Cardiovascular complications induced by cannabis smoking: a case report and review of the literature. *Emerg Med J*. 22:679–80.

- Florez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ, Garcia-Rodriguez O, Wang S, Blanco C (2013) Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend.* 132(1–2):127–33 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep>, accessed 05 September 2015).
- Foxcroft DR, Tsertsvadze A (2011). Universal family-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep (9):CD009308.
- Foxcroft DF (2014) Can prevention classification be improved by considering the function of prevention? *Prev Sci.* 15:818–22.
- Gates S, McCambridge J, Smith L, Foxcroft D (2006). Interventions for prevention of drug use by young people delivered in nonschool settings. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD005030.
- Hall WD, Degenhardt L (2015). High potency cannabis: a risk factor for dependence, poor psychosocial outcomes, and psychosis. *BMJ.* 350:h1205. doi:10.1136/bmj.h1205.
- Hall WD, Pacula RL (2010). Cannabis use and dependence: public health and public policy (reissue of first edition 2003). Cambridge: Cambridge University Press.
- Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C (2010) The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. *BMC Public Health.* 10:538.
- Jones L, Sumnall H, Witty K, Wareing M, McVeigh J, Bellis M (2006). A review of community-based interventions to reduce substance misuse among vulnerable and disadvantaged young people. Liverpool: National Collaborating Centre for Drug Prevention.
- Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G (2001). Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association. *Int J Cardiol.* 78:183–4.
- Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B (2014). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* (12):CD008940. doi:10.1002/14651858.CD008940.pub2. McGrath Y, Sumnall H, McVeigh J, Bellis M (2006). Drug use prevention among young people: a review of reviews. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).
- Medina-Mora ME (2005). Prevention of substance abuse: a brief overview. *World Psychiatry.* 4(1):25–30.
- Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, Behrendt S, Beesdo K, Lieb R, et al. (2008). The natural course of cannabis use, abuse, and dependence during the first decades of life. *Addiction.* 103:439–49.
- Roffman R, Stephens R, editors (2006). Cannabis dependence: its nature, consequences and treatment. Cambridge: Cambridge University Press.
- Rubio F, Quintero S, Hernandez A, Fernandez S, Cozar L, Lobato IM, et al. (1993). Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. *Lancet.* 341:1028–9.
- Springer JF, Sale E, Hermann J, Sambrano S, Kasim R, Nistler M (2004). Characteristics of effective substance abuse prevention programs for high-risk youth. *J Prim Prev.* 25:171–219.
- Tobler NS, Roona MR, Ochshorn P, Marshall DG, Streke AV, Stackpole KM (2000). School-based adolescent drug prevention programs: 1998 meta-analysis. *J Prim Prev.* 20:275–336.
- Sanders MR (1999). Triple P-Positive Parenting Program: towards an empirically validated multilevel parenting and family support strategy for the prevention of behavior and emotional problems in children. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2(2):71–90.
- WHO (2015), Psychosocial interventions for the management of cannabis dependence (Updated 2015), available at: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/resource/substance_use_q4.pdf?ua=1



LÄNSSTYRELSEN
VÄSTRA GÖTALANDS LÄN