

# Risicoschatting cannabis 2008

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



---

CAM

Bilthoven, december 2008

Dit rapport is een weerslag van het risicobeoordelingsproces betreffende cannabis. De risicoschatting werd uitgevoerd door de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs. Het proces werd gecoördineerd door het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), welke het secretariaat voert voor deze commissie. Het CAM is ondergebracht bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs  
p/a Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu  
BMT, Postbak 50  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven

Afkortingen .....	6
Verantwoording .....	7
Managementsamenvatting .....	8
1.1 Executive summary .....	10
2 Risicoschatting .....	12
2.1 Risico's voor de gezondheid van het individu .....	12
2.2 Risico's voor de volksgezondheid .....	14
2.3 Risico's voor openbare orde en veiligheid .....	17
2.4 Risico's met betrekking tot criminele betrokkenheid .....	18
2.5 Kwalitatieve en kwantitatieve opsomming scores .....	19
2.6 Plaatsbepaling op risicoschaal .....	21
3 Conclusies en aanbeveling .....	23
3.1 Conclusies aangaande de procedure .....	23
3.2 Conclusies aangaande cannabis .....	23
3.3 Huidige situatie en de wenselijkheid en mogelijke consequenties van maatregelen .....	27
3.4 Aanbevelingen .....	29
3.5 Tot slot .....	30
BIJLAGE 1 INFORMATIERAPPORT .....	31
ACHTERGRONDINFORMATIE .....	31
RISICO'S VOOR DE GEZONDHEID VAN HET INDIVIDU .....	33
1. Lichamelijke afhankelijkheid .....	33
1.1 Dierexperimenteel onderzoek .....	33
1.2 Humane gegevens .....	33
2. Geestelijke afhankelijkheid .....	34
2.1 Dierexperimenteel onderzoek .....	35
2.2 Humane gegevens .....	36
3. Acute toxiciteit .....	37
4. Chronische toxiciteit .....	40
4.1 Methodologische aspecten .....	40
4.2 Effecten op de luchtwegen .....	41
4.2.1 Samenstelling van cannabisrook .....	41
4.2.2 Blootstelling aan de stoffen in rook bij cannabisrokers .....	42
4.2.3 Effecten op longfunctie .....	42
4.2.4 Pathologische veranderingen van de luchtwegen en het longweefsel .....	43
4.2.5 Effecten op het afweersysteem in de luchtwegen en longen .....	43
4.3 Cannabis en kanker .....	44
4.3.1 Biomarkers voor kankerverwekkendheid van cannabisrook in de mens .....	44
4.3.2 Effect van cannabinoïden op de kankerverwekkendheid van cannabisrook .....	44
4.3.3 Dierexperimenteel onderzoek naar de kankerverwekkendheid van cannabisrook en THC .....	45
4.3.4 Epidemiologische gegevens .....	45
4.3.4.1 Longkanker en bronchiale kanker .....	45
4.3.4.2 Kanker van de mond, keelholte en slokdarm .....	47
4.3.4.3 Kanker bij kinderen .....	48
4.3.4.4 Overige vormen van kanker .....	49
4.3.5 Conclusie .....	49
4.4 Effecten op het immuunsysteem .....	50
4.5 Effecten op het reproductiesysteem .....	51
4.6 Effecten op de zwangerschap en de ontwikkeling van het kind .....	51
4.6.1 Zwangerschap .....	51

4.6.2	Borstvoeding .....	52
<b>4.7</b>	<b>Effecten op de hersenen</b> .....	<b>53</b>
4.7.1	Neurotoxiciteit en neuroprotectie.....	53
4.7.2	Structurele veranderingen in de hersenen .....	54
4.7.3	Functionele veranderingen in de hersenen .....	55
4.7.4	Effecten op cognitief functioneren.....	56
<b>4.8</b>	<b>Psychische stoornissen</b> .....	<b>57</b>
4.8.1	Psychotische stoornissen.....	57
4.8.1.1	Inleiding .....	57
4.8.1.2	Cannabisgebruik en het risico op psychotische stoornissen .....	59
4.8.1.3	Population attributable fractions (PAFs) en trends in schizofrenie .....	61
4.8.1.4	Biologisch mechanisme .....	62
4.8.1.5	Conclusie.....	63
4.8.2	Angst- en stemmingsstoornissen .....	63
4.8.2.1	Depressie .....	64
4.8.2.2	Bipolaire stoornis.....	65
4.8.2.3	Angststoornissen .....	65
	<b>RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID</b> .....	<b>66</b>
<b>5.</b>	<b>Omvang en frequentie van gebruik</b> .....	<b>66</b>
5.1	Frequentie van gebruik .....	67
5.2	Startleeftijd.....	67
5.3	Trends scholieren.....	68
5.4	Risicogroepen.....	70
5.5	Probleemgebruik van cannabis .....	71
5.6	Hulpvraag in verslavingszorg .....	72
<b>6.</b>	<b>Kwetsbaarheid van de gebruiker</b> .....	<b>76</b>
6.1	Verhoogd risico op somatische klachten .....	76
6.2	Verhoogd risico op psychische klachten.....	77
6.2.1	Blootstelling gedurende de zwangerschap en borstvoeding .....	77
6.2.2	Risico op psychische stoornissen.....	77
6.2.2.1	Anamnese met psychotische klachten.....	77
6.2.2.2	Erfelijke aanleg .....	78
6.2.2.3	Leeftijd .....	79
6.2.3	Cannabisgebruik door patiënten met psychische stoornissen of licht verstandelijk gehandicapten .....	79
6.3	Verhoogd risico op afhankelijkheid.....	80
6.4	Verhoogd risico op verminderd sociaal/maatschappelijk functioneren .....	80
<b>7.</b>	<b>Beschikbaarheid van adequate gebruiksinformatie</b> .....	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Beschikbaarheid van het product</b> .....	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Kwaliteit van het product</b> .....	<b>82</b>
9.1	Soorten cannabis .....	82
9.2	Sterkte van de cannabis.....	82
9.3	Versnijding en verontreiniging .....	84
9.4	Conclusie .....	85
<b>10.</b>	<b>Distributiewijze</b> .....	<b>85</b>
10.1	Minimumleeftijd .....	86
10.2	Regionale spreiding .....	87
10.3	Andere verkooppunten dan coffeeshops.....	87
10.4	Kwaliteit en prijs in en buiten coffeeshops .....	89
10.5	Vermenging met harddrugsmarkt.....	89
<b>11.</b>	<b>Aard en omvang van meldingen van incidenten</b> .....	<b>90</b>
	<b>RISICO'S VOOR OPENBARE ORDE EN VEILIGHEID</b> .....	<b>93</b>
<b>12.</b>	<b>Overlast voor burgers rond verkoop en gebruik</b> .....	<b>93</b>
12.1	Gebruik .....	93
12.2	Verkoop.....	93
12.3	Productie .....	94

13.	Invloed op agressie en geweldsdrempel bij de gebruiker.....	94
14.	Reactievermogen en rijvaardigheid.....	95
14.1	Experimenteel rijvaardigheidsonderzoek .....	96
14.2	Epidemiologisch onderzoek.....	96
14.3	Prevalentie van rijden onder invloed .....	97
<b>RISICO'S VAN CRIMINELE BETROKKENHEID .....</b>		<b>98</b>
15.	Mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel .....	98
15.1	Coffeeshops, growshops, smartshops en criminaliteit.....	98
15.2	De organisatie achter de wietteelt .....	101
15.3	Criminele samenwerkingsverbanden.....	102
15.4	Dwang en geweld in de wietteelt .....	102
16.	Mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel in grondstoffen.....	103
<b>CANNABIS MET EEN HOGE THC-CONCENTRATIE EN GEZONDHEIDSRISICO'S .....</b>		<b>104</b>
<b>Referenties .....</b>		<b>108</b>
<b>Appendix 1 Achtergrondinformatie cannabis en schizofrenie .....</b>		<b>120</b>
Nederlandse studies nader beschreven .....		121
Cannabisgebruik en het beloop van een psychotische stoornis .....		122
Opnames algemene ziekenhuizen vanwege psychosen .....		123
<b>Appendix 2 Criminele betrokkenheid bij hennepsteelt.....</b>		<b>124</b>
<b>BIJLAGE 2 Beschrijving van de risicoschattingsprocedure .....</b>		<b>126</b>
1 Samenstelling van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs.....		126
2 Overige betrokkenen bij de risicoschattingsprocedure .....		126
3 Chronologie risicoschattingsprocedure cannabis .....		127
<b>BIJLAGE 3 Verzoek risicobeoordeling cannabis.....</b>		<b>129</b>

## Afkortingen

<b>11-OH-THC</b>	11-hydroxy-tetrahydrocannabinol
<b>2-AG</b>	2-arachidonoylglycerol
<b>AHOJ-G</b>	door het OM in 1991 ingevoerde gedoogcriteria
<b>AIDS</b>	acquired immunodeficiency syndrome
<b>AWUD</b>	Ambtelijke Werkgroep Uitvoering Drugsbeleid
<b>BI</b>	95% betrouwbaarheidsinterval
<b>CAM</b>	Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs
<b>CBD</b>	cannabidiol
<b>CBN</b>	cannabinol
<b>CIDI</b>	Composite International Diagnostic Interview
<b>COMT</b>	catechol-O-methyl transferase
<b>COPD</b>	chronische obstructieve progressieve longziekte
<b>CT</b>	computertomografie
<b>DLPFC</b>	dorsolaterale prefrontale cortex
<b>DMBA</b>	dimethylbenzanthraceen
<b>DNA</b>	desoxyribonucleïnezuur
<b>DSM-III-R</b>	gereviseerde 3e editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DSM-IV</b>	4e editie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>DTI</b>	diffusion tensor imaging
<b>ECS</b>	endocannabinoïdsysteem
<b>EGFR</b>	epidermale groeifactor receptor
<b>GAF</b>	global assessment of functioning
<b>GGD</b>	Gemeentelijke Geneeskundige Dienst
<b>ICD-10</b>	10 <sup>e</sup> editie van de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>GM-CSF</b>	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>HIV</b>	human immunodeficiency virus
<b>Ki-67</b>	cellulaire marker die duidt op celdelingsactiviteit
<b>LMR</b>	Landelijke Medische Registratie
<b>LOC</b>	Landelijk Overleg Coffeeshopbonden
<b>LVG</b>	licht verstandelijk gehandicapten
<b>MHPCD</b>	Maternal Health Practices and Child Development Study
<b>NAA/tCr</b>	N-acetylaspartaat/totaal creatine ratio
<b>NIDA</b>	National Institute on Drug Abuse
<b>NO(x)</b>	stikstofoxide(n)
<b>NTP</b>	National Toxicology Program
<b>NVIC</b>	Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum
<b>OLVG</b>	Onze Lieve Vrouwe Gasthuis
<b>OM</b>	Openbaar Ministerie
<b>OPPS</b>	Ottawa Prospective Prenatal Study
<b>PAF</b>	population attributable fraction
<b>PAK</b>	polycyclische aromatische koolwaterstoffen
<b>RIVM</b>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<b>SEH</b>	afdeling Spoedeisende Hulp
<b>THC</b>	$\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol
<b>TNF-alfa</b>	tumor necrosis factor alfa
<b>UNODC</b>	United Nations Office on Drugs and Crime
<b>(v)MRI</b>	(volumetrische) magnetic resonance imaging
<b>WODC</b>	Wetenschappelijk Onderzoek en Documentatiecentrum van het Ministerie van Justitie

## Verantwoording

De Minister van VWS heeft het CAM verzocht een risicobeoordeling uit te voeren met betrekking tot het gebruik van cannabis. Daarbij verzocht hij nadrukkelijk de risico's van cannabis met een hoog THC-gehalte te betrekken, alsmede de rol van cannabis bij het ontwikkelen van psychische stoornissen en de gesignaleerde toename van de hulpvragen voor cannabisproblematiek.

Voor het uitvoeren van een risicobeoordeling maakt het CAM gebruik van een protocol op basis van een zestien risicocriteria. Op basis van deze criteria stelt het CAM voor elke risicoschatting een informatierapport op. Als aanvulling op deze zestien criteria die in afzonderlijke hoofdstukken van het informatierapport aan de orde komen is aan het eind een hoofdstuk opgenomen waarin ingegaan wordt op de mogelijke relaties tussen een hoge THC-concentratie in cannabis en gezondheidsrisico's.

Een groot verschil met eerdere risicobeoordelingen, die betrekking hadden op (relatief) nieuwe drugs, is dat de wetenschappelijke literatuur over cannabis zeer omvangrijk is. Het secretariaat van het CAM is daarom bij de samenstelling van dit rapport ondersteund door enkele leden van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs, welke reeds beschikten over specifieke kennis op het terrein van cannabis. In het bijzonder hebben de leden Mw. dr. M.W. van Laar (Trimbos instituut), Dhr. dr. R.J.M. Niesink (Trimbos instituut), Mw. drs. A. van Riel (NVIC) en Dhr. prof. dr. D.J. Korf (Bonger Instituut voor Criminologie) bijgedragen. Daarnaast heeft het Centrum voor Preventie- en Zorgonderzoek van het RIVM (Mw. dr. A. Spijkerman) ondersteuning verleend.

In aanvulling op de gewoonlijke procedure voor een risicoschatting door het CAM is het informatierapport door externe deskundigen gereviewed en heeft de commissie in een vergadering voorafgaande aan de risicoschatting het informatierapport besproken en daarbij externe deskundigen gehoord. Een gedetailleerde beschrijving van de procedure en de betrokken deskundigen zijn vermeld in bijlage 2.

## Managementsamenvatting

*Meer preventieve interventies en voorlichting over gezondheidsrisico's als gevolg van cannabisgebruik zijn nodig volgens het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) om de potentiële gevaren voor met name jongeren duidelijk te maken. Een verhoogd risico op psychoses en psychotische stoornissen voor kwetsbare individuen dient daarbij aandacht te krijgen. Ook verdienen de schadelijkheid van stoffen in cannabisrook en de risico's van deelname aan het verkeer na gebruik van cannabis, vooral in combinatie met alcohol, extra aandacht. Het is onwenselijk drastische wijzigingen in het huidige beleid aan te brengen. Met name een beleid gericht op het sluiten van coffeeshops is onwenselijk omdat gevreesd wordt dat dit nadelige effecten heeft op de volksgezondheid. De bestrijding van de georganiseerde criminaliteit en de beperking van overlast in verband met de productie en handel in cannabis is het meest gebaat bij een regulering van de aanvoer van cannabis voor eigen gebruik.*

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het CAM een risicobeoordeling met betrekking tot het gebruik van cannabis uitgevoerd. Bijzondere aandacht daarbij kregen de risico's van cannabis met een hoog THC-gehalte, alsmede de rol van cannabis bij het ontwikkelen van psychische stoornissen en de gesignaleerde toename van de hulpvragen voor cannabisproblematiek. Zoals gebruikelijk zijn naast gezondheidsrisico's ook de risico's voor de openbare orde en die in verband met betrokkenheid van georganiseerde criminaliteit beoordeeld.

Cannabis is veruit de meest gebruikte illegale drug, maar het aantal gebruikers van cannabis is vele malen kleiner dan dat van alcohol en tabak. Cannabis is in Nederland verkrijgbaar in coffeeshops, maar ook via niet-gedoogde verkoop. Ondanks de eenvoudige verkrijgbaarheid zijn er in Nederland, vergeleken met het Europese gemiddelde, iets minder gebruikers. De prevalentie van recent (laatste jaar) gebruik in Europa is 7%; in Nederland is die 5%.

Afhankelijkheid van cannabis vormt een probleem voor een klein deel van de gebruikers. Cannabisgebruikers die bij voorkeur cannabis met een hoog THC-gehalte consumeren en juist een sterk effect nastreven lopen een relatief grote kans afhankelijk te worden. Maar andere factoren zoals een vroege startleeftijd, frequent gebruik en omgevingsfactoren zijn eveneens belangrijke determinanten voor het ontstaan van afhankelijkheid. Dat het gestegen THC-gehalte van nederwiet heeft bijgedragen aan de toegenomen hulpvraag is niet door onderzoeksgegevens onderbouwd, maar dit kan niet op voorhand uitgesloten worden. De toegenomen hulpvraag zou te maken kunnen hebben met een toename van het probleemgebruik (en dat zou weer deels kunnen samenhangen met het hoge THC-gehalte), maar evenzeer met een veranderd verwijzingsgedrag binnen de gezondheidszorg, justitie en maatschappelijke zorg en met een verminderde maatschappelijke acceptatie van de cannabisproblematiek.

De acute toxiciteit wordt als gering ingeschat. Het aantal incidenten als gevolg van cannabisgebruik is dan ook klein, vooral in verhouding tot de omvang van het gebruik. Maar er zijn risicogroepen, met name individuen die bekend zijn met psychotische aandoeningen en met sommige vormen van hartafwijkingen.

Cannabisgebruik draagt bij aan het risico op het ontwikkelen van psychotische stoornissen, met name bij kwetsbare individuen. Dit zijn vooral personen die al te maken hebben gehad met psychotische symptomen of familie hebben met een psychotische stoornis. Omdat schizofrenie zich meestal in de leeftijd van 15 tot 22 jaar ontwikkelt (hetgeen verband houdt met de ontwikkeling van het brein in deze periode), zijn jongeren kwetsbaarder dan volwassenen. Ook tonen sommige studies een (zwak) verband aan tussen cannabisgebruik en depressie, maar de resultaten van onderzoek zijn minder consistent.



Omdat essentiële functies zoals de motorische coördinatie en het beoordelingsvermogen aangetast raken door het gebruik van cannabis gaat de rijvaardigheid achteruit. Dit geldt in versterkte mate wanneer tegelijkertijd alcohol is genuttigd.

Wanneer de gebruiker zijn cannabisgebruik niet aanpast aan een hoger THC-gehalte van de cannabis zal de THC-inname stijgen. Mogelijkerwijs dat daardoor ook de hiervoor genoemde gezondheidsrisico's toenemen. Er zijn echter nauwelijks onderzoeksgegevens waarmee dit gestaafd kan worden. Daarnaast dient men rekening te houden met het gegeven dat in nederwiet verhoudingsgewijs weinig cannabidiol (CBD) aanwezig is. CBD heeft mogelijk een beschermend effect op het ontstaan van psychoses.

Rook van cannabis kan schadelijke effecten teweegbrengen in de luchtwegen, wat uiteindelijk tot kanker kan leiden, vooral na langdurig en frequent gebruik. Overigens wordt cannabis in Nederland doorgaans vermengd met tabak gebruikt. Tabaksrook veroorzaakt dezelfde klachten van de luchtwegen.

Er is voldoende informatie over cannabis beschikbaar, maar deze komt niet altijd bij de gebruiker terecht. Voorlichting omtrent de gezondheidsrisico's, in het bijzonder het risico op psychische stoornissen en het risico op kanker, alsook de invloed op de rijvaardigheid zouden meer aandacht moeten krijgen.

De kwaliteit van cannabis wordt niet systematisch onderzocht, met uitzondering van het THC-gehalte. Hoewel in vergelijking met alcohol en tabak de kwaliteitscontrole van de cannabis die in coffeeshops wordt verkocht slechts oppervlakkig is, wordt gevreesd dat het risico op verontreiniging van cannabis bij verkoop via niet-gereguleerde kanalen groter is.

De overlast rondom het gebruik van cannabis blijft doorgaans beperkt tot rondhangende jongeren, wat door burgers als hinderlijk ervaren kan worden of gevoelens van onveiligheid kan oproepen. Ook kan er overlast rondom de verkoop optreden. Coffeeshops zijn gehouden aan de AHOJ-G-criteria en mogen geen overlast veroorzaken. Toch kan er lokaal – zoals in de grensstreken – wel degelijk sprake zijn van overlast, zoals verkeeroverlast. De niet-gedoogde verkoop kan ook bijdragen aan overlast, onder andere door drugsrunners en rond drugspannen. Ten slotte kan er overlast ontstaan bij de teelt van hennep zoals stank, onveiligheid en brandgevaar. Deze verschillende vormen van overlast verschillen sterk van plaats tot plaats.

De intensivering van de bestrijding van hennep teelt heeft er mede toe geleid dat de georganiseerde misdaad een steviger positie heeft weten te verwerven in deze sector. Criminele organisaties kunnen kwekerijen voorfinancieren, waardoor er een afhankelijke situatie ontstaat. Ook dienen zulke organisaties zich direct of indirect aan als afnemer van de productie. Growshops vervullen in zulke netwerken vaak een spilfunctie. Het terugdringen van de georganiseerde criminaliteit is het meest gebaat bij een regulering van de aanvoer van cannabis voor eigen gebruik. Indien de aanvoer vanaf productie tot verkoop aan de gebruiker vergunningsplichtig gemaakt wordt, is het mogelijk deze aanvoer geheel in kaart te brengen, aan regels te binden en te controleren. Deze regulering zal er niet automatisch toe leiden dat de criminaliteit verdwijnt, maar opsporings- en vervolgingsactiviteiten kunnen daardoor beter geprioriteerd worden, met meer aandacht voor de grootschalige productie en export die in handen zijn van criminele organisaties. Een gereguleerde aanvoer van cannabis voor eigen gebruik geeft bovendien de mogelijkheid de kwaliteit van cannabis (inclusief het THC- en CBD-gehalte) te bewaken. Ten slotte zal ook overlast beperkt kunnen worden omdat de productie en handel aan regels gebonden kunnen worden.

---

<sup>i</sup> De AHOJ-G-criteria zijn de door het OM in 1991 ingevoerde gedoogcriteria. Dit zijn: geen **A**ffichering (bij de verkoop van drugs), geen verkoop van **H**arddrugs, geen **O**verlast, geen verkoop van drugs aan **J**eugdigen, geen toegang aan jeugdigen tot een coffeeshop en geen verkoop van **G**rote hoeveelheden per transactie, dat wil zeggen hoeveelheden groter dan geschikt voor eigen gebruik.

## 1.1 Executive summary

*According to the Coordination Centre for the Assessment and Monitoring of new drugs (CAM), more preventive interventions as well as education on the health risks associated with cannabis use are needed. These steps should help to increase awareness in young people on the potential dangers of cannabis, especially regarding the increased risks for psychoses and psychotic disorders in vulnerable persons. Other aspects that should be highlighted are the harmful effects of substances in cannabis smoke and the safety risks involving traffic when under the influence of cannabis -- especially when combined with alcohol. Sweeping reforms of current policy measures are undesirable, in particular those aimed at the closure of Dutch coffee shops, renowned for selling cannabis. It is feared that such policy would be harmful to public health as a whole. Combatting organised crime and reducing public nuisance related to the production and trade of cannabis are best served by regulating the supply of cannabis for private use.*

The Coordination Centre for the Assessment and Monitoring of new drugs (CAM) has performed a risk assessment on cannabis use in the Netherlands at the request of the Minister of Health, Welfare and Sport. Special attention was paid to the risks of cannabis with a high THC concentration, the role of cannabis in the development of psychiatric disorders and the observed increase in addiction care demand related to cannabis use disorders. Moreover, not only the health risks, but those relating to public order and the involvement of organised crime have been assessed.

Cannabis is by far the most commonly used illegal drug although the number of cannabis users is much less than those using alcohol or tobacco. In the Netherlands, the sale of cannabis for private use is tolerated in so-called coffee shops, but cannabis is also sold through other channels. Despite the ready availability of cannabis, its use in the Netherlands is still below the European average: for example, last year prevalence in Europe was 7%, whereas in the Netherlands this was 5%.

Some cannabis users become dependent. Those who prefer cannabis with a high THC content and who are looking for the strongest effect are most at risk of becoming dependent, but other factors such as high frequency use, starting at an early age and environmental factors may also contribute to dependency risk. There is a lack of scientific evidence to support the view that the increased THC content of nederwiet (sinsemilla) has contributed to the increased demand for addiction care related to cannabis use disorders. However, this viewpoint should not be rejected in advance. The increased demand for addiction care could be related to an increase in cannabis use disorders – which in turn could be related to the increased THC content of nederwiet. However, other factors including changes in the referral attitude of professionals in general health care, justice and social welfare and a decrease in the acceptance of cannabis use disorders may also have contributed to the above.

The acute toxicity of cannabis is low. This means that the number of reported cannabis-related incidents is also low, especially when compared to its prevalence of use. Yet, in spite of the above, some people are considered to be at risk, for example, those with psychotic disorders or with certain heart complaints.

Cannabis use can contribute to the onset of psychotic disorders, especially in vulnerable individuals who have already experienced psychotic symptoms or have a family history of psychotic disorders. As schizophrenia usually develops between the ages of 15 and 22 years - due to the development of the brain in this period - young people in this age group are more vulnerable than adults. Cannabis use has also been associated with a slight increase in risk for depression, although this association is not consistently clear.

As essential mental faculties such as psychomotor function and judgement ability deteriorate when people are under the influence of cannabis, driving ability is affected, especially when cannabis is used together with alcohol.

When the amount of cannabis used is not adjusted to compensate for a high THC concentration, the level of THC intake will increase. This could then lead to an increase in the aforementioned health risks. However, there is only limited scientific data to underpin this point. Moreover, it should be taken in account that the cannabidiol (CBD) concentration in nederwiet is very low. Possibly, CBD may protect a person against the development of psychoses.

Cannabis smoke can be harmful to the respiratory tract and can even ultimately lead to cancer, especially after long-term and frequent use. Since cannabis is usually mixed with tobacco, the harmful effects of the latter should also be taken into account.

Whilst there is sufficient information available on the use of cannabis, this does not always reach the users themselves. The health risks, especially those concerning psychiatric disorders and cancer, and the consequences for driving ability should be given higher priority in education.

With the exception of the THC content, there is no systematic monitoring of the quality of cannabis in the Netherlands. Even though the quality control of cannabis sold in coffee shops is only superficial (compared to alcohol and tobacco) it is feared that the risk for cannabis contamination is greater when it is sold through non-regulated channels.

Whilst public nuisance related to the use of cannabis is limited and generally concerns young people hanging around -- which can be annoying to the public or evoke a sense of insecurity -- the sale of cannabis can also cause concern. Although, a coffee shop can have its licence suspended if it is found to be causing public nuisance, some problems have occurred, for example traffic jams or parking problems. The non-regulated sale of cannabis can also contribute to public nuisance, for example, that caused by the drug dealers looking for customers in the street or nearby dealing locations. Finally, public nuisance can be caused by the smell of growing hemp as well as associated safety and fire hazard risks. These forms of public nuisance vary widely from place to place.

Unfortunately, organised crime now holds a firm position in this sector due to the increase in the fight against hemp production. Criminal organisations are in a position to finance hemp farms, which puts the grower in a subordinate position. Moreover, these organisations buy the products either directly or indirectly. The so-called 'grow shops' often hold a pivotal position in these networks. The best way to combat organised crime is to regulate the supply of cannabis for private use. Making the supply from production to shop subject to licensing enables the supply chain to be fully monitored and therefore bound to regulations. Whilst regulation will not automatically lead to criminal activities disappearing altogether, police and prosecution services will be able to prioritise their activities and focus on large scale production and export, which is in the hands of criminal organisations. Regulating the supply of cannabis for private use also enables the quality of cannabis (including THC and CBD content) to be monitored. Finally, by regulating the production and trade of cannabis for private use public nuisance related to these activities can be reduced and safety for the general public improved.

## **2 Risicoschatting**

In dit hoofdstuk zijn per criterium (genummerd) kort de argumenten en opmerkingen weergegeven die tijdens de discussie naar voren kwamen en is het gemiddelde van de scores van de leden van de risicoschattingcommissie aangegeven. De betekenis van de scores is als volgt:

0 = geen

1 = gering

2 = matig

3 = groot

4 = zeer groot

N.B. Voorheen liep de risicoscoreschaal van 1 tot 5. Nu loopt deze van 0 tot 4. De kwalificatie 'mogelijk' is vervangen door 'matig'.

### **2.1 Risico's voor de gezondheid van het individu**

#### **1) De grootte van het risico van lichamelijke afhankelijkheid**

Langdurig gebruik van cannabis leidt tot gewenning en het optreden van onttrekkingsverschijnselen. De frequentie en ernst van deze verschijnselen zijn doorgaans geringer dan de symptomen na het stoppen met alcohol of opiaten. Er zijn geen goede gegevens die de relatie tussen een hoog THC-gehalte van cannabis en het risico op lichamelijke afhankelijkheid beschrijven. Daar het risico op lichamelijke afhankelijkheid mede afhangt van de mate van gebruik, zullen gebruikers die het gebruik van cannabis niet aanpassen aan het hoge THC-gehalte van de cannabis, door hun consumptiepatroon de THC-inname en daarmee het risico op lichamelijke afhankelijkheid verhogen.

Gemiddelde score: 0,8

#### **2) De grootte van het risico van geestelijke afhankelijkheid**

Geestelijke afhankelijkheid uit zich vooral als een verminderde controle over het gebruik van cannabis. De mate waarin cannabisgebruik leidt tot afhankelijkheid is geringer dan voor alcohol, cocaïne, heroïne en tabak. Wanneer patiënten in de gezondheidszorg of verslavingszorg gezien worden is er vaak sprake van verslaving aan andere middelen en andere psychische stoornissen (co-morbiditeit). Wat hierboven voor de relatie tussen het THC-gehalte en lichamelijke afhankelijkheid gesteld werd, geldt ook voor de relatie met geestelijke afhankelijkheid.

Gemiddelde score: 1,5

#### **3) De grootte van het risico van acute toxiciteit**

Het risico op acute toxiciteit van cannabis is klein. De meest frequente psychische reactie is een acute paniecreactie, die echter vooral bij onervaren gelegenheidsgebruikers voorkomt en doorgaans een mild verloop heeft. Duizeligheid gerelateerd aan sterke verlaging van de bloeddruk kan optreden na inname van hoge doses. Er zijn echter kwetsbare groepen die grotere risico's lopen. Een verhoogd risico op psychotische symptomen wordt verondersteld voor gevoelige personen, zoals personen die bekend zijn met psychotische aandoeningen. Voor hartpatiënten (in het bijzonder bij ischemisch hart- of vaatlijden) wordt eveneens een verhoogd risico verondersteld kort na gebruik van cannabis.

Een hoog THC-gehalte in cannabis kan eerder tot acute intoxicaties leiden. De cijfers wijzen echter niet op een duidelijke stijging van incidenten, hooguit een licht stijgende trend, waarbij de absolute aantallen in het niet vallen bij de omvang van het gebruik.

Gemiddelde score: 0,9

#### **4) Grootte van het risico van chronische toxiciteit**

Het is moeilijk om de chronische gezondheidseffecten van cannabisgebruik met epidemiologische studies vast te stellen, omdat de invloed van andere factoren vaak niet uit te sluiten is en schattingen over het gebruik in het verleden vaak onnauwkeurig zijn. Gegevens tot nu toe wijzen niet op aantoonbare blijvende schade of ziekte na matig gebruik van cannabis gedurende een beperkte periode van het leven door volwassen gezonde individuen. Er zijn echter kwetsbare groepen waarvoor ook beperkt gebruik risicoverhogend kan zijn (zie ook criterium 6).

Chronisch en zwaar gebruik van cannabis is daarentegen wel geassocieerd met significante gezondheidsrisico's. Op basis van de beschikbare gegevens is niet precies aan te geven bij welke mate en duur van gebruik de risico's verhoogd zijn. Omdat in cannabisrook naast THC schadelijke ontledings- en verbrandingsproducten voorkomen wordt het risico op luchtwegklachten en kanker van de luchtwegen verhoogd. Een verhoogd risico op andere vormen van kanker kan niet uitgesloten worden, maar de relatie met cannabisgebruik is onduidelijk. Andere nadelige effecten op de lichamelijke gezondheid spelen alleen een rol onder bijzondere omstandigheden: Een verhoogde infectiekans lijkt alleen aan de orde te zijn bij cannabisrokers met een reeds slecht functionerend immuunsysteem. Evenzo is het risico op een verminderde spermaproductie alleen relevant voor mannen die reeds een kritisch lage productie hebben. Cannabisgebruik tijdens de zwangerschap veroorzaakt geen aangeboren afwijkingen, maar heeft mogelijk wel subtiele effecten op de cognitieve ontwikkeling van het kind op latere leeftijd tot gevolg. Overigens wordt in Nederland cannabis doorgaans vermengd met tabak gerookt, waardoor ook blootstelling aan schadelijke stoffen uit tabaksrook plaatsvindt. Zo is bijvoorbeeld roken van tabak gedurende de zwangerschap geassocieerd met een laag geboortegewicht en is de relatie met een verhoogd risico op diverse vormen van kanker onomstreden. Waar chronische toxiciteit veroorzaakt wordt door de schadelijke stoffen in rook zou een hoger THC-gehalte in cannabis voor een deel van de gebruikers juist een beschermend effect kunnen hebben. Immers, zij die minder roken om te compenseren voor het hogere THC-gehalte stellen zich ook minder bloot aan de schadelijke stoffen in de rook.

Aanwijzingen voor een associatie van cannabisgebruik met neurotoxiciteit worden alleen gevonden in personen die zeer zwaar en langdurig cannabis gebruiken. Zulke gebruikers zijn niet representatief voor de doorsnee cannabisgebruiker en de mogelijke invloed van andere factoren die bijdragen aan de waargenomen effecten is niet uit te sluiten. Ook functionele veranderingen in de hersenen van abstinente gebruikers worden vooral gevonden in zware gebruikers. De betekenis van deze functionele veranderingen is niet geheel duidelijk. Ze zijn niet altijd geassocieerd met een verminderde cognitieve prestatie. De meeste onderzoeken vinden dat een verminderd cognitief functioneren – zich vooral uitend als een verminderde geheugenfunctie – zich bij abstinentie na verloop van tijd herstelt.

De hypothese dat cannabis in niet-kwetsbare personen psychosen veroorzaakt die anders niet zouden ontstaan wordt niet aannemelijk geacht – hoewel deze op grond van epidemiologische en dierexperimenteel onderzoek niet hard uit te sluiten is. Schizofrenie wordt gezien als een multifactoriële aandoening. Een beperkt deel (6-13%) is toe te schrijven aan het gebruik van cannabis. Cannabisgebruik wordt doorgaans opgevat als een 'component cause', die noch een noodzakelijke noch de enige factor is die tot een psychotische stoornis leidt. Wanneer de bevindingen uit ander (experimenteel en neurobiologisch) onderzoek worden meegewogen, lijkt cannabisgebruik, en met name 'frequent' gebruik, in kwetsbare personen het risico op een latere psychose te verhogen. Ook een vroege startleeftijd wordt verondersteld het risico hierop te verhogen, omdat het brein van adolescenten nog volop in ontwikkeling is. Of cannabis met een hoog THC-gehalte ook eerder tot de ontwikkeling van psychotische stoornissen leidt valt niet te zeggen, omdat gebruikers hun inname kunnen aanpassen aan de THC-concentratie. Voor de subgroep die dit niet doet zal de inname van THC hoger zijn bij gebruik van cannabis met een hoog THC-gehalte. Verondersteld wordt dat daarmee ook het risico op de ontwikkeling van psychotische stoornissen verhoogd wordt wanneer zij tevens tot een kwetsbare groep behoren.

Er is ook een associatie van cannabisgebruik met het risico op het optreden van depressie gevonden, zij het dat deze associatie minder consistent is in de verschillende studies. Voor het optreden van bipolaire stoornissen en angststoornissen is de relatie met het gebruik van cannabis nog onduidelijker en meer onderzoek zou nodig zijn om hierover conclusies te kunnen trekken.

Gemiddelde score: 1,5

## **2.2 Risico's voor de volksgezondheid**

### **5) De mate van risico met betrekking tot omvang en frequentie van gebruik en eventuele toename van gebruik**

Bijna een kwart van de Nederlandse bevolking (15-64 jaar oud) heeft ooit cannabis gebruikt. Eén op de dertig heeft dit in de laatste maand gedaan, en één op de 125 rookt (vrijwel) dagelijks cannabis. Onder scholieren is er sprake van een licht dalende trend van het aantal gebruikers gedurende de laatste 10 jaar; het aantal gebruikers in de gehele bevolking is vrij stabiel. Een daling van de gemiddelde startleeftijd onder scholieren in het vorige decennium

heeft zich niet voortgezet en er lijkt nu zelfs een lichte stijging waarneembaar te zijn. Onder scholieren die in de laatste maand cannabis gebruikten, deed ruim de helft dit niet meer dan twee keer; 14% gebruikte 10 keer of vaker. Jongeren met andere vormen van problematiek gebruiken verhoudingsgewijs vaker cannabis.

De hulpvraag in de verslavingszorg voor zowel primaire als secundaire cannabisproblematiek laat al 13 jaar een duidelijk stijgende trend zien. Mogelijk draagt een toenemend aantal doorverwijzingen vanuit de algemene gezondheidszorg en in mindere mate door justitie hier aan bij, maar een toename van het probleemgebruik van cannabis kan eveneens als factor niet worden uitgesloten. Ook problemen met cannabisgebruik gesignaleerd op scholen kunnen thans eerder een aanleiding zijn om deze personen voor behandeling in aanmerking te laten komen. Omdat personen met cannabisproblematiek vaak pas na jaren van problemen bij de verslavingszorg terecht komen, kan de stijgende lijn van hulpvraag ook (ten dele) een na-ijleffect zijn van de stijgende lijn in gebruik in het verleden. De subgroep van gebruikers die ongeacht het THC-gehalte toch evenveel blijven roken of die juist het sterkst mogelijke effect nastreven zullen aan meer THC worden blootgesteld en zullen mogelijk eerder afhankelijkheid ontwikkelen. Of dit ook tot een substantiële stijging van de hulpvraag leidt is niet bekend.

Gemiddelde score: 2,2

## **6) De mate van risico vanwege de kwetsbaarheid van de gebruiker**

Jongeren vormen een relatief grote gebruikersgroep, maar zijn tevens een relatief kwetsbare groep. Een vroege startleeftijd en het overgaan tot frequent gebruik gaan vaak samen. Hierdoor nemen de risico's toe. Dit geldt voor zowel lichamelijke gezondheidseffecten als geestelijke gezondheidseffecten, in het bijzonder het risico op psychotische stoornissen en het ontwikkelen van afhankelijkheid. Wanneer door gebruik van cannabis met een hoger THC-gehalte de THC-inname stijgt doordat de mate van het gebruik niet aangepast wordt aan het hogere THC-gehalte, dan worden de risico's verder verhoogd. Personen die eerder last hebben gehad van psychoses of waarbij deze voorkomen bij verwanten kunnen beschouwd worden als kwetsbaar voor het ontwikkelen van psychotische stoornissen na gebruik van cannabis. Frequent gebruik door jongeren heeft ook een nadelig effect op schoolprestaties, wat de ontwikkeling niet ten goede komt.

Gemiddelde score: 1,5

## **7) De mate van risico door het ontbreken van adequate gebruiksinformatie**

In samenwerking met de verslavingszorg en de cannabisbranche is onder supervisie van het Trimbos-instituut een voorlichtingsfolder en een cursusmodule voor coffeeshophouders ontwikkeld. De voorlichtingsfolder wordt echter nog maar in beperkte mate door coffeeshops afgenomen en de cursussen zijn nog niet erg populair. Daarnaast is er informatie beschikbaar op internetsites en wisselen gebruikers onderling informatie uit. De voorlichting over de gezondheidsrisico's van cannabisgebruik en het effect op de rijvaardigheid zou verbeterd

kunnen worden. Voorlichting dient op jongeren in het algemeen gericht te zijn, maar bijzondere aandacht verdient ook de voorlichting die betrekking heeft op kinderen van ouders met psychiatrische klachten.

Gemiddelde score: 0,7

### **8) De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product**

In Nederland vindt de verkoop van cannabis plaats in coffeeshops, maar ook via illegale verkooppunten, dealers, vrienden etc. In de grote steden is meestal een aantal coffeeshops aanwezig en is de verkrijgbaarheid laagdrempelig.

Gemiddelde score: 1,4

### **9) De mate van risico door onbetrouwbare kwaliteit van het product**

Het merendeel van de cannabis die in Nederland wordt verkocht is in de vorm van nederwiet, daarnaast wordt ook geïmporteerde hasj verkocht. De overige cannabisproducten vormen slechts een klein deel van de markt. In nederwiet is het THC-gehalte relatief hoog, terwijl het cannabidiol (CBD)-gehalte juist laag is. Omdat sommige onderzoeken wijzen op antipsychotische eigenschappen van CBD zou de ratio tussen THC- en CBD-gehalte mogelijk van belang kunnen zijn. Na een aanvankelijke stijging van het THC-gehalte van nederwiet heeft dit zich de laatste jaren op een iets lager niveau gestabiliseerd. Versnijding van cannabis (o.a. om het gewicht te laten toenemen of om de indruk te wekken dat er veel cannabishars in zit) en verontreiniging met pesticiden van cannabis in Nederland komt voor, maar lijkt vooralsnog geen significant gezondheidsrisico te vormen. Er zijn echter slechts beperkte onderzoeken naar diverse vormen van verontreiniging van cannabis verricht. Omdat een coffeeshophouder beter aanspreekbaar is op de kwaliteit van de verkochte waar dan een niet-gedoogde verkoper, zou de kwaliteit van de cannabis die in coffeeshops wordt verkocht mogelijk beter gewaarborgd kunnen zijn. Doordat er echter te weinig gegevens over de kwaliteit van cannabis zijn valt hier op dit moment geen conclusie over te trekken.

Gemiddelde score: 0,9

### **10) De mate van risico door onbetrouwbaarheid van de distributiewijze en verkooppunten en handelaren**

Een groot deel van de verkoop van cannabis in Nederland loopt direct of indirect via coffeeshops. Daarnaast wordt cannabis ook verkocht door niet-gedoogde 'vaste' dealers (zelftelers, thuisdealers en 'onder-de-toonbank' dealers) en 'mobiele' dealers (straatdealers, 06-dealers, internet coffeeshops, maar ook zelftelers). Minderjarigen en consumenten in gemeenten zonder coffeeshops kopen hun cannabis vaker bij dergelijke niet-gedoogde



cannabisaanbieders. Een deel daarvan verkoopt uitsluitend cannabis (vooral wiet); een ander deel verkoopt vooral of tevens harddrugs. De kans om bij niet-gedoogde cannabisverkopers ook in aanraking te komen met harddrugs is het grootst bij straatdealers en het kleinst bij zelftelers en thuisdealers.

Doordat coffeeshops beter zichtbaar zijn en aan de AHOJ-G criteria moeten voldoen en er bij niet-gedoogde verkoop geen zicht is op deze gedoogcriteria, wordt de verkoop via coffeeshops als betrouwbaarder gezien dan de verkoop via niet-gedoogde verkooppunten.

Gemiddelde score: 1,0

### **11) De mate van risico gemeten naar aard en omvang van meldingen van incidenten**

Het aantal geregistreerde incidenten door cannabisgebruik is in relatie tot de omvang van het gebruik gering. Er is mogelijk wel sprake van een licht stijgende trend. In Amsterdam zou deze (mede) verklaard kunnen worden door het toegenomen jeugdtoerisme in deze stad. Aspecifieke klachten zoals 'onwel bevinden', angst, misselijkheid en hartkloppingen zijn voor deze personen de voornaamste reden om hulp te zoeken. Opname in het ziekenhuis is zelden nodig. Er zijn geen fatale incidenten bekend.

Gemiddelde score: 0,9

## **2.3 Risico's voor openbare orde en veiligheid**

### **12) De mate van risico met betrekking tot frequentie en ernst van eventuele overlast voor burgers rond verkoop en gebruik**

Overlast gerelateerd aan cannabis wordt ervaren op een drietal niveaus. Ten eerste is er overlast die direct samenhangt met het gebruik, met name stankoverlast van (de rook van) wiet. Daarnaast wordt het gebruik van cannabis in de publieke ruimte (op straat) als hinderlijk ervaren – waarbij niet altijd scherp valt vast te stellen in welke mate het hier meer algemene onveiligheidsgevoelens (rondhangende jeugd), c.q. meer algemene horecaoverlast betreft. Ten tweede is er overlast die samenhangt met de verkoop, zoals parkeren van auto's in de nabijheid van coffeeshops en drugstoerisme in de grensstreken. Ook kan er sprake zijn van overlast door niet-gedoogde cannabisverkopers, bv. op straat, nabij scholen en bij thuisdealers en in relatie tot de illegale verkoop in grensstreken de drugsrunners. Ten derde is er overlast bij de productie. Deze overlast kan direct gerelateerd zijn aan de wietteelt (stank- en wateroverlast, brand). Wanneer de hennepcultuur omvangrijk is kan de leefbaarheid in sommige wijken hierdoor aangetast worden.

Gemiddelde score: 1,6

### **13) De mate van risico doordat het gebruik leidt tot een verlaging van de geweldsdrempel bij de gebruiker**

Gedragstudies in dieren wijzen niet op een causale relatie tussen THC en agressie. Studies met vrijwilligers wijzen overwegend op een dempend effect van THC op het optreden van agressie.

Gemiddelde score: 0,1

#### **14) De mate van risico doordat het gebruik van het product het reactievermogen beïnvloedt**

Uit vele studies is gebleken dat cannabis en/of THC na toediening een dosisgerelateerde afname veroorzaakt van psychomotorische en cognitieve functies, waaronder het reactievermogen, motoriek, (langdurige) aandacht, perceptie. Een nadelig effect hiervan is in experimenteel rijvaardigheidsonderzoek aangetoond. Het effect van één joint (20 mg THC voor een persoon van 70kg) is hierbij vergelijkbaar met een hoeveelheid alcohol resulterend in een bloedalcoholgehalte van minimaal 0,5‰. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat cannabisgebruikers een verhoogd ongevalrisico hebben, met name indien zij tevens alcohol hebben genuttigd.

Gemiddelde score: 2,2

### **2.4 Risico's met betrekking tot criminele betrokkenheid**

#### **15) De mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel**

Er is sprake van criminele betrokkenheid bij de productie, handel en export van cannabis. Doordat de aanvoer niet geregeld is zullen coffeeshops noodzakelijkerwijs hiervoor connecties met illegale producenten en handelaren aangaan. Hoewel veel coffeeshophouders een strafblad hebben, is dit voor een belangrijk deel terug te voeren op de aard van deze handel, immers een substantieel deel van de veroordelingen heeft betrekking op softdrugs. Doordat er geen vergelijkende gegevens voorhanden zijn - zoals bijvoorbeeld voor caféhouders - zijn de gegevens over het justitieel verleden van coffeeshophouders moeilijk te duiden.

De harde aanpak van kleinschalige hennepcultuur leidt ertoe dat de productie verschuift naar grootschaliger vormen van teelt in handen van criminele organisaties die vaak connecties hebben in binnen- en buitenland om de cannabis af te zetten. Het voorkomen van geweld betreft vooral horizontaal geweld tussen groeperingen die zich met handel en productie bezighouden. Dit geweld heeft te maken met het niet nakomen van afspraken, diefstal of bedrog. Verschillende criminologische onderzoeken vinden geen aanwijzingen dat productie onder dwang plaatsvindt. Van afhankelijkheid zou alleen sprake zijn zolang de teler financiële verplichtingen na dient te komen. Echter volledige eenduidigheid hierover is er niet. Van politiezijde wordt gesteld dat er wel sprake is van intimidatie en afhankelijkheid van telers binnen een organisatie, ook nadat financiële verplichtingen voldaan zijn.

Gemiddelde score: 2,8

## **16) De mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel in grondstoffen**

Omdat cannabis een natuurproduct is, is er feitelijk geen sprake van grondstoffen. In het geval van cannabis kunnen echter de kweekbenodigdheden, zaden en stekjes als 'grondstof' opgevat worden. Kweekbenodigdheden en zaden zijn legaal verkrijgbaar. In de praktijk spelen growshops een vooraanstaande rol. Naast de verkoop van materialen en grondstoffen voor de hennepcultuur, leveren zij ook stekken, bemiddelen zij bij het inrichten van hennepkwekerijen en nemen zij cannabis af. Een deel van de growshops is in handen van criminele samenwerkingsverbanden.

Gemiddelde score: 2,3

## **2.5 Kwalitatieve en kwantitatieve opsomming scores**

In figuur 1 is grafisch en in een tabel de uitkomst van de scores per risicocategorie aangegeven.

In figuur 2 is grafisch en in een tabel de uitkomst van de scores per criterium aangegeven.

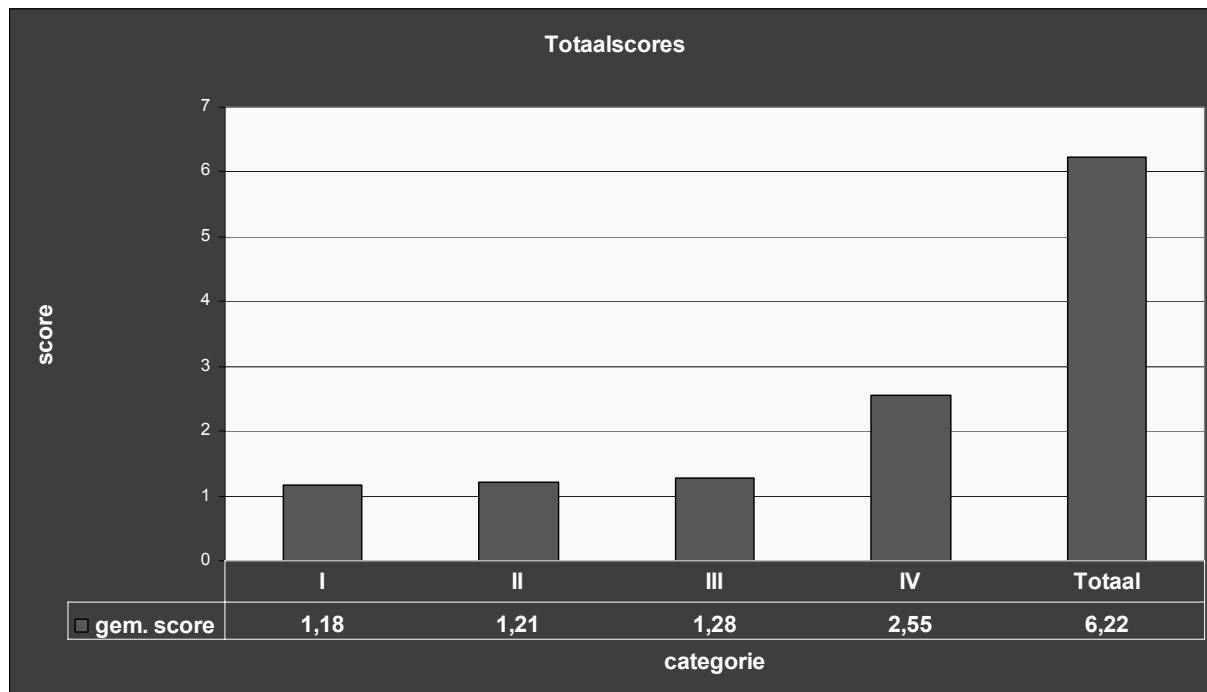
De risico's voor de individuele gezondheid worden gemiddeld gezien als gering ingeschat. Dit geldt ook voor de risico's voor de volksgezondheid. Zij het dat het criterium frequentie en omvang van gebruik een duidelijke uitschieter naar boven vertoont. Doordat cannabis relatief veel gebruikt wordt zullen ook relatief geringe gezondheidsrisico's op populatieniveau een significant effect teweeg kunnen brengen. Over de mate waarin de ruime beschikbaarheid van cannabis via coffeeshops bijdroeg aan het risico op de volksgezondheid verschilden de leden van de commissie van mening: dit risico werd ingeschat van geen tot groot. In feite bleek dit criterium multi-interpretabel. Enerzijds werd ruime beschikbaarheid gezien als een groot risico, terwijl anderzijds geconstateerd werd dat de makkelijke verkrijgbaarheid via coffeeshops kennelijk niet tot veel meer gebruik dan in sommige landen met een meer repressief beleid heeft geleid, en dat deze ruime beschikbaarheid dus kennelijk weinig effect heeft gehad op het risico voor de volksgezondheid.

Ook de risico's voor openbare orde en veiligheid worden gemiddeld gezien als gering ingeschat, hoewel de overlast plaatsgebonden vrij groot kan zijn. De scores voor de verschillende criteria in deze categorie lopen echter sterk uiteen met een zeer laag risico in relatie tot agressie en verlaging van de geweldsdrempel na gebruik en een groot risico voor de mate waarin het gebruik het reactievermogen en daarmee de rijvaardigheid kan beïnvloeden. Het criterium overlast voor de burger scoorde uiteenlopend van geen tot groot risico.

De risico's in verband met mogelijke betrokkenheid van (georganiseerde) criminaliteit bij handel en productie van cannabis worden als matig tot zeer groot ingeschat, terwijl de

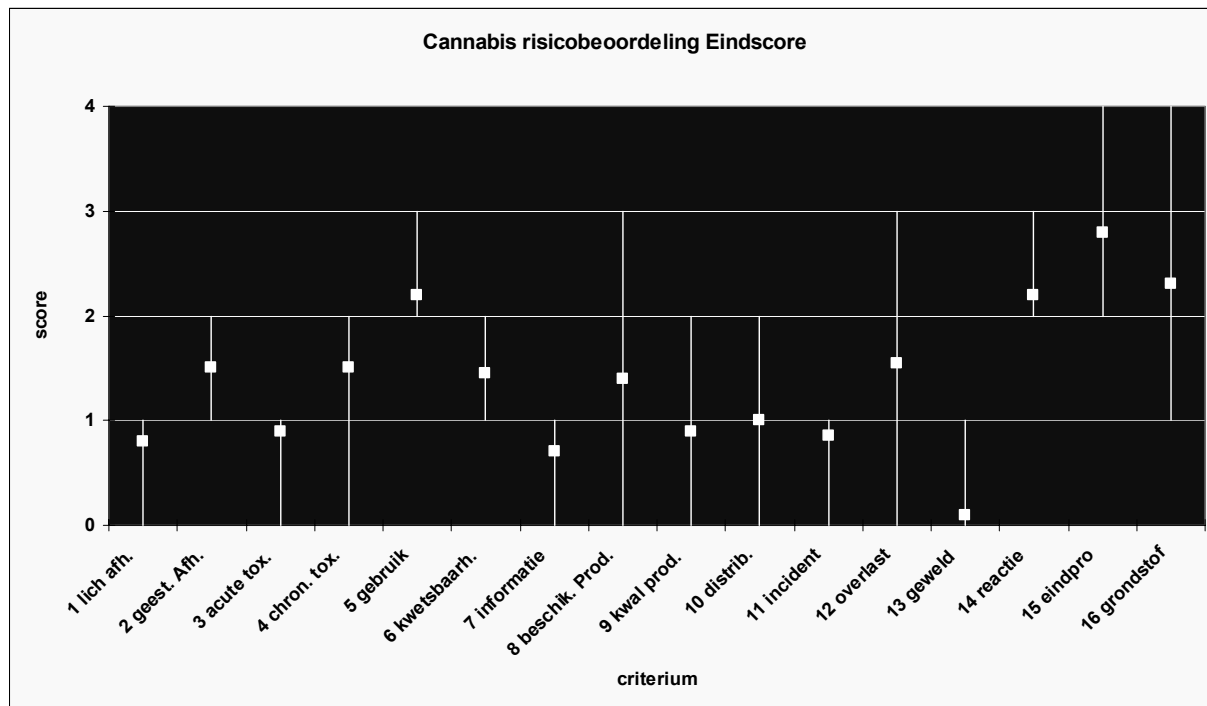
betrokkenheid van (georganiseerde) criminaliteit bij de handel in benodigdheden voor de teelt van hennep als een gering tot zeer groot risico gezien worden.

**Figuur 1. Gemiddelde scores per categorie en totaalscore voor cannabis risicobeoordeling.**



Categorie risico	Score	Waardering
I. Gezondheid individu	1,2	gering risico
II. Volksgezondheid/samenleving	1,2	gering risico
III. Openbare orde en veiligheid	1,3	gering tot matig risico
IV. Criminele betrokkenheid	2,6	matig tot groot risico
<b>Totaalscore</b>	<b>6,2</b>	

**Figuur 2. Scores per criterium voor cannabis risicobeoordeling.**



Gemiddelde scores per criterium (■) en range van scores per criterium (verticale lijnen)

## 2.6 Plaatsbepaling op risicoschaal

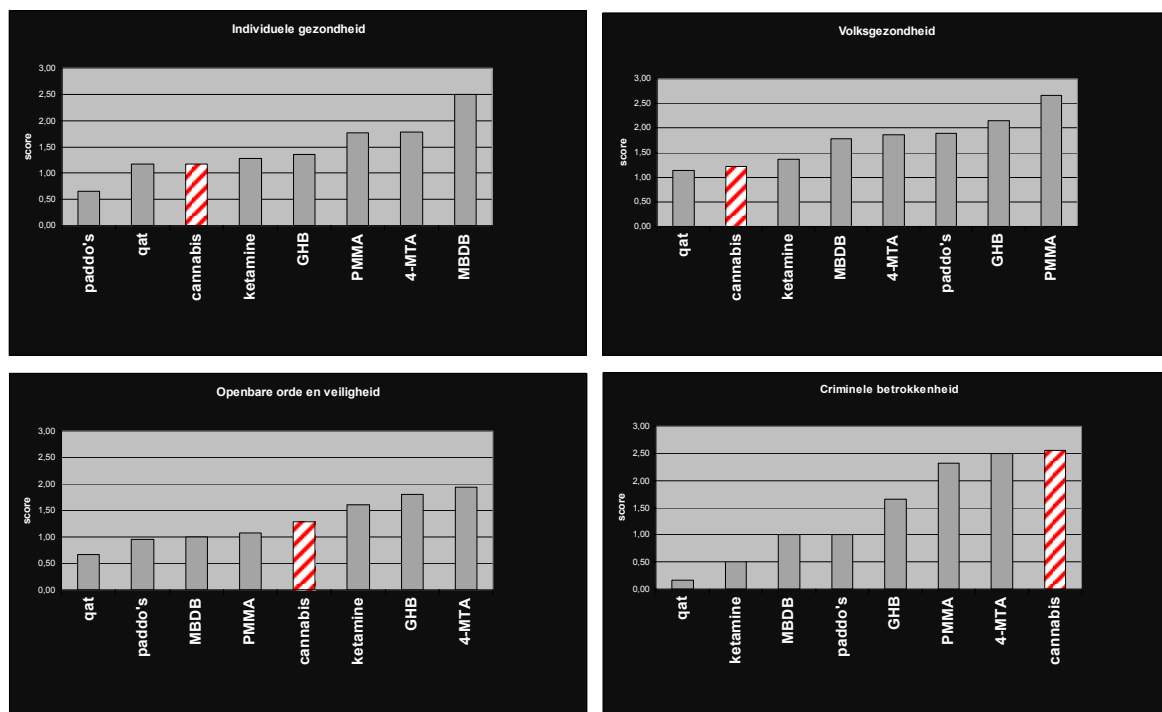
Middel	Gezondheid individu	Volksgezondheid	Openbare Orde	Criminaliteit	Totaal score*	Aanbeveling
qat	gering	gering	geen-gering	geen	3,1	voorlichting; nader onderzoek
paddo's (2007)	geen-gering	matig	gering	gering	4,5	kwaliteitseisen product en handel; preventie
ketamine	gering-matig	gering-matig	gering-matig	geen-gering	4,8	monitoring
<b>cannabis</b>	<b>gering</b>	<b>gering</b>	<b>gering-matig</b>	<b>matig-groot</b>	<b>6,2</b>	<b>voorlichting; maatregelen productie en handel</b>
MBDB	matig-groot	matig	gering	gering	6,3	monitoring
GHB	gering-matig	matig	matig	gering-matig	6,9	monitoring
PMMA	matig	matig-groot	gering	matig-groot	7,8	maatregelen productie en handel
4-MTA	matig	matig	matig	matig-groot	8,1	maatregelen productie en handel

\* De scores van eerdere risicoschattingen zijn voor de vergelijkbaarheid aangepast aan de schaal die in cannabis risicobeoordeling werd gebruikt. De maximale score is 16.

Wanneer naar de totaalscore wordt gekeken dan neemt cannabis een middenpositie in; tussen ketamine en MBDB. De relatief hoge score voor risico's in verband met criminele betrokkenheid draagt sterk bij aan deze positie. Wordt alleen naar de (volks)gezondheidsrisico's gekeken, dan scoort cannabis vergelijkbaar met qat. Binnen de gezondheidscategorieën scoort cannabis alleen ten aanzien van het criterium omvang van gebruik duidelijk hoger dan qat. Voor de openbare orde en veiligheidsaspecten komt cannabis in een middenpositie boven PMMA, maar onder ketamine. Met de score voor de risico's in verband met criminele betrokkenheid staat cannabis bovenaan, en wordt vergelijkbaar ingeschat met 4-MTA. Opgemerkt dient te worden dat de grote criminele betrokkenheid verband houdt met enerzijds de aanzienlijke markt die er voor dit middel bestaat en anderzijds de illegale status van cannabis.

Deze rangschikking naar score per categorie wordt geïllustreerd in figuur 3. Van belang is hierbij nogmaals op te merken dat de totaalscore, maar ook de scores per categorie een gemiddelde score geven voor alle criteria die binnen de categorie vallen. Het is dus goed mogelijk dat binnen één categorie er criteria zijn die juist veel hoger of veel lager dan het gemiddelde scores. Zelfs binnen één criterium kunnen risico's uitgemiddeld worden. Bijvoorbeeld binnen het criterium chronische toxiciteit worden alle vormen van chronische nadelige effecten tezamen genomen en wordt er één score aan toebedeeld. Er dient daarom niet teveel gewicht aan de kwantitatieve scores gegeven te worden. De argumentatie is van groter belang.

**Figuur 3. Rangschikking naar score per categorie voor de verschillende middelen.**



## **3 Conclusies en aanbeveling**

### **3.1 Conclusies aangaande de procedure**

De risicoschatting voor cannabis is de negende die door het CAM op basis van de vastgestelde criteria is uitgevoerd. De beoordeling van cannabis is op een aantal punten uitzonderlijk. Cannabis is het eerste middel dat door de commissie is beoordeeld terwijl het al onder de Opiumwet viel. Ook is cannabis het meest gebruikte illegale middel. De CAM-procedure is ontwikkeld om snel tot een afweging te komen, op basis van een deskundigenoordeel en vaak met weinig feitelijke informatie. Over cannabis bestaat zeer veel informatie. De standaardprocedure is daarom op enkele punten aangepast om recht te doen aan deze andere positie van cannabis.

De risicoschatting is mede gebaseerd op het informatierapport dat in samenwerking met verschillende leden van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs door het CAM is samengesteld. Het informatierapport is getoetst door externe deskundigen op het terrein van de psychiatrie, de verslavingsepidemiologie en de criminologie. Het rapport is door de commissie besproken in een vergadering voorafgaande aan de risicobeoordeling, waarbij tevens externe deskundigen op het terrein van de psychiatrie en criminologie zijn gehoord. Naar aanleiding van de discussie in deze vergadering is er een aanvullende notitie opgesteld door een tweede externe deskundige op het terrein van de criminologie. Na de vergadering waarin de risico's beoordeeld zijn, zijn in een derde vergadering de conclusies en aanbevelingen door de commissie geformuleerd.

### **3.2 Conclusies aangaande cannabis**

#### **3.2.1 Risico's voor de individuele gezondheid**

De risico's voor de individuele gezondheid van de cannabisgebruiker worden gemiddeld als gering ingeschat.

Afhankelijkheid van cannabis vormt een probleem voor een klein deel van de gebruikers. Het risico op afhankelijkheid wordt groter naarmate er vaker gebruikt wordt. Ook een vroege startleeftijd draagt bij aan dit risico.

De acute toxiciteit wordt als gering ingeschat, maar er zijn risicogroepen die kwetsbaar zijn, met name individuen die bekend zijn met psychotische aandoeningen en met sommige vormen van hartafwijkingen.

De chronische toxiciteit is gering tot matig. Dit wordt vooral bepaald door twee aspecten. Enerzijds dient men rekening te houden met de schadelijke effecten van rook, die vooral na langdurig en frequent gebruik tot luchtwegklachten en kanker kunnen leiden. Anderzijds draagt cannabisgebruik bij aan het risico op het ontwikkelen van psychotische stoornissen, met name bij kwetsbare individuen.

Hoewel er nog steeds enige onzekerheid bestaat omtrent de precieze relatie tussen cannabisgebruik en psychische stoornissen kan er toch een aantal conclusies hieromtrent worden getrokken:

1. Cannabisgebruik draagt bij aan het ontstaan van schizofrenie. Er zullen dus nieuwe gevallen van schizofrenie voorkomen die er niet zouden zijn geweest als er geen cannabis was gebruikt. Het aantal van zulke aan cannabisgebruik toe te schrijven gevallen is onbekend. Naar schatting kan het gaan om ongeveer 10% van de nieuwe gevallen van schizofrenie per jaar. Het effect van cannabis treedt waarschijnlijk op wanneer er tevens andere risicofactoren aanwezig zijn. Het is met andere woorden dus vooral relevant voor kwetsbare individuen.
2. De associatie tussen cannabisgebruik en het optreden van psychoses of psychotische stoornissen naderhand blijkt sterker te zijn naarmate de hoeveelheid en frequentie van gebruik toeneemt. Ook een vroege startleeftijd versterkt deze associatie.
3. Er is ook een associatie gevonden tussen cannabisgebruik en depressie, maar deze associatie is minder consistent vastgesteld en minder sterk. Omdat depressie een veel vaker voorkomende psychische stoornis is, kan ook een minder sterk verhoogd risico relevant zijn.

Een ander nadelig effect van cannabisgebruik is een verminderd cognitief functioneren tijdens en – in mindere mate – enige tijd na het gebruik. Hierdoor, maar ook middels andere mechanismen, kan cannabisgebruik, in het bijzonder bij frequent gebruik, een teruggang van de schoolprestatie veroorzaken, wat de ontwikkeling niet ten goede komt.

### **3.2.2 Risico's voor de volksgezondheid**

De risico's voor de volksgezondheid worden over het algemeen als gering ingeschat. Door de omvang van het gebruik zijn echter ook relatief kleine risico's op populatieniveau relevant en zouden deze gezondheidsrisico's aangemerkt kunnen worden als een risico voor de volksgezondheid.

Met name met betrekking tot de associatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie (en eventueel ook andere psychische stoornissen) is er sprake van kwetsbare groepen. Met betrekking tot schizofrenie zijn dit vooral personen die al te maken hebben gehad met psychotische symptomen of familie hebben met een psychotische stoornis. Omdat schizofrenie zich meestal in de leeftijd van 15 tot 22 jaar ontwikkelt, hetgeen te maken heeft met de ontwikkeling van het brein in deze periode, zijn jongeren in het algemeen kwetsbaarder dan volwassenen.

De makkelijke verkrijgbaarheid van cannabis via coffeeshops in Nederland wordt als een gering tot matig risico gezien. Er zou verwacht kunnen worden dat een ruime beschikbaarheid via coffeeshops sneller tot gebruik leidt. Hoewel dit effect niet kan worden uitgesloten, moet tegelijkertijd worden geconstateerd dat Nederland vergeleken met andere Europese landen een minder dan gemiddeld aantal gebruikers heeft. De prevalentie van recent cannabisgebruik in Europa is gemiddeld 7%; in Nederland is die 5%.

De kwaliteit van cannabis wordt niet systematisch onderzocht, met uitzondering van het THC-gehalte. Doordat coffeeshophouders direct aanspreekbaar zijn, wordt verwacht dat deze



zoveel mogelijk de kwaliteit van hun product zullen bewaken, maar tal van versnijdingen en verontreinigingen zijn niet met het blote oog te ontdekken. Onderzoek naar versnijding en verontreinigingen in cannabis die via coffeeshops wordt verkocht is slechts sporadisch uitgevoerd. Op de kwaliteit van cannabis die via niet-gedoogde verkooppunten wordt verkocht is geen zicht. Desondanks lijken er zich vanwege de kwaliteit van cannabis geen noemenswaardige gezondheidsproblemen voor te doen (vgl. de ziekenhuisopnames in Leipzig vanwege met lood vervuilde cannabis).

Coffeeshops worden alleen gedoogd als ze voldoen aan de AHOJ-G-criteria. Bij niet-gedoogde verkooppunten is hier geen zicht op waardoor onder andere vermenging met de verkoop van harddrugs optreedt.

Door de geringe acute toxiciteit is het aantal incidenten als gevolg van cannabisgebruik klein, vooral in verhouding tot de omvang van het gebruik.

Er is voldoende informatie over cannabis beschikbaar, maar deze komt niet altijd bij de gebruiker terecht. Voorlichting omtrent de gezondheidsrisico's, in het bijzonder het kankerrisico en het risico op psychische stoornissen, alsook de invloed op de rijvaardigheid zouden meer aandacht moeten krijgen.

### **3.2.3. Risico's voor de openbare orde en veiligheid**

De risico's voor de openbare orde en veiligheid worden gemiddeld genomen als gering tot matig ingeschat. De risico's voor de te onderscheiden criteria (overlast, agressie en rijvaardigheid) lopen echter nogal uiteen.

Overlast gerelateerd aan cannabis wordt ervaren op een drietal niveaus. De overlast rondom gebruik van cannabis blijft beperkt tot rondhangende jongeren, wat door burgers als hinderlijk ervaren kan worden of gevoelens van onveiligheid kan oproepen. Het is onduidelijk of dit altijd specifiek voor cannabisgebruik geldt, of dat deze vorm van overlast eerder als algemene horecaoverlast aangemerkt dient te worden. Ook kan er overlast rondom de verkoop optreden. Coffeeshops zijn gehouden aan de AHOJ-G-criteria en mogen geen overlast veroorzaken. Toch kan er lokaal – zoals in de grensstreken – wel degelijk sprake zijn van overlast, zoals verkeersoverlast. De niet-gedoogde verkoop is niet gereguleerd en kan ook bijdragen aan overlast, onder andere door drugsrunners en rond drugspanden. Ten slotte kan er overlast ontstaan bij de teelt van hennep zoals stank, onveiligheid en brandgevaar. Deze verschillende vormen van overlast verschillen sterk van plaats tot plaats. Gemiddeld genomen scoorde de commissie de risico's in verband met overlast als gering tot matig.

Het risico in verband met het ontstaan van agressie of verlaging van de geweldsdrempel als gevolg van het gebruik van cannabis, wordt als vrijwel nihil gezien.

De rijvaardigheid van cannabisgebruikers vermindert omdat essentiële functies zoals de motorische coördinatie en het beoordelingsvermogen aangetast raken door het gebruik van cannabis. Dit geldt in versterkte mate wanneer tegelijkertijd alcohol is genuttigd. Daarom worden de risico's in verband met het reactievermogen en rijvaardigheid als groot ingeschat.

### **3.2.4. Risico's in verband met criminele betrokkenheid**

De risico's in verband met criminele betrokkenheid bij de handel en productie van cannabis worden als matig tot groot ingeschat.

Cannabis valt onder de werking van de Opiumwet. Daarom is onder andere productie, handel, in- en uitvoer en bezit van grotere hoeveelheden illegaal. Omdat er toch een markt is voor cannabis, is in Nederland, net als in andere landen, van oudsher de aanvoer mede in handen van criminele organisaties. Maar anders dan in de omliggende landen wordt in Nederland de verkoop van kleine hoeveelheden voor eigen gebruik gedoogd. De bevoorrading van de coffeeshops is echter niet geregeld, waardoor coffeeshops noodzakelijkerwijs connecties moeten aangaan met illegale producenten en handelaren. Dit geldt en heeft altijd gegolden voor de uit het buitenland aangevoerde cannabis. Na verloop van tijd is daar de nederwiet bijgekomen. Aanvankelijk bestond deze productie van cannabis voor een belangrijk deel uit kleinschalige teelt in of aan huis. Deze kleinschalige zelfstandige teelt kan geheel in eigen beheer plaatsvinden zonder dat er sprake is van criminele betrokkenheid. Maar er treedt ook verwevenheid met criminele organisaties op doordat deze organisaties kwekerijen kunnen voorfinancieren, waardoor er een afhankelijke situatie ontstaat. Ook dienen zulke organisaties zich direct of indirect aan als afnemer van de productie. Growshops vervullen in zulke netwerken vaak een spilfunctie. De aanpak van hennepeteelt is de laatste jaren geïntensiveerd wat ertoe heeft geleid dat de productie verschuift van zelfstandige thuisteelt naar de grootschaliger vormen van teelt die geheel in handen van criminele organisaties zijn. De omvang van de hennepeteelt is aanzienlijk en is naast de productie voor binnenlands gebruik ook gericht op de export. Hoe groot die productie voor de export is, is echter niet duidelijk, de schattingen hierover lopen sterk uiteen. De financiële belangen zijn enorm en het is dan ook niet verwonderlijk dat er sprake is van ernstige vormen van geweld binnen en tussen deze organisaties. Ook verwevenheid van boven- en onderwereld die in deze branche gezien wordt is reden tot zorg.

### **3.2.5 Risico's in verband met het toegenomen THC-gehalte van nederwiet**

Of cannabis met een hoger THC-gehalte tot grotere risico's leidt, wordt in de eerste plaats bepaald door het gedrag van de gebruiker. Een deel van de ervaren gebruikers past de hoeveelheid die ze roken aan aan het THC-gehalte van de cannabis, zodat zij (enigszins) corrigeren voor het hogere gehalte. Er zijn echter ook gebruikers die net zoveel blijven roken, ongeacht het THC-gehalte van de cannabis en er is een groep die juist op het sterkste effect uit is (hoe hoger het THC-gehalte, hoe meer zij consumeren). De laatste groep betreft vaak nog relatief jonge gebruikers, die daarmee extra kwetsbaar zijn.

Een hoge inname van THC kan eerder tot acute intoxicaties leiden. De cijfers wijzen echter niet op een duidelijke stijging van incidenten, hooguit een licht stijgende trend, waarbij de absolute aantallen in het niet vallen bij de omvang van het gebruik.

Voor personen met een lichamelijke conditie waarbij cannabisgebruik een risicofactor vormt (bijvoorbeeld personen met bepaalde hartaandoeningen) zal gebruik van hogere doses het risico kunnen vergroten.

Verstoring van de rijvaardigheid is dosisafhankelijk. Een grotere inname zal dus tot een groter risico leiden.

Of hogere THC-gehalten in cannabis eerder of vaker tot afhankelijkheid leiden is niet aangetoond. Cannabisgebruikers die bij voorkeur cannabis met een hoog THC-gehalte consumeren en juist een sterk effect nastreven lopen een relatief grote kans afhankelijk te worden. Maar andere factoren zoals een vroege startleeftijd, frequent gebruik en omgevingsfactoren zijn eveneens belangrijke determinanten voor het ontstaan van afhankelijkheid. Dat het gestegen THC-gehalte van nederwiet heeft bijgedragen aan de toegenomen hulpvraag is niet door onderzoeksgegevens onderbouwd, maar dit kan niet op voorhand uitgesloten worden. De toegenomen hulpvraag zou te maken kunnen hebben met een toename van het probleemgebruik (en dat zou weer deels kunnen samenhangen met het hoge THC-gehalte), maar evenzeer met een veranderd verwijzingsgedrag binnen de gezondheidszorg, justitie en maatschappelijke zorg en met een verminderde maatschappelijke acceptatie van de cannabisproblematiek.

Het uitlokken van psychotische symptomen door THC in individuen die bekend zijn met psychotische aandoeningen is dosisgerelateerd. Of cannabis met een hoog THC-gehalte ook eerder tot de ontwikkeling van psychotische stoornissen leidt is niet onderzocht. Wanneer gebruikers er juist op uit zijn zoveel mogelijk THC binnen te krijgen en zij behoren tot een kwetsbare groep, dan zal waarschijnlijk ook het risico op psychotische stoornissen daardoor vergroot zijn.

### **3.3 Huidige situatie en de wenselijkheid en mogelijke consequenties van maatregelen**

Cannabis is veruit de meest gebruikte illegale drug, maar het aantal gebruikers van cannabis is vele malen kleiner dan dat van alcohol en tabak (aantal actuele gebruikers cannabis 363.000; alcohol 8,5 miljoen; tabak 3,7 miljoen). Een ander verschil tussen enerzijds alcohol en tabak en anderzijds cannabis is de illegale status van cannabis. Ten gevolge van de illegale status ontbeert de overheid maatregelen die wel kunnen worden getroffen bij alcohol en tabak, zoals prijsregulering en kwaliteitscontrole. Omdat in weerwil van deze illegale status de vraag naar cannabis toch blijft bestaan en om criminalisering en stigmatisering van de cannabisgebruiker tegen te gaan is in Nederland in de wetgeving een onderscheid gemaakt tussen cannabis en harddrugs. Dit heeft het beleid in het leven geroepen waarin de verkoop van cannabis voor eigen gebruik wordt gedoogd. Na dertig jaar gedoogbeleid zijn er geen aanwijzingen dat dit beleid schadelijk is gebleken voor de volksgezondheid of in vergelijking met andere landen er toe heeft geleid dat het aantal gebruikers 'onaanvaardbaar groot' is. Het recente gebruik van cannabis in Nederland is ongeveer 5%, terwijl het Europees gemiddelde 7% is. De jaarprevalentie in Frankrijk onder jongeren van 15-24 jaar is 22%; in Nederland is deze 11%.

In de afwegingen die de commissie heeft gemaakt heeft het belang van de volksgezondheid voorop gestaan, een uitgangspunt dat al vele decennia geldt in het Nederlandse drugsbeleid.

De effecten die zichtbaar zijn op het terrein van de openbare orde en criminaliteit zijn echter evenzeer meegewogen.

Vanuit het oogpunt van volksgezondheid acht de commissie het niet wenselijk drastische verandering in het huidige beleid aan te brengen, omdat dit tot veranderingen in de markt kan leiden die nadelig zijn voor de gezondheid van de gebruikers. Zo is de kans groot dat het sluiten van coffeeshops ertoe leidt dat het aanbod langs andere wegen toeneemt, aangezien de vraag niet of slechts beperkt beïnvloed zal worden door de sluitingen. Deze 'parallelmarkt' van niet-gedoogde verkooppunten is nu reeds aanwezig en de verwachting is dat deze in omvang zal toenemen. Gevreesd wordt dat deze verschuiving ertoe leidt dat er op gebruikersniveau meer vermenging van de cannabismarkt met de markt voor harddrugs optreedt. Hoewel in vergelijking met alcohol en tabak de kwaliteitscontrole van de cannabis die in coffeeshops wordt verkocht slechts oppervlakkig is, bestaat het vermoeden dat het risico op verontreiniging van cannabis bij verkoop via niet-gereguleerde kanalen groter is. Ook het zicht op het gebruik van cannabis zal verminderen en de gebruiker wordt minder bereikbaar voor een preventieve boodschap, al constateert de commissie dat op dit vlak ook in de huidige situatie verbetering noodzakelijk is.

Hoewel de risico's van cannabisgebruik voor de volksgezondheid in het algemeen als gering worden beoordeeld, ziet de commissie dat de gevolgen voor individuele gebruikers ingrijpend kunnen zijn. Het gaat per saldo om een kleine groep kwetsbare gebruikers. De voorlichting omtrent de mogelijke gezondheidseffecten dient daarom geïntensiveerd te worden en met name gericht te worden op jongeren en (andere) specifieke kwetsbare groepen.

De intensivering van de bestrijding van hennepsteelt heeft er mede toe geleid dat de georganiseerde misdaad een steviger positie heeft weten te verwerven in deze sector. Het terugdringen van de georganiseerde criminaliteit is het meest gebaat bij een regulering van de aanvoer van cannabis voor eigen gebruik. Indien de aanvoer vanaf productie tot verkoop aan de gebruiker vergunningsplichtig gemaakt wordt, is het mogelijk deze aanvoer geheel in kaart te brengen, aan regels te binden en te controleren. Deze regulering zal er niet automatisch toe leiden dat de criminaliteit verdwijnt, maar opsporings- en vervolgingsactiviteiten kunnen daardoor beter geprioriteerd worden, met meer aandacht voor de grootschalige productie en export die in handen zijn van criminele organisaties. Een gereguleerde aanvoer van cannabis voor eigen gebruik geeft bovendien de mogelijkheid de kwaliteit van cannabis (inclusief het THC- en CBD-gehalte) te bewaken. Ten slotte kan dan ook overlast rondom productie en handel beperkt worden omdat deze aan regels gebonden kunnen worden.

Het is overigens maar de vraag of overlastproblematiek die zich vooral in de grensstreek voordoet verminderd wordt door sluiting van de coffeeshops. Immers, drugstoeristen komen niet alleen naar Nederland vanwege de 'vrije verkoop' van cannabis, maar ook vanwege de hoge kwaliteit ervan. Niet-gereguleerde verkoop zoals in drugspannen en door drugsrunners zal tot meer overlast leiden. Ten slotte zal de criminaliteit die verband houdt met de handel in cannabis door het sluiten van coffeeshops niet afnemen. Zolang er vraag is naar cannabis zal

er een aanbod blijven bestaan. Wanneer coffeeshops gesloten worden, zal de handel, dus ook de verkoop aan gebruikers, nog meer in handen geraken van criminele organisaties dan nu al het geval is. Doordat de handel dan geheel ondergronds gaat en er geen of moeilijk onderscheid gemaakt kan worden tussen verkoop voor eigen gebruik en grootschaliger activiteiten wordt het lastiger om opsporingsactiviteiten te concentreren op die criminele activiteiten die maatschappelijk gezien als het meest zorgwekkend beschouwd moeten worden. Wanneer verkoop uitsluitend ondergronds plaatsvindt, zullen gebruikers eerder te maken krijgen met het criminele circuit.

Overlast rondom de verkoop van cannabis doet zich vooral in sommige grensgemeenten voor, waarbij de substantiële verschillen in de mate van overlast tussen grensgemeenten opvallend zijn. Omdat de aard en omvang van de problematiek regionale verschillen vertoont is het wenselijk dat per regio of gemeente bekeken wordt wat de meest geëigende oplossingen zijn om de overlast te verminderen. Verplaatsing, vermindering van aantal of spreiding van coffeeshops zijn allemaal opties die per regio onderzocht kunnen worden. Ook invoering van een legitimatiesysteem waarbij een onderscheid gemaakt wordt tussen ingezetenen en niet-ingezetenen kan onderzocht worden.

### **3.4 Aanbevelingen**

De commissie acht het allereerst wenselijk dat preventieve interventies en voorlichting omtrent gezondheidsrisico's als gevolg van cannabisgebruik wordt geïntensiveerd. Voorlichting en preventie dienen vooral gericht te zijn op jongeren, die vanwege het feit dat zij nog volop in ontwikkeling zijn, zowel biologisch, sociaal als emotioneel, in het algemeen als kwetsbare groep te beschouwen zijn. Individuen met risicofactoren voor psychosen (of psychotische stoornissen) of die mogelijk te maken hebben met zulke risicofactoren zouden geadviseerd moeten worden het gebruik van cannabis te mijden. Er dient ook op de schadelijkheid van stoffen in cannabisrook gewezen te worden. Voorlichting omtrent de risico's van deelname aan het verkeer na gebruik van cannabis, vooral in combinatie met alcohol, dient verbeterd te worden.

De commissie acht het voorts onwenselijk drastische wijzigingen in het huidige beleid aan te brengen. Een beleid gericht op het sluiten van coffeeshops acht de commissie onwenselijk omdat gevreesd wordt dat dit nadelige effecten heeft op de volksgezondheid.

De bestrijding van de georganiseerde criminaliteit en de beperking van overlast in verband met de productie en handel in cannabis is het meest gebaat bij een regulering van de aanvoer van cannabis voor eigen gebruik. De commissie beveelt daarom aan om nader te onderzoeken hoe een verdergaande regulering van de aanvoer van cannabis vormgegeven kan worden.

Het terugdringen van overlastproblematiek rondom de verkoop van cannabis kan het best op regionaal niveau aangepakt worden omdat de aard van de problematiek per regio verschilt en ook de wenselijkheid en bruikbaarheid van oplossingen.

### **3.5 Tot slot**

De risicobeoordeling is uitgevoerd op basis van de informatie die beschikbaar was en die is samengevat in het informatierapport. Van belang is hier te melden dat er nog lopende onderzoeken zijn die relevante gegevens kunnen opleveren voor de beantwoording van de vragen die de minister heeft gesteld. Zonder uitpuittend te willen zijn, willen we hier toch enkele studies noemen:

Nieuwe cijfers over de prevalentie van de DSM-IV-diagnoses cannabismisbruik en afhankelijkheid (2007/2008) en co-morbiditeit in de bevolking van 18-64 jaar komen in de loop van 2009 beschikbaar (NEMESIS II).

Medio 2008 heeft het Trimbos-instituut samen met de Universiteit van Amsterdam een cohort studie (CANDEP) gestart onder 550 mensen die frequent (drie dagen per week of vaker) cannabis gebruiken. De helft van deze groep is afhankelijk van cannabis. De rol van het THC-gehalte, voorkeur voor sterke wiet, psychische stoornissen en tal van andere gebruiks-, persoons- en omgevingsfactoren bij de overgang van frequent gebruik naar afhankelijkheid en het in stand houden van afhankelijkheid zullen hierin worden bestudeerd. De gebruikers zullen drie jaar lang worden gevolgd.

In het kader van CANDEP zullen ook de redenen om wel of geen hulp te zoeken (en kenmerken van wel en niet-hulpzoekers) onder mensen met cannabisafhankelijkheid worden onderzocht, onder andere op basis van aanvullende interviews met cannabiscliënten bij de verslavingszorg. Deze gegevens komen in de loop van 2010 beschikbaar.

Recent berichtte een Britse onderzoeksgroep (onder leiding van prof. Robin Murray) dat het roken van cannabis met een hoog THC- en laag CBD-gehalte ('skunk') een veel grotere kans gaf op het ontwikkelen van psychoses dan wanneer hasjiesj gerookt werd. In geïmporteerde hasjiesj is verhoudingsgewijs meer CBD aanwezig. De gegevens van deze studie konden nog niet beoordeeld worden, omdat ze nog niet gepubliceerd zijn.

#### Verdere procedure

Het CAM biedt het risicoschattingrapport met de conclusies en de aanbevelingen aan de minister van VWS aan. De relevante beleidsdirectie zal het rapport inbrengen in de Ambtelijke Werkgroep Uitvoering Drugsbeleid (AWUD), welke de minister adviseert over de te nemen maatregelen, naar aanleiding van het rapport van het CAM.

## BIJLAGE 1 INFORMATIERAPPORT

### ACHTERGRONDINFORMATIE

#### Cannabis

De hennepplant met als geslachtsnaam *Cannabis* behoort tot de familie der Cannabaceae (hennepachtigen). Hennep wordt reeds duizenden jaren gekweekt en veredeld om de vezels, het zaad en de olie maar ook om de psychoactieve eigenschappen van de plant<sup>221</sup>. Marihuana is de populaire benaming waarmee de cannabisplant wordt aangeduid die gekweekt wordt voor haar psychoactieve eigenschappen. De term marihuana wordt echter ook gebruikt voor de onbewerkte drug die van de bladeren en bloemen van deze plant wordt gemaakt. Een synoniem voor marihuana is weed, in het Nederlands wiet. De bloemen van de cannabisplant, in het bijzonder de vrouwelijke bloemen, bevatten een groot aantal kliertjes, die harsen bevatten. Door de bloemen van de cannabisplant te zeven ontstaat een poeder van harskliertjes. Door vervolgens het poeder samen te persen tot blokken ontstaat hasj of hasjiesj. Door alleen bloemtrossen van onbevruichte vrouwelijke bloemen te oogsten en te drogen verkrijgt men een marihuanavariant zonder zaden met hogere concentraties tetrahydrocannabinol (THC). Deze marihuanavorm staat bij gebruikers bekend als sinsemilla (van het Spaans: sin = zonder; semilla = zaad). In 1993 werd in Nederland een nieuwe hybride variant ontwikkeld. Deze werd om zijn penetrante geur 'skunk' genoemd. De meeste in Nederland gekweekte marihuana is vermoedelijk afkomstig van deze oorspronkelijke skunkhybrides. De in Nederland gekweekte marihuana wordt ook wel nederwiet genoemd.

In dit rapport wordt met de term cannabis alle hier genoemde producten van de hennepplant bedoeld, die gebruikt worden voor hun psychoactieve werking.

#### THC

De cannabisplant synthetiseert meer dan 400 verbindingen, iets meer dan 60 hiervan behoren tot de cannabinoïden<sup>221;308</sup>. Cannabinoïden vormen een groep van farmacologisch actieve verbindingen die structureel verwant zijn. Ze worden alleen door de cannabisplant gemaakt, tot op heden zijn ze nooit in andere plantensoorten aangetroffen. De belangrijkste cannabinoïden, dat wil zeggen die welke in de hoogste concentraties in de cannabisplant voorkomen, zijn: cannabinal (CBN), cannabidiol (CBD) en  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). In dit rapport wordt met THC  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol bedoeld. THC is voor het grootste deel verantwoordelijk voor de psychoactieve werking van cannabis. CBD is zelf niet psychoactief, maar in combinatie met THC kan het bepaalde aspecten van een high versterken of verzwakken. CBN wordt niet door de hennepplant zelf gemaakt, maar is een degradatieproduct van THC. Verse cannabisproducten bevatten slechts weinig CBN. Cannabinal heeft zelf geen psychoactieve werking.

#### Endocannabinoïdsysteem

Na de volledige opheldering van de structuur en de synthese in 1964 van THC als het belangrijkste psychisch actieve bestanddeel van cannabis<sup>105;191-193</sup>, begonnen onderzoekers met het bestuderen van de effecten van deze stof in verschillende diermodellen. Pas na geruime tijd – in de eerste helft van het vorige decennium – werden twee cannabinoïdreceptoren geïdentificeerd en gekloond: de CB<sub>1</sub> en de CB<sub>2</sub>-receptor<sup>228</sup>. De CB<sub>1</sub>-receptor komt voornamelijk in het centraal zenuwstelsel tot expressie, maar zo

weten we nu, ook in tal van perifere weefsels. De CB<sub>2</sub>-receptor wordt vooral in cellen van het immuunsysteem aangetroffen. Na de ontdekking van de cannabinoïdreceptoren volgde de vondst van endogene (lichaamseigen) liganden voor deze receptoren, zgn. endocannabinoïden. Endocannabinoïden zijn derivaten van arachidonzuur. De eerste twee die werden gevonden zijn anandamide en 2-arachidonoylglycerol (2-AG), maar na deze twee prototypische vertegenwoordigers van de endocannabinoïden volgden er meer. Het geheel van de twee cannabinoïdreceptoren CB<sub>1</sub> en CB<sub>2</sub>, de endocannabinoïden en de enzymen die de endocannabinoïden aanmaken en afbreken wordt aangeduid met de term endocannabinoïdsysteem (ECS)<sup>248</sup>.

Behalve in het centraal zenuwstelsel waar het ECS een functie heeft in de sturing van het bewegingsapparaat en betrokken is bij cognitieve functies, waaronder geheugen en spraak, emotioneel gedrag en pijn, heeft het ook belangrijke functies in de microcirculatie, regulatie van de energiehuishouding, het endocriene systeem, het reproductiesysteem en het immuunsysteem<sup>19;73;146;248</sup>

### **Farmacologie**

THC lost, net als andere cannabinoïden, goed op in vet, maar niet in water. Daarom duurt het relatief lang voordat het gaat werken nadat men cannabis gegeten heeft. Door roken wordt THC wel snel in het bloed opgenomen. Om de THC uit de cannabis vrij te maken, moet deze verhit worden. Dat gebeurt meestal door het roken ervan, maar kan ook door het mee te bereiden met etenswaren. Na roken is de biologische beschikbaarheid van THC 10 tot 25%, na eten is dat slechts 6%. Het percentage is kleiner na eten omdat een groot deel van de THC al direct in de lever wordt afgebroken voordat het de hersenen kan bereiken. De dosis THC die nodig is om iemand zich high te laten voelen is ongeveer 10 milligram, waarvan dus slechts een klein deel werkelijk in het bloed wordt opgenomen en uiteindelijk de hersenen bereikt<sup>221</sup>. Door verschillen tussen individuen in de snelheid waarmee THC in het lichaam wordt omgezet en door verschillen in de gevoeligheid voor de effecten van THC kan de minimale effectieve dosis van persoon tot persoon uiteenlopen<sup>114</sup>

Effecten van cannabis ontstaan hoofdzakelijk door binding van cannabinoïden (met name THC en de actieve metaboliet 11-hydroxytetrahydrocannabinol (11-OH-THC)) aan de cannabinoïdreceptoren in het lichaam.

Door activatie van deze receptoren worden verschillende neurotransmitters en neuromodulators beïnvloed, zoals acetylcholine, dopamine, gamma-aminoboterzuur (GABA), glutamaat, histamine, serotonine, noradrenaline, opioïden en prostaglandines<sup>115</sup>. Andere mechanismen die ook een bijdrage kunnen leveren zijn binding aan vanilloïdreceptoren, beïnvloeding van de concentraties van endocannabinoïden, antioxidatieve eigenschappen en beïnvloeding van het metabolisme van andere stoffen<sup>114</sup>

In de hersenen, waar de CB<sub>1</sub>-receptoren het meest voorkomen is het effect van toediening van THC of cannabis te zien met behulp van beeldvormende technieken. Een toegenomen regionale cerebrale bloeddoorvoer wordt gezien als een toename in activiteit van het betreffende hersengebied. Dit wordt met name in de frontale, limbische, paralimbische en cerebellaire hersengebieden gezien<sup>235</sup>. Deze functionele veranderingen correleren vaak met subjectieve ervaringen van de gebruiker<sup>108</sup>. De meest genoemde subjectieve verandering is een gevoel van ontspanning<sup>112</sup>, maar andere veel vermelde positieve reacties zijn blijdschap, versterkte sensorische waarneming, diepe gedachten en plezier. De meest genoemde redenen voor gebruik door gezonde deelnemers in een observationele studie waren ontspanning en als sociale activiteit<sup>113</sup>



## RISICO'S VOOR DE GEZONDHEID VAN HET INDIVIDU

### 1. Lichamelijke afhankelijkheid

*Zowel dierexperimenten als humane gegevens tonen dat langdurig gebruik van cannabis leidt tot gewenning en het optreden van onttrekkingsverschijnselen. De frequentie en ernst van deze verschijnselen zijn doorgaans geringer dan de symptomen na het stoppen met alcohol of opiaten en afhankelijk van de mate van gebruik.*

Tolerantie en onttrekkingsverschijnselen worden gezien als aspecten van lichamelijke afhankelijkheid. Tolerantie uit zich als de noodzaak steeds grotere hoeveelheden van de psychoactieve stof toe te dienen om dezelfde psychische of fysiologische effecten teweeg te brengen. Eén verklaring hiervoor is dat er in het lichaam (neuro)adaptatie plaats vindt als gevolg van de herhaalde blootstelling aan de actieve stof (farmacodynamische tolerantie). Ook kan tolerantie ontstaan doordat na herhaalde toediening de actieve stof sneller afgebroken wordt (farmacokinetische tolerantie). Onttrekkingsverschijnselen zijn symptomen die optreden wanneer de toediening van de actieve stof wordt gestaakt en zijn eveneens het gevolg van neuroadaptatie. De onttrekkingsverschijnselen kunnen zowel van lichamelijke (bv. trillen, vermoeidheid) als psychische aard zijn (bv. angstgevoelens, slapeloosheid).

#### 1.1 Dierexperimenteel onderzoek

Proefdieren die herhaaldelijk aan THC worden blootgesteld ontwikkelen een sterke tolerantie voor zowel de gedrags- als fysiologische effecten. Deze effecten blijken voornamelijk farmacodynamisch te zijn; herhaalde toediening van THC of een synthetische CB<sub>1</sub>-agonist verlaagt de dichtheid van CB<sub>1</sub>-receptoren in de hersenen (down-regulatie) en vermindert de gevoeligheid van deze receptoren (desensitisatie)<sup>37</sup>.

Studies waarin proefdieren chronisch werden blootgesteld aan THC en vervolgens werden onderzocht nadat de behandeling werd gestopt lieten aanvankelijk nauwelijks of geen onttrekkingsverschijnselen zien. De onderzoekers veronderstelden dat het ontbreken van onttrekkingsverschijnselen verklaard kon worden door de lange halfwaardetijd van THC, waardoor de cannabinoïdreceptoren nog gedurende een lange tijd (gedeeltelijk) door THC zouden worden bezet. Door de ontwikkeling van een synthetische stof die de cannabinoïdreceptor kon blokkeren, een cannabinoïdantagonist, was het mogelijk om dit verder te onderzoeken. Inderdaad bleek het mogelijk om bij ratten die langdurig zijn blootgesteld aan THC, bij stoppen van de blootstelling en gelijktijdig toedienen van de cannabinoïdantagonist, kenmerkende onttrekkingsverschijnselen op te wekken. Met dit model kon verder worden aangetoond dat langdurige blootstelling aan THC ook invloed heeft op andere neurotransmittersystemen zoals het dopamine en het endogene opiaatsysteem. Aangenomen wordt dat de veranderingen in deze systemen mede verantwoordelijk zijn voor de onttrekkingsverschijnselen die bij sommige mensen optreden nadat ze lange tijd veelvuldig cannabis hebben gebruikt.

#### 1.2 Humane gegevens

Ook humane studies geven aan dat gewenning, of tolerantie, ontstaat voor tal van fysiologische en gedragseffecten na herhaald gebruik van cannabis of THC<sup>70</sup>. Ook kan stopzetting na langdurig frequent gebruik tot onttrekkingsverschijnselen leiden, vergelijkbaar in ernst met die na stoppen van dagelijks tabak roken, maar doorgaans geringer dan de symptomen bij stoppen van zwaar alcohol- of opiaatgebruik<sup>44</sup>.

Tolerantie en onthoudingsverschijnselen worden geregeld gerapporteerd in studies onder cannabisgebruikers in de algemene bevolking, maar de prevalenties lopen sterk uiteen. Er is vaak, maar niet altijd, een samenhang tussen de prevalentie van symptomen en de mate en duur van het gebruik.

- In een cohort Duitse jongeren en jonge volwassenen (14-24 jaar) had 6% van de 'lichte' ooit-gebruikers van cannabis (maximaal 2 dagen per week) ooit symptomen van tolerantie ervaren<sup>223</sup>. Van de groep zwaardere gebruikers (op minstens 3 dagen per week tijdens de periode van het meeste gebruik) was dit bijna de helft (46%). Zware gebruikers rapporteerden ook vaker onttrekkingsverschijnselen dan lichte gebruikers (respectievelijk 46% en 8%).
- De jaarprevalentie van zelfgerapporteerde tolerantie onder Australische cannabisgebruikers van gemiddeld 21 jaar was 14-17%<sup>64</sup>. Er werd geen verband gevonden met de frequentie van het gebruik, die varieerde van wekelijks tot dagelijks. Van de afhankelijke cannabisgebruikers rapporteerde 21% tolerantie vergeleken met 86% van de jonge volwassenen met alcoholafhankelijkheid. De prevalentie van onttrekkingsverschijnselen verschilde echter niet veel tussen degenen met cannabis- of alcoholafhankelijkheid (74% versus 67%).
- Onder chronische gebruikers van cannabis in Australië, waarvan de helft (51%) dagelijks gebruikte en 72% voldeed aan een ICD-10<sup>ii</sup> diagnose van afhankelijkheid, rapporteerde 62% tolerantie voor de effecten van cannabis<sup>288</sup>. Onttrekkingsverschijnselen kwamen bij een derde (33%) voor.

Gecontroleerde laboratoriumstudies en klinische studies wijzen ook op het optreden van onttrekkingsverschijnselen na stopzetten van (frequent) cannabisgebruik<sup>41-43</sup>. De meest consistent en frequent gerapporteerde symptomen zijn: boosheid, agressie, geïrriteerdheid; angst/nervositeit; verminderde eetlust of gewichtsverlies; rusteloosheid; en slaapproblemen en vreemde dromen. Minder vaak/consistent worden genoemd: rillingen; depressiviteit; maagpijn/lichamelijk ongemak; bibberen; en zweten.

In een studie onder volwassen cannabisgebruikers in de VS die zich voor ambulante hulpverlening aanmeldden rapporteerde 67% vier of meer onttrekkingsverschijnselen - tijdens hun meest recente abstinentieperiode - die als ten minste 'matig ernstig' werden gekwalificeerd. Onder adolescentie cliënten, met een minder lange duur en frequentie van gebruik gold dit voor 33%<sup>41</sup>. Onttrekkingsverschijnselen beginnen doorgaans binnen 1-2 dagen na abstinentie, hebben een piek op dag 2-6 en keren binnen 1-2 weken weer terug naar het uitgangsniveau. Slaapproblemen en geïrriteerdheid kunnen soms wat langer aanhouden.

## 2. Geestelijke afhankelijkheid

*Dierexperimenten wijzen op verslavende eigenschappen van THC. Kenmerken van afhankelijkheid uiten zich vooral als een verminderde controle over het gebruik van cannabis en doen zich voor onder cannabisgebruikers. De mate waarin cannabisgebruik leidt tot afhankelijkheid is geringer dan voor alcohol, cocaïne, heroïne en tabak.*

Activering van het beloningssysteem in de hersenen speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van geestelijke afhankelijkheid. Een sterk verlangen naar het gebruik van de verslavende stof en controleverlies over het gebruik treden hierbij op de voorgrond.

---

<sup>ii</sup> 10e editie van de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

## 2.1 Dierexperimenteel onderzoek

Voor het onderzoek naar de verslavende eigenschappen van stoffen zijn enkele zeer goede diermodellen ontwikkeld. De meest gebruikte modellen zijn de orale en intraveneuze zelftoediening van middelen (self-administration test) en de plaatsconditioneringstest (Conditioned Place Preference)<sup>50;183</sup>. In het zelftoedieningsmodel, dat meestal wordt uitgevoerd met ratten, maar soms ook wel met andere dieren zoals apen, kunnen proefdieren, zichzelf verslavende stoffen toedienen, al naar gelang hun behoefte<sup>iii</sup>. In het plaatsconditioneringsmodel leren proefdieren, meestal ratten en muizen, de belonende (of aversieve) eigenschappen van een stof te verbinden met een bepaalde plaats waar zij deze drug hebben ontvangen.

Drugs die voor de mens verslavend kunnen zijn, werken in de zelftoedieningstest belonend<sup>327</sup> en versterken het gedrag in de plaatsconditioneringstest<sup>50</sup>. Na veel onderzoek met THC leek het er op dat THC in deze diermodellen niet werkte. Eén van de mogelijke oorzaken van dit negatieve resultaat is dat THC zeer slecht in water oplosbaar is en daarom moeilijk intraveneus kan worden toegediend. Pas in 2000 slaagden onderzoekers van het National Institute on Drug Abuse (NIDA) er in om apen zichzelf intraveneus THC te laten toedienen<sup>289</sup>. Volgens de onderzoekers zou het in deze studie nu wel gelukt zijn omdat de gebruikte doseringen THC zeer laag waren en daarom beter vergelijkbaar met de hoeveelheid THC die een mens binnenkrijgt bij het roken van cannabis. Een beperking van het experiment was dat deze proefdieren al eerder hadden geleerd om zichzelf in te spuiten met cocaïne, wat betekent dat ze niet geheel drug-naïef waren en dat daarom niet kon worden uitgesloten dat het effect mogelijk door het eerdere gebruik van cocaïne beïnvloed was. In 2003 herhaalden onderzoekers van dezelfde onderzoeksgroep het experiment, maar nu in drie drug-naïeve apen<sup>154</sup>. Ook nu dienden de proefdieren zichzelf de oplossing met THC toe, en stopten zij hiermee wanneer de THC werd vervangen door alleen het oplosmiddel. Verder toonden de onderzoekers met cannabinoïdantagonisten aan dat het effect werd veroorzaakt via de cannabinoïdreceptor (CB<sub>1</sub>-receptor). Volgens de onderzoekers was de grootte van het effect vergelijkbaar met dat van cocaïne en amfetamine, dat door hen in eerdere experimenten in hetzelfde model en met hetzelfde soort proefdier was onderzocht<sup>154</sup>. Andere onderzoekers hebben aangetoond dat het met andere stoffen die de cannabinoïdreceptor activeren (CB<sub>1</sub>-agonisten) makkelijker is om zelftoediening in proefdieren te bewerkstelligen dan met THC<sup>89;185</sup>.

Ook voor de plaatsconditioneringstest geldt dat bijna alle drugs die in de mens verslavend werken in deze test een positief effect laten zien. Inmiddels is ook aangetoond dat THC in de plaatsconditioneringstest een positief effect veroorzaakt bij muizen<sup>311</sup>. De plaatsvoorkeur kon echter alleen worden bewerkstelligd wanneer de muizen van tevoren in hun thuishok aan THC waren blootgesteld. De onderzoekers verklaren dit door te veronderstellen dat toedienen van THC naast een positief, ook een "negatief" effect veroorzaakt. De voorafgaande blootstelling in de thuishok zou dit "negatieve" effect in het testapparaat maskeren, waardoor wel een positieve respons gemeten kon worden.

Van verschillende stoffen die verslavend zijn in de mens is bekend dat ze een verhoogde

---

<sup>iii</sup> Het zelftoedieningsmodel geldt nog steeds als de 'gouden standaard' voor het testen op belonende eigenschappen van stoffen in dieren. Het is een goede voorspeller gebleken voor de mogelijk verslavende eigenschappen van stoffen. Toch is zelftoediening per sé nog geen bewijs dat de stof afhankelijkheid in mensen zal veroorzaken. Dit blijkt uit meer recente studies die laten zien dat ratten weliswaar snel leren zichzelf cocaïne toe te dienen, maar dat pas na verloop van tijd en alleen in een bepaalde subgroep deze ratten in verder uitgewerkte zelftoedieningsmodellen kenmerken vertonen die meer indicatief zijn voor de DSM-IV criteria voor afhankelijkheid (zie voor criteria pagina 36)<sup>245</sup>

afgifte van dopamine veroorzaken in de nucleus accumbens in de hersenen, een gebied dat betrokken is bij het beloningssysteem<sup>83</sup>. Ook voor THC is aangetoond dat dit een verhoogde dopamine afgifte in de nucleus accumbens veroorzaakt<sup>57</sup>.

Concluderend kan gezegd worden dat dierexperimenteel onderzoek heeft laten zien dat THC, het actieve bestanddeel in cannabis, door dieren als belonend ervaren wordt. Dit belonende effect is in diermodellen echter veel moeilijker aan te tonen dan voor andere verslavende stoffen. Met de synthetische stoffen die op dezelfde receptor aangrijpen als THC gaat dat makkelijker. Daardoor is het goed mogelijk om werkingsmechanismen van THC te onderzoeken, maar werpt zich de vraag op in hoeverre met de dierexperimenten met andere CB<sub>1</sub>-agonisten even goede voorspellingen gedaan kunnen worden over de verslavingspotentie van cannabis in de mens, als voor andere verslavende stoffen.

## 2.2 Humane gegevens

De vierde editie van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders'(DSM-IV) beschrijft 7 criteria voor het vaststellen van afhankelijkheid<sup>9</sup>:

1. Tolerantie;
2. Onttrekkingsverschijnselen;
3. Gebruik van het middel in grotere hoeveelheden en gedurende een langere periode dan zich voorgenomen;
4. Tevergeefs willen stoppen of minderen;
5. Veel tijd kwijt zijn om het middel te verkrijgen, te gebruiken of te herstellen van het gebruik;
6. Opgeven of verminderen van sociale of beroepsmatige activiteiten of vrijetijdsbesteding vanwege het gebruik;
7. Doorgaan ondanks het ontstaan of verergering van lichamelijke, psychische of sociale problemen vanwege het gebruik.

De eerste twee werden reeds in de paragraaf over lichamelijke afhankelijkheid besproken. De overige symptomen hebben meer betrekking op het ontstaan van controleverlies. Wanneer ten minste drie van de bovengenoemde symptomen aanwezig zijn gedurende dezelfde 12-maands periode, dan spreekt men van afhankelijkheid (van het middel).

Symptomen van geestelijke afhankelijkheid, waarbij controleverlies op de voorgrond staat, treden geregeld op, met name bij frequent (dagelijks) gebruik van cannabis. Bijna de helft (49%) van jonge 'zware' cannabisgebruikers in een Duitse cohortstudie<sup>223</sup> (zie ook §1.2, pag. 34) gaf aan ooit vaak in grotere hoeveelheden of gedurende langere periode te gebruiken dan gepland (DSM-IV criterium 3). Prevalenties van andere symptomen waren: 11% (criterium 4); 28% (criterium 5); 22% (criterium 6); en 24% (criterium 7). 40% voldeed aan ten minste 3 criteria en voldeed dus aan de DSM-IV definitie van cannabisafhankelijkheid. Onder de 'lichte' gebruikers bedroeg de lifetime prevalentie tussen 1 en 7% per symptoom, met de hoogste waarden voor criterium 3 en 7. Van deze groep voldeed 2.5% aan ten minste 3 criteria en was dus afhankelijk.

In de eerder genoemde Australische studie onder jongvolwassen cannabisgebruikers werd het 'tevergeefs willen stoppen of minderen' (criterium 4) het meest frequent gerapporteerd, met name onder de afhankelijke gebruikers (91%) en/of de dagelijkse gebruikers (84%), versus 68% onder degenen die op 3-4 dagen per week gebruikten en 45% onder degenen die op 1-2 dagen per week gebruikten<sup>64</sup>. Het minst frequent kwam criterium 7 (doorgaan ondanks problemen) voor, met percentages variërend van 2% (1-2 dagen gebruik per week) tot 14% (dagelijks gebruik) en 18% (gebruikers met afhankelijkheid).

Epidemiologische studies in de VS geven aan dat van de mensen die ooit cannabis gebruikten, uiteindelijk 9% ooit gedurende enige periode in het verdere leven afhankelijk werd (DSM-III-R criteria<sup>iv</sup>), met name op enig moment gedurende de eerste tien jaar na het eerste gebruik. Voor alcohol, cocaïne, heroïne en tabak zijn deze cijfers respectievelijk 15%, 17%, 23% en 32%<sup>10</sup>. In een latere publicatie worden iets andere percentages genoemd, namelijk 10% voor cannabis en respectievelijk 20% en 21% voor alcohol en cocaïne<sup>56</sup>. Een jaar na het eerste gebruik is 1-3% van de cannabisgebruikers afhankelijk, ongeveer evenveel als voor alcohol. Afhankelijkheid van cocaïne ontwikkelt zich sneller: één jaar na het eerste gebruik is 5,5% reeds afhankelijk<sup>339</sup>. Deze cijfers geven een indicatie van het risico op afhankelijkheid voor verschillende middelen. Dit risico hangt echter niet alleen samen met de farmacologische eigenschappen van de stof, maar ook met de kenmerken van de gebruikerspopulatie en omgevingsfactoren.

Genetische factoren spelen ook een rol<sup>5</sup>. Verschillende kandidaat-genen zijn geïdentificeerd, maar hun precieze rol bij het ontstaan van (cannabis)afhankelijkheid is nog niet duidelijk<sup>6,130</sup>.

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van cannabis in combinatie met tabak/nicotine, de meest voorkomende gebruikswijze in Nederland, een groter 'belonend' effect heeft dan 'puur' cannabisgebruik, en het risico op symptomen van cannabisafhankelijkheid mede bepaalt<sup>241</sup>.

### 3. Acute toxiciteit

*De acute toxiciteit van cannabis is laag. Acute paniekreacties treden slechts zeer zelden op. Duizeligheid gerelateerd aan sterke verlaging van de bloeddruk kan optreden na inname van hoge doses. Een verhoogd risico op psychotische symptomen wordt verondersteld voor gevoelige personen, met name personen die reeds bekend zijn met psychotische aandoeningen. Voor hartpatiënten (in het bijzonder ischemisch hart- of vaatlijden) wordt eveneens een verhoogd risico verondersteld kort na gebruik van cannabis.*

De acute toxiciteit van THC is laag. Een letale dosis in mensen is niet vastgesteld. In honden en apen is evenmin een letale dosis vastgesteld. In deze diersoorten werden doses tot respectievelijk 3 en 9 g/kg lichaamsgewicht toegediend zonder dat er letaliteit optrad. In ratten bleek 0.8-1.9 g/kg lichaamsgewicht dodelijk voor de helft van de proefdieren te zijn<sup>301</sup>.

De meest op de voorgrond tredende acute effecten van THC zijn die op het centraal zenuwstelsel en de circulatie. Acute effecten op de ademhaling vormen geen bedreiging voor de gezondheid en zullen genoemd worden in het hoofdstuk over chronische toxiciteit, omdat effecten op de luchtwegen wel van belang zijn bij het langdurig roken van cannabis.

#### Centraal zenuwstelsel

Binding van THC aan de CB<sub>1</sub>-receptor in de hersenen en de veranderingen die dit teweegbrengt in het centraal zenuwstelsel en de psyche van de cannabisgebruiker zijn de beoogde effecten voor de recreatieve gebruikers en dienen in dit verband dan ook gezien te worden als het primaire farmacologische effect en niet als een acuut toxisch effect. Toch kunnen ongewenste effecten zich in zeldzame gevallen voordoen, met name bij

---

<sup>iv</sup> De DSM-III-R is de voorloper van de DSM-IV

inhalatie van doses boven de 20 mg. Door de grote interindividuele verschillen in gevoeligheid voor THC kunnen deze soms ook bij lagere doses optreden<sup>117</sup>. De meest frequente ongewenste psychische reactie welke vooral gezien wordt bij relatief onervaren cannabisgebruikers is een acute paniecreactie, waarbij sterke gevoelens van controleverlies op de voorgrond treden en zich er soms een ervaring van depersonalisatie kan voordoen. Het verloop van deze reacties is mild en van voorbijgaande aard en vrijwel nooit is een farmacologische interventie nodig<sup>142</sup>. Dit wordt ook ondersteund door de bevindingen van een studie in het Onze Lieve Vrouwen Gasthuis (OLVG) in Amsterdam<sup>86</sup> en door de gegevens van de Centrale Post Ambulances (CPA) van de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst (GGD) Amsterdam<sup>47</sup> (zie ook hoofdstuk 11, pag. 90)<sup>v</sup>. Van slechts 3.5% van de 142 patiënten die op de afdeling Spoedeisende Hulp (SEH) in het OLVG werden behandeld voor een cannabisintoxicatie werd de diagnose psychose vastgesteld. Ook Hall en Degenhardt concluderen dat als een 'cannabis psychose' al bestaat deze slechts zeer zelden voorkomt en waar deze gerapporteerd wordt deze geassocieerd is met de inname van hoge doses THC<sup>123</sup>. Johns concludeert dat kortdurende nadelige effecten worden gerapporteerd door cannabisgebruikers, waaronder psychotische verschijnselen, met name na gebruik van grote hoeveelheden. Individuen met psychiatrische aandoeningen, waaronder schizofrenie worden daarbij genoemd als een groep met een verhoogde gevoeligheid voor deze nadelige bijwerking<sup>152</sup>. Een meer diepgaande bespreking van de relaties tussen cannabis en schizofrenie volgt in de paragraaf over psychische stoornissen (pag. 57).

Mildere aspecten van een cannabisintoxicatie gerelateerd aan de werking in het centraal zenuwstelsel zijn verstoring van het korte-termijngeheugen, de motorische coördinatie, de duur van oplettendheid en het spreken. Verder kan er sprake zijn van duizeligheid, euforie, slaperigheid en lethargie. Al deze effecten zijn van korte duur en verdwijnen wanneer de farmacologische werking van THC voorbij is of kort daarna.

### **Circulatie**

THC veroorzaakt een dosisafhankelijke en omkeerbare toename van de hartslagfrequentie. De grotere inspanning van het hart leidt tot een toegenomen zuurstofverbruik door de hartspier en kan gepaard gaan met een bloeddrukstijging (in liggende positie). Een afgenomen vasculaire resistentie geassocieerd met toegenomen bloedtoevoer naar de ledematen wordt waarschijnlijk gemedieerd via cannabinoïdreceptoren in de zenuwcellen in de wanden van arteriële bloedvaten. Hierdoor kan THC een sterke bloeddrukdaling geven (hypotensie). De hypotensie die vooral optreedt in staande positie kan tot duizeligheid leiden, wat vooral gerapporteerd wordt door relatief onervaren gebruikers. Regelmatig gebruik leidt tot de ontwikkeling van tolerantie voor de cardiovasculaire effecten. Chronisch gebruik kan daarom leiden tot een vertraagde hartslag. De cardiovasculaire effecten leiden tot een verminderd uithoudingsvermogen in patiënten met angina pectoris. Incidenteel zijn na chronisch gebruik ventriculaire geleidingsstoornissen waargenomen met mogelijk cardiomyopathie tot gevolg<sup>71;302</sup>. Epidemiologische studies hebben tot nu toe geen aanwijzing voor een blijvend verhoogd risico op cardiovasculair lijden getoond. Wel is er kort na het roken van cannabis een verhoogd risico op een myocardiaal infarct. Er kan daarbij invloed zijn van andere risicofactoren (mannelijk geslacht, tabakgebruik en vetzucht) die meer prevalent waren onder de cannabisgebruikers<sup>201</sup>. Er wordt tot voorzichtigheid gemaand, in het bijzonder voor individuen met een verhoogd risico tot ischemische cardiovasculaire condities<sup>117;272</sup>.

---

<sup>v</sup> Opgemerkt dient te worden dat cannabisintoxicaties in de OLVG studie alsook de gegevens van de CPA en (in hoofdstuk 11) van het NVIC gebaseerd zijn op zelfrapportage. Het kan daarom nooit met zekerheid gesteld worden dat het om een cannabisintoxicatie gaat. Ook de mogelijkheid van mengintoxicaties blijft met deze methode onduidelijk.

### **Acute intoxicaties**

Het merendeel van de intoxicaties met cannabis kent een mild verloop. Ernstig verloopende intoxicaties treden soms op na inname van grote hoeveelheden cannabis<sup>121</sup>.

Effecten op het centraal zenuwstelsel en de circulatie zijn hierboven reeds besproken. Andere effecten gerelateerd aan de secundaire farmacologie van THC zijn hyporeflexie, miosis of mydriasis en hyperemie van de conjunctiva, bronchodilatatie, droge mond, misselijkheid, braken, diarree, buikkrampen, urineretentie en tremoren met spierzwakte. Bij een zeer ernstige intoxicatie dient men ook rekening te houden met depressie van het centrale zenuwstelsel, zeer zelden tot coma toe. Met name bij kinderen kan er depressie van de ademhaling ontstaan. Herstel treedt in het algemeen binnen 6-12 uur op tot uiterlijk 36 uur na blootstelling.

### **Cannabis met een hoger THC-gehalte**

In 2005 deed het NVIC een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, 4-weg gekruist onderzoek naar de farmacokinetiek en effecten van cannabis met een hoog THC-gehalte<sup>199</sup>. De deelnemers aan de studie bestonden uit volwassen gebruikers (18-45 jaar). Zij representeren een gebruikersgroep die streeft naar een 'stabiele roes', met gematigde psychedelische en ontspannende effecten. Gewoonlijk delen zij een joint met vrienden onder elkaar, en roken de joint dan ook niet in zijn geheel individueel op. Om te modelleren voor de gebruikers die voor de 'sterkste roes' gaan, dienden de deelnemers de gehele joint in zijn geheel achter elkaar op te roken in circa 22 minuten. Op grond van de resultaten werd geconcludeerd dat het roken van cannabis met hogere THC-gehaltenes (16-20%, zoals momenteel verkocht in Nederlandse coffeeshops) leidt tot hogere concentraties THC in serum (de inwendige dosis). Ook werd vastgesteld dat het roken van cannabis met hogere THC-gehaltenes gepaard gaat met een dosisgerelateerde toename van lichamelijke effecten (zoals verhoging van de hartslagfrequentie en bloeddrukverlaging) en psychomotorische effecten (zoals trager reageren, concentratievermindering, het maken van meer fouten bij testen (Short Term Memory en Divided Attention) en het slechter functioneren van de spiercoördinatie en meer slaperigheid). Deze effecten hielden ten minste 5-6 uur aan (laatste meting was 6 uur na aanvang roken). Na roken van cannabis met een hoog THC-gehalte, is onbekend hoeveel tijd nodig is voor compleet herstel van de cognitieve en motorische vaardigheden. Bovengenoemde resultaten gelden op groepsniveau, de individuele verschillen waren echter groot. Roken van cannabis met een hoger THC gehalte, leidde niet bij alle proefpersonen tot een hogere maximale THC serumconcentratie. De verhouding tussen de maximale serumconcentraties van THC en 11-OH-THC (hoofdmaboliet van THC) varieerde sterk tussen proefpersonen. De interindividuele verschillen in de maximale THC serumconcentratie lijken samen te hangen met de wijze waarop THC gemetaboliseerd wordt.

Een hogere serum THC-concentratie leidde niet bij alle individuen tot een evenredige afname van motorische beheersing. De variatie in verslechtering van de motorische beheersing werd groter, naarmate er een hogere maximale serumconcentratie THC werd gemeten. Zo waren er proefpersonen met een relatief hoge serum THC-concentratie (75 µg/L), waarbij de motorische prestaties niet verslechterden.

### **Dosis-effect relatie**

De beschreven effecten van cannabis/THC hangen samen met de dosering. Het is echter niet mogelijk om een duidelijke dosis-effect relatie te geven in mg cannabis/THC per kilogram lichaamsgewicht, onder meer door verschillen in THC concentratie in de cannabisproducten en door grote interindividuele verschillen in gevoeligheid voor de door cannabis veroorzaakte effecten. Ontwikkeling van tolerantie voor de effecten speelt

hierbij een rol, maar daarnaast ook interindividuele verschillen in de farmacokinetiek van THC. Verder hangt de gedragsrespons bij het gebruik van cannabisproducten af van de rooktechniek (diepte en duur van de inhalatie), situatie waarin deze gebruikt worden en van de ervaring, verwachting en stemming van de gebruiker.

Bloedconcentraties van THC en andere cannabinoïden zeggen weinig over de ernst van het klinisch beeld en worden in de kliniek doorgaans niet of uitsluitend kwalitatief (ter bevestiging van blootstelling) gebruikt.

#### **4. Chronische toxiciteit**

*Matig gebruik van cannabis gedurende een beperkte periode van het leven leidt niet tot aantoonbare blijvende schade of ziekte bij verder gezonde individuen. Chronisch en zwaar gebruik van cannabis is daarentegen wel geassocieerd met significante gezondheidsrisico's. Omdat in cannabisrook naast THC schadelijke ontledings- en verbrandingsproducten voorkomen wordt het risico op luchtwegklachten en longkanker verhoogd. Een verhoogde infectiekans lijkt alleen aan de orde te zijn bij cannabisrokers met een reeds slecht functionerend immuunsysteem. Evenzo is het risico op een verminderde spermaproductie alleen relevant voor mannen die reeds een kritisch lage productie hebben. Cannabisgebruik tijdens de zwangerschap veroorzaakt geen aangeboren afwijkingen, maar heeft mogelijk wel subtiele effecten op de cognitieve ontwikkeling van het kind op latere leeftijd tot gevolg. Aanwijzingen voor neurotoxiciteit worden alleen gevonden in associatie met extreem zwaar en langdurig gebruik. Ook functionele veranderingen in de hersenen van abstinente gebruikers worden vooral gevonden in zware gebruikers. De betekenis van deze functionele veranderingen is niet geheel duidelijk. Ze zijn niet altijd geassocieerd met een verminderde cognitieve prestatie. Een verminderd cognitief functioneren herstelt zich bovendien bij abstinentie na verloop van tijd.*

*De hypothese dat cannabis in niet-kwetsbare personen psychosen veroorzaakt die anders niet zouden ontstaan wordt niet aannemelijk geacht – hoewel deze op grond van epidemiologische en dierexperimenteel onderzoek niet hard uit te sluiten is. De meeste mensen die cannabis gebruiken (ook de frequente gebruikers) krijgen géén psychose en van de nieuwe gevallen van psychotische stoornissen is slechts een beperkt deel (6-13%) toe te schrijven aan cannabis. Schizofrenie wordt gezien als een multifactoriële aandoening. Daarbij wordt cannabisgebruik doorgaans opgevat als een 'component cause', die noch een noodzakelijke noch de enige factor is die tot een psychotische stoornis leidt. Wanneer de bevindingen uit ander (experimenteel en neurobiologisch) onderzoek worden meegewogen, lijkt cannabisgebruik, en met name 'frequent' gebruik, in kwetsbare personen het risico op een latere psychose te verhogen.*

*Er is ook een associatie van cannabisgebruik met het risico op het optreden van depressie gevonden (odds ratio 1,5), zij het dat deze associatie minder consistent wordt gezien in de verschillende studies. Voor het optreden van bipolaire stoornissen en angststoornissen is de relatie met het gebruik van cannabis nog onduidelijker en meer onderzoek zou nodig zijn om hierover conclusies te kunnen trekken.*

##### **4.1 Methodologische aspecten**

"Chronisch" cannabisgebruik is een brede term die doelt op regelmatig gebruik (vooral dagelijks of bijna dagelijks) gedurende een periode van jaren. Thans worden er epidemiologische studies verricht naar de relaties tussen chronisch cannabisgebruik en verschillende ziekten bij de mens. De grootste problemen met deze studies zijn het schatten van de blootstelling over lange perioden in het verleden en het kunnen uitsluiten van alternatieve verklaringen voor de gevonden associaties tussen het gebruik van



cannabis en de gevonden kans op bepaalde aandoeningen. Een groot probleem bij de interpretatie van de epidemiologische studies is dat cannabisgebruik gecorreleerd is met ander druggebruik waarvan bekend is dat dit de gezondheid schaadt (bv. alcohol- en tabakgebruik). Over het algemeen geldt dat naarmate het cannabisgebruik groter is, het ook steeds waarschijnlijker is dat de persoon in kwestie ook meer legale (alcohol en tabak) en illegale middelen (amfetaminen, hallucinogenen, cocaïne, en heroïne) zal gebruiken. Dit maakt het moeilijk om de nadelige gezondheidseffecten die bij cannabisgebruikers worden gezien toe te schrijven aan het gebruik van cannabis.

Twee typen studies die veel gebruikt worden zijn cohortstudies en case-control-studies. In een cohortstudie worden twee groepen individuen met elkaar vergeleken, waarbij bekend is dat de ene groep wel blootgesteld is en de andere niet. Vervolgens wordt er gekeken of er een bepaald effect (bv. een ziekte) in de ene groep vaker optreedt dan in de andere groep. Bij een retrospectieve cohortstudie gaat het om groepen waarvan het bekend is dat ze in het verleden al of niet zijn blootgesteld. Nadeel is dat een dergelijke studie omvangrijk moet zijn om voldoende personen in de studie te vangen die zowel blootgesteld zijn als de bewuste aandoening hebben. Er kan in deze studies niet gecontroleerd worden op het voorkomen van versturende invloeden (confounders). Dit kan alleen achteraf in de berekeningen, maar dan dienen er wederom voldoende personen in de subgroepen te zitten en dienen de confounders nauwkeurig genoeg bekend te zijn. De invloed van confounders wordt achteraf in statistische modellen berekend en verdisconteerd.

In een case-control studie worden casussen van een bepaalde aandoening verzameld en deze worden op specifieke kenmerken (bv. het al of niet blootgesteld zijn geweest aan een bepaalde stof in het verleden) vergeleken met individuen die de aandoening niet hebben. Om de vergelijkbaarheid van de groepen te verbeteren, worden de controle-individuen op een aantal algemene kenmerken geselecteerd die overeen komen met de cases (gematched). Meestal zijn dat een aantal demografische kenmerken zoals leeftijd, geslacht en opleidingsniveau. Het is eigenlijk nooit mogelijk volstrekt vergelijkbare groepen te maken, omdat er altijd verschillende kenmerken overblijven waarin de cases en de controls van elkaar verschillen. Ook hier is het lastig de invloed van confounders te vermijden, en dienen deze nauwkeurig in kaart gebracht te worden.

## 4.2 Effecten op de luchtwegen

### 4.2.1 Samenstelling van cannabisrook

De samenstelling van cannabisrook is zeer complex omdat deze ontstaat uit plantaardig materiaal dat uit zichzelf al veel verschillende componenten bevat. Bovendien ontstaan er tijdens de verbranding allerlei verbrandings- en ontledingsproducten, net zoals dat bij de verbranding van tabak gebeurt. In tabaksrook zijn inmiddels 4800 stoffen geïdentificeerd, waarvan er 69 aangemerkt worden als kankerverwekkend<sup>141</sup>. Cannabisrook is minder intensief onderzocht, maar analytisch-chemisch onderzoek tot nu toe heeft aangetoond dat de samenstelling van cannabisrook kwalitatief sterk overeenkomt met die van tabaksrook, inclusief de aanwezigheid van cytotoxische en carcinogene stoffen zoals polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK), aromatische aminen, N-heterocyclische verbindingen, aldehyden en fenolen<sup>170;203</sup>. De concentratie van rookcomponenten hangt af van de rooktechniek. Moir *et al.* toonden dit aan met een rookmachine, die de rookwijze van cannabisgebruikers kan nabootsen en verschillen geeft in de concentratie van stoffen in zowel de hoofdstroom- als de zijstroomrook<sup>vi</sup> ten

---

<sup>vi</sup> De hoofdstroomrook is de rook die de sigaret aan het monduiteinde verlaat. De zijstroomrook is de rook die aan het brandende uiteinde van de sigaret ontstaat en daar de sigaret verlaat.

opzichte van een standaard rookwijze. Zo was de hoeveelheid teer in de hoofdstroom van tabaksrook en cannabisrook vrijwel gelijk onder tabaksrookcondities, maar werd die in tabaksrook verdubbeld onder cannabisrookcondities terwijl de teerconcentratie in cannabisrook bijna werd verdrievoudigd en dus hoger was dan die in tabaksrook. De hoofdstroomrook van cannabis bevatte minder PAK dan de hoofdstroomrook van tabak, terwijl dit in de zijstroomrook precies andersom was. Eerdere publicaties meldden 2 tot 4 maal hogere PAKconcentraties in cannabisrook dan in tabaksrook<sup>4;140;170;224;242</sup>. Andere opvallende verschillen die door Moir *et al.*<sup>203</sup> zijn gerapporteerd, zijn een 20-voudig hogere ammoniacconcentratie in cannabisrook en 3-5-voudig hogere concentratie aan waterstofcyanide, NO, NOx, en sommige nitrosaminen.

Belangrijke kwalitatieve verschillen tussen tabaksrook en cannabisrook zijn uiteraard de exclusieve aanwezigheid van nicotine in tabaksrook en die van cannabinoïden in cannabisrook. Daar zowel nicotine als cannabinoïden farmacologisch actief zijn, bestaat er de mogelijkheid dat deze stoffen de effecten die optreden na inhalatie moduleren.

Omdat cannabis in Nederland overwegend in joints vermengd met tabak wordt gerookt dient men bij een risicobeoordeling rekening te houden met de aanwezigheid van alle stoffen die zich in tabaksrook en cannabisrook bevinden.

#### 4.2.2 Blootstelling aan de stoffen in rook bij cannabisrokers

Zoals hierboven reeds aangegeven is de samenstelling van de rook afhankelijk van de wijze waarop de joint gerookt wordt. De wijze van roken heeft echter ook invloed op de mate van depositie in de luchtwegen van de stoffen die zich in de rook bevinden. Vergeleken met een sigarettenroker inhaleert een cannabisroker 60% meer rook, wordt 30% dieper geïnhaleerd en wordt de rook vier keer zo lang vastgehouden<sup>348</sup>. Als gevolg hiervan is de opname van koolmonoxide, gemeten aan de vorming van carboxyhemoglobuline, verviervoudigd en de teerdepositie in de luchtwegen ongeveer 4 maal zo groot bij het roken van een cannabisjoint dan bij het roken van een sigaret met een zelfde hoeveelheid tabak (naar gewicht). De aanwezigheid van THC in de cannabis (0.004% in placebo joints en 1.24% in THC bevattende joints) had nagenoeg geen invloed op de hier beschreven parameters<sup>348</sup>.

#### 4.2.3 Effecten op longfunctie

Een acuut effect van THC is verwijding van de bronchiën<sup>48;293-295</sup>. Op de lange termijn overwegen echter nadelige effecten zoals ontstekingen van de luchtwegen, oedeem en overmatige afgifte van slijm<sup>291</sup>, welke zich klinisch uiten als een chronische hoest, sputum productie, piepende ademhaling en perioden van acute bronchitis<sup>27;292;298</sup>. Deze schadelijke effecten zijn voor een belangrijk deel het gevolg van de blootstelling aan de vele toxische verbindingen die zich naast de cannabinoïden ook in de rook bevinden. Klinisch onderzoek in een gecontroleerde setting naar het effect van het langdurig roken van cannabis op de longfunctie gaf uiteenlopende resultaten. De studies van één groep onderzoekers lieten geen veranderingen zien in parameters die wijzen op een veranderde functie van de kleine luchtwegen of op de vorming van emfyseem. Anderzijds waren er wel aanwijzingen voor een invloed op de grotere luchtwegen<sup>292;296</sup>. Opmerkelijk genoeg suggereert dit dat langdurig roken van cannabis in tegenstelling tot het langdurig roken van tabak niet die vroege en progressieve veranderingen in de longen teweegbrengt welke uiteindelijk leiden tot chronische obstructieve progressieve longziekte (COPD)<sup>291</sup>. Daarentegen vonden twee andere groepen wel een toenemende mate van obstructie van de luchtstroom bij chronisch cannabisgebruik, hetgeen suggereert dat het roken van cannabis op den duur wel een risicofactor voor het ontwikkelen van COPD vormt<sup>27;271;297;298</sup>. In een overzichtsartikel van Tetrault *et al.*<sup>300</sup>, wordt vastgesteld dat er

geen consistent beeld is ten aanzien van de relatie tussen het roken van cannabis en functionele metingen van obstructie van de luchtstroom. Daarentegen wordt tevens vastgesteld dat alle 14 studies die naar chronisch cannabisgebruik keken een associatie vonden met toegenomen luchtwegklachten zoals hoesten, slijm ophoesten en piepende ademhaling, hetgeen suggereert dat er wel degelijk een toegenomen risico op COPD bestaat.

#### 4.2.4 Pathologische veranderingen van de luchtwegen en het longweefsel

Middels bronchoscopie kon in cannabisrokers, net als bij tabakrokers, erytheem, oedeem en verhoogde slijmafscheiding van het slijmvlies van de bronchiën worden vastgesteld<sup>252</sup>. Lichtmicroscopisch onderzoek toonde in biopsies van de bronchiën van cannabisrokers histopathologische effecten, waaronder bekercel hyperplasie, reserve cel hyperplasie, squameuze metaplasie, cellulaire disorganisatie, atypische en vergrootte celkernen, toename van celdelingactiviteit en ontstekingsreacties<sup>96;97</sup>. Vergelijkbare effecten, die geassocieerd zijn met de daaropvolgende ontwikkeling van kanker van de bronchiën, zijn waargenomen in tabakrokers. De resultaten suggereerden tevens een additief effect van tabak en cannabis.

#### 4.2.5 Effecten op het afweersysteem in de luchtwegen en longen

Alveolaire macrofagen zijn cellen van het afweersysteem in de longen die een belangrijke rol hebben bij het aanvallen en opruimen van ziekteverwekkers en cellen die een kwaadaardige transformatie hebben ondergaan. Onderzoek naar alveolaire macrofagen afkomstig van rokers van cannabis en van tabak liet zien dat de werking van deze cellen bij cannabisrokers sterk veranderd is, en op een andere wijze dan bij cellen die afkomstig zijn van tabakrokers<sup>15;269;270</sup>. Terwijl de schimmeldodende werking van de cellen bij beide groepen rokers verminderd was, was de antibacteriële werking alleen bij cannabisrokers verminderd en niet bij tabakrokers. Ook de productie van het bactericide superoxide was in cellen van cannabisrokers verlaagd, terwijl de cellen van tabakrokers juist meer superoxide produceerden. Hetzelfde gold voor stikstofoxide. Ten slotte was de afgifte van ontstekingsbevorderende cytokines zoals tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa) en granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) door macrofagen van cannabisrokers verminderd en was de afbraak van tumorcellen door deze macrofagen verminderd.

De klinische implicatie van de bovenstaande bevindingen is dat geregeld cannabis roken het afweersysteem van de longen kan ondermijnen. De kans op infecties is daardoor vergroot en kwaadaardige cellen hebben een grotere kans zich tot een tumor te ontwikkelen. Het lijkt erop dat een grotere infectiekans alleen merkbaar wordt in individuen die op de een of andere wijze al een verzwakt immuunsysteem hebben. Immers de beschreven casussen van cannabisrokers met een pulmonale Aspergillus infectie betreft patiënten met een acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)<sup>82</sup> of een chronische granulomateuse ziekte<sup>62</sup>, of patiënten die een beenmergtransplantatie<sup>124</sup> of niertransplantatie<sup>184</sup> hadden ondergaan, of het betrof longkankerpatiënten die met chemotherapeutica waren behandeld<sup>287</sup>. Ook de verontreiniging van cannabis met schimmels zoals Aspergillus fumigatus is een complicerende factor die aan het risico op longinfectie bijdraagt<sup>155;257</sup>. De effecten van cannabis op het immuunsysteem worden in meer detail beschreven in de paragraaf over immunologische effecten (pag. 50). De mogelijke consequenties van het roken van cannabis op het risico op longkanker wordt besproken in de navolgende paragraaf over cannabis en kanker.

### 4.3 Cannabis en kanker

De relatie tussen cannabis en kanker kent meerdere aspecten<sup>122</sup>. Enerzijds zijn er redenen om aan te nemen dat de rook van cannabis kanker kan veroorzaken, anderzijds worden de unieke stoffen in cannabis, de cannabinoïden anticarcinogene eigenschappen toegeschreven. Daarnaast vindt het gebruik van cannabis medicinale toepassing bij de bestrijding van misselijkheid, braken en neuropathische pijn bij de behandeling van kankerpatiënten. Dit laatste aspect zal echter in dit rapport buiten beschouwing worden gelaten.

#### 4.3.1 Biomarkers voor kankerverwekkendheid van cannabisrook in de mens

Voor de kankerverwekkendheid van cannabisrook zijn verschillende argumenten aan te voeren. Zoals in de paragraaf over effecten op de luchtwegen reeds uiteengezet bestaat de rook van cannabis net zoals de rook van tabak uit een complex mengsel van stoffen waarvan er vele mutagene en carcinogene eigenschappen hebben. Kwalitatief zijn er veel overeenkomsten tussen de rook van tabak en cannabis. Daarnaast worden door de wijze van roken van cannabis de stoffen in de rook van cannabis in meerdere mate in het lichaam achter gelaten vergeleken met de stoffen in rook bij het roken van een sigaret. Ook zijn er pathologische veranderingen waargenomen in de weefsels en cellen van de luchtwegen van cannabisrokers die passen bij voorloperstadia van bronchogene carcinomen zoals die worden gezien bij tabaksrokers, waaronder epitheliale hyperplasie, metaplasie en atypische celkernen. Daarnaast toonde immunohistochemisch onderzoek een overexpressie van de proliferatiemarker Ki-67 aan in bronchiale biopsies van cannabisrokers, maar ook verhoogde expressie van epidermale groeifactor receptor (EGFR) en DNA ploïdy (een marker voor genetische instabiliteit). Al deze effecten zijn consistent met verstoorde groei en progressie naar een pretumor status van de cellen<sup>16</sup>.

#### 4.3.2 Effect van cannabinoïden op de kankerverwekkendheid van cannabisrook

Minder duidelijk is wat het effect van THC en eventueel andere cannabinoïden op de kankerverwekkendheid van cannabis is. De beschikbare gegevens hierover komen van *in vitro* onderzoek<sup>vii</sup> en dierexperimenten. Remming van tumorgroei in immuunincompetente muizen<sup>viii</sup> geïmplanteerd met humane tumorcellen en remming van de groei van tumorcellen *in vitro*, alsmede de inductie van apoptose (gereguleerde celdood) en het stopzetten van de celcyclus in *in vitro* experimenten door cannabinoïden zijn aangetoond in tal van studies<sup>119</sup>. Deze studies wijzen er dus op dat cannabinoïden de ontwikkeling van kanker juist tegengaan. De meeste van deze studies zijn echter uitgevoerd met synthetische cannabinoïden met een specifieke receptoraffiniteit of met endocannabinoïden. De studies die uitgevoerd zijn met THC of andere cannabinoïden die in cannabis worden aangetroffen lieten alleen een groeiremming van de tumor of cellen zien wanneer zeer hoge doseringen aan de dieren werd gegeven of hoge concentraties aan het celmedium werden toegevoegd<sup>104;204;212;255</sup>. Wel zijn er recente *in vitro* resultaten die wijzen op een remming van de invasieve eigenschappen van kankercellen na blootstelling aan een betrekkelijk lage concentratie THC<sup>240</sup>. Contrasterend hiermee liet een andere studie met immuunincompetente muizen<sup>ix</sup> zien dat de groei van longtumoren in muizen juist werd gestimuleerd door toediening van lagere doses THC. Deze studie wees op een belangrijke rol van CB<sub>2</sub> receptor-gemedieerde immuunsuppressie door THC<sup>354</sup>. De klinische betekenis van al deze bevindingen voor de risicobeoordeling van gerookte

<sup>vii</sup> onderzoek met in het laboratorium gekweekte cellen of weefsels

<sup>viii</sup> muizen die geen functionerend immuunsysteem hebben

<sup>ix</sup> muizen met een normaal werkend immuunsysteem

cannabis in relatie tot mogelijke kankerverwekkendheid is vooralsnog onduidelijk.

#### 4.3.3 Dierexperimenteel onderzoek naar de kankerverwekkendheid van cannabisrook en THC.

Gelet op de aanwezigheid van vele mutagene stoffen in cannabisrook is het niet verwonderlijk dat cannabisrookcondensaat ('teer') in *in vitro* testen zoals de Ames test die de mutagene eigenschappen van stoffen aantonen, positief scoort<sup>46;283</sup>.

De kankerverwekkendheid van cannabisrookcondensaat is vergeleken met het condensaat van tabaksrook in een muizenmodel waarbij het condensaat werd aangebracht op de huid van de dieren<sup>140</sup>. Na 17 weken werd het eerste tumor gezien en na 74 weken hadden 6 van de 100 muizen huidtumoren. In de groep die met tabaksrookcondensaat werd behandeld hadden 14 van de 100 muizen huidtumoren. Bovendien waren er in de tabaksgroep twee kwaadaardige tumoren (carcinomen), terwijl de tumoren in de cannabisgroep allemaal goedaardig waren (papillomen). In een tweede experiment werden de tumorgroeibevorderende eigenschappen van cannabisrookcondensaat vergeleken met tabaksrookcondensaat door toediening na voorbehandeling met de tumorinitiator dimethylbenzanthraceen (75 µg DMBA). Na 56 weken had 43% van de muizen behandeld met cannabisrookcondensaat huidtumoren, terwijl dit in de tabaksgroep 56% was. In de controlegroep die alleen met DMBA waren behandeld werd in 8% van de muizen huidtumoren gezien. Op basis van deze resultaten karakteriseren de auteurs cannabisrookcondensaat als een zwak carcinogene substantie met een duidelijk lagere carcinogene potentie dan tabaksrookcondensaat.

In tegenstelling tot rookcondensaat laten cannabinoïden geen mutagene eigenschappen zien in daarvoor geschikte testen<sup>122</sup>. In een National Toxicology Program (NTP) studie is de kankerverwekkendheid van THC onderzocht in ratten en muizen na orale toediening<sup>55</sup>. De incidentie van verschillende typen kliergezwellen nam in het algemeen af. Daarentegen kwam een overmatige groei van de schildklier significant vaker voor in alle muizen die THC kregen toegediend. De incidentie van schildkliertumoren was echter alleen verhoogd in de laagste dosisgroep van de mannelijke muizen. Het lagere lichaamsgewicht in de dieren die met THC werden behandeld wordt als verklaring gegeven voor de lagere incidentie van verschillende typen tumoren, hoewel verschillende effecten van THC op de hormonale huishouding ook een bijdrage aan de waargenomen vermindering van tumoren kan hebben geleverd. Omdat de overmatige groei van de schildklier niet leidde tot meer tumoren in de hogere dosisgroepen, wordt deze overmatige groei niet gezien als een voorloperstadium van kanker. De auteurs concluderen dat er geen bewijs is voor kankerverwekkendheid van THC in muizen en ratten.

Andere cannabinoïden zijn niet onderzocht op hun carcinogene eigenschappen. Studies in muizen toonden dat behalve  $\Delta^9$ -THC ook  $\Delta^8$ -THC en cannabinal de groei van tumoren remde, terwijl cannabidiol geen effect had. Maar net zoals bij  $\Delta^9$ -THC, werd de remming van de tumorgroei alleen gezien bij hoge doseringen ( $\geq 50$  mg/kg)<sup>212</sup>.

#### 4.3.4 Epidemiologische gegevens

##### 4.3.4.1 Longkanker en bronchiale kanker

Er zijn recentelijk verschillende uitstekende reviews verschenen waarin de epidemiologische studies naar longkanker en het gebruik van cannabis zijn samengevat<sup>129;198</sup>

Er zijn 6 epidemiologische studies die het risico op longkanker hebben onderzocht, waarvan één cohortstudie en 5 case-control-studies.

In de retrospectieve cohortstudie in Californië<sup>274</sup> onder 64855 individuen die een

gezondheidsonderzoek ondergingen en zelf een vragenlijst invulden waarbij ook gevraagd werd naar rookgewoonten inclusief gebruik van cannabis werd geen toegenomen risico geconstateerd voor longkanker of andere tabak-gerelateerde kankers als gevolg van het gebruik van cannabis.

In een case-controlstudie in Tunesië<sup>147</sup> werden 110 cases (in ziekenhuis geconfirmeerde gevallen van bronchiale carcinomen) vergeleken met 110 controles. Een sterk verhoogd risico werd gevonden voor cannabisgebruik (odds ratio <sup>x</sup> (OR) = 8.2, 95% betrouwbaarheidsinterval<sup>xi</sup> (BI) = 1.3-15.5), waarbij gecorrigeerd werd voor het roken van sigaretten. Er werd echter niet gekeken naar de hoeveelheden tabak en cannabis die werden gebruikt.

Een andere Noord-Afrikaanse case-control studie in Marokko<sup>259</sup> met 118 cases van longkanker en 235 controls liet zien dat tabak de grootste risicofactor was. Het gecombineerde gebruik van hasjesj/kiff met snuff (een soort tabak) gaf ook een verhoogd risico (OR = 5.64, BI = 1.55-20.54) wanneer gecorrigeerd werd voor het roken van tabak. Wanneer echter naar gebruikers van hasjesj/kiff zonder co-gebruik van snuff werd gekeken, bleek het risico niet langer significant verhoogd te zijn (OR = 1.99, BI = 0.63-6.3) na correctie voor het roken van tabak.

Een tweede studie in Tunesië<sup>334</sup> onder 149 cases van longkanker en 188 controles vond wederom een toegenomen risico voor longkanker geassocieerd met cannabisgebruik (OR = 4.1, BI = 1.9-9.0) na correctie voor het roken van tabak. Er werd geen duidelijke dosis-repons relatie gevonden.

Een zeer omvangrijke case-controlstudie in Californië<sup>128</sup> includeerde 611 gevallen van longkanker en 1040 controles. Hoewel er een positieve associatie tussen het gebruik van cannabis ( $\geq 30$  joint-years<sup>xii</sup>) en longkanker werd gevonden, verdween deze associatie wanneer gecorrigeerd werd voor andere factoren, waaronder het roken van tabak. Bovendien dient opgemerkt te worden dat een hoeveelheid van  $\geq 30$  joint-years een zeer grote hoeveelheid is die slechts door een erg kleine groep van zware/langdurige gebruikers gehaald wordt (zie ook hoofdstuk 5, pag. 66)

Een recente studie in Nieuw-Zeeland<sup>8</sup> includeerde 79 gevallen van longkanker en 324 controles. Na het corrigeren voor versturende variabelen inclusief het roken van sigaretten werd er voor het hoogste tertiel ( $> 10.5$  joint-years) een verhoogd risico op longkanker gevonden (OR = 5.7, BI = 1.5-21.6). Wanneer het cannabisgebruik als continue variabele werd geanalyseerd dan was elk joint-year geassocieerd met een relatief risico<sup>xiii</sup> (RR) van 1.08 (BI = 1.02-1.15) vergelijkbaar met het RR voor één packyear<sup>xiv</sup>. Deze vergelijking dient echter met terughoudendheid beschouwd te worden, daar de retrospectieve inschatting van de hoeveelheden cannabis of tabak gebruikt over lange periodes altijd met onnauwkeurigheid gepaard zal gaan.

Een belangrijk verschil tussen de Noord-Afrikaanse studies en de Nieuw-Zeelandse is dat in de Noord-Afrikaanse regio cannabis meestal vermengd met tabak wordt gebruikt terwijl in Nieuw-Zeeland cannabis meestal puur wordt gerookt<sup>8;129;334</sup>. De Noord-Afrikaanse studies laten dus eerder het risico van cannabisgebruik door middel van joints vermengd

---

<sup>x</sup> Een odds ratio geeft de kans op een gebeurtenis (aandoening) voor een specifieke groep in vergelijking tot deze kans voor een andere groep.

<sup>xi</sup> De 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) geeft de range van waarden aan waarbinnen de geschatte parameter (b.v. een odds ratio) met 95% zekerheid ligt. Wanneer bij een odds ratio het getal 1 in het BI ligt, dan laat de schatting van de odds ratio geen statistisch significant effect van het onderzochte kenmerk zien.

<sup>xii</sup> Een joint-year is het gebruik van 1 joint per dag gedurende een jaar of een hoeveelheid equivalent hieraan (b.v. twee joints per dag gedurende een half jaar).

<sup>xiii</sup> Het relatieve risico geeft de kans op een bepaalde gebeurtenis (of aandoening) in een blootgestelde onderzoeksgroep in vergelijking met de kans hierop in een niet blootgestelde groep. Voor gebeurtenissen met een kleine kans komen de waarden voor odds ratio en relatief risico bij elkaar.

<sup>xiv</sup> Een packyear is het roken van een pakje sigaretten ( $\pm 20$ ) per dag gedurende een jaar.

met tabak zien, waarbij een toegenomen risico ook veroorzaakt zou kunnen zijn door de tabak die door de andere wijze van gebruik (dieper inhaleren, langer vasthouden van de rook) meer carcinogeen zou kunnen zijn dan wanneer geconsumeerd als sigaret. De studie van Aldington suggereert echter dat er ook een onafhankelijk risico is, veroorzaakt door de cannabis. De laatste studie is dus vooral van belang om het afzonderlijke risico van cannabis te kunnen vaststellen. De Noord-Afrikaanse studies zijn daarentegen relevant voor de risicoschatting in de Nederlandse situatie daar ook in Nederland cannabis doorgaans vermengd met tabak wordt gerookt. Het is op basis van de hier vermelde studies niet goed mogelijk aan te geven hoeveel het risico op longkanker nu verhoogd is in relatie tot de hoeveelheid joint-years voor Nederlandse rokers. In de Noord-Afrikaanse studies werd de hoeveelheid joints die werd gerookt niet meegenomen in de analyses of werd geen dosis-respons relatie gevonden. We weten dus niet of odds ratios die in die studies werden gevonden alleen van toepassing zijn op zeer zware of langdurige cannabisrokers of dat deze ook van belang zijn voor meer gematigde rokers. De schatting van Aldington *et al.* is weer minder relevant voor de Nederlandse situatie omdat het hier hoofdzakelijk om gebruik van pure joints gaat. Bovendien is één qua omvang tamelijk beperkte studie waarin dan wel redelijk gekwantificeerd is wat het gebruik in het verleden is geweest een te smalle basis om een uitspraak te doen over het relatieve risico op longkanker onder cannabisrokers in Nederland. Desalniettemin zijn de relatieve risico's die gevonden zijn in deze studies nog altijd kleiner dan die voor het roken van tabak. Voor tabak zijn deze voor mannen 15 en voor vrouwen 10, wanneer de invloed van competitieve doodsoorzaken in de berekening wordt buitengesloten<sup>149</sup>. Ook het gegeven dat twee grote studies in Californië geen verhoogd risico konden vaststellen, suggereert dat het risico op longkanker door het roken van cannabis niet zeer drastisch is verhoogd. De over het algemeen beperkte periode in hun leven dat individuen cannabis roken is een waarschijnlijke verklaring voor een beperkte stijging van het relatieve risico op longkanker. Dit zal anders kunnen liggen voor individuen die zeer frequent en/of langdurig cannabis roken.

#### 4.3.4.2 Kanker van de mond, keelholte en slokdarm

Kankers van de bovenste delen van het spijsverteringsstelsel: mond, keelholte en slokdarm zijn geassocieerd met het gebruik van tabak<sup>28;173;303;335</sup>. Of er ook een associatie is met het gebruik van cannabis is in één cohort en 6 case-control studies onderzocht.

In de retrospectieve cohortstudie<sup>274</sup> onder 64855 individuen die hiervoor reeds vermeld werd, werd geen verband tussen cannabisgebruik en tabak-gerelateerde kankers (waaronder die van de bovenste delen van het spijsverteringsstelsel) gevonden.

In een case-control studie in Californië<sup>353</sup> werden 173 cases van hoofd en nekkanker geïncludeerd, naast 176 controles. De blootstelling werd gemeten met behulp van een gestructureerde vragenlijst. Na correctie voor verstoringe variabelen, inclusief het roken van sigaretten, bleek cannabisgebruik geassocieerd met een verhoogd risico op hoofd en nekkanker, vooral bij individuen jonger dan 55 jaar (OR = 3.1, BI = 1.0-9.7). Ook werd er een trend gevonden voor een toegenomen risico bij frequent gebruik en bij langdurig gebruik.

In een uitgebreide case-control studie in Washington State<sup>249</sup> werden 407 gevallen van mondkanker vergeleken met 615 controle-individuen. Gegevens over blootstelling werden verzameld middels een gestructureerd interview. Er werd in deze studie geen verband tussen cannabisgebruik en mondkanker gevonden.

Twee Britse studies<sup>176;177</sup> die zich concentreerden op individuen jonger dan 45 jaar, met respectievelijk 116 en 53 cases van mondkanker vonden eveneens geen associatie tussen cannabisgebruik en mondkanker. De eerste studie vond echter ook geen verband met tabak of alcoholgebruik, welke bekende risicofactoren zijn. De tweede studie vond in

tegenstelling tot de eerste wel een verband tussen tabak of alcoholgebruik en kanker van de mondholte.

De onder longkanker reeds vermelde grote Californische case-controlstudie<sup>128</sup> onderzocht ook een mogelijke relatie tussen cannabisgebruik en kanker van mondholte, keelholte, strottenhoofd en slokdarm (Respectievelijk 303, 100, 90 en 108 cases). Evenals voor longkanker werd geen verband met cannabisgebruik gevonden.

Ten slotte werd in een recente Nieuw-Zeelandse studie<sup>7</sup> de relatie tussen hoofd- en nekkanker en cannabisgebruik onderzocht waarin 75 cases en 319 controlepersonen werden vergeleken. Ook in deze studie werd geen verband gevonden.

Er is dus enkel één epidemiologische studie die een positief verband tussen cannabisgebruik en hoofd- en nekkanker vindt. Voor het ontbreken van een verband in de andere studies worden uiteenlopende mogelijke redenen genoemd, zoals de moeilijkheid om de blootstelling vast te stellen middels interviews of vragenlijsten achteraf, het niet representatief zijn van de controles en het beperkte aantal cases die cannabis gebruikten<sup>129</sup>. Dit kunnen zeker redenen zijn waarom een verband gemist wordt, maar evenzeer kan zo een schijnbaar positief verband gevonden worden doordat er relatief weinig cannabisgebruikers in de controlegroep gevangen worden door selectiebias (bv. de controles in de studie van Zhang *et al.*<sup>353</sup> bestonden uit bloeddonoren). Over het geheel genomen lijkt de epidemiologische evidentie voor een verband tussen cannabisgebruik en kanker van mond, keel en slokdarm gering te zijn.

#### 4.3.4.3 Kanker bij kinderen

De relatie tussen ouderlijk cannabisgebruik en kanker bij hun kinderen werd onderzocht in een zestal case-control studies. De ouders werden telefonisch bevestigd middels een gestructureerd interview. De studies werden uitgevoerd in de VS/Canada en eenmaal ook in Australië<sup>343</sup>.

Robison *et al.*<sup>246</sup> vonden een hoge OR (11) voor acute nonlymphoblastische leukemie wanneer de moeder het jaar vóór of in het jaar van de zwangerschap bewustzijnsveranderende middelen gebruikte. De BI was echter groot (1.42-85.2). In 9 van de 11 gevallen betrof het gebruik uitsluitend cannabis. De totale studie omvatte 204 cases en 204 controlepersonen. In een gepoolde analyse van drie afzonderlijke case-control studies<sup>343</sup> welke 1805 gevallen van acute lymphoblastische leukemie, 528 gevallen van acute myeloïde leukemie en 2723 controles omvatte werd een OR van 1.5 ( $p < 0.05$ ) gevonden bij ooit-gebruik van cannabis door de vader. In een derde recentere studie naar de relatie met leukemie<sup>307</sup> werden 517 gevallen van acute myeloïde leukemie en 610 controles geïnccludeerd. In deze studie werd geen verband met ooit-gebruik van cannabis door de moeder of de vader gevonden. Het gebruik door de moeder gedurende de zwangerschap was invers geassocieerd met acute myeloïde leukemie (OR = 0.43, BI = 0.23-0.8).

Een zwakke associatie (OR = 2.8, BI = 0.9-9.9) tussen maternaal cannabisgebruik gedurende de zwangerschap en astrocytoom (hersentumor) bij hun kinderen werd gevonden in een studie die 163 cases en 163 controles omvatte<sup>168</sup>. Een recente studie met 538 gevallen van neuroblastoom en 504 controles<sup>29</sup> vond een iets duidelijker verband tussen maternaal drugsgebruik rondom de zwangerschap en het risico op neuroblastoom (OR = 1.82, BI = 1.13-3.0), in het bijzonder bij gebruik van cannabis gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (OR = 4.75, BI = 1.55-16.48).

Ten slotte werd een associatie tussen ouderlijk cannabisgebruik en het optreden van rhabdomyosarcomen bij hun kinderen gevonden in een studie met 322 cases en 322 controles<sup>118</sup>. De OR voor maternaal gebruik het jaar voorafgaande aan de zwangerschap was 3.0 (BI = 1.4-6.5) en voor paternaal gebruik 2.0 (BI = 1.3-3.3).

Het is niet duidelijk of de positieve bevindingen in deze studies een werkelijk verband



aantonen. Ze kunnen ook het gevolg zijn van toevallige selectie van een positieve associatie bij het testen van zeer veel mogelijke verbanden tussen enige blootstelling aan een stof en het optreden van een kanker bij het kind, of het gevolg van selectieve publicatie van positieve bevindingen. Ook is onduidelijk in hoeverre de resultaten verstoord worden door gebruik van andere drugs of door over- of onderrapportage van cannabisgebruik<sup>129</sup>. Onderzoek naar de associatie tussen het roken van tabak door de moeder gedurende de zwangerschap en het voorkomen van kanker bij kinderen geeft een inconsistent beeld en een meta-analyse duidt op een lichte verhoging van het risico op kanker wanneer alle soorten samen worden genomen (RR = 1.1, BI = 1.03-1.19), maar laat geen toegenomen risico zien voor enige vorm van kanker afzonderlijk<sup>30;129;149</sup>. Omdat cannabisrook kwalitatief sterke overeenkomsten met tabaksrook heeft kan voor cannabisgebruik evenzeer verondersteld worden dat de associatie met kanker bij kinderen niet sterk zal zijn. In zoverre de associatie tussen roken van tabak door de moeder en kanker bij het kind verklaard zou moeten worden door passief roken door het kind na de geboorte, kan met betrekking tot cannabis verwacht worden dat het risico door roken van cannabis door de ouders op kanker bij het kind zelfs kleiner zal zijn dan dat bij roken van tabak door de ouders. Immers de totale hoeveelheid joints gerookt door de ouders zal in de meeste gevallen kleiner zijn dan de hoeveelheid sigaretten, en daarmee ook de hoeveelheid rook die het kind inademt.

#### 4.3.4.4 Overige vormen van kanker

Een viertal studies naar de relatie tussen cannabisgebruik en anale kanker<sup>72</sup>, peniskanker<sup>182</sup>, en non-Hodgkins lymfoom<sup>143;219</sup> worden besproken in een review door Hashibe *et al.*<sup>129</sup>. Zij karakteriseren deze studies als weinig informatief. In geen van deze studies werd een associatie tussen kanker en cannabisgebruik gevonden. Studies naar andere met tabak geassocieerde kankers zijn niet uitgevoerd, behalve de eerder vermelde Californische cohortstudie waarin tabak-gerelateerde kankers (bovenste lucht- en spijsverteringskanalen, long, pancreas, nier en blaas) als één categorie werden geanalyseerd. Hierbij werd geen associatie gevonden met ooit-gebruik (=  $\geq 6x$ ) van cannabis<sup>274</sup>.

#### 4.3.5 Conclusie

Er zijn argumenten die pleiten voor de kankerverwekkendheid van cannabisrook.

1. Cannabisrook bevat net als tabaksrook vele carcinogene en co-carcinogene stoffen. Een aantal van deze komen in hogere concentraties voor in cannabisrook dan in tabaksrook.
2. De wijze van roken van een joint (dieper inhaleren, langer vasthouden, groter volume) leidt tot een grotere depositie van deze stoffen in de luchtwegen.
3. Het roken van enkele joints per dag geeft vergelijkbare afwijkingen in de cellen en weefsels van de luchtwegen als het roken van een pakje sigaretten per dag.
4. Deze afwijkingen duiden op voorloperstadia van kanker zoals die ook bij tabaksrokers worden gezien.

Dat betekent echter nog niet dat het roken van cannabis daardoor even of zelfs meer kankerverwekkend is als het roken van tabak. Argumenten die pleiten voor een kleiner risico voor roken van cannabis vergeleken met tabakroken zijn:

1. In laboratoriumstudies zijn tumorgroeiremmende eigenschappen van cannabinoïden aangetoond. Hoewel het hier vaak om synthetische analogen gaat en/of de gebruikte concentraties hoog waren, en er ook studies zijn die juist op een tumorgroeibevorderende werking van THC duiden, kan het zijn dat de farmacologische werking van cannabinoïden de ontwikkeling van kanker in enig

stadium remt.

2. In een muizenmodel is getoond dat cannabisrookcondensaat minder kankerverwekkend is dan tabaksrookcondensaat.
3. Veel cannabisgebruikers zijn weinig frequente gebruikers en ook van de frequente gebruikers stopt het overgrote deel met het roken van cannabis vóór of niet lang na hun dertigste levensjaar. Dit in tegenstelling tot tabaksrokers die bijna altijd dagelijks roken en dit doorgaans ook veel langer blijven doen.

Zelfs wanneer aangenomen zou worden dat het roken van één of enkele joints per dag een vergelijkbaar inherent risico geeft op kanker als het roken van een pakje sigaretten per dag, dan verklaart het laatst hierboven genoemde punt waarom het in epidemiologische studies moeilijk is het toegenomen risico op kanker aan te tonen. Alleen wanneer er voldoende zware cannabisrokers geïnccludeerd worden en tevens de vele tekortkomingen van vele eerdere studies worden vermeden zal een dergelijke studie in staat zijn het toegenomen risico te meten. De recente Nieuw-Zeelandse studie<sup>8</sup> voor longkanker voldoet aan deze vereisten (behalve dat deze studie redelijk beperkt is qua omvang) en laat zien dat er een toegenomen risico op longkanker bestaat dat aan het roken van cannabis kan worden toegeschreven. Dit effect was significant voor rokers met meer dan 10.5 joint-years, wat een forse hoeveelheid is die door slecht een kleine groep zware/langdurige rokers gehaald wordt. Een drietal Noord-Afrikaanse studies toonden eveneens een toename van het risico op longkanker. Hoewel de Noord-Afrikaanse studies het effect van cannabis niet kunnen differentiëren van tabak, omdat in deze regio cannabis doorgaans vermengd met tabak wordt gerookt, zijn juist om deze reden de resultaten van die studies relevant voor de risicobeoordeling in Nederland. Immers zij tonen een verhoogd risico aan voor het roken van cannabis vermengd met tabak en dat is ook in Nederland gebruikelijk. Hoeveel het risico op kanker verhoogd is voor cannabisrokers in Nederland in relatie tot de hoeveelheid die zij roken is vooralsnog niet goed te kwantificeren. De schattingen die tot nu gemaakt zijn in de gepubliceerde studies suggereren dat de toename van het risico kleiner is dan de bekende toename op dit risico door het roken van tabak. De doorgaans beperkte periode in hun leven dat cannabisrokers hun gebruik voortzetten is een mogelijke verklaring voor de beperkte toename van het risico op longkanker in de meeste studies. Voor zeer frequente en/of langdurige cannabisrokers kan dit echter anders liggen.

Op basis van de resultaten van epidemiologische studies is voor andere typen kanker nog geen duidelijke conclusie te trekken. Mogelijk worden andere organen bij het roken van cannabis minder zwaar belast dan de luchtwegen, waar het contact met de rook het meest direct en intensief is. Dit en de capaciteit van het lichaam tot tussentijds herstel van schade zou tot een relatief kleiner risico op kanker in andere organen kunnen leiden. Het kan echter ook zijn dat de studies tot nu toe eenvoudigweg teveel tekortkomingen vertoonden om een toegenomen risico te meten.

Dat wat nu bekend is, is voldoende aanleiding om cannabisrokers te wijzen op het verhoogde risico op kanker. Aangezien de meeste cannabisrokers hun gebruik na verloop van tijd staken en daardoor hun cumulatieve dosis beperken, zal naar verwachting de bijdrage van het roken van cannabis op de incidentie van kanker beperkt blijven. (NB: in 2005 waren er circa 85 duizend mensen die (bijna) dagelijks cannabis gebruikten (1 of meer keer) vergeleken met 1 miljoen zware tabakrokers (20 sigaretten of meer per dag).

#### **4.4 Effecten op het immuunsysteem**

Eén van de twee bekende cannabinoïdreceptoren is de CB<sub>2</sub> receptor, welke is gelokaliseerd op immuuncellen. Binding van THC aan deze receptor wordt gezien als een belangrijk mechanisme waarlangs THC het immuunsysteem kan beïnvloeden<sup>145;228</sup>. Beïnvloeding van het functioneren van het immuunsysteem door THC langs deze weg is

in tal van dierexperimentele studies en in *in vitro* experimenten aangetoond<sup>103;166;253</sup>. Bij frequente cannabisrokers is de expressie van de CB<sub>2</sub> receptor op leukocyten verhoogd<sup>216;253</sup>. Dit kon door andere onderzoekers echter niet bevestigd worden<sup>166</sup>. Longmacrofagen afkomstig van cannabisrokers hebben een verminderd bacteriedodend en tumorremmend vermogen<sup>15;354</sup>. De klinische implicatie hiervan zou kunnen zijn dat cannabisrokers vatbaarder zijn voor infecties. Toch is de evidentie voor een grotere infectiekans bij cannabisgebruikers zeer beperkt (zie de paragraaf over effecten op de luchtwegen, pag. 43). Een correlatie tussen verhoogde sterfte door Herpes simplex infectie en cannabisgebruik betrof een groep cannabisgebruikers welke HIV positief was<sup>103</sup>.

Samenvattend kan gesteld worden dat met uitzondering van eventuele effecten op de afweer in de longen er geen sterk bewijs is voor een verminderde weerstand tegen infecties bij cannabisgebruikers<sup>166</sup>. Een verminderde afweer in de longen kan mogelijk nog verder gecompromitteerd worden door het roken van met schimmel geïnfecteerde cannabis<sup>155;257</sup>.

#### **4.5 Effecten op het reproductiesysteem**

Het endocannabinoïdsysteem (ECS) is alomtegenwoordig in het reproductieve systeem van de mens, van hypothalamuscellen die geslachtshormoonklieren reguleren tot prostaatklier en van regulatie van de ontwikkeling van spermacellen tot regulatie van de implantatie van het embryo in de baarmoeder<sup>17;18;98;251</sup>. Dit heeft tot de suggestie geleid dat het gebruik van cannabis de vruchtbaarheid van de mens zou kunnen beïnvloeden. Het enige wat echter bij mensen is vastgesteld en wat onderbouwd wordt door vergelijkbare bevindingen in dieren, is een verminderd aantal spermacellen<sup>2</sup>. In dieren is wel verminderde vruchtbaarheid gevonden in sommige studies, maar deze resultaten waren inconsistent en kunnen verstoord zijn door de invloed van een verminderde voedselopname. In apen zijn wel effecten gevonden op hormoonspiegels, maar hiervoor ontwikkelden de dieren tolerantie<sup>277</sup>. In mensen is nooit een verminderde vruchtbaarheid gevonden. Effecten op geslachtshormonen zoals testosteron waren klein, omkeerbaar en inconsistent<sup>2</sup>. Mogelijk dat het effect op het aantal spermacellen wel relevant is voor mannen bij wie om andere redenen dit aantal al kritisch laag is.

#### **4.6 Effecten op de zwangerschap en de ontwikkeling van het kind**

##### **4.6.1 Zwangerschap**

Het gebruik van cannabis gedurende de zwangerschap kan leiden tot een enigszins gereduceerd geboortegewicht, maar er zijn geen aanwijzingen voor aangeboren afwijkingen<sup>45;85;356</sup>. Wel wijzen twee cohortstudies op meer subtiele effecten. In deze langlopende studies worden de effecten van (o.a.) cannabisgebruik gedurende de zwangerschap op de latere ontwikkeling van het kind onderzocht. De eerste studie is de Ottawa Prospective Prenatal Study (OPPS)<sup>101</sup>. In deze studie wordt een groep van blanke middenklasse gezinnen gevolgd. Het gaat om 420 gezinnen, waarvan ongeveer 20% van de moeders enig gebruik van cannabis gedurende de zwangerschap hadden. Een kleine 3% bleef zwaar gebruiken (>5 joints per dag) tot aan het einde van de zwangerschap<sup>99</sup>. De andere studie betreft de Maternal Health Practices and Child Development Study (MHPCD)<sup>106</sup>. In deze studie worden 763 gezinnen gevolgd die gekarakteriseerd worden door een laag inkomen en lage socio-economische status en voor iets minder dan de helft uit blanken bestaan. In deze studie gebruikte 18% van de deelnemers tot aan het einde van de zwangerschap cannabis en viel 5% in de categorie zwaar cannabisgebruik. Het relatief kleine aantal (zware) cannabisgebruikers en de noodzaak voor vele

verstorende variabelen te moeten corrigeren, maken dat de resultaten van deze studies met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Toch convergeert uit deze studies een volgend beeld:

Effecten op de foetale groei en neurologisch functioneren direct na de geboorte zijn zeer beperkt als ze al aanwezig zijn. Verstoring hiervan wordt veel eerder door andere risicofactoren bepaald.

Gedurende de peuterleeftijd zijn er weinig aanwijzingen dat er een effect op de ontwikkeling is.

Op latere leeftijd werd een effect op geheugen (OPPS, 4-jarig), aandacht (OPSS, 6-jarig) en visuele integratie, aandacht en visueel georiënteerde taken van probleemoplossing (OPSS, 9-12-jarig) gevonden<sup>101</sup>.

In de MHPCD studie werd een verminderde schoolprestatie gezien op 10-jarige leeftijd, als ook meer angst- en depressieve symptomen bij de kinderen<sup>107</sup>.

Fried interpreteert deze effecten als een subtiel effect van cannabis op de ontwikkeling van de hersenen gedurende de zwangerschap die de ontwikkeling op latere leeftijd verstoort en dan dus aan het licht komt. Het zou hier dan vooral gaan om de ontwikkeling van wat hij noemt de 'executive function' (EF), een samenspel van onderliggende cognitieve functies die verschillende mentale processen integreren. De ontwikkeling van de EF heeft betrekking op verschillende mentale processen die zich op verschillende leeftijden ontwikkelen en zou gedeeltelijk correleren met de ontwikkeling van de frontale hersenschors<sup>100</sup>. Er zijn inderdaad aanwijzingen dat het ECS een rol speelt bij de uitgroei van axonen (zenuwceluitlopers) en aanleg van synapsen (plaatsen tussen zenuwcellen waar neurotransmissie plaatsvindt)<sup>21;98</sup>.

Uit dierexperimenten is gebleken dat ratten die gedurende het laatste deel van de zwangerschap *in utero*, en tijdens een groot deel van de periode dat ze borstvoeding kregen, via de moeder zijn blootgesteld aan cannabinoïden een verstoorde ontwikkeling hadden. Dit uitte zich op latere leeftijd in een verhoogde emotionele reactiviteit, verminderde sociale interactie en spelgedrag en meer angst<sup>305</sup>, een veranderde gevoeligheid voor het belonend effect van morfine, in het bijzonder onder condities van milde stress<sup>254;281;330</sup>, verminderde beweging, veranderd exploratief en seksueel gedrag<sup>218</sup>, verstoorde geheugenfunctie, hyperactiviteit en remming van cognitieve functies<sup>306</sup>. Deze effecten treden al op bij relatief lage doseringen. De meeste experimenten werden verricht met THC. Het hoeft niet noodzakelijkerwijs zo te zijn dat dezelfde effecten teweeggebracht worden door het roken van cannabis. Behalve de voor de hand liggende soortverschillen tussen ratten en mensen, is ook gebleken dat neurochemische verandering in hersenen van ratten die perinataal werden blootgesteld verschillend waren voor verschillende cannabinoïden en het effect van THC niet hetzelfde was als dat van een cannabisextract<sup>340;341</sup>. In gedragsstudies in dieren is het verschil tussen een cannabisextract en THC nauwelijks onderzocht. Uit diverse studies blijkt echter wel dat zowel THC als een cannabisextract een effect op het gedrag van de nakomelingen teweeg kan brengen<sup>218</sup>.

De dierstudies hebben als voordeel dat ze een aantal beperkingen van epidemiologische studies niet kennen, zoals de verstorende invloed van vele andere factoren waaronder het co-gebruik van andere drugs. Het feit dat de dierstudies een duidelijk effect op gedrag en cognitie op latere leeftijd laten zien na blootstelling *in utero* en tijdens de lactatie, ondersteunt de bevindingen die gedaan zijn in de twee cohortstudies.

#### 4.6.2 Borstvoeding

Cannabinoïden zijn zeer goed in vet oplosbaar en worden dan ook via de moedermelk uitgescheiden. Daarom kan een pasgeborene blootgesteld worden aan cannabinoïden via de moedermelk wanneer de moeder cannabis rookt. In de hiervoor vermelde

cohortstudies (OPPS en MHPCD) is het gebruik van cannabis gedurende de zwangerschap in relatie tot de ontwikkeling van het kind onderzocht. Een specifiek effect van het gebruik van cannabis gedurende de borstvoeding is niet onderzocht. De dierstudies zijn uitgevoerd na blootstelling gedurende de zwangerschap én de lactatieperiode. Derhalve kan een specifiek effect veroorzaakt tijdens de zwangerschap niet gedifferentieerd worden van een effect veroorzaakt tijdens de lactatie. Omdat de hersenontwikkeling nog volop bezig is na de geboorte, is het allerminst raadzaam het gebruik van cannabis en borstvoeding te combineren.

#### 4.7 Effecten op de hersenen

Het gebruik van cannabis heeft effecten op de hersenen. Een aantal van deze is reeds besproken of zal op andere plaatsen in dit rapport besproken worden.

De acute effecten op de hersenen en daarbij behorende cognitieve, gedrags- en gemoedsveranderingen zijn reeds aan de orde gekomen bij de farmacologie (zie pag. 32) en acute toxiciteit (zie pag. 37).

Een belangrijk discussiepunt rondom het gebruik van cannabis is of dit gebruik schadelijk is voor de hersenen. Dit punt is onder te verdelen in een aantal deelvragen, namelijk:

1. Zijn er langdurige/blijvende structurele veranderingen in de hersenen?
2. Zijn er veranderingen in werking van de hersenen?
3. Is er sprake van een vermindering van het cognitieve vermogen?
4. Kunnen er door het gebruik psychische stoornissen ontstaan?

Het vierde punt zal in §4.7 aan de orde komen (pag. 57).

De eerste drie zullen in deze paragraaf besproken worden.

##### 4.7.1 Neurotoxiciteit en neuroprotectie

In de discussie over de effecten van cannabisgebruik op de hersenen is de vraag of er daadwerkelijk sprake is van neuronale schade (neurotoxiciteit) vaak aan de orde. In dierstudies en in *in vitro* studies zijn zowel aanwijzingen gevonden voor neurotoxiciteit, als ook voor een beschermend effect van cannabinoïden (neuroprotectie)<sup>120;258</sup>. Bij studies die wijzen op neurotoxiciteit is er sprake van chronische blootstelling van gezonde dieren/weefsel<sup>169;260;261</sup>, terwijl de studies die wijzen op neuroprotectie onder omstandigheden zijn uitgevoerd waarbij experimenteel schade werd veroorzaakt, zoals trauma, infarct en ischemische condities<sup>120;194</sup>. Verder dient opgemerkt te worden dat zich in cannabis meerdere cannabinoïden bevinden, hetgeen van belang is omdat experimenten die op neurotoxiciteit wijzen meestal uitgevoerd zijn met THC, terwijl uit recente onderzoeken is gebleken dat het niet psychoactieve CBD onder verschillende omstandigheden een neuroprotectieve werking bleek te hebben<sup>196</sup>. In dit verband is een recente bevinding van Hermann *et al.* mogelijk van belang. Hoewel er geen significant verschil in N-acetylaspartaat/totaal creatine (NAA/tCr) ratio<sup>xv</sup> was tussen cannabisgebruikers en controlepersonen, bleek er wel een duidelijke correlatie te zijn tussen de hoeveelheid CBD gevonden in de haren van proefpersonen en de NAA/tCr ratio in de putamen/globus pallidum. De auteurs suggereren dat dit een reflectie zou kunnen zijn van een mogelijk neuroprotectief effect van CBD in deze cannabisgebruikers<sup>137</sup>. De hoeveelheid THC en CBD in cannabis kan per soort verschillen (zie hoofdstuk 9, pag. 82)

---

<sup>xv</sup> NAA/tCr ratio wordt over het algemeen gezien als een maat voor neuronale viabiliteit en integriteit. Daar het grootste deel van NAA zich in neuronen bevindt zal een drastische verlaging van de NAA-concentratie wellicht een goede marker voor neuronale schade zijn zoals in vele neuropathologische studies is gebleken. Een kleine verandering in concentratie zoals gemeten in de studie van Hermann *et al.* zou echter ook nog te verklaren kunnen zijn als een tijdelijke verschuiving in de homeostase van deze metabooliet. (Zie voor de rol van NAA in hersencellen een overzicht van Moffet *et al.*<sup>202</sup>.)

#### 4.7.2 Structurele veranderingen in de hersenen

Studies naar structurele veranderingen in de hersenen van cannabisgebruikers, maar ook studies naar functionele veranderingen en cognitief functioneren die in de volgende paragrafen worden besproken kennen een aantal beperkingen. Studies waarbij gebruik wordt gemaakt van beeldvormende technieken zijn vaak uitgevoerd met een beperkt aantal personen (meestal minder dan 20 gebruikers of controlepersonen). De selectie van de cannabisgebruikers is daarbij van grote invloed. In veel studies zijn zeer zware, langdurige gebruikers geïnccludeerd die atypisch zijn en in veel andere opzichten reeds van een controlegroep van niet-gebruikers (of lichte gebruikers) verschillen, waarvoor niet altijd gecorrigeerd kan worden. Chronisch cannabisgebruik gaat vaak samen met gebruik van andere drugs en alcohol, en zware cannabisgebruikers hebben relatief vaak psychische stoornissen en persoonlijkheidskenmerken die van invloed kunnen zijn op het cognitief functioneren. Het is doorgaans lastig om dan een goed gematchte controlegroep te vinden. Ook wordt er soms (te) kort getest na het stopzetten van cannabisgebruik, waardoor onttrekkingsverschijnselen of rest-effecten van cannabis de resultaten kunnen beïnvloeden (THC accumuleert in het lichaam bij herhaald gebruik).

Studies naar structurele veranderingen in de hersenen zijn uitgebreid samengevat door Quickfall en Crockford<sup>235</sup>. Zij beschreven 10 studies<sup>1;26;49;63;125;167;187;309;344;345</sup> waarin structurele veranderingen in de hersenen van langdurige cannabisgebruikers zijn onderzocht. Die van vóór 1993 gebruikten computertomografie (CT) scans als methode, welke minder geschikt is om subtiele veranderingen waar te nemen. Bovendien kenden deze studies methodologische zwakheden zoals het ontbreken van gegevens over co-gebruik van andere drugs door de cannabisgebruikers. Van studies die volumetrische magnetic resonance imaging (vMRI) gebruikten als meetmethode gebruikten en waarbij ander drugsgebruik was uitgesloten toonde 1 studie met 22 langdurige cannabisgebruikers geen effect<sup>309</sup>. Het gemiddelde cumulatieve gebruik in deze studie was 20100 lifetime episodes (equivalent aan 55 joint-years als 1 episode gelijkgesteld wordt met 1 joint). In een andere studie met 11 zware gebruikers en 11 controlepersonen werd een verminderd volume in sommige hersengebieden en een groter volume in andere hersengebieden gevonden<sup>187</sup>. In deze studie was het gemiddelde cumulatieve gebruik 37 joint-years. Ook de overige studies toonden uiteenlopende resultaten<sup>235</sup>. Zeer recente studies geven evenzeer geen eenduidig beeld. Een Britse studie die gebruik maakte van diffusion tensor imaging (DTI) onder 11 zware cannabisgebruikers (gemiddeld 57 joint-years) en 11 controlepersonen wees op een verminderde integriteit van de zenuwbanen in de corpus callosum<sup>12</sup>. Een Amerikaanse studie vond echter geen morfologische verschillen tussen voormalige adolescente gebruikers en controles<sup>81</sup>; het gebruik in deze studie varieerde tussen enkele joints per week gedurende minimaal een jaar tot dagelijks gebruik gedurende meerdere jaren. Deze studie laat zien dat er na mild tot matig gebruik kennelijk geen blijvende morfologische veranderingen zijn. Een Californische studie<sup>197</sup> liet zien dat cannabis en alcohol verschillende effecten teweegbrengen. Terwijl alcoholgebruik geassocieerd was met een verminderd volume van de hippocampus, was er tussen controlepersonen en gebruikers van alcohol én cannabis geen verschil te zien. Een Australische studie<sup>349</sup> onder 15 extreem zware cannabisgebruikers (gemiddeld totaalgebruik equivalent aan 170 joint-years) toonde een verminderd volume van de hippocampus en amygdala vergeleken met gezonde niet-gebruikers. De auteurs geven het zware gebruik door de door hun onderzochte groep als één van de mogelijke verklaringen voor hen positieve resultaat in tegenstelling tot de negatieve bevindingen van Tzilos *et al.*<sup>309</sup>. Zij wijzen er echter ook op dat het verschil in resolutie van de gebruikte imaging technieken aan het verschil in resultaat kan hebben bijgedragen<sup>349</sup>. Duidelijk is in ieder

geval wel dat de proefpersonen met een duidelijk verminderd volume van de linker hippocampus zeer zware cannabisgebruikers waren (equivalent aan >80 joint-years). In een Duitse <sup>1</sup>H-MRI studie<sup>137</sup> onder 13 recreatieve cannabisgebruikers (gemiddeld gebruik equivalent aan 6 joint-years) en 13 controlepersonen werd een verlaagde NAA/tCr ratio gevonden in de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC). Het kleine, maar statistisch significante verschil werd door de auteurs geïnterpreteerd als een verminderde neuronale en axonale integriteit in dit hersengebied. In alle andere hersengebieden, inclusief de hippocampus werd geen verschil in NAA/tCr ratio gezien. In een Nederlandse studie<sup>151</sup> onder 20 cannabisgebruikers (gemiddeld 5 joint-years; range 2-27) en een gelijk aantal controlepersonen waarbij volumetrische MRI werd toegepast, werden geen morfologische verschillen gevonden.

#### 4.7.3 Functionele veranderingen in de hersenen

Zonder hier in detail in te gaan op de inmiddels vele functionele imaging studies die er zijn verricht kan in algemene zin gesteld worden dat in tegenstelling tot de acute effecten van THC, waarbij over het algemeen een verhoogde hersenactiviteit wordt waargenomen, in abstinente cannabisgebruikers er veelal sprake is van een verminderde activiteit<sup>108;235</sup>. Wanneer functionele MRI wordt toegepast terwijl de proefpersonen specifieke taken moeten verrichten blijkt dat het patroon van hersenactiviteit vaak anders is bij cannabisgebruikers dan bij controlepersonen, terwijl de proefpersonen niet noodzakelijkerwijs verschillend presteerden in de taken die ze moesten verrichten<sup>108;150</sup>. Veel van de studies die tot nu toe zijn verricht werden gedaan in cannabisgebruikers die uiteenlopende perioden van abstinentie kenden (variërend van enkele uren tot twee jaar). De meeste studies betroffen echter studies met cannabisgebruikers die slechts kort abtinent waren<sup>108;235</sup>. Dit is van belang omdat de veranderingen die worden waargenomen een reflectie kunnen zijn van structurele veranderingen in de hersenen (neurotoxiciteit), residuele effecten van de cannabinoïden, of een reflectie van onttrekkingsverschijnselen. In dit verband is een recente studie interessant waarin chronische cannabisgebruikers (gemiddeld 21 jaar gebruik) 6-36 uur, 7 dagen en 28 dagen na stoppen met cannabisgebruik zijn onderzocht<sup>279</sup>. In deze studie werd gezien dat een initieel verhoogd relatief cerebraal bloedvolume in cannabisgebruikers na 28 dagen nog wel significant verschilde in cerebellum en de linker temporale cortex, maar niet de frontale (links en rechts) of rechter temporale cortex in vergelijking tot controlepersonen. Een Californische studie<sup>290</sup> onder adolescente cannabisgebruikers liet zien dat na 28 dagen abstinentie er nog steeds een verhoogde hersenactiviteit was in sommige hersengebieden (vooral DLPFC en parietale cortex) tijdens een inhibitietask en een non-inhibitie taak (go/no-go task). Opvallend in deze studie was dat de verhoogde activiteit in de dorsolaterale prefrontale cortex invers gecorreleerd was met de duur van regelmatig cannabisgebruik. De auteurs wijzen erop dat de kortere gebruiksduur samenvalt met een latere startleeftijd. Hoewel het moleculaire mechanisme niet onderzocht werd in hun studie speculeren de auteurs dat er in eerste instantie (dus bij gebruikers die verhoudingsgewijs nog maar kort cannabis gebruiken) sprake zou kunnen zijn van compenserende neurale activiteit, terwijl er op de lange termijn sprake zou kunnen zijn van neuroadaptieve processen waardoor deze hersengebieden niet langer een verhoogde activiteit laten zien tijdens de testen die werden uitgevoerd.

In andere recente studies zijn veranderingen in de hersenactiviteit geregistreerd in abstinente cannabisgebruikers tijdens het uitvoeren van geheugen- of aandachtstaken. Afhankelijk van het hersengebied gaat het om een toename en soms om een afname in activiteit. De prestatie op cognitieve taken zelf was niet altijd 'aangetast', d.w.z. niet slechter vergeleken met die van controlepersonen<sup>150;151;264</sup>. De veranderingen in hersenactiviteit zijn lastig te interpreteren. Het kan gaan om een toegenomen 'inspanning'

die geleverd moet worden om te compenseren voor de verminderde cognitieve vermogens, een gewijzigde strategie bij de uitvoering of een niet-specifieke daling van de waakzaamheid. Ook een verminderde doorbloeding in bepaalde hersendelen zou een rol kunnen spelen.

#### 4.7.4 Effecten op cognitief functioneren

Na acute toediening beïnvloedt cannabis cognitieve functies, zoals de aandacht en het geheugen (zie ook hoofdstuk 14, pag. 95). In tal van onderzoeken is geprobeerd de vraag te beantwoorden of chronisch gebruik van cannabis op lange termijn iemands cognitieve vermogens negatief beïnvloedt, ook als het gebruik is stopgezet, en zo ja, of deze effecten blijvend zijn.

De cognitieve effecten van langdurig cannabisgebruik zijn lastig te onderzoeken om redenen zoals reeds vermeld aan het begin van §4.6.2 (pag. 54)

In de meeste reviews wordt geconcludeerd dat harde conclusies niet te trekken zijn. De lange termijn effecten van cannabisgebruik lijken subtiel te zijn en beperkt tot specifieke cognitieve domeinen, althans bij volwassenen én bij een voldoende lange abstinenteduur. De resultaten zijn echter niet eenduidig (reviews:<sup>109;110;264;313;342</sup>). Met name het verbaal geheugen, werkgeheugen en de aandacht lijken enigszins te zijn aangetast maar de gebruikte tests zijn vaak niet erg specifiek voor bepaalde cognitieve functies. Er zijn wat meer aanwijzingen voor langduriger negatieve effecten van cannabisgebruik door adolescenten, en volwassenen die vroeg zijn begonnen (jonger dan 16 of 17 jaar). Ook dierexperimentele studies suggereren dat adolescenten (m.n. tijdens de puberteit en mid-adolescentie) gevoeliger zijn dan volwassenen voor de chronische cognitieve effecten van cannabinoïden. De toegepaste doseringen zijn echter mogelijk hoger dan de hoeveelheid cannabis die een typische (zware) cannabisgebruiker consumeert<sup>262;264</sup>.

Ter illustratie, Pope *et al.*<sup>231</sup> vergeleek het cognitief functioneren van 63 zware dagelijkse cannabisgebruikers (lifetime gemiddeld 19 duizend episodes), met dat van 45 voormalige zware cannabisgebruikers (lifetime gemiddeld 11 duizend episodes) die minder dan 12 keer in de afgelopen 3 maanden hadden gebruikt, en 72 controlepersonen met een cannabisconsumptie van minder dan 25 lifetime episodes. Zij waren gemiddeld tussen de 36 en 41 jaar oud. Cannabisgebruikers hadden een lager opleidingsniveau en inkomen dan de controles, rookten meer sigaretten en hadden een lager verbaal IQ en iets vaker een gedragsstoornis (de actuele gebruikers). Op dag 1 en 7 van abstinentie presteerde de groep actuele gebruikers op verschillende subtests van het verbaal geheugen slechter dan de controles. Op dag 28 bleef alleen een negatief effect over op 1 van de 4 subtests. Op andere tests (aandacht en visueel-ruimtelijk geheugen) werd geen verschil gevonden. De prestaties van de voormalige gebruikers verschilden niet van die van de controles. Er werd geen correlatie gevonden tussen de testresultaten en de lifetime frequentie van gebruik, wel tussen de concentratie van de afbraakstof van THC (THC-COOH) in de urine en de prestatie op de verbaal geheugentaak. Deze bevindingen zouden meer pleiten voor een 'rest effect' van cannabis in het lichaam, dan een (niet- omkeerbaar) gevolg van langdurig gebruik.

In een latere studie maakten Pope *et al.* onderscheid naar de startleeftijd van gebruik<sup>230</sup>. Degenen die vóór hun 17e waren begonnen met cannabisgebruik scoorden na 28 dagen abstinentie aanzienlijk slechter op verschillende tests, met name verbale taken, dan controles en degenen die later waren gestart met cannabisgebruik. Deze verschillen verdwenen echter nadat gecorrigeerd was in de analyses voor het beduidend lagere verbale IQ in de groep jonge starters. De kernvraag – die hier niet beantwoord kan



worden – is in hoeverre het lage verbale IQ een gevolg is van cannabisgebruik (neurotoxisch effect) dan wel een aangeboren verschil tussen groepen dat al bestond vóór het eerste cannabisgebruik. Een andere verklaring is dat jongeren die vroeg beginnen met cannabisgebruik ook minder onderwijs hebben genoten en daardoor minder verbale vermogens hebben ontwikkeld.

Bolla *et al.*<sup>31</sup>, die 22 cannabisgebruikers met een gemiddelde leeftijd van 22 jaar (variërend van 18-37 jaar) eveneens na 28 dagen abstinentie onderzochten, vinden een relatie tussen het gemiddelde aantal joints per week en een afname op diverse psychomotorische en cognitieve taken. Er was echter vrijwel geen relatie tussen de duur van het gebruik (gemiddeld 5 jaar, variërend van 2-15) of een combinatie van zowel de duur als het aantal joints per week. Personen die gemiddeld 94 joints per week gebruikten (variërend van 78 tot 117) presteerden significant slechter dan de lichte gebruikers (gemiddeld 11 joints per week variërend van 2-14) op 5 van 35 maten, al was een trend in de richting van verslechtering zichtbaar op 19 andere van de 35 maten. Op sommige taken was het 'effect' van cannabis sterker (of alleen aanwezig) in gebruikers met een relatief laag IQ, hetgeen de auteurs interpreteerden als een gebrek aan 'cognitieve reserves', die door een verdere aantasting manifest wordt. Omgekeerd lijkt een hoger IQ volgens de auteurs dus een zekere bescherming te bieden, vergelijkbaar met de hogere drempel voor cognitieve functiestoornissen die wordt gevonden bij mensen met een hoger IQ na een herseninfarct, of na blootstelling aan aluminium, oplosmiddelen of ecstasy.

Of de gerapporteerde verslechtering van cognitieve functies omkeerbaar is, is niet bekend. Schweinsburg *et al.*<sup>264</sup> concluderen dat in onderzoek onder volwassenen normalisering doorgaans optreedt binnen vier weken na stopzetting van het gebruik van cannabis, maar onder adolescenten zijn afwijkingen tot zeker 6 weken gerapporteerd; één longitudinaal onderzoek suggereert 'herstel' van cognitieve functies na tenminste drie maanden abstinentie<sup>102</sup>.

#### **4.8 Psychische stoornissen**

De relatie tussen cannabisgebruik en psychische stoornissen heeft de laatste jaren veel aandacht gekregen. Deze relatie was ook de aanleiding tot het schrijven van dit rapport, en zal in deze paragraaf worden uitgediept. De psychische stoornissen die worden besproken zijn te verdelen in psychotische stoornissen en angst- en stemmingstoornissen. De relatie met psychotische stoornissen vormt de hoofdmoot en omdat de gebruikte terminologie van groot belang is voor de discussie, begint deze paragraaf met een algemene inleiding over psychosen. Niet alle gecompileerde informatie zal in deze paragraaf aan de orde komen. Een aantal relevante zaken betreffende risicogroepen zal in hoofdstuk 6 (pag. 76) besproken worden. Overige informatie (Nederlandse studies naar de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie; effecten van cannabisgebruik op het beloop van schizofrenie; en cijfers over psychosen) wordt gegeven in appendix 1 (pag. 120).

##### **4.8.1 Psychotische stoornissen**

###### **4.8.1.1 Inleiding**

Psychotische symptomen bestaan uit positieve symptomen, zoals hallucinaties, wanen, onsamenhangende spraak, sterk chaotisch of katatoon (verlamming of opwinding) gedrag en negatieve symptomen, zoals vervlakking van het affect, gedachten- of spraakarmoede of apathie (DSM IV;<sup>9</sup>). Afhankelijk van de duur, ernst en invloed van deze symptomen op

iemands functioneren, kan er sprake zijn van schizofrenie of een andere psychotische stoornis (o.a. schizofreniforme en schizoaffectieve stoornis). Psychotische symptomen kunnen ook voorkomen bij andere stoornissen, zoals depressie, dementie en een bipolaire stoornis.

Schizofrenie is een weinig voorkomende maar complexe stoornis met doorgaans ernstige psychische en sociale gevolgen. Wereldwijd varieert de lifetime prevalentie van ongeveer 0,16% tot 1,2%<sup>256</sup>. Representatieve cijfers over de prevalentie en incidentie van schizofrenie in Nederland ontbreken. Gegevens uit de casus registers psychiatrie (Groningen, Maastricht, Rotterdam) zouden hiervoor ontsloten moeten worden. Om toch enig idee te krijgen van het 'achtergrondrisico' van schizofrenie in Nederland presenteren we de cijfers uit bevolkingsonderzoek en huisartsenregistraties. Uit een Nederlands bevolkingsonderzoek (NEMESIS) blijkt dat in 1996 de lifetime prevalentie van een DSM-III-R diagnose schizofrenie in de algemene bevolking van 18-64 jaar 0,3% was, iets hoger voor mannen dan vrouwen (0,4% en 0,3%). De jaarprevalentie bedroeg 0,18%<sup>319</sup>. In absolute aantallen zijn er volgens deze cijfers op jaarbasis 18 duizend mensen met schizofrenie. Het RIVM komt uit op een hogere absolute schatting van de prevalentie, namelijk 23.300 personen met schizofrenie in 2000. Hierin zijn ook de gevallen onder dak- en thuislozen en patiënten in psychiatrische ziekenhuizen opgenomen, die vrijwel niet in bevolkingsonderzoek zijn vertegenwoordigd. Bovendien is in deze schatting de bevolkingsgroep van 65 jaar en ouder meegenomen (onder de aanname dat de prevalentie boven de 65 jaar hetzelfde is als in de leeftijdsklasse 40-64 jaar)<sup>217</sup>.

In een review artikel van McGrath varieert de incidentie (per jaar) van wereldwijd 7,7 tot 43 per 100.000. De mediaan lag hierbij op 15 per 100.000<sup>189</sup>. Uit de NEMESIS studie komt een incidentie van 50 per 100.000 naar voren<sup>25</sup>. Deze schatting is aan de hoge kant en weinig precies. Dit is te zien aan het brede betrouwbaarheidsinterval rondom deze schatting, die aangeeft dat het werkelijke aantal nieuwe cases kan variëren van 0 tot 100 gevallen per 100.000. Mogelijk dat het kleine aantal cases hier debet aan is (3 nieuwe gevallen van schizofrenie op 5598 personen). Volgens huisartsenregistraties in 2000 bedraagt de incidentie 10 per 100.000 (1.880 per jaar). De GGZ-geregistreerde incidentie van niet-affectieve psychotische stoornis was 20 per 100.000 in 2002 in Friesland en Twente<sup>32</sup>. Volgens cijfers over opnames in psychiatrische ziekenhuizen eind jaren negentig bedroeg de incidentie 40 per 100.000 voor mannen en 30 per 100.000 voor vrouwen. Hierbij is rekening gehouden met de aanname dat slechts de helft van de mensen met schizofrenie de geestelijke gezondheidszorg bereikt<sup>217</sup>.

Schizofrenie openbaart zich meestal tijdens de vroege volwassenheid, bij mannen gemiddeld drie jaar eerder dan bij vrouwen<sup>329</sup>. Schizofrenie wordt doorgaans beschouwd als een multifactoriële ziekte, die ontstaat door een complex samenspel van een genetische aanleg en tal van vroege en late omgevingsfactoren, zoals geboortecomplicaties, wonen in een stedelijke gebied, overmatige stress en blootstelling aan drugs<sup>74</sup>.

De prevalentie en incidentie van (positieve) psychotische 'symptomen' (of ervaringen) is vele malen groter dan die van de stoornis schizofrenie. In 1996 had 18% van de Nederlandse bevolking van 18-64 jaar ooit 1 of meer psychotische symptomen ervaren (jaarprevalentie niet bekend; zie tabel 4.1 voor de incidentie per jaar). Psychotische symptomen kunnen wel een voorspeller zijn van een latere psychotische stoornis<sup>233;326</sup>, maar in de meeste gevallen hebben psychotische symptomen geen klinische gevolgen en 'verdwijnen' vanzelf<sup>126</sup>. Volgens de continuïteitshypothese van psychose verschillen psychotische symptomen alleen in aantal en ernst van een psychotische stoornis; door blootstelling aan risicovolle omgevingsfactoren kan een klinische stoornis tot uiting komen<sup>153</sup>. Uitgaande van deze hypothese en vanwege de geringe incidentie van

schizofrenie is in veel studies naar de 'effecten' van cannabisgebruik alleen gekeken naar psychotische symptomen als uitkomstmaat.

**Tabel 4.1 Jaarincidentie van psychotische 'symptomen' naar leeftijd in de algemene bevolking van 18-64 jaar**

Leeftijd	Enig symptoom*	Klinisch relevant symptoom**
18-34 jaar	1,3% of 13 per 1000	0,4%, of 4 per 1000
35-49 jaar	1,1% of 11 per 1000	0,4% of 4 per 1000
50-64 jaar	0,8% of 8 per 1000	0,3% of 3 per duizend
<i>Totaal</i>	<i>1,2% of 12 per 1000</i>	<i>0,3% of 3 per 1000</i>

Percentage mensen dat voor het eerst gedurende 12 maanden een of meer psychotische symptomen rapporteert. \* Zelfgerapporteerde Composite International Diagnostic Interview (CIDI) 1.0 symptomen, ongeacht klinische relevantie of geïnduceerd door alcohol/drugs of lichamelijke aandoening, of mogelijke reële verklaring voor waan of hallucinatie. \*\* Alleen klinische relevante symptomen, niet door alcohol, drugs of lichamelijke aandoening geïndiceerd; zelfrapportage CIDI gevalideerd op basis van klinische her-interviews. Bron: Nemesis<sup>160</sup>

#### 4.8.1.2 Cannabisgebruik en het risico op psychotische stoornissen

Cannabisgebruik kan in hoge doses acute psychotische symptomen veroorzaken. Doorgaans zijn deze van tijdelijke aard<sup>68;77</sup>. In tal van epidemiologische studies is in het afgelopen decennium een associatie gevonden tussen cannabisgebruik en het ontstaan van meer chronische psychosen en psychotische stoornissen, zoals schizofrenie, ook als het gebruik is stopgezet (zie appendix 1; pag. 120). De resultaten van deze studies zijn in diverse reviews samengevat (bijv. <sup>14;94;135;208;266;276;315</sup>). In wetenschappelijke discussies staat de vraag centraal in hoeverre cannabisgebruik ook daadwerkelijk de oorzaak is van het ontstaan van een psychotische stoornis, bijvoorbeeld door (langdurige) verandering van de hersenfunctie- en/of structuur. Bovendien is het punt van discussie of cannabisgebruik alléén voldoende is om dit te bewerkstelligen. In andere woorden, vergroot cannabisgebruik het risico op een psychotische stoornis in personen die deze stoornis zonder cannabisgebruik niet zouden krijgen, of vergroot cannabis het risico op een psychotische stoornis (en/of het eerder optreden er van) alleen in personen die hier vanwege aanleg reeds een verhoogd risico op hebben?

In diverse prospectieve studies zijn gebruikers en niet-gebruikers van cannabis gedurende een bepaalde periode gevolgd en vergeleken wat betreft hun risico op een 'psychose'. Op deze wijze kan de volgorde van gebeurtenissen in de tijd worden vastgesteld (cannabisgebruik→psychose), één van de voorwaarden om conclusies over een oorzakelijk verband te trekken. Dergelijk temporeel verband is overigens niet voldoende voor het aantonen van een causaal verband. Gezien de startleeftijd van cannabisgebruik (vaak al voor het 16e jaar: zie ook hoofdstuk 5) en het manifest worden van een eerste psychose gedurende de vroege volwassenheid is een temporeel verband eerder regel dan uitzondering. Andere criteria voor een oorzakelijk verband zijn: het uitsluiten van de invloed van versturende variabelen (zoals het gebruik van andere drugs, hetgeen vaker dan gemiddeld onder cannabisgebruikers voorkomt), een toename van het risico bij grotere mate van blootstelling (dosis-respons relatie) en een aannemelijk biologisch mechanisme dat de relatie tussen cannabisgebruik en psychose kan verklaren.

In de meest recente meta-analyse van Moore *et al.* in de Lancet zijn zeven prospectieve studies in zes landen beschreven<sup>208</sup> Nieuw-Zeeland (2x), Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Zweden en Nederland (NEMESIS studie<sup>325</sup>). De studies in deze

meta-analyse variëren sterk in het aantal deelnemers (van 759 tot 50.000; de leeftijdsrange van de deelnemers (14-24 jaar, 18-20 jaar, 18-64 jaar); de duur van de follow-up (1 tot 27 jaar); de definitie van cannabisgebruik (ooit in het leven gebruikt tot cannabisafhankelijkheid); en de definitie (en dus aantallen) van 'cases'. In drie studies was de uitkomstmaat (ook) een psychotische stoornis, vastgesteld volgens DSM of ICD criteria en/of op basis van de aanwezigheid van psychotische symptomen in combinatie met aantoonbare significante beperkingen in het functioneren. In de andere studies waren alleen psychotische symptomen in brede zin bepaald als uitkomstmaat. Het begrip 'psychose' wordt hier gebruikt voor alle uitkomstmaten samen, tenzij anders is aangegeven.

De resultaten kunnen als volgt worden samengevat:

- Ooit-gebruik van cannabis (ongeacht frequentie) is geassocieerd met een vergroot risico op een eerste psychose (ongeacht definitie) met een factor 1,4 (odds ratio; BI 1,2 – 1,7), indien de gegevens gecorrigeerd voor mogelijke verstoringe variabelen van alle studies worden samengenomen.
- Het risico is groter indien alleen gekeken wordt naar de drie studies met een psychotische stoornis als uitkomst (odds ratio 2,6; BI 1.1 - 6.1). De odds ratio was enigszins lager (1.8 (1.01-3.30) na uitsluiting van de NEMESIS studie die sterk bijdroeg aan de heterogeniteitsindex van de meta-analyse. Het aantal cases per studie is vaak klein. Ter illustratie: In een onderzoek in Nieuw Zeeland voldeed 3 van de 29 jongeren (10%) die op hun 15e jaar drie of meer keer cannabis hadden gebruikt (en dat op hun 18e nog deden) op hun 26e aan een diagnose voor een schizofreniforme stoornis (DSM IV criteria). Onder de (destijds) 730 niet-gebruikende leeftijdgenoten hadden 22 (3%) een diagnose schizofreniforme stoornis <sup>13</sup>.
- Het risico op een psychose neemt toe met de frequentie van gebruik. Dit is gevonden in alle 6 studies die deze relatie onderzochten. In drie studies is echter niet gecorrigeerd voor het gebruik van andere drugs. Aangezien meer frequent gebruik van cannabis doorgaans ook geassocieerd is met meer frequent gebruik van andere drugs (zie bv.<sup>94</sup> zou de frequentie-respons relatie in deze studies deels door gebruik van andere drugs verklaard kunnen worden. Als de gegevens worden samengenomen voor de 'meest frequente gebruikers' is het risico op een psychose vergeleken met niet-gebruikers 2,1 keer groter (odds ratio BI 1.5 – 2.8). De maat 'meest frequent' is echter verschillend gedefinieerd en geeft weinig precieze informatie over de hoeveelheid cannabis die mensen daadwerkelijk hebben geconsumeerd. Definities zijn: dagelijks gebruik in de afgelopen 12 maanden (1 studie), dagelijks gebruik (1 studie), wekelijks ten tijde van het meeste gebruik (1 studie), wekelijks/dagelijks ten tijde van het meeste gebruik (1 studie), een diagnose cannabisafhankelijkheid (1 studie), meer dan 50 keer ooit in het leven (1 studie).
- In alle studies nam de sterkte van het verband tussen cannabisgebruik en psychose af, variërend van 10% tot 80%, nadat gecorrigeerd werd voor de mogelijke invloed van verstoringe variabelen (in totaal 60 verschillende; bijvoorbeeld het gebruik van andere drugs, traumatische ervaringen in de jeugd, andere psychische problemen). In zes van de zeven studies bleef het verband echter bestaan, maar was zwakker of minder precies. In de verschillende studies zijn vrijwel altijd verschillende en slechts deels overlappende confounders meegenomen die bovendien vaak niet heel erg precies zijn gemeten. Op basis daarvan kan verondersteld worden dat er in een studie waarbij alle nu gemeten confounders tegelijkertijd meegenomen zouden worden en goed gemeten zouden worden, er misschien wel geen significant effect over zou kunnen blijven.
- De zelfmedicatie hypothese, die veronderstelt dat mensen cannabis gebruiken om

(subklinische of prodromale) negatieve symptomen van psychose of bijwerkingen van neuroleptica tegen te gaan, kan waarschijnlijk de verbanden tussen cannabisgebruik en psychosen niet verklaren. Personen met eerdere subklinische psychotische ervaringen of eerdere psychosen werden ofwel uitgesloten van de analyses of er werd in de analyses voor deze symptomen gecorrigeerd. Dat betekent overigens niet persé dat de zelfmedicatiehypothese verworpen wordt, al is er vanuit epidemiologische studies weinig steun voor.

#### 4.8.1.3 Population attributable fractions (PAFs) en trends in schizofrenie

De betekenis van de verhoogde risico's kan worden uitgedrukt in zogenaamde 'population attributable fractions'. Deze PAFs geven aan hoeveel procent van de nieuwe (incidente) gevallen van schizofrenie (of andere uitkomstmaten) in een bepaalde periode maximaal kan worden toegeschreven aan cannabisgebruik er van uitgaande dat de relatie tussen cannabisgebruik en schizofrenie voor 100% causaal is. Met andere woorden, hoeveel van de nieuwe gevallen van schizofrenie zou voorkomen worden/niet ontstaan als cannabisgebruik volledig uit de samenleving zou verdwijnen. Deze maat houdt rekening met zowel de prevalentie van cannabisgebruik als ook de sterkte van het verband tussen gebruik en schizofrenie (odds ratio) .

De gerapporteerde PAFs van cannabisgebruik voor de verschillende uitkomstmaten variëren in de verschillende studies van 6% tot 13%, met een uitschieter van 50% in de NEMESIS studie voor psychosen waarvoor hulp is geïndiceerd. Ter illustratie, in de Dunedin studie in Nieuw Zeeland (759 deelnemers van wie 25 een schizofrene stoornis ontwikkelt) met een gerapporteerde PAF van 8% kan maximaal één op de twaalf nieuwe gevallen van een schizofrene stoornis worden voorkomen indien cannabisgebruik in de bevolking wordt 'uitgebannen'<sup>14</sup>. In het Duitse cohort onderzoek onder 2437 jongeren van 14-24 jaar naar de incidentie van psychotische symptomen was de PAF 6% voor cannabisgebruik in het algemeen en ruim 2 keer zo groot (14%) voor cannabisgebruik door mensen met een predispositie voor psychosen. De PAF in de Zweedse studie onder militairen is niet vermeld, maar de auteurs geven aan dat indien het risico op schizofrenie in deze studie (1.3 volgens de auteurs) wordt 'toegepast' op het lifetime gebruik van cannabis in het Verenigd Koninkrijk (50%), dit een PAF oplevert van 13%<sup>350</sup>. In de NEMESIS studie (4045 deelnemers, 38 met incidente psychotische symptomen en 7 met incidente psychose waarvoor behandeling geïndiceerd is) wordt een PAF gerapporteerd van 13% voor psychotische symptomen en 50% voor gevallen van een psychose waarvoor hulp nodig is<sup>325</sup>. Die laatste waarde is aanzienlijk hoger dan die in de overige studies, en moeilijk zinvol te interpreteren gezien het kleine aantal waarop deze fractie gebaseerd is.

Uit het merendeel van de PAFs, gerapporteerd in een tot nu toe klein aantal studies, blijkt dat de meeste gevallen van psychosen/schizofrenie níét zijn toe te schrijven aan cannabisgebruik.

Aangezien het cannabisgebruik de afgelopen decennia in de meeste westerse landen is toegenomen zouden bovenstaande cijfers impliceren dat de incidentie en nadien de prevalentie van schizofrenie óók is toegenomen. Echter, *Arsenault et al.* merken op dat met PAFs van 8% (of rond de 10%) en de lage incidentie van schizofrenie de kans groot is dat dergelijke kleine verschillen niet snel worden opgemerkt<sup>14</sup>.

In twee studies zijn gegevens over trends in het gebruik van cannabis en de incidentie en prevalentie van schizofrenie tegen elkaar afgezet. In Australië is het wekelijks

cannabisgebruik sinds de jaren 70 sterk toegenomen terwijl de prevalentie van schizofrenie stabiel is gebleven of is gedaald<sup>79</sup>. Dit pleit niet voor een causale relatie waarbij cannabis nieuwe gevallen veroorzaakt. Anderzijds rapporteren Boydell *et al.* op basis van een analyse van registratiegegevens (1965-1999) van psychiatrische ziekenhuizen in Londen dat het gebruik van cannabis in het jaar voorafgaand aan opname onder zowel schizofrene als niet-schizofrene patiënten fors was toegenomen maar deze trend was veel sterker voor eerstgenoemde groep<sup>35</sup>.

In een modelleringstudie hebben Hickman *et al.*<sup>138</sup> op basis van gegevens uit Engeland en Wales voorspellingen gemaakt over de incidentie van schizofrenie in de toekomst (tot en met 2010). Zij onderzochten verschillende scenario's, afhankelijk van de duur van het cannabisgebruik en de startleeftijd (relatieve risico's variërend van 1,8 tot 3), waarbij in alle scenario's er van uit werd gegaan dat het risico verhoogd bleef gedurende 20 jaar. De resultaten lieten zien dat in 1990 slechts 5% van de schizofreniegevallen (PAF) waarschijnlijk aan cannabis kon worden toegeschreven. Tussen 2000 en 2010 zou de invloed van cannabisgebruik aanzienlijk groter, en zichtbaarder, moeten zijn, met name voor mannen. Ter illustratie, uitgaande van een relatief risico van 1.8 voor kortdurend (<2 jaar) cannabisgebruik en 3,1 voor langdurig (>3 jaar) cannabisgebruik en een startleeftijd van jonger dan 20 jaar, zou in 2010 onder mannen de prevalentie van schizofrenie met 29% zijn toegenomen en zou 25% van de nieuwe gevallen van schizofrenie aan cannabis toe te schrijven zijn. Uitgaande echter van een relatief risico van 2 voor langdurig cannabisgebruik zou in 2010 de prevalentie van schizofrenie onder mannen met 8% zijn gestegen (t.o.v. 1990) en zou 9% van de nieuwe gevallen door cannabis veroorzaakt zijn.

#### 4.8.1.4 Biologisch mechanisme

Hoe cannabisgebruik schizofrenie zou kunnen veroorzaken is nog niet opgehelderd. Acut toegediend heeft cannabis, via werking op cannabinoïdreceptoren, invloed op tal van neurotransmittersystemen in de hersenen<sup>116;172</sup>. De meeste verklaringsmodellen richten zich op het dopaminerge systeem, maar ook het glutaminerge en GABA-erge systeem kunnen een rol spelen bij het ontstaan van psychosen. Eén van de belangrijkste hypothesen voor de neurobiologie van schizofrenie is de dopaminehypothese. Deze veronderstelt dat er bij schizofrenen een disbalans is tussen de werking van de corticale en subcorticale dopaminerge systemen. Negatieve symptomen zouden worden veroorzaakt door een "tekort" aan dopamine in de frontale gebieden van de cortex, en positieve symptomen door een "teveel" aan dopamine in bepaalde subcorticale gebieden. Cannabis kan na toediening een toename van de dopamine-afgifte in subcorticale gebieden veroorzaken. Er zijn tevens aanwijzingen dat schizofreniepatiënten (die geen cannabis gebruiken) hogere endocannabinoïdenconcentraties hebben in het hersenvocht (liquor). Een grotere dichtheid van cannabinoïdreceptoren (CB<sub>1</sub> type) in bepaalde delen van de hersenen is ook geobserveerd bij deze patiënten<sup>80;174;220</sup>. Deze studies geven echter nog niet aan of en hoe cannabis langdurige veranderingen van het brein veroorzaakt die ten grondslag liggen aan chronische psychotische stoornissen. Er is tot op heden geen overtuigend bewijs voor de neurotoxiciteit van cannabis voor de hersenen, al kan dit niet worden uitgesloten wanneer het gaat om extreem zwaar gebruik (zie de paragraaf over effecten op de hersenen, pag. 53). Studies waarin de nieuwste beeldvormende technieken zijn toegepast hadden doorgaans betrekking op kleine groepen gebruikers en richtten zich niet specifiek op adolescenten. Die laatste groep is met name belangrijk omdat tijdens de adolescentie de hersenen sterk in ontwikkeling zijn (bijv. reorganisatie van en eliminatie van 'overbodige' synaptische verbindingen). Van Nimwegen *et al.* beargumenteren dat gebruik van cannabis dit proces kan verstoren<sup>323</sup>.

Dit zou kunnen leiden tot defecten in het prefrontale corticale systeem, hetgeen vervolgens een overactiviteit van het mesolimbische systeem kan veroorzaken. Laatstgenoemde effect wordt in verband gebracht met het optreden van positieve symptomen.

Cannabis bevat tal van psychoactieve bestanddelen (cannabinoïden). Met name THC zorgt voor de psychoactieve werking. Er zijn aanwijzingen dat cannabidiol (CBD) de effecten van THC kan tegengaan en antipsychotische/antimanische eigenschappen bezit<sup>355</sup>. De verhouding tussen THC en CBD verschilt sterk per cannabissoort. In nederwiet is de THC/CBD ratio zeer groot. In hoeverre deze ratio verschillen tussen de resultaten van studies naar de relatie tussen cannabisgebruik en bijvoorbeeld psychose kan verklaren is niet bekend.

#### 4.8.1.5. Conclusie

In de meeste reviews naar de relatie tussen cannabisgebruik en psychotische stoornissen wordt geconstateerd dat de invloed van verstoringe variabelen in epidemiologisch onderzoek nooit voor 100% kan worden uitgesloten. Sommige wetenschappers stellen zich op het standpunt dat er in veel studies maar weinig hoeft te gebeuren in termen van een verdere statistische correctie of het 'overall' risico is niet meer (significant) verhoogd; zie bv.<sup>315</sup>. De hypothese dat cannabis in niet-kwetsbare personen psychosen veroorzaakt die anders niet zouden ontstaan wordt niet aannemelijk geacht – hoewel deze op grond van epidemiologische en dierexperimenteel onderzoek niet hard uit te sluiten is. De meeste mensen die cannabis gebruiken (ook de frequente gebruikers) krijgen géén psychose en van de nieuwe gevallen van psychotische stoornissen is slechts een beperkt deel toe te schrijven aan cannabis. Schizofrenie wordt gezien als een multifactoriële aandoening. Daarbij wordt cannabisgebruik doorgaans opgevat als een 'component cause', die noch een noodzakelijke noch de enige factor is die tot een psychotische stoornis leidt<sup>77;94;132</sup>. Wanneer de bevindingen uit ander (experimenteel en neurobiologisch) onderzoek worden meegewogen, lijkt cannabisgebruik, en met name 'frequent' gebruik, in kwetsbare personen het risico op een latere psychose te verhogen. Er is aldus een zekere kwetsbaarheid nodig. Dit aspect wordt nader belicht in hoofdstuk 6 (pag. 76).

#### 4.8.2 Angst- en stemmingsstoornissen

Angst- en stemmingsstoornissen komen relatief vaak voor onder cannabisgebruikers, met name degenen die afhankelijk zijn<sup>286;322</sup>. In de Nederlandse bevolking van 18-64 jaar had in 1996 bijna 40% van de mensen met cannabisafhankelijkheid een stemmingsstoornis vergeleken met 8% van de mensen die geen cannabis gebruikten. Voor depressie apart was dit respectievelijk 16% en 6%, voor bipolaire stoornis respectievelijk 24% en 1% en voor dysthymie respectievelijk 14% en 3%. Een angststoornis kwam bij 29% van de mensen met cannabisafhankelijkheid voor vergeleken met 13% van de mensen die geen cannabis gebruikten. Verschillen waren alleen significant voor agorafobie (zonder paniek) en sociale fobie. Deze verbanden geven geen uitsluitsel over de aard van de relatie, namelijk of cannabis de oorzaak is van de angst- of stemmingsstoornis, of omgekeerd dat deze stoornissen leiden tot cannabisgebruik (bijv. zelfmedicatie). Ook kunnen beiden samenhangen met geheel andere (gemeenschappelijke) factoren. Zo gaan zowel cannabisgebruik als psychische stoornissen vaak samen met een lage socio-economische status, gedragsproblemen tijdens de jeugd en scheiding van de ouders<sup>188</sup>.

#### 4.8.2.1 Depressie

Prospectief onderzoek wijst mogelijk op een verband tussen cannabisgebruik en het ontstaan van een depressie, maar de resultaten zijn minder consistent dan die van onderzoek naar de relatie tussen cannabisgebruik en psychosen. Bovendien kunnen verbanden in meer studies worden verklaard door andere (verstorende) variabelen. Conclusies van de meta-analyse van Moore *et al.*<sup>208</sup>; zie ook 4.1) in de Lancet zijn als volgt:

- Vijf van tien studies vonden een verband tussen cannabisgebruik (variërend van ooitgebruik tot een stoornis) en een latere klinische diagnose van depressie of klinische relevante symptomen van depressie, dat bleef bestaan ná correctie voor verstorende variabelen. In twee studies gold dit echter alleen voor subgroepen, namelijk jongeren die tussen hun 15e en 18e voor het eerst 3 keer of vaker cannabis hadden gebruikt (maar niet degenen die op hun 15e of jonger waren begonnen)<sup>13</sup>; in een andere studie was het risico alleen onder meisjes verhoogd<sup>226</sup>.
- In vier van vijf studies nam het risico toe met de frequentie van het gebruik. Wanneer de gegevens van deze studies worden samengenomen is het risico op een depressie (of symptomen daarvan) voor de hoogste frequentie categorie licht verhoogd (odds ratio 1,49; BI 1.15 – 1.94). Het gaat daarbij doorgaans om wekelijks of vaker gebruik van cannabis. In de enige prospectieve studie waarin cannabisafhankelijkheid werd onderzocht werd geen verband met depressie gevonden.
- Het risico op suïcidale gedachten of suïcide pogingen was in vier van zeven studies verhoogd.
- Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat cannabisgebruik op jonge leeftijd een specifiek risico voor depressie vormt, maar op basis van de twee onderzoeken die leeftijdsverschillen onderzochten kunnen geen conclusies worden getrokken.
- Voor zover gegevens beschikbaar zijn, verhoogt depressie (en/of gemengde angst/depressie) niet het risico op later cannabisgebruik. Dit maakt het niet aannemelijk dat de relatie tussen cannabisgebruik en depressie verklaard zou kunnen worden doordat mensen met subklinische symptomen of een latente depressie vaker cannabis gebruiken, bijvoorbeeld voor zelfmedicatie. In de meeste, maar niet alle studies, is deze verklaring ook uitgesloten door gegevens van mensen die bij de start van de studie reeds eerder (symptomen van) depressie hadden niet mee te nemen in de analyses.

In een later gepubliceerd onderzoek (NEMESIS) in de Nederlandse bevolking van 18-64 jaar werd gevonden dat cannabisgebruik geassocieerd was met een iets groter risico om voor het eerst een depressie te krijgen, gemeten over een periode van 3 jaar (odds ratio 1.62; BI 1.06-2.48)<sup>322</sup>. In deze studie was de PAF 6%. Dat betekent dat 6% van alle nieuwe gevallen van depressie kan worden voorkomen, indien er geen cannabis meer wordt gebruikt en indien verondersteld zou worden dat het cannabisgebruik de oorzaak van de depressie is en niet andersom. Dit lijkt niet veel maar vanwege de vrij hoge incidentie van depressie (6,1% in 3 jaar) zou dit betekenen dat over een periode van drie jaar theoretisch 34 duizend nieuwe gevallen van depressie zouden kunnen worden vermeden. Daar staat tegenover dat ook in deze studie de invloed van verstorende variabelen niet geheel kon worden uitgesloten, zoals het roken van tabak, en genetische factoren die iemand kwetsbaar maken voor zowel een depressie als cannabisafhankelijkheid<sup>180</sup>.

Een aannemelijke biologische verklaring voor de relatie tussen cannabisgebruik en depressie is voorsnog niet beschikbaar. Zoals eerder beschreven hebben cannabinoïden complexe (indirecte) effecten op tal van neurotransmittersystemen, die ook in verband



worden gebracht met depressie, zoals het serotonerge, dopaminerge en noradrenerge systeem. Het endocannabinoïd systeem is ook in verband gebracht met de neurobiologie van depressie. Zo is een toename van CB<sub>1</sub>-receptoren gevonden in de hersenen van depressieve patiënten die door suïcide om het leven zijn gekomen, als ook een afname van het endocannabinoïde 2-AG in patiënten met een (major) depressie<sup>148;268</sup>. Omgekeerd is ook de CB<sub>1</sub>-receptorantagonist rimonabant, geneesmiddel voor de behandeling van overgewicht, in verband gebracht met mogelijke psychische bijwerkingen, met name depressie<sup>316</sup>. Hoe deze gegevens moeten worden geïnterpreteerd is echter niet duidelijk.

Een andere mogelijke verklaring voor het verband tussen cannabisgebruik en het optreden van een latere depressie is dat (frequent) gebruik van cannabis, met name op jonge leeftijd, het risico op negatieve psychosociale gevolgen vergroot, zoals een afname van de schoolprestatie, vroegtijdig schoolverlaten, werkloosheid en relatieproblemen. Deze factoren kunnen op hun beurt aanleiding zijn voor psychische problemen, zoals depressie<sup>78;92</sup>; zie ook hoofdstuk 6, kwetsbare groepen). Deze verklaring kan op grond van de huidige onderzoeken niet worden uitgesloten.

#### 4.8.2.2 Bipolaire stoornis

Bipolaire stoornis – gekenmerkt door afwisselende en/of gelijktijdige episoden van manie en depressie – is evenals schizofrenie een in de algemene bevolking weinig voorkomende (zie boven) maar ernstige stoornis, met grote gevolgen voor iemands dagelijks functioneren. Middelengebruik komt veel voor onder bipolaire patiënten<sup>53</sup>. Bij circa 60% van de patiënten in klinische studies gaat een stoornis in het middelengebruik vooraf aan het begin van de stoornis, maar er zijn ook (anekdotische) aanwijzingen dat cannabis wordt gebruikt als vorm van zelfmedicatie. Er zijn weinig prospectieve studies die specifiek de relatie tussen cannabisgebruik en bipolaire stoornis onderzochten.

- In de eerder genoemde NEMESIS studie was het risico op een eerste bipolaire stoornis verhoogd onder cannabisgebruikers (odds ratio 4.98; BI 1.80-13.81)<sup>322</sup>.
- Cannabisgebruik lijkt het risico op zowel manische als psychotische symptomen, die beiden kunnen voorkomen bij een bipolaire stoornis, te verhogen<sup>133</sup>.
- Nader onderzoek is nodig om conclusies te kunnen trekken.

#### 4.8.2.3 Angststoornissen

Angst en paniek zijn acute ongewenste effecten die na een hoge dosis cannabis kunnen optreden. Er zijn vooralsnog weinig harde aanwijzingen dat cannabisgebruik chronische angststoornissen veroorzaakt.

- De meta-analyse van Moore *et al.*<sup>208</sup> beschrijft 7 prospectieve studies die een verband tussen cannabisgebruik en latere angst (symptomen in 2 studies; klinische stoornissen in 5 studies) onderzochten. In slechts twee studies werd een verband aangetoond dat ook bleef bestaan na correctie voor versturende factoren.
- In de eerder genoemde NEMESIS studie onder de algemene bevolking van 18-64 jaar werd geen verband gevonden tussen cannabisgebruik en het optreden van een eerste angststoornis gedurende een periode van drie jaar, nadat er was gecorrigeerd voor versturende factoren<sup>322</sup>. Dit gold voor elk van de zes onderzochte angststoornissen. Aangezien de gemiddelde leeftijd van het cohort bij de start echter 39 jaar was, en de gemiddelde leeftijd waarop een angststoornis zich voor het eerst openbaart 20 jaar is, kan er geen uitspraak gedaan worden over cannabis en het risico op 'early onset' angststoornissen onder jongeren.

## RISICO'S VOOR DE VOLKSGEZONDHEID

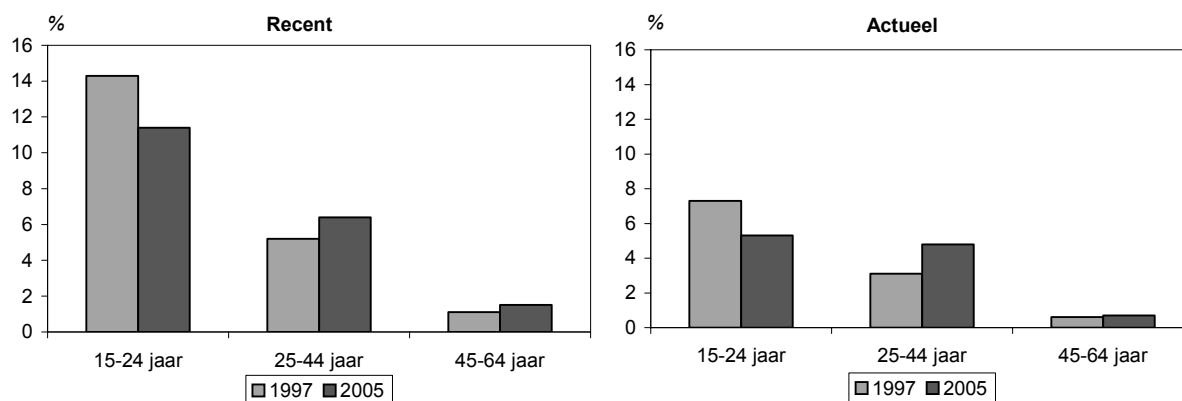
### 5. Omvang en frequentie van gebruik

*Bijna een kwart van de Nederlandse bevolking (15-64 jaar oud) heeft ooit cannabis gebruikt. Eén op de dertig heeft dit in de laatste maand gedaan, en één op de 125 rookt (vrijwel) dagelijks cannabis. Onder scholieren in het voortgezet onderwijs is er sprake van een licht dalende trend van het aantal gebruikers gedurende de laatste 10 jaar; het aantal gebruikers in de gehele bevolking is vrij stabiel. Een daling van de gemiddelde startleeftijd onder scholieren uit het vorige decennium heeft zich niet voortgezet en er lijkt nu zelfs een lichte stijging waarneembaar te zijn. Van alle scholieren die ooit cannabis gebruikten, gebruikte ruim de helft dit slechts één a twee keer per maand; 14% deed dit 10 of meer keer in de afgelopen maand. Jongeren met andere vormen van problematiek gebruiken verhoudingsgewijs vaker cannabis. De hulpvraag in de verslavingszorg voor zowel primaire als secundaire cannabisproblematiek laat al 13 jaar een duidelijk stijgende trend zien. Meer doorverwijzingen vanuit de algemene gezondheidszorg en door justitie dragen hier in belangrijke mate aan bij.*

Cannabis is de meest gebruikte illegale drug in de meeste westerse landen. Vergelijkbare landelijke onderzoeken naar middelengebruik onder de Nederlandse bevolking zijn in 1997, 2001 en 2005 uitgevoerd (Nationaal Prevalentie Onderzoek;<sup>247</sup>

- Het onderzoek uit 2005 in de Nederlandse bevolking van 15-64 jaar laat zien dat bijna een op de vier (23%) ondervraagden ooit cannabis heeft gebruikt (29% van de mannen en 16% van de vrouwen).
- Eén op de twintig respondenten (5,4%) deed dit nog in het afgelopen jaar (recent gebruik) en één op de dertig (3,3%) consumeerde cannabis in de afgelopen maand (actueel gebruik). Zowel het recente als het actuele gebruik was drie keer hoger onder mannen dan vrouwen.
- Omgerekend naar de bevolking zijn er in totaal 363 duizend actuele cannabisgebruikers.
- Tussen 1997 en 2005 bleef het percentage recente en actuele gebruikers in de totale bevolking van 15-64 jaar op het zelfde niveau. Wél trad er een verschuiving in leeftijdsgroepen op (zie figuur 5.1). Zo daalde het percentage cannabisgebruikers van 15 tot en met 24 jaar en nam het percentage cannabisgebruikers in de leeftijdsgroep 25 tot en met 44 jaar toe. Deze verschuiving deed zich met name tussen 1997 en 2001 voor.
- Deze stijging ging gepaard met een toename van de gemiddelde leeftijd van de recente gebruiker van 27,3 jaar in 1997 naar 28,3 jaar in 2001 en 30,5 jaar in 2005.
- Het percentage cannabisgebruikers neemt toe met de mate van stedelijkheid: 7,5% in zeer stedelijk gebied versus 3,2% in sterk stedelijk gebied en 1,5% in niet-stedelijk gebied.
- In Europa werd in de leeftijdscategorie 15-64 jaar gemiddeld door 7% cannabis gebruikt gedurende het laatste jaar<sup>88</sup>.

**Figuur 5.1 Cannabisgebruikers in Nederland per leeftijdsgroep. Peiljaren 1997 en 2005**



Percentage gebruikers recent (laatste jaar, links) en actueel (laatste maand, rechts) per leeftijdsgroep. Bron: NPO, IVO<sup>247</sup>

### 5.1 Frequentie van gebruik

Dagelijks of bijna dagelijks gebruik wordt in 2005 door bijna een kwart (23,3%) van de actuele cannabisgebruikers gerapporteerd. Dat is 0,8% op de totale bevolking van 15-64 jaar. In absolute aantallen zijn dat 85 duizend (bijna) dagelijkse gebruikers. Het EMCDDA rapporteert percentages (bijna) dagelijkse gebruikers onder de actuele cannabisgebruikers variërend van 19% tot 33% in diverse EU landen en 'overall' prevalenties in de algemene bevolking van 0,5% tot 2,3%<sup>333</sup>

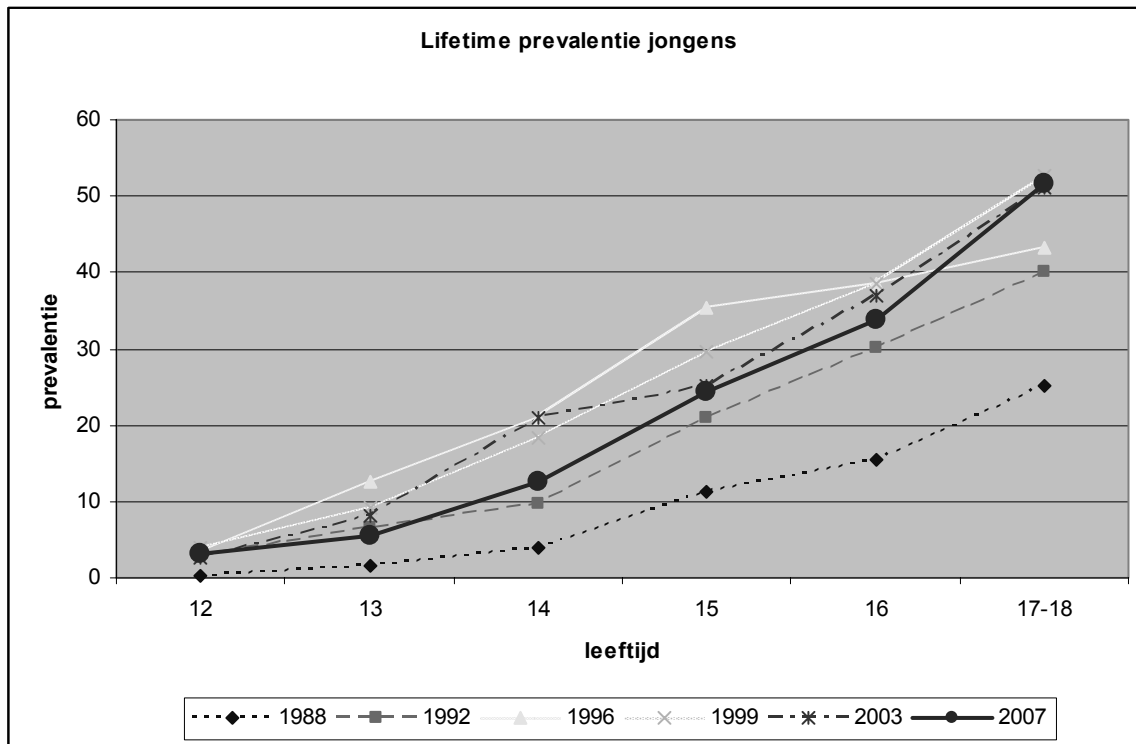
De aantallen actuele gebruikers in de leeftijdsgroep 15-19 (zie hoofdstuk 6, kwetsbare groepen) zijn te klein om een uitsplitsing te maken naar frequentie van gebruik.

### 5.2 Startleeftijd

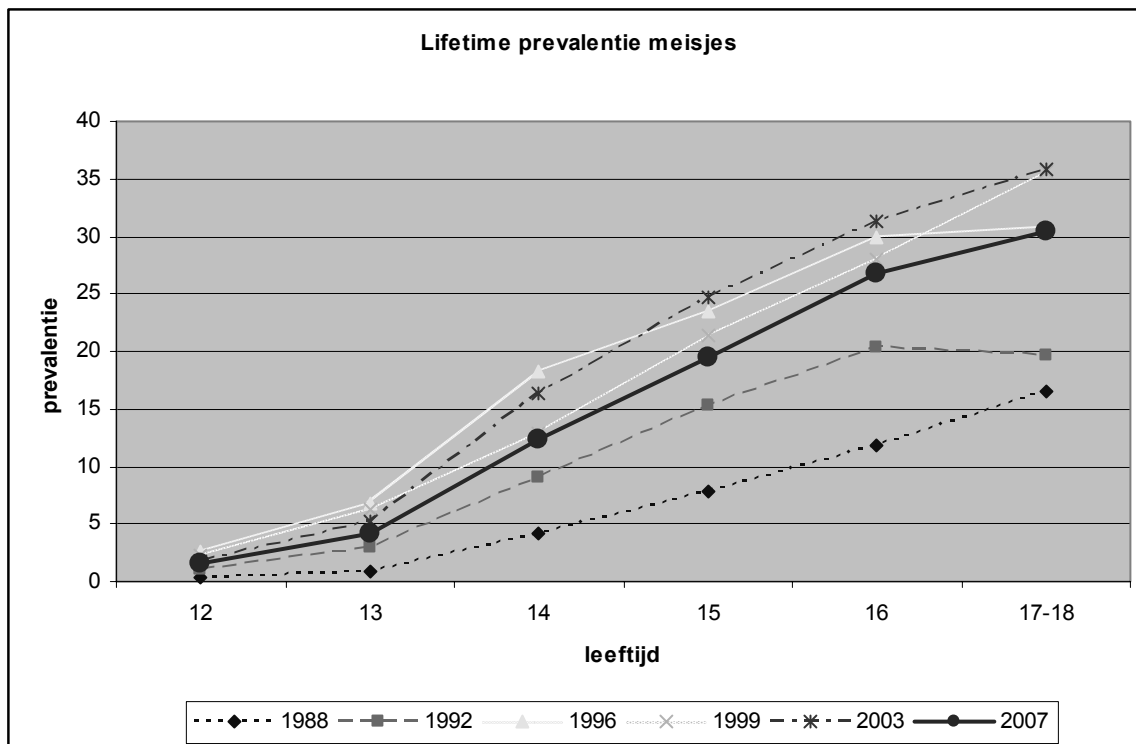
In 2005 was de gemiddelde startleeftijd van de mensen van 15-64 jaar die ooit in hun leven cannabis hebben gebruikt 19,6 jaar. De gemiddelde leeftijd waarop de ooit-gebruikers in de leeftijdsgroep 15-24 jaar voor het eerst cannabis gebruikten was 16,4 jaar, vergelijkbaar met de startleeftijd in 1997 (16,2 jaar). De startleeftijd in jongere leeftijdsgroepen zegt meer over actuele ontwikkelingen, maar bedacht moet worden dat mensen ook ná het 24e jaar kunnen starten met cannabisgebruik.

Uit scholierenonderzoeken (zie onder) bleek dat de leeftijd waarop ooit-gebruikers voor het eerst cannabis proberen tussen 1988 en 1996 daalde, en sindsdien stabiliseerde<sup>205</sup>. De cijfers uit het meest recente peilstationsonderzoek laten zien dat het percentage jongens dat op zeer jonge leeftijd ( $\leq 14$  jaar) al voor het eerst cannabis heeft gerookt sinds 2003 gedaald is<sup>206</sup> (zie Fig. 5.2 en 5.3). De Antenne monitor in Amsterdam laat zien dat de gemiddelde startleeftijd van de ooit-gebruikers onder Westerse scholieren is gestegen van 13,5 jaar in 1997 naar 14,2 jaar in 2007<sup>215</sup>.

**Figuur 5.2: Trends in lifetime prevalentie van cannabisgebruik naar leeftijd onder jongens van het voortgezet onderwijs (12 t/m 18 jaar) (%)<sup>206</sup>**



**Figuur 5.3: Trends in lifetime prevalentie van cannabisgebruik naar leeftijd onder meisjes van het voortgezet onderwijs (12 t/m 18 jaar)<sup>206</sup>**

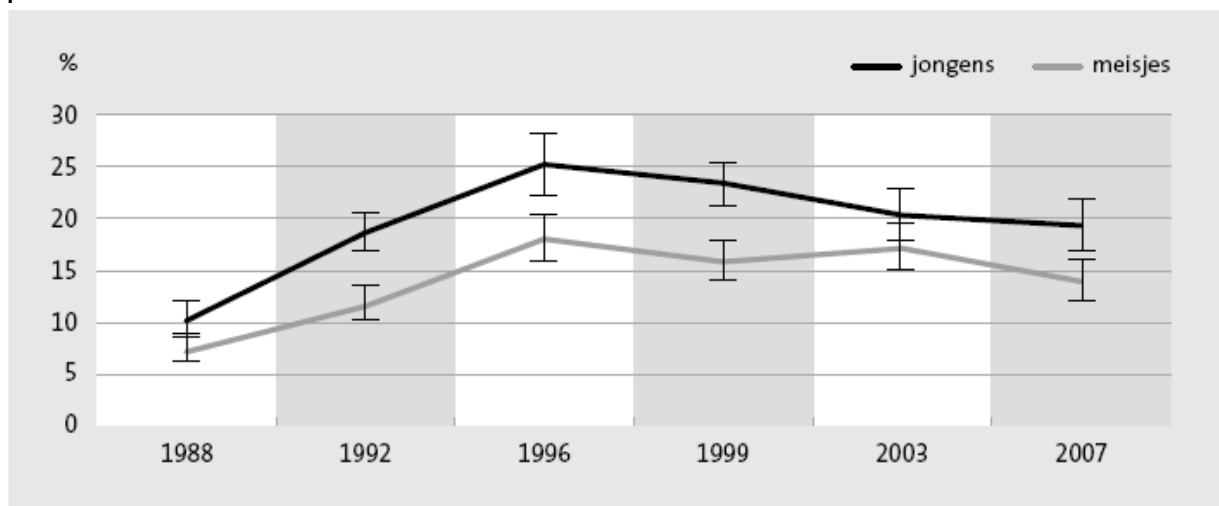


### 5.3 Trends scholieren

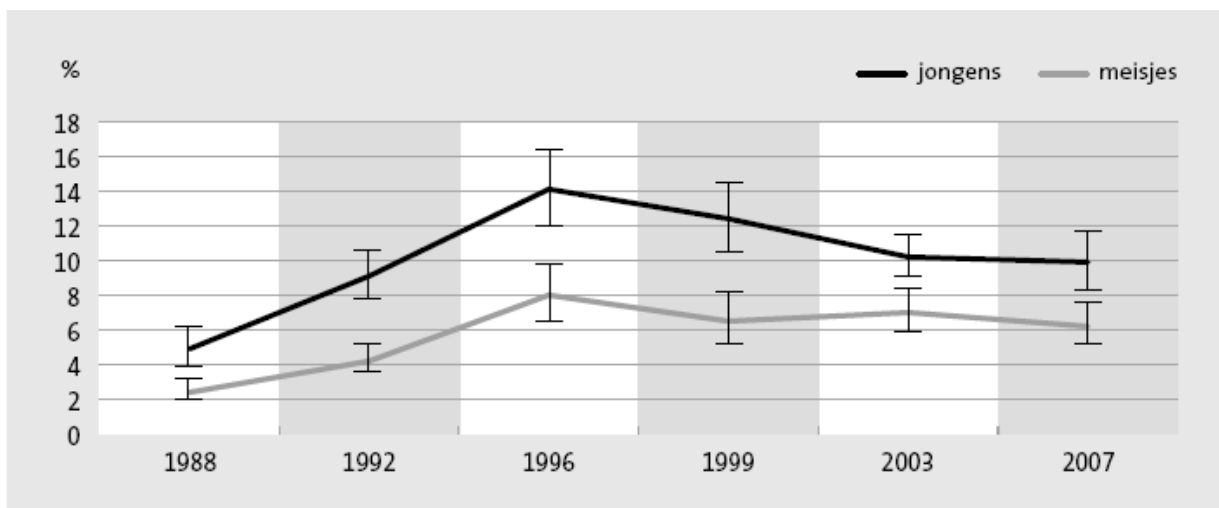
Trends over een langere periode zijn afkomstig van de landelijke Peilstationsonderzoeken onder scholieren van 12-18 jaar van het voortgezet onderwijs. Tussen 1988 en 1996

nam het cannabisgebruik sterk toe en tussen 1996 en 2007 is er een lichte daling/stabilisering waarneembaar (Fig. 5.4 en 5.5).

**Figuur 5.4: Trends in lifetime prevalentie van cannabisgebruik naar onderzoeksjaar en geslacht onder alle leerlingen van het voortgezet onderwijs (12 t/m 18 jaar) (% , 95% betrouwbaarheidsinterval<sup>206</sup>).**



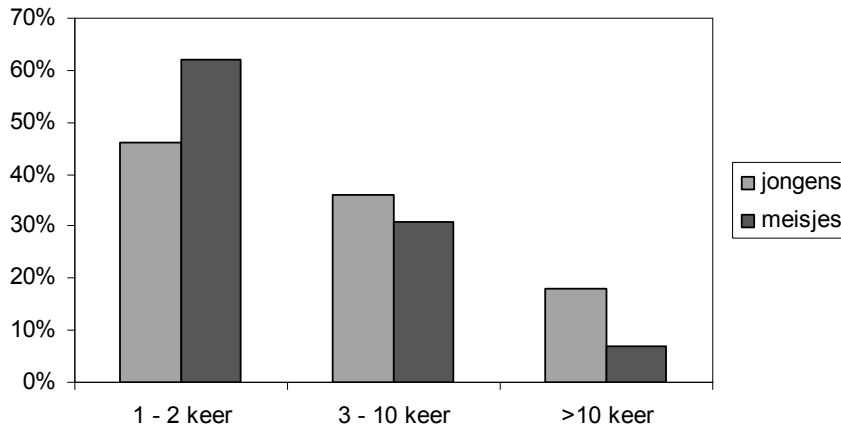
**Figuur 5.5. Trends in maandprevalentie van cannabisgebruik naar onderzoeksjaar en geslacht onder alle leerlingen van het voortgezet onderwijs (12 t/m 18 jaar) (% , 95% betrouwbaarheidsinterval<sup>206</sup>).**



- De peiling uit 2007 laat zien dat het gebruik sterk toeneemt met de leeftijd. Maar weinig leerlingen van twaalf hadden ervaring met cannabis: een op de vijftig (2,3%). Op zestienjarige leeftijd had bijna een op de drie ooit wel eens cannabis gebruikt (30%).
- Bij ruim de helft (55%) van de actuele cannabisgebruikers blijft het gebruik beperkt tot hooguit één a twee keer in de maand. Figuur 5.6 laat zien dat deze gebruiksfrequentie vaker voorkomt bij meisjes dan jongens die cannabis gebruiken. Veertien procent gebruikt vaker dan 10 keer per maand. Dit betreft aanzienlijk meer jongens dan meisjes (respectievelijk 18 en 7%).
- Per gelegenheid rookte de helft van de actuele gebruikers minder dan één joint

(meisjes: 57%, jongens: 46%). Waarschijnlijk roken zij samen met anderen en delen zij een joint. Van de actuele cannabisgebruikers onder jongens rookte 18% meer dan drie joints per gelegenheid; onder meisjes was dat 11%<sup>206</sup>.

**Figuur 5.6: Percentage actuele cannabisgebruikers onder scholieren (12-18 jaar) naar frequentie van gebruik in de afgelopen maand**



Bron: Peilstationsonderzoek scholieren, Trimbos instituut<sup>206</sup>

- Het percentage actuele gebruikers verschilt niet naar schooltype; wel gebruiken leerlingen van het VMBO-b frequenter en roken meer joints per gelegenheid vergeleken met leerlingen van het VWO.
- Er is geen verschil in het percentage cannabisgebruikers tussen autochtone scholieren en scholieren uit verschillende etnische groepen, m.u.v. Marokkaanse meisjes (lagere prevalentie)<sup>206</sup>.

Herhaalde schoolsurveys in Amsterdam geven aan dat riskant cannabisgebruik is gedaald onder de leerlingen van het voortgezet onderwijs met een factor drie tussen 1997 (8%) en 2007 (3%). Ooit-, recent en huidig gebruik, alsmede de gemiddelde gebruikshoeveelheid veranderden niet.<sup>215</sup>

- Het percentage actuele gebruikers varieerde van 3% (brugklassers ofwel klas 1-2) tot 10-14% (leerlingen van 14-17 jaar).
- Een achtste tot een kwart van de actuele cannabisgebruikers was een riskant gebruiker, d.w.z. rookte dagelijks of op een paar dagen per week tenminste 2 joints. Van alle scholieren is dit 2-3%.
- Vier op de tien actuele cannabisgebruikers roken wel eens een joint onder schooltijd.

#### 5.4 Risicogroepen

Cannabisgebruik komt naar verhouding vaak voor onder zwerfjongeren, school 'drop-outs', en jongeren in de jeugdzorg en justitiële inrichtingen (drie tot acht op de tien)<sup>320</sup>. Een op de drie van de 45% actuele gebruikers van de jongeren in de jeugdzorg van Amsterdam (gemiddelde leeftijd 17 jaar) is een dagelijkse blower. Ook jongeren en jonge volwassenen die op uitgaanslocaties worden benaderd gebruiken iets vaker cannabis dan leeftijdgenoten uit de algemene bevolking, maar cannabis is doorgaans geen typische uitgaansdrug. In Amsterdam zijn signalen voor een dalende interesse in cannabis (en de meeste andere drugs) onder uitgaande jongeren en jonge volwassenen. Mogelijk hangt dit samen met de dalende trend in roken van tabak<sup>214</sup>.

Een verkennend onderzoek suggereert dat een op de drie licht verstandelijk

gehandicapten (LVG) (gemiddelde leeftijd 16 jaar) ervaring heeft met cannabisgebruik (33%), en een op de vijf gebruikt regelmatig of af en toe (20%)<sup>36</sup>. Rekeninghoudend met de leeftijd wijken deze percentages niet veel af van die voor scholieren van het regulier onderwijs. Naar eigen zeggen consumeert 16% van alle cannabisgebruikers in deze groep (ofwel 3,4% van alle LVG jongeren) zes of meer joints op alle dagen van de week (NB: aangezien het delen van een joint in deze groep veel voorkomt zou het soms ook om trekjes kunnen gaan).

## 5.5 Probleemgebruik van cannabis

Probleemgebruik kan worden gedefinieerd volgens de criteria van het internationale psychiatrische classificatiesysteem, de DSM<sup>9</sup>. De DSM maakt onderscheid tussen misbruik en afhankelijkheid van cannabis. Bij misbruik blijft iemand bij voortdurend cannabis gebruiken, hoewel dit schadelijke gevolgen heeft in de zin van fysiek gevaar (autorijden of bedienen van machines); verwaarlozing van maatschappelijke verplichtingen (werk, school thuis); problemen met politie/justitie (niet in DSM-III-R, alleen DSM IV); en/of sociale/relatieve problemen vanwege gebruik. Volgens de 4e editie van de DSM wordt de diagnose misbruik gesteld indien iemand aan tenminste één van deze vier criteria voldoet. Volgens de voorloper, de DSM-III-R, indien iemand aan tenminste één van de eerste twee criteria voldoet. Bij afhankelijkheid treedt het controleverlies op de voorgrond. De diagnose wordt gesteld indien iemand aan drie of meer van de zeven criteria voldoet (zie pag. 36)

Recente cijfers over cannabismisbruik en –afhankelijkheid in Nederland ontbreken. Deze komen in de loop van 2009 beschikbaar (NEMESIS II). In 1996 was de jaarprevalentie van cannabismisbruik 0,4% (BI 0,2% - 0,6%) en van cannabisafhankelijkheid 0,5% (BI 0,3% - 0,8%). In absolute aantallen ging het om respectievelijk 36.112 (BI 24.075 – 56.174) en 53.165 mensen (BI 25.078 – 81.252)<sup>321</sup>. De prevalentie was het hoogst in de leeftijdsgroep 18-30 jaar (respectievelijk 1,0 en 1,7%). De meeste mensen met cannabisafhankelijkheid waren begin twintig.

Hoe de prevalentie van cannabisstoornissen in Nederland zich heeft ontwikkeld sinds 1996 is niet bekend. Uit onderzoek in de VS blijkt dat circa 39% van de dagelijkse gebruikers van cannabis aan een diagnose afhankelijkheid voldoet<sup>178</sup>. Indien we dit percentage toepassen op de 85 duizend (bijna) dagelijkse gebruikers dan komen we uit op 34 duizend, hetgeen binnen het betrouwbaarheidsinterval van de eerder genoemde schatting uit 1996 valt.

Er is geen goed zicht op het probleemgebruik in risicogroepen, die doorgaans zijn ondervertegenwoordigd in bevolkingsonderzoek. Sleutelfiguren in diverse lokale onderzoeken constateren excessief gebruik onder verschillende groepen jongeren ('hangjongeren', 'buurt- en probleemjongeren', 'risicjongeren')<sup>320</sup>. Cijfers ontbreken echter. Problematisch cannabisgebruik (volgens de Cannabis Abuse Screening Test) kwam in 2006/2007 bij een derde van de gedetineerden voor in het jaar voorafgaand aan detentie<sup>225</sup>. In 1998/1999 voldeed 30% van de jongens in een justitiële jeugdinstelling aan een diagnose cannabisafhankelijkheid in de 6 maanden voorafgaand aan detentie<sup>337</sup>. Veldonderzoek onder coffeeshopbezoekers wees uit dat symptomen van afhankelijkheid vaak voorkwamen in een bepaalde groep cannabisgebruikers met een voorkeur voor 'sterke wiet' (hoog THC gehalte). Het gaat om een relatief jonge groep (gemiddeld 24 jaar) cannabisgebruikers die op relatief jonge leeftijd (gemiddeld 14,6 jaar) zijn begonnen met dit gebruik<sup>163</sup>.

Over het beloop van cannabisafhankelijkheid is eveneens weinig bekend. Doorgaans wordt er van uitgegaan dat de meeste cannabisgebruikers wel stoppen tegen de tijd dat zij de dertig passeren. Een Duitse studie gestart in 1995 onder adolescenten en jongvolwassenen<sup>227</sup> toont dat de kans op afhankelijkheid na verloop van tijd deels afhankelijk is van de mate van gebruik. De kans om na 10 jaar nog steeds cannabis te gebruiken is uiteraard het kleinst onder degenen die niet meer dan incidenteel cannabis hebben gebruikt. Onder incidentele gebruikers bij baseline (1- tot 4 keer lifetime gebruik) werd na 10 jaar follow-up een prevalentie van cannabisafhankelijkheid gezien van 0.9%. Onder herhaaldelijk gebruikers (>5 keer) was deze prevalentie na 10 jaar 1.5%, terwijl onder gebruikers met de diagnose afhankelijkheid bij baseline er na 10 jaar nog steeds 19% aan deze diagnose voldeed. Van alle personen die bij baseline ooit cannabis hadden gebruikt, gebruikte na 10 jaar 44% nog steeds cannabis in enige mate en voldeed 7% aan de diagnose voor afhankelijkheid.

Reden om te stoppen zijn onder meer transities in levensfasen (trouwen, baan en kinderen krijgen) en zorgen om de negatieve effecten van cannabis op de gezondheid en iemands zelfbeeld<sup>58;67</sup>. Cannabisafhankelijkheid lijkt stabiel te zijn<sup>234</sup>. Een Duitse cohort studie onder jongeren en jonge volwassenen, die tussen 14-24 jaar waren bij de start van de studie, wees uit dat degenen die bij de eerste meting afhankelijk waren van cannabis een grote kans hadden om dat tien jaar later nog te zijn<sup>227</sup>. Desondanks viel de helft van hen na tien jaar in de categorie 'niet-gebruiker'. Onder degenen die bij de start vijf of meer keer hadden gebruikt (en al dan niet afhankelijk waren) en een aanhoudende wens of mislukte pogingen hadden gedaan om het gebruik te stoppen (DSM IV afhankelijkheidscriterium 4) was de kans het grootst om na tien jaar afhankelijk te zijn.

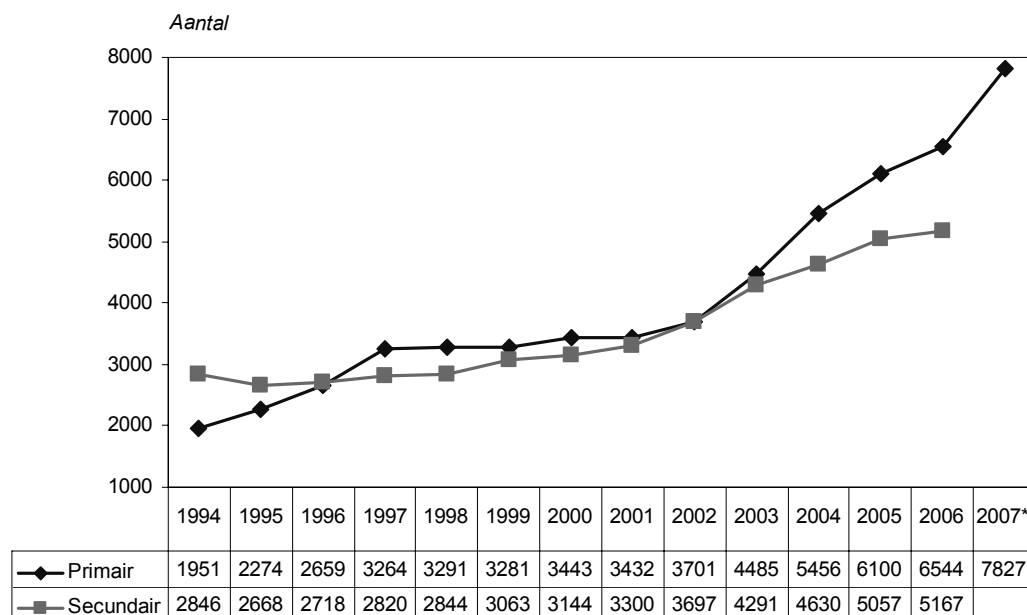
Mensen met cannabisafhankelijkheid consumeren ook vaker andere illegale drugs en alcohol. Cijfers uit NEMESIS geven aan dat een derde van de mensen met cannabisafhankelijkheid ook voldeed aan een diagnose van alcoholafhankelijkheid<sup>321</sup>. Gegevens van de verslavingszorg bevestigen dit beeld: in 2006 had bijna een kwart (23%) van de cliënten met een primair cannabisprobleem óók een alcoholprobleem en nog een kwart had problemen met andere drugs; voor 46% van de cliënten met een secundair cannabisprobleem was alcohol het primaire probleem<sup>320</sup>.

## 5.6 Hulpvraag in verslavingszorg

Slechts een klein deel van de cannabisgebruikers staat geregistreerd bij de instellingen voor verslavingszorg. Van de 363 duizend actuele gebruikers stond in 2006 slechts 1,8% ingeschreven met een primair cannabisprobleem (of 3,2% indien zowel cliënten met een primair als een secundair cannabisprobleem worden meegeteld). Gegevens van het Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS) laten niettemin sinds 1994 een sterke stijging zien van het aantal cannabiscliënten (er zijn geen vergelijkbare cijfers van vóór 1994). Deze stijging deed zich globaal in twee fasen voor: tussen 1994 en 1997, en tussen 2001 en 2006 (zie Fig. 5.7). Met name in de laatste periode was de toename aanzienlijk. Het voorlopige cijfer van 2007 laat een verdere forse stijging zien (+20% t.o.v. 2006). Het aandeel van de primaire cannabiscliënten op alle drugscliënten nam ook toe, van 10% in 1994 naar 20% in 2006. Ook deed zich een stijging voor in het aantal cliënten voor wie cannabisgebruik het secundaire probleem is, van ruim 2800 in 1994 naar bijna 5200 in 2006



**Figuur 5.7 Aantal cliënten bij de verslavingszorg met primaire of secundaire cannabisproblematiek**



Bron: LADIS, IVZ. \* = voorlopig cijfer 2007

De groei tussen 2001 en 2006 deed zich globaal in alle leeftijdsgroepen voor; het is dus geen specifiek jongerenprobleem. Het aandeel jongeren van 15-19 jaar bleef tussen 2001 en 2006 stabiel (14%) en het aandeel jonge volwassenen van 20-24 jaar daalde iets (25% in 2001, 23% in 2006). Mannen bleven in de gehele registratieperiode vanaf 1994 ruimschoots in de meerderheid (tussen 81% en 85%). Dit geldt ook voor het aandeel cliënten van autochtone/Nederlandse cliënten (tussen 79% en 82%). Het aandeel westerse cliënten van niet-Nederlandse herkomst bleef stabiel op 2% en het aandeel niet-westerse cliënten varieerde tussen 16% en 19%.

Cannabis is vaak niet het enige probleem. De helft (51%) van de cliënten met een primair cannabisprobleem heeft ook problemen met een of meer andere middelen, met name alcohol (23%). In 2004 was een derde van de cannabiscliënten ooit opgenomen vanwege een psychische stoornis<sup>312</sup>. Een kleinschalig onderzoek uit 1997 wees uit dat 40% van de cliënten die zich voor het eerst aanmeldden met een cannabisprobleem bij de Jellinek, bijkomende psychiatrische problemen had, met name een depressie<sup>346</sup>.

Cannabisgebruikers zoeken niet direct hulp bij de start van de problematiek. In 2006 had een derde (34%) van de cliënten die zich voor het eerst aanmelden bij de verslavingszorg voor een cannabisprobleem - naar eigen zeggen - 10 jaar of langer problemen met het cannabisgebruik. Voor een kwart (25%) bedroeg de duur van de problematiek tot aanmelding 5 tot 10 jaar; voor nog ruim een kwart (27%) was dit 2 tot 5 jaar, voor 9% 1 tot 2 jaar en voor de rest minder dan een jaar. Dit patroon is in de loop der jaren min of meer gelijk gebleven.

Mogelijke verklaringen voor de toegenomen hulpvraag:

1. Het aantal probleemgebruikers in de bevolking is toegenomen
2. Het hulpaanbod is toegenomen of verbeterd.
3. Cannabisgebruikers zoeken vaker en sneller hulp, en/of worden vaker 'doorverwezen'.
4. De dekkingsgraad van de registratie is toegenomen.

Ad 1. Deze verklaring kan niet worden bevestigd noch uitgesloten. Bevolking- en schoolonderzoeken laten zien dat het aantal gebruikers in het afgelopen decennium niet is toegenomen. Cijfers over trends in het probleemgebruik ontbreken echter, zowel in de algemene bevolking als in hoogrisicogroepen. Het is mogelijk dat ook bij een gelijkblijvend totaal aantal cannabisgebruikers, een toename van het probleemgebruik optreedt, bijvoorbeeld doordat een deel van de cannabisgebruikers méér cannabis is gaan gebruiken of sneller/vaker in de problemen raakt vanwege het mogelijk meer verslavende karakter van nederwiet. Dit laatste zou samen kunnen hangen met het tot 2004 gestegen (en nog steeds relatief hoge) THC gehalte in nederwiet. Deze veronderstelling kan echter niet worden getoetst. Veldonderzoek laat wel zien dat een bepaalde gebruikersgroep een voorkeur heeft voor 'sterke wiet' en dat zij ook vaker voldoen aan een diagnose van afhankelijkheid. Andere cannabisgebruikers passen hun cannabisconsumptie aan, afhankelijk van de sterkte van de wiet, en weer een andere groep consumeert dezelfde hoeveelheid, ongeacht de sterkte<sup>163</sup>. Overigens moet rekening worden gehouden met een "vertragingseffect": zoals eerder genoemd kan het jaren duren voordat probleemgebruikers eventueel hulp zoeken. Het is dus mogelijk dat een stijging in de hulpvraag is te herleiden tot een veel eerder gestarte toename van (probleem)gebruik in de bevolking.

Ad 2. Inventarisaties van het hulpaanbod bij de verslavingszorg in 2004 laten zien dat weinig instellingen een specifiek hulpaanbod voor cannabiscliënten hebben of specifieke programma's voor adolescenten<sup>243:312xvi</sup>. Anno 2008 lijkt deze situatie met de komst van de internetbehandeling iets verbeterd te zijn, maar een compleet beeld ontbreekt. Sinds kort bieden drie grote verslavingszorginstellingen (Jellinek, Brijder en Tactus) een online hulpaanbod. Dit zou misschien kunnen bijdragen aan de stijging van het aantal cliënten van 2006 naar 2007, al worden in LADIS alléén daadwerkelijke behandelingen geregistreerd en géén preventieve en zelfhulpmodules. Ook zijn er twee instellingen - Bauhuus (sinds 2004) en Mistral/Parnassia (sinds 2007) die een specifiek aanbod voor jongeren met drugsproblematiek (vaak cannabis en alcohol) hebben. Hun capaciteit is echter te klein (in totaal 84 behandelplekken voor jeugdige verslaafden in het algemeen) om de toename in het aantal cannabiscliënten te kunnen verklaren. Concluderend zijn er geen harde aanwijzingen dat een toegenomen of verbeterd hulpaanbod een grote rol speelt.

Ad 3. Informatie over het hulpzoekgedrag van cannabisgebruikers (en redenen om hulp te zoeken) is niet beschikbaar. Volgens eerdergenoemde LADIS cijfers is de zelfgerapporteerde duur van de problematiek voordat cannabisgebruikers hulp zoeken niet veranderd in de loop der jaren, hetgeen niet suggereert dat cannabisgebruikers sneller hulp zijn gaan zoeken. Ook biedt het LADIS gegevens over de wijze waarop cannabiscliënten de weg naar de verslavingszorg hebben gevonden. Onderstaande percentages gelden alleen voor de 'valid' cases waarvoor informatie over de wijze van aanmelding bekend is. Voorzichtigheid is nodig bij het interpreteren van de trend, m.n. in de laatste registratiejaren, vanwege het relatief grote aandeel cliënten waarvoor gegevens over de wijze van aanmelding missen:

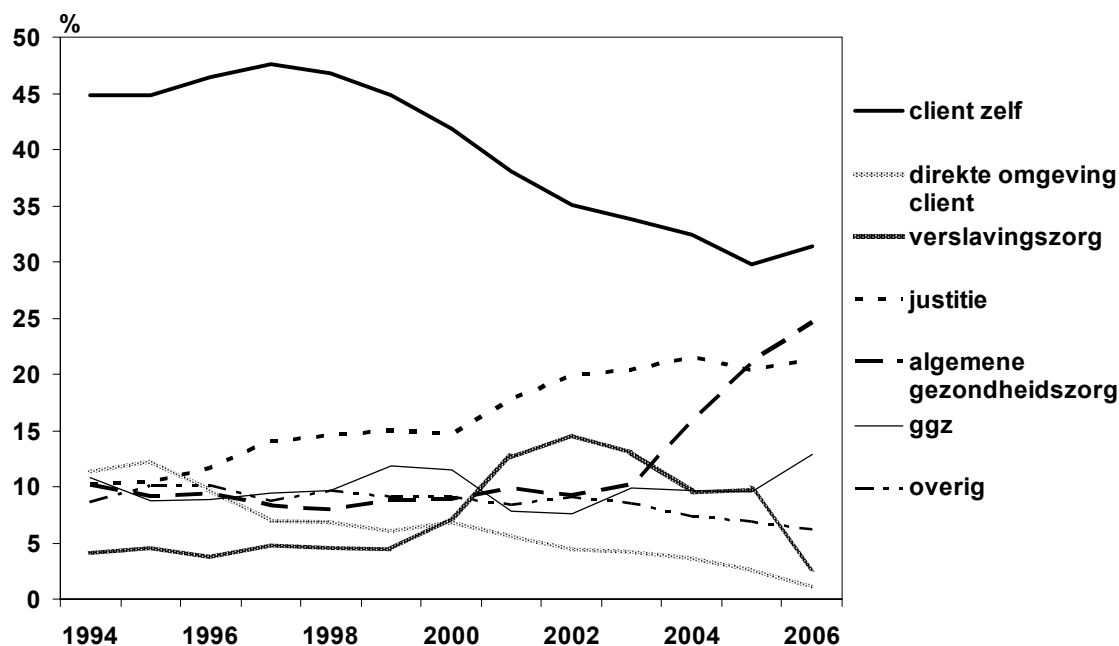
Figuur 5.8 laat zien dat in alle registratiejaren cannabiscliënten die zich zelf aanmelden bij de verslavingszorg in de meerderheid zijn, maar sinds 1997 is er een daling waarneembaar in hun aandeel. In absolute aantallen blijft deze groep tussen 1997 en 2006 ongeveer op het zelfde niveau. Opvallend is verder dat het aandeel cliënten dat

---

<sup>xvi</sup> Overigens betekent dit niet dat de reguliere programma's die niet drugsspecifiek zijn voor deze groep niet effectief zouden zijn.

door justitie wordt aangemeld langzaam is toegenomen. Ook zien we in 2003 een sterke stijging van het aandeel cliënten dat via de algemene gezondheidszorg wordt aangemeld. Een nadere analyse waarin zowel primaire als secundaire cannabiscliënten zijn meegeteld veranderen dit beeld niet. Bovendien is dit patroon ook waarneembaar indien alle cliënten van de verslavingszorg worden meegenomen (niet cannabis specifiek).

**Figuur 5.8: Percentage cliënten met een primair cannabisprobleem naar wijze van aanmelding**



Bron: LADIS, SIVZ

Of huisartsen en andere professionals in de algemene gezondheidszorg in het algemeen alerter zijn geworden in het herkennen van verslavingsproblematiek, en om deze (of andere) redenen sneller doorverwijzen, of dat zich meer probleemgebruikers bij deze 'verwijzers' aandienen blijft de vraag. Dit geldt ook voor justitie. Justitie heeft wel een beleid dat inzet op drang c.q. doorverwijzing naar zorg. Daar zijn speciale projecten voor in het leven geroepen. Cijfers van de reclassering laten steeds meer doorverwijzingen naar de zorg zien. Ook is het aantal cliënten met primair probleem cannabis bij de reclassering iets toegenomen. De stijging zou dus te maken kunnen hebben met meer cannabiscliënten bij de reclassering, en/of meer doorverwijzingen vanuit de reclassering naar de zorg<sup>324</sup>.

Ad 4. In het afgelopen decennium zijn er talloze fusies geweest van ambulante en intramurale verslavingszorginstellingen, maar het is niet aannemelijk dat deze hebben geleid tot een toename van het aantal cannabiscliënten. Voor zover cannabisgebruikers echter in de intramurale zorg terechtkomen is de kans groot dat zij een ambulante vervolgbehandeling hebben gekregen, en dus in LADIS zijn geregistreerd. In 2001 is er wel een grote instelling (GGD Amsterdam) aan het LADIS gaan deelnemen maar dit heeft vooral geleid tot een toename van het aantal opiaatcliënten.

Concluderend zouden een toename in het probleemgebruik van cannabis en/of het sneller doorverwijzen door de gezondheidszorg/justitie een rol kunnen spelen bij de gestegen hulpvraag. Wijzigingen in zorgaanbod of registratie lijken minder van belang te zijn.

*Trends in andere landen*

De toegenomen hulpvraag van cannabisgebruikers is ook in tal van andere Europese landen en de VS waarneembaar. Volgens het EMCDDA heeft tegenwoordig ongeveer 20% van de drugscliënten in de EU een primair cannabisprobleem, al zijn er grote verschillen tussen de landen<sup>207</sup>. Op grond van analyses van registratiegegevens van de lidstaten concludeert het EMCDDA dat voor deze trend verschillende verklaringen mogelijk zijn: een toename van de dekkingsgraad van registraties, uitbreiding van het behandel aanbod (met name gericht op jongeren), en een toename van het aantal verwijzingen via justitie en via het sociale netwerk van cliënten (familie, vrienden, school e.d.).

Een analyse van registratiegegevens uit Duitsland laat zien dat het aantal cannabiscliënten bij de ambulante (verslavings)zorg tussen 1994 en 2003 met een factor 5 toenam (in NL een factor 3), van circa 4.300 naar 25.500 cliënten<sup>275</sup>. Driekwart van de cliënten voldeed aan een diagnose van cannabismisbruik of – afhankelijkheid. Wijzigingen in het zorgaanbod (beschikbaarheid, toegankelijkheid en kwaliteit) werden als verklaringen voor de toegenomen hulpvraag uitgesloten. De toegenomen hulpvraag liep wel parallel met een stijging in de prevalentie van cannabisgebruik in de algemene bevolking (jaarprevalentie 4% in 1992 en 12% in 2003), maar de hulpvraag groeide sneller dan de omvang van het gebruik.

## 6. Kwetsbaarheid van de gebruiker

*Personen met ischemisch vaatlijden, een sterk verlaagde weerstand tegen infecties, of een sterk verlaagde spermaproductie kunnen als kwetsbaar gezien worden voor nadelige lichamelijke effecten van het gebruik van cannabis. Zwangere en zogende vrouwen zijn eveneens kwetsbaar vanwege een mogelijk risico voor de latere cognitieve en affectieve ontwikkeling van hun kind.*

*Het gebruik van cannabis door individuen met andere risicofactoren voor het ontwikkelen van psychische stoornissen, zoals een eerdere psychotische stoornis of het eerder optreden van psychotische symptomen, de aanwezigheid van familieleden in de eerste of tweede graad met psychotische klachten of de aanwezigheid van een erfelijke aanleg, geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychiatrische klachten, in het bijzonder psychotische stoornissen. Er zijn aanwijzingen dat de puberteit en mid-adolescentie de meest gevoelige periodes zijn voor de inductie van psychotische stoornissen, maar de precieze relatie tussen leeftijd en gevoeligheid is nog niet bekend.*

*Er worden verschillende factoren genoemd die geassocieerd zijn met een toegenomen risico op het ontwikkelen van afhankelijkheid. Over de mate waarin deze factoren bijdragen aan het risico op afhankelijkheid zijn echter weinig gegevens beschikbaar.*

*Door de interactie van al deze factoren en het gebruik van cannabis kan er een negatief effect ontstaan op het sociaal en maatschappelijk functioneren van de gebruiker. Vermoed wordt dat een vroege startleeftijd het risico hierop vergroot.*

### 6.1 Verhoogd risico op somatische klachten

Individen met (risicofactoren voor) ischemisch cardiovasculair lijden zouden vanwege de effecten van THC op de circulatie mogelijk een extra risico lopen door het gebruik van cannabis. Epidemiologisch studies laten echter geen verband zien tussen cardiovasculair lijden en cannabisgebruik<sup>272</sup>. Er is ook geen relatie tussen het overall mortaliteitsrisico en het gebruik van cannabis<sup>273</sup>. Het gegeven dat de meeste cannabisgebruikers nog jong zijn en cardiovasculair lijden pas op latere leeftijd op de voorgrond treedt kan ook een mogelijke verklaring zijn voor de negatieve bevindingen van epidemiologische studies naar een mogelijke associatie tussen cannabisgebruik en cardiovasculair lijden.

Individueen waarbij om andere redenen, zoals gebruik van immunosuppressiva of een immuundeficiëntieziekte, het immuunsysteem reeds ernstig is gecompromitteerd kunnen mogelijk een extra risico voor infecties hebben. Met uitzondering van enige casussen die in de literatuur zijn beschreven is hiervoor echter weinig evidentie<sup>62;82;124;155;184;257;287</sup>.

Mannen bij wie de spermaproductie om andere redenen een kritisch laag niveau heeft kunnen nadeel ondervinden door het gebruik van cannabis, daar THC de spermaproductie verder kan verlagen<sup>2</sup>.

## **6.2 Verhoogd risico op psychische klachten**

### **6.2.1 Blootstelling gedurende de zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn aanwijzingen vanuit dierexperimenteel onderzoek en twee prospectieve longitudinale studies dat het gebruik van cannabis gedurende de zwangerschap en tijdens de borstvoeding subtiele veranderingen in de ontwikkeling van de hersenen van het kind teweegbrengt, waardoor er op latere leeftijd een cognitieve achterstand ontstaat en er een grotere kans is op stemmingsstoornissen. Daarom dienen zwangere en zogende vrouwen als een kwetsbare groep beschouwd te worden en is gebruik van cannabis door hen af te raden.

### **6.2.2 Risico op psychische stoornissen**

Schizofrenie wordt gezien als een multifactoriële aandoening. Daarbij wordt cannabisgebruik doorgaans opgevat als een 'component cause', die noch een noodzakelijke noch de enige factor is die tot een psychotische stoornis leidt<sup>77;94;132</sup>. Er is aldus een zekere kwetsbaarheid nodig.

#### **6.2.2.1 Anamnese met psychotische klachten**

Het risico op een psychose is aanzienlijk groter in cannabisgebruikers die als 'kwetsbaar' kunnen worden beschouwd, in studies gedefinieerd als het ooit eerder hebben ervaren van psychotische symptomen, zoals doorgaans gemeten met vragenlijsten (psychometrische kwetsbaarheid)<sup>13;134</sup> of de aanwezigheid of geschiedenis van een (eerdere) psychotische stoornis<sup>325</sup>. Ter illustratie, in een Duitse cohortstudie onder 2500 jongeren van 14-24 jaar (gemiddelde leeftijd 18 jaar), die gedurende vier jaar werden gevolgd, was het risico onder niet-gebruikers van cannabis op (eerste) psychotische symptomen 15%, vergeleken met 21% onder degenen die ooit cannabis hadden gebruikt. Onder jongeren die bij de start reeds lifetime psychotische symptomen rapporteerden was het risico 26% vergeleken met 51% voor de cannabisgebruikers<sup>134</sup>. De 'kwetsbaarheidshypothese' wordt ook in een ander type onderzoek ondersteund, al gaat het hier om gevoeligheid voor de acute psychotische effecten van cannabis<sup>136;331</sup>.

Gezien het verhoogde risico op schizofrenie in eerste- of tweedegraads familieleden van schizofrene mensen (10 keer groter) ligt het voor de hand om ook deze groep als kwetsbaar te beschouwen voor de effecten van cannabis. Toch ontbreekt hiervoor het bewijs. In 1 longitudinaal onderzoek ontwikkelde een derde van de jongeren uit een 'ultrahoog risico' cohort een acute psychotische episode binnen een periode van een jaar<sup>229</sup>. Cannabisgebruik of -afhankelijkheid was geen risicofactor. Het cohort bestond uit ruim 100 jongeren met subklinische psychotische symptomen óf een combinatie van een eerstegraads familielid met een psychotische stoornis en een recente afname van het

functioneren. De auteurs noemen onder meer het lage cannabisgebruik onder de deelnemers als complicerende factor bij de interpretatie van de resultaten.

#### 6.2.2.2 Erfelijke aanleg

De kwetsbaarheidshypothese heeft ook geleid tot onderzoek naar de genetische component van deze kwetsbaarheid. In een longitudinaal onderzoek in Nieuw Zeeland hebben Caspi *et al.* de interactie tussen cannabisgebruik, variaties van het catechol-O-methyl transferase (COMT) gen (dat betrokken is bij de afbraak van dopamine) en het risico op psychose onderzocht<sup>52</sup>. Het risico op een schizofreniforme stoornis op 26-jarige leeftijd was 11 keer zo groot voor cannabisgebruikers die homozygoot waren voor het valine allel (Val/Val) vergeleken met niet-gebruikers met het Val/Val allel. Cannabisgebruik verhoogde het risico niet onder degenen die homozygoot waren voor methionine (Met/Met). Ook voor andere uitkomstmaten (psychotische symptomen) werd deze interactie gevonden. De risico's in dragers van zowel het Val als Met allel lagen tussen die van de Val/Val en Met/Met genotypes in. Het risico op een schizofreniforme stoornis en de interactie met COMT genotype trad echter uitsluitend op in degenen die vóór hun 15e waren begonnen met cannabisgebruik (of op hun 18e tenminste maandelijks gebruikten in het afgelopen jaar). Jongeren die op hun 21e maandelijks cannabis gebruikten, maar niet voor hun 18e, hadden géén verhoogd risico op een schizofreniforme stoornis, ongeacht of zij drager waren van het Val allel. Een experimentele studie in het laboratorium bevestigt dat dragers van het Val allel het meest vaak psychotische ervaringen rapporteerden na toediening van THC<sup>136</sup>. Dit effect trad echter alleen op indien zij tevens een aanleg voor psychose hadden, blijkende uit het eerder ervaren hebben van psychotische symptomen. Deze bevindingen zijn interessant maar behoeven replicatie, gezien een recente (case-control) studie waarin de interactie tussen dragerschap van het Val allel, cannabisgebruik en psychoserisico niet kon worden aangetoond<sup>352</sup>. Verder dient opgemerkt te worden dat de implicaties voor de volksgezondheid van de studie van Caspi *et al.* zeer gering zijn, daar de groep die homozygoot is voor het valineallel in het COMT gen én voor hun 15<sup>e</sup> cannabis gaat roken erg klein is.

Bovengenoemde studie van Caspi *et al.*<sup>52</sup>; zie ook<sup>13</sup> suggereert dat jongeren die tijdens de (vroeg) adolescentie (of specifiek: de puberteit) zijn blootgesteld aan cannabis een groter risico lopen op een psychose dan wanneer de blootstelling op latere leeftijd plaatsvindt. In deze studie is echter niet gecorrigeerd voor de duur van het gebruik: de jongeren die vroeg waren begonnen hadden waarschijnlijk langer gebruikt op hun 26e. Een verband met de startleeftijd van cannabisgebruik kon in een ander longitudinaal onderzoek, onder Zweedse militairen, niet worden aangetoond<sup>208</sup>. Andere, cross-sectionele studies wijzen wel op een mogelijk verband, al is de bewijslast mager. Stefanis *et al.* rapporteren een verband tussen het ooit-gebruik van cannabis onder 19-jarige Griekse jongeren en positieve en negatieve symptomen van psychose<sup>285</sup>. Dit verband was aanzienlijk sterker voor degenen die vóór hun 16e voor het eerst cannabis hadden gebruikt vergeleken met degenen die later waren gestart, en dit verband bleef bestaan indien er gecorrigeerd werd voor de frequentie van het gebruik. Konings *et al.* vonden in een multi-etnische groep jongeren van 12- 23 jaar in Trinidad alléén een verband tussen psychotische symptomen en cannabisgebruik indien het gebruik was gestart vóór het 14e jaar<sup>161</sup>. In beide studies kon echter niet worden bepaald of cannabis gebruik vooraf ging aan de symptomen, of omgekeerd. Wél zijn er dierexperimentele studies die wijzen op een verhoogde gevoeligheid van adolescentie ratten voor de effecten van cannabis (review:<sup>262</sup>). Zo toonden Schneider & Koch aan dat toediening van een cannabinoïdagonist een persistente inhibitie van de pre-pulse inhibitie van de akoestische

startle response veroorzaakt wanneer de ratten tijdens de adolescentie werden blootgesteld aan de cannabinoïdagonist, maar niet wanneer ze werden blootgesteld op latere leeftijd. Dit effect kon met de antipsychotische dopamine agonist haloperidol worden opgeheven en geldt als een test die wijst op psychoseachtige effecten<sup>263</sup>.

Het begrip 'kwetsbaarheid' laat zich echter moeilijk definiëren en kan volgens de gehanteerde definities breed in de bevolking vertegenwoordigd zijn. Als kwetsbaar omschreven zijn, onder andere, mensen die ooit (subklinische) psychotische symptomen hebben ervaren en (mogelijk) mensen met de Val/Val of Val/Met variant van het COMT gen. Psychotische ervaringen zijn echter niet ongebruikelijk: de lifetime prevalentie in de algemene bevolking is 18% (zie eerder). Ook heeft in Europa circa de helft van de bevolking het Val/Met genotype en een kwart het Val/Val genotype. Bovendien zijn variaties van het COMT gen in verband gebracht met tal van andere psychische stoornissen en nicotineafhankelijkheid; het is dus zeker geen specifiek 'psychose-gen'<sup>23;144</sup>.

Aan de verschillende vormen van kwetsbaarheid liggen mogelijk verschillende (genetische) mechanismen ten grondslag, zoals gesuggereerd wordt door de experimentele studie van Henquet *et al.*<sup>134</sup>. Zij vonden dat mensen, die zowel drager zijn van het Val allel als 'psychometrisch kwetsbaar' zijn, gevoeliger zijn voor de acute psychotische effecten van THC dan mensen met een van beide kenmerken alleen. Kwetsbaarheid hoeft echter niet alleen te wijzen op een 'aangeboren aanleg' maar kan ook verworven zijn, bijvoorbeeld door inwerking van vroege of late omgevingsfactoren.

#### 6.2.2.3 Leeftijd

Jongeren, die tijdens een fase waarin het brein volop in ontwikkeling is worden blootgesteld aan cannabis, vormen waarschijnlijk een kwetsbare groep, al is verder onderzoek naar de interactie tussen de leeftijd van blootstelling aan cannabis en het risico op psychosen (en andere uitkomsten) gewenst. Of dit betekent dat cannabis het (functioneren van het) brein zodanig verandert dat jongeren een verhoogd risico hebben op een psychose, ongeacht een bepaalde genetische aanleg, is niet duidelijk. Bij welke frequentie van gebruik deze risico's verhoogd zijn is eveneens niet goed uit de onderzoeken af te leiden. In eerder genoemde Duitse studie onder jongeren van 14-24 jaar was een verhoging van het risico op psychotische symptomen reeds waarneembaar bij wekelijks gebruik of vaker<sup>134</sup>.

#### 6.2.3 Cannabisgebruik door patiënten met psychische stoornissen of licht verstandelijk gehandicapten

Onder mensen met een psychotische stoornis komt het gebruik van cannabis en andere middelen doorgaans vaker voor dan in de algemene populatie. Uitkomsten van (relatief kleinschalige) studies onder patiënten met schizofrenie en andere psychotische stoornissen wijzen op een ongunstig effect van cannabisgebruik op het beloop van de ziekte, in termen van terugval, verergering van symptomen, ziekenhuisopnames en slechter functioneren<sup>51;111;139;175;265</sup>. Er zijn ook aanwijzingen dat cannabisgebruik de startleeftijd van schizofrenie vervroegd<sup>11;329</sup>. De resultaten zijn echter niet geheel eenduidig. Ook kan de invloed van het gebruik van andere middelen (alcohol, harddrugs) niet in elke studie worden uitgesloten. Een experimenteel gecontroleerd onderzoek wijst er wel op dat acute toediening van THC bij schizofrene patiënten onder andere psychoseachtige positieve en negatieve symptomen versterkt (ongeacht het gebruik van neuroleptica) en een toename geeft van bepaalde extrapiramidale symptomen<sup>69</sup>. Nadere

informatie uit enkele Nederlandse studies is te vinden in appendix 1.

Er zijn geen studies bekend waaruit blijkt dat cannabis specifiek een negatief effect heeft op het beloop van angststoornissen of een depressie, maar gezien de acute effecten van hoge doses cannabis/THC (angst, paniek) en de ongunstige invloed van stoornissen in middelengebruik op het beloop van psychische stoornissen in het algemeen (niet middelspecifiek), is frequent cannabisgebruik door mensen met een psychische stoornis in het algemeen ongewenst.

Licht verstandelijk gehandicapte jongeren lijken qua cannabisgebruik niet veel onder te doen voor hun leeftijdgenoten van het regulier voortgezet onderwijs. Het gaat hier echter om een kwetsbare groep, met naast een verstandelijke handicap vaak ook andere psychische problemen en problemen in het sociaal functioneren. Ook gebruiken zij relatief vaak medicijnen vanwege bijkomende medische aandoeningen<sup>36</sup>. Naar schatting 2,14% van de bevolking is licht verstandelijk gehandicapt; in absolute aantallen 342 duizend.

Volgens sommige deskundigen kunnen in principe alle (jonge) cliënten van de geestelijke gezondheidszorg, of in bredere zin alle jongeren met symptomen van angst- en depressie, worden beschouwd als een hoogrisicogroep vanwege de al dan niet manifeste verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen<sup>276;332</sup>.

Het beleid ten aanzien van cannabisgebruik door psychiatrische patiënten is een klinisch beleid dat tussen behandelaar en patiënt besproken wordt. Dit beleid valt buiten het bestek van deze risicobeoordeling waar de risico's voor de algemene bevolking aan de orde zijn. Daarom zal dit aspect niet nader besproken worden.

### **6.3 Verhoogd risico op afhankelijkheid**

Het risico op afhankelijkheid hangt niet alleen samen met de frequentie van gebruik, en/of de eigenschappen van de stof maar ook van tal van persoons- en omgevingsfactoren. Over de risicofactoren van cannabisafhankelijkheid is niet zo veel bekend. In de literatuur worden naast wekelijks of dagelijks gebruik de volgende factoren genoemd: vroege startleeftijd, mannelijk geslacht, laag gezinsinkomen, en het gebruik van drie of meer middelen voorafgaand aan het cannabisgebruik, antisociaal gedrag, langdurig roken van tabak, overlijden van een ouder vóór iemand 15 jaar is, een lage zelfwaardering, en een genetisch bepaalde aanleg<sup>5;56;65;336</sup>.

Jongeren lopen ook een groter risico op afhankelijkheid dan volwassenen die cannabis gebruiken, onafhankelijk van de frequentie en de hoeveelheid die zij consumeren<sup>59</sup>. Vermoedelijk zijn jongeren gevoeliger voor de effecten van cannabis.

### **6.4 Verhoogd risico op verminderd sociaal/maatschappelijk functioneren**

(Frequent) cannabisgebruik is in verband gebracht met tal van latere ongewenste sociale/maatschappelijke gevolgen. Eén van de meest gedegen studies naar de 'levensloop' van cannabisgebruikers is uitgevoerd in Nieuw Zeeland door Fergusson *et al.*<sup>92</sup>. Zij volgden kinderen vanaf de geboorte tot en met hun 25e levensjaar en onderzochten verbanden tussen de frequentie van cannabisgebruik van hun 14e tot en met 21e levensjaar en tal van uitkomsten op 25-jarige leeftijd. Hoe frequenter het gebruik hoe kleiner de kans op het behalen van een universiteitsgraad, hoe lager het inkomen, hoe groter de kans op een sociale uitkering en werkloosheid en hoe minder tevreden met de relatie en het leven in het algemeen. In de analyses was gecontroleerd voor de invloed van een reeks mogelijke versturende variabelen.

Deze resultaten kunnen samenhangen met de (acute) negatieve effecten van cannabis op



het cognitief functioneren, met name bij jongeren die al leerproblemen hebben. Cannabisgebruik onder schooltijd, zoals in de Antenne monitor is gesignaleerd, kan daar aan bijdragen (zie hoofdstuk 5). Een ander (indirect) mechanisme waarbij sociale factoren een rol spelen is echter even aannemelijk<sup>179</sup>. Cannabisgebruik, en met name frequent gebruik en op jonge leeftijd, kan de kans vergroten dat jongeren in sociale kringen komen te verkeren waar goede schoolprestaties en (materieel) succes niet de norm zijn. Er wordt ook wel gesuggereerd dat cannabisgebruik een marker of uiting is van de neiging naar onconventioneel gedrag, evenals vroeg beginnen met roken en alcohol drinken, vroegtijdig school verlaten, crimineel gedrag, tienerzwangerschappen en dergelijke.

## **7. Beschikbaarheid van adequate gebruiksinformatie**

*Er is voldoende materiaal beschikbaar in de vorm van folders en cursussen, maar het materiaal is nog niet in alle coffeeshops aanwezig en de cursussen lijken niet erg populair. Daarnaast is er informatie beschikbaar op internetsites en wisselen gebruikers onderling informatie uit.*

Consumenten in Nederland verkrijgen hun cannabisproducten via gedoogde en niet gedoogde cannabisaanbieders. Onder niet gedoogde cannabisaanbieders worden alle verkopers van cannabis verstaan met uitzondering van de (officieel gedoogde) coffeeshops<sup>165</sup>. Er is veel algemene cannabisinformatie beschikbaar door middel van folders, internet, voorlichting- en preventieprojecten. Het betreft algemene informatie, die niet is toegespitst op het aangekochte product en het gebruik.

In samenwerking met de verslavingszorg en de cannabisbranche is onder supervisie van het Trimbos-instituut een voorlichtingsfolder en een cursusmodule voor coffeeshophouders ontwikkeld. De voorlichtingsfolder wordt echter nog maar in beperkte mate door coffeeshops afgenomen: tot en met september 2008 3870 hasj & wiet ansichtkaarten, 1810 folders en 29 displays. Via de coffeeshop wordt wel informatie over het aangekochte product aan de gebruiker verstrekt, alleen gebeurt dit in de meeste gevallen niet "spontaan", maar alleen wanneer de klant daarom vraagt. Een onderzoekje in 2002 wees uit dat in minder dan 20% van de coffeeshops schriftelijk informatiemateriaal aanwezig was<sup>244</sup>. In die coffeeshops die ook een sociale functie hebben wisselen gebruikers onderling wel informatie uit. Soms wordt enige informatie, onder andere via de "menukaart", gegeven over bijvoorbeeld de sterkte van een specifiek product. In veel gemeenten zijn echter beperkingen wat betreft de menukaart. Deze wordt gezien als strijdig met de AHOJ-G-criteria (adverteren van producten). Er is een speciale cursus ontwikkeld voor personeel in de coffeeshop: "Goed gastheerschap coffeeshoppersoneel". Hierin wordt aandacht besteed aan het herkennen van problematisch cannabisgebruik van klanten en hoe daarmee om te gaan. Niet duidelijk is hoeveel coffeeshoppersoneel deze cursus ook daadwerkelijk heeft gevolgd, of nog gaat volgen.

## **8. Beschikbaarheid van het product**

*In Nederland vindt de verkoop van cannabis plaats in coffeeshops, maar ook via illegale verkooppunten, dealers, vrienden etc. In de grote steden is meestal een behoorlijk aantal coffeeshops aanwezig en is de verkrijgbaarheid laagdrempelig.*

Van alle gemeenten heeft 94% een coffeeshopbeleid, 72% hiervan voert een nulbeleid, dat wil zeggen dat er geen coffeeshops gedoogd worden (Intraval, 2005).

In gemeenten met een of meerdere coffeeshops kopen de meeste volwassenen hun

cannabis vooral in de coffeeshop. Ook inwoners van gemeenten waar geen coffeeshops voorkomen kopen hun cannabis vaak in coffeeshops in naburige gemeenten, maar ook in gemeenten waar wel coffeeshops aanwezig zijn koopt een deel van de gebruikers zijn of haar cannabis buiten de coffeeshop om<sup>165</sup>. Voordeel van het kopen in een coffeeshop is dat de koper bij een slechte kwaliteit eventueel verhaal kan halen. Ook zal concurrentie tussen coffeeshops onderling ertoe leiden dat de kwaliteit die in de coffeeshop wordt aangeboden voldoende is om de klanten tevreden te houden. Het “scheiden der markten” principe voorkomt bovendien dat bezoekers van coffeeshops bij het kopen van hun cannabis geconfronteerd worden met de verkoop van harddrugs.

Coffeeshops mogen alleen verkopen aan personen van 18 jaar en ouder. Voor deze gebruikersgroep is het relatief eenvoudig om via coffeeshops aan cannabis te komen. Verkoop aan jongeren (onder de 18 jaar) is verboden. Een deel van de jongeren onder de 18 jaar die cannabis gebruiken zegt desondanks hun cannabis in de coffeeshop aan te schaffen (zie §10.1, pag. 86) De rest van de jongeren die cannabis gebruiken krijgt het via vrienden, een thuisdealer of in de omgeving van school<sup>206</sup>. Een nadeel van het verbod op verkoop van cannabis door coffeeshops aan jongeren is dat de kwaliteit van de gekochte cannabis mogelijk minder is en dat het voor deze groep moeilijker is om betrouwbare gebruikers- en productinformatie te verkrijgen. Ook is het risico groter dat zij door de thuisdealers in contact komen met harddrugs. Een voordeel van het verbod is dat het voor deze groep daardoor moeilijker is om aan cannabis te komen.

## **9. Kwaliteit van het product**

*Het merendeel van de cannabis die in Nederland wordt verkocht is in de vorm van nederwiet, daarnaast wordt ook geïmporteerde hasj verkocht. De overige cannabisproducten vormen slechts een klein deel van de markt. Na een aanvankelijke stijging van het THC-gehalte van nederwiet heeft dit zich de laatste jaren op een iets lager niveau gestabiliseerd. Versnijding en verontreiniging met pesticiden van cannabis in Nederland komt voor, maar lijkt vooralsnog geen significant gezondheidsrisico te vormen. Microbiële verontreiniging zou meer frequent kunnen optreden.*

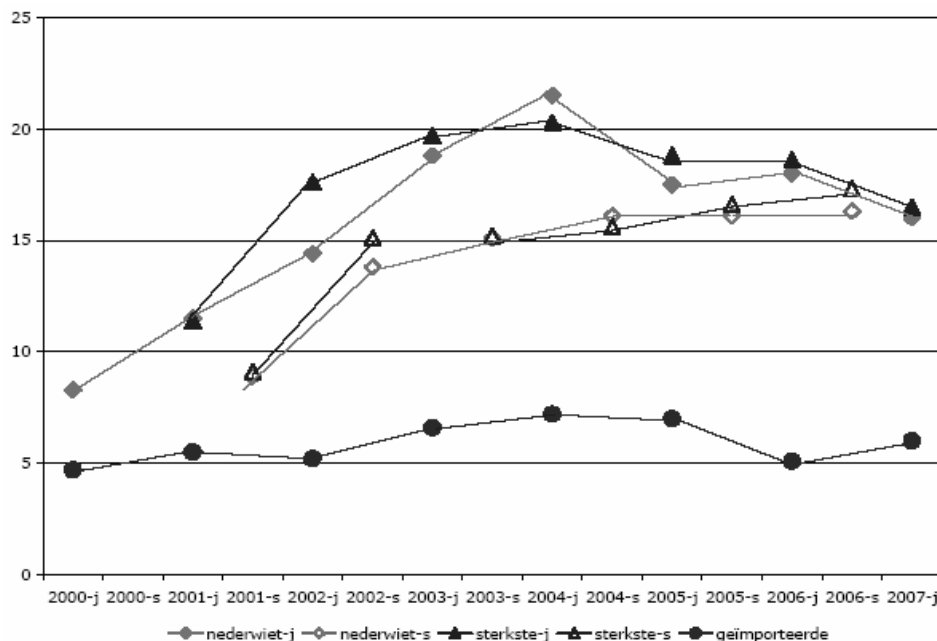
### **9.1 Soorten cannabis**

In coffeeshops wordt hasj en wiet verkocht. Het betreft in beide gevallen zowel in Nederland geproduceerde als geïmporteerde variëteiten. Tot ver in de jaren '80 van de vorige eeuw was geïmporteerde hasj het populairste product in de coffeeshop. Tegenwoordig is minstens tweederde van de verkoop in Nederland gekweekte wiet (nederwiet). Bijna alle coffeeshops verkopen nederwiet en geïmporteerde hasj. Slechts een deel (ongeveer 20%) verkoopt ook geïmporteerde wiet, een nog kleiner deel verkoopt ook nederhasj. De producten die in de coffeeshop worden verkocht blijken bijna altijd te bevatten wat ze beloven.

### **9.2 Sterkte van de cannabis**

De sterkte van cannabisproducten wordt bepaald door de hoeveelheid THC. Na een aanvankelijk stijging van het gehalte THC in nederwiet begin jaren 2000 heeft het THC-gehalte zich inmiddels gestabiliseerd (zie figuur 9.1).

**Figuur 9.1 THC-concentraties in nederwiet (meest populaire variant), sterkste wiet en geïmporteerde wiet afkomstig uit Nederlandse coffeeshops in 2000-2007; (mediane waarden)**



Bron: Trimbos instituut<sup>222</sup>

Het THC-gehalte in geïmporteerde wiet is constant en veel lager dan dat van nederwiet. Het gehalte THC in geïmporteerde hasj is vergelijkbaar met het THC-gehalte in nederwiet. Hasj gemaakt van nederwiet, de nederhasj, bevat sterk uiteenlopende gehalten aan THC. Vooral de "Iceolator"-varianten bevatten soms een hoog THC-gehalte (zie tabel 9.1). Hoewel enkele jaren geleden de in Nederland gekweekte wiet nog aanzienlijk sterker leek dan wiet in andere landen, zien we de laatste jaren dat ook in bijvoorbeeld Engeland de populaire wiet daar steeds meer THC bevat, inmiddels grotendeels vergelijkbaar met nederwiet<sup>127</sup>. Hoewel men in de coffeeshop niet exact kan aangeven hoe sterk een bepaald type wiet is, kan de verkoper, met name op grond van ervaring van andere gebruikers, bij de verkoop wel een indicatie geven of het om sterke of juist mildere varianten gaat.

**Tabel 9.1 Gemiddelde, laagste en hoogste THC-concentraties in de verschillende cannabisproducten afkomstig uit Nederlandse coffeeshops in 2006/2007.**

Product	n	Gemiddelde THC-concentratie (%)	Mediaan	Laagste THC-concentratie (%)	Hoogste THC-concentratie (%)
Nederwiet	53	16,0 ± 0,6	16,1	3,8	23,7
Geïmporteerde wiet	24	6,0 ± 0,7	5,4	0,6	14,6
Nederhasj	14	29,1 ± 4,0	31,3	5,1	52,9
Geïmporteerde hasj	42	13,3 ± 0,9	13,4	2,3	23,5
'Sterkste' wiet	47	16,5 ± 0,7	17,4	2,8	23,1

Bron: Trimbos instituut<sup>222</sup>. Weergegeven zijn gemiddelden (± SEM) of laagst of hoogst gemeten waarde binnen een groep; n = aantal waarnemingen.

Hoewel THC de belangrijkste psychoactieve component in cannabis is, bevat de plant nog meer farmacologisch actieve cannabinoïden. Eén daarvan is het cannabidiol (CBD). Recente artikelen in de wetenschappelijke literatuur doen vermoeden dat deze stof, in tegenstelling tot THC, mogelijk een antipsychotische werking heeft<sup>211;250</sup>. De

concentraties CBD die in nederwiet worden aangetroffen verschillen over de jaren heen niet van die welke in buitenlandse wiet wordt aangetroffen: nederwiet (mediane CBD concentratie 0,3%; laagste waarde 0,0%-hoogste waarde 10,2%) buitenlandse wiet (mediane CBD concentratie 0,3%; laagste waarde 0,0%-hoogste waarde 10,5%). Vooral in geïmporteerde hasjes worden hogere CBD-concentraties aangetroffen (mediane waarde in 2006-2007: 7,15%)<sup>222</sup>.

### 9.3 Versnijding en verontreiniging

De afgelopen jaren is sprake van een voor cannabisproducten relatief nieuw fenomeen: het toevoegen van versnijdingsmiddelen. Het betreft producten die over de wiet worden uitgestrooid om het product een beter aanzien te geven, of om het product te verzwaren, waardoor meer geld verkregen wordt per kilo wiet. Het betreft hier een veelheid van producten (bv. zetmeel, glaspareltjes, verpulverde oasis, zand) die in de loop der tijd veranderen (van vast naar vloeibaar) en waarvan het risico voor de gebruiker bij blootstelling moeilijk is vast te stellen<sup>181;267;314</sup>. Het lijkt hierbij voornamelijk te gaan om wiet die bestemd is voor de export. Coffeeshops zijn bekend met dit fenomeen door waarschuwingen in de media en vakbladen en proberen gerichte maatregelen te nemen. Mogelijkerwijs lopen degenen die hun cannabis buiten de coffeeshop om kopen meer risico om aan deze versneden wiet te worden blootgesteld, maar ook voor coffeeshops geldt dat er geen waterdicht systeem is om versnijdingen altijd op te sporen<sup>222</sup>. Momenteel zijn er geen mogelijkheden voor coffeeshops om de door hen ingekochte producten te onderzoeken op kwaliteit en verontreinigingen.

Te hoge concentraties pesticiden of microbiële verontreinigingen kunnen een mogelijk gezondheidsrisico vormen voor de gebruikers van cannabis. Bestrijdingsmiddelen worden gebruikt om misoogsten door ziekten of plagen te voorkomen. Het gebruik van dergelijke middelen in land- en tuinbouw staat onder strenge controle. Omdat in geval van illegaal gekweekte cannabis geen sprake is van dergelijke kwaliteitscontroles bestaat er een risico dat de in coffeeshops aangeboden cannabisproducten verontreinigd zijn met te hoge concentraties bestrijdingsmiddelen. Ook kan niet verwacht worden dat iedere kweker en/of coffeeshopmedewerker voldoende kennis heeft van de hygiënische eisen die gesteld moeten worden aan de productie en verkoop van natuurlijke producten. Het is daardoor mogelijk dat een aantal coffeeshopproducten niet aan minimale eisen van hygiëne voldoen. Dit zou tot gevolg kunnen hebben dat bepaalde producten meer bacteriën en/of schimmels bevatten dan uit oogpunt van volksgezondheid wenselijk is.

In 2004 is in opdracht van het Bureau Medicinale Cannabis door de universiteit van Leiden een onderzoek uitgevoerd naar mogelijke microbiële verontreiniging van coffeeshopproducten<sup>131</sup>. De onderzoekers lieten anoniem 10 gram medicinale cannabis kopen bij een aantal coffeeshops. Naast enkele andere parameters werd in het laboratorium onderzocht hoeveel bacteriën en schimmels er in deze cannabis zaten. Het bleek dat er soms grote hoeveelheden schimmels (Penicillium-, Aspergillus- en Cladosporiumsoorten) op de producten voorkwamen en ook werden in één geval zelfs E. coli bacteriën aangetroffen. Dit laatste duidt er op dat de betreffende cannabis zeer onhygiënisch is behandeld. De aangetroffen schimmels vormen toxinen (natuurlijke gifstoffen) zoals aflatoxinen die kankerverwekkend zijn. De aangetroffen schimmels en toxinen vormen volgens de onderzoekers een reëel gevaar voor de volksgezondheid. Dat gevaar is uiteraard groter voor mensen die een verminderde weerstand hebben, bijvoorbeeld vanwege een HIV-infectie of een ziekte. Volgens anderen wordt het gevaar door de onderzoekers echter te groot ingeschat<sup>318</sup>.

Regelmatig doen onder consumenten geruchten de ronde dat nogal wat cannabisproducten verontreinigd zouden zijn met bestrijdingsmiddelen. Ook coffeeshopeigenaren zijn wat dat betreft niet altijd zeker van de kwaliteit van hun product. In het algemeen geldt dat de teelt van nederwiet illegaal is en derhalve is er ook geen regelgeving over hoe te handelen in geval van ziekte of plaag. Een gevolg hiervan kan zijn dat bestrijdingsmiddelen verkeerd worden toegepast; er worden bijvoorbeeld te hoge doseringen gebruikt of de middelen worden toegepast vlak voor het oogsten.

Eind van de negentiger jaren is door het Trimbos instituut in samenwerking met de Jellinek en het Rijks Kwaliteitsinstituut voor Land- en Tuinbouwproducten (RIKILT-DLO) onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van bestrijdingsmiddelen in cannabisproducten<sup>304</sup>. Voor dit onderzoek zijn 35 monsters onderzocht afkomstig uit Amsterdamse coffeeshops. In meer dan de helft van de monsters werden sporen van één of meer bestrijdingsmiddelen aangetroffen. Het ging daarbij met name om vier middelen: Furalaxyl® (een middel dat slechts toegelaten is in de sierteelt, dus niet voor consumptieproducten), Propamocarb®, Abamectine® en Parathion® (middelen die vooral gebruikt worden in de teelt van consumptiegewassen). Het gehalte van Furalaxyl was vrij hoog in vergelijking met de andere middelen. Wanneer bij de risico-inschatting werd uitgegaan van een 'worst case' scenario (de stoffen worden volledig en onveranderd door de gebruiker opgenomen) was het niet aannemelijk dat de aangetroffen hoeveelheden gevaarlijk zouden zijn voor consumenten. De doorsnee consumptie van nederwiet is niet zodanig dat de veiligheidsmarges met de gevonden hoeveelheden zouden worden overschreden. Het was daarbij wel denkbaar dat de cannabistelers die de bestrijdingsmiddelen gebruikten een risico liepen. De teelt vindt meestal in besloten ruimtes plaats, wat inademing of andere inname van schadelijke stoffen in de hand kan werken.

#### **9.4 Conclusie**

Door het systeem van coffeeshops lijkt de kwaliteit van cannabis redelijk betrouwbaar, zeker in vergelijking met andere illegale producten. Door het ontbreken van een kwaliteitscontrolesysteem kan de kwaliteit echter niet gegarandeerd worden en kunnen verontreinigingen zich voordoen. Op basis van beperkt onderzoek lijkt de omvang van verontreiniging door pesticiden mee te vallen, maar microbiële verontreiniging zou vaker voorkomen.

### **10. Distributiewijze**

*Lang niet alle cannabisgebruikers kopen hun eigen hasj of wiet, maar krijgen het van vrienden. Kopen geschiedt grotendeels in coffeeshops. Daar krijgen consumenten geen exacte informatie over het product in de vorm van bijvoorbeeld THC-gehalte, maar de verkopers (en andere consumenten) vertellen wel over smaak en effect. Hasj is altijd hasj – en wiet is altijd wiet. Er is altijd een prijslijst (per gram). Het geleverde gewicht is redelijk betrouwbaar. Hoe duurder de cannabis, hoe hoger het THC-gehalte. Daarnaast wordt cannabis ook verkocht door niet-gedoogde 'vaste' en 'mobiele' dealers. Minderjarigen en consumenten in gemeenten zonder coffeeshops kopen hun cannabis vaker bij dergelijke niet-gedoogde cannabisaanbieders. Deze kunnen uitsluitend cannabis (vooral wiet) verkopen; daarnaast ook harddrugs; of vooral harddrugs en daarnaast cannabis. De kans om bij de niet-gedoogde cannabisverkoper ook in aanraking te komen met harddrugs is het grootst bij straatdealers en het kleinst bij zelftelers en thuisdealers.*

Voor het bepalen van de (on)betrouwbaarheid van de distributiewijze, verkooppunten en

handelaren is in het geval van cannabis het volgende van belang. Anders dan andere middelen die vallen onder de werking van de Opiumwet kunnen consumenten in Nederland cannabis in principe aanschaffen op in relatief hoge mate gereguleerde verkooppunten, namelijk: coffeeshops.

In coffeeshops kunnen consumenten een maximale hoeveelheid van 5 gram (per transactie, per dag) aanschaffen. Daarbij kunnen zij doorgaans kiezen uit een lijst met verschillende soorten marihuana en hasjesj. Op die lijst staat meestal de prijs per gram - en soms een korte typering van de cannabis. De verkoper geeft desgewenst informatie over de werking (opwekkend, ontspannend, etc.), sterkte (lichte of sterke high) en smaak. Wat betreft informatie over kwaliteit valt hier een zekere parallel te trekken met de alcoholmarkt. Waar het etiket van een fles wijn in bloemrijke bewoordingen de smaak e.d. aanprijst, gebeurt dit voor cannabis in coffeeshops op de prijslijst en bij wat de verkoper de consument vertelt. Echter, terwijl bij alcohol de sterkte (het percentage alcohol) op het etiket staat, moet de cannabisconsument het doen zonder objectieve informatie over het gehalte THC en andere werkzame stoffen. Van origine zijn coffeeshops tevens locaties waar cannabis geconsumeerd kan worden. Derhalve kan de consument de kwaliteit ter plekke op de (acute) effecten beoordelen, op basis van eigen ervaring en die van andere aanwezige consumenten. Sinds de invoering van het rookverbod in de horecasector zal een groeiend deel van de coffeeshops echter uitsluitend als verkooppunt fungeren, waar geen cannabis mag worden geconsumeerd, althans niet indien vermengd met tabak, hetgeen tot nu toe veruit de meest gangbare wijze van consumeren is.

Er zijn twee belangrijke beperkingen bij de beschikbaarheid van cannabis via coffeeshops, namelijk de minimumleeftijd en de ongelijke spreiding van coffeeshops over Nederland.

### 10.1 Minimumleeftijd

Sinds 1996 is landelijk de minimumleeftijd voor bezoek aan een coffeeshop vastgesteld op 18 jaar; daarvoor gold in sommige gemeenten deze leeftijd al, in andere gemeenten hanteerde men 16 jaar als ondergrens.

In verschillende onderzoeken rapporteren minderjarigen dat zij cannabis in coffeeshops aanschaffen. In het Nationaal Prevalentie Onderzoek (NPO) van 2001 zeiden 143 van de 253 (57%) laatste jaar gebruikers tussen 12 en 17 jaar hun cannabis ook of uitsluitend in/van coffeeshops te verkrijgen<sup>3</sup>. In het landelijke Peilstationsonderzoek onder scholieren (12-18 jaar) van 2003 zei ongeveer één op de drie laatste maand gebruikers hun cannabis in de coffeeshop te kopen (12-15 jarigen: 22%; 16-17 jarigen: jongens 57%, meisjes 37%)<sup>205</sup>. Bij deze studies is echter niet steeds (precies) duidelijk of zij de cannabis zelf in de coffeeshop verkrijgen, dan wel via (meerderjarige) derden, die de cannabis in de coffeeshop gekocht hebben.

In het landelijke Peilstationsonderzoek van 2007 is getracht hier beter zicht op te krijgen. Van de laatste maand gebruikers zei 40% hun cannabis (ook) in de coffeeshop te kopen (let wel: dit is inclusief 18-jarigen; 12-15 jarigen: jongens 39%, meisjes 22%; 16-17 jarigen: jongens 45%, meisjes 42%). Om na te gaan of deze gebruikers hun cannabis daadwerkelijk in de coffeeshop kopen, is tevens aan de laatste jaar gebruikers gevraagd hoe vaak zij zelf in de afgelopen 12 maanden wiet of hasj in een coffeeshop hebben gekocht. Naar eigen zeggen heeft 19% van de minderjarigen die het afgelopen jaar cannabis hebben gerookt minstens één keer zelf cannabis in de coffeeshop gekocht - en 3% van alle minderjarigen<sup>206</sup>.

In een veldonderzoek onder laatste maand gebruikers in acht Nederlandse gemeenten, waarbij ca. 800 gebruikers op straat - en nadrukkelijk niet in coffeeshops - werden geïnterviewd, werd specifiek gevraagd naar waar gebruikers hun cannabis zelf kopen. Bijna een kwart van de minderjarige gebruikers zei zelf nooit cannabis te kopen (23%); de

overige minderjarigen kochten ruim de helft (57%) van hun cannabis zelf in coffeeshops<sup>164</sup>.

Op consumentenniveau is de coffeeshop voor gebruikers vanaf 18 jaar veruit de belangrijkste leverancier van marihuana en hasjesj. In het NPO van 2001 rapporteerden 708 van de 1028 (69%) meerderjarige laatste jaar gebruikers hun cannabis ook of uitsluitend in/van coffeeshops te verkrijgen<sup>3</sup>. In het Peilstationsonderzoek van 2003 zei de meerderheid van de 18-jarige laatste maand gebruikers (jongens 81%, meisjes 56%) hun cannabis in de coffeeshop te kopen<sup>205</sup>. Het Peilstationsonderzoek van 2007 laat een vergelijkbaar beeld zien (jongens 82%, meisjes 67%). Naar eigen zeggen kocht 72% van de 18-jarige jongens en 57% van de meisjes die het afgelopen jaar cannabis hadden gerookt minstens één keer zelf cannabis in de coffeeshop – veel meer dus dan de minderjarige blowers<sup>206</sup>. En in het eerdergenoemde veldonderzoek rapporteerde slechts één op de tien meerderjarige gebruikers zelf nooit cannabis te kopen (11%); de overige meerderjarigen kochten ruim driekwart (77%) van hun cannabis zelf in coffeeshops<sup>164</sup>.

## 10.2 Regionale spreiding

Ongeveer driekwart van de Nederlandse gemeenten heeft geen enkele coffeeshop<sup>24</sup>. Dat zijn met name de kleinere gemeenten. In grote lijnen geldt: hoe meer inwoners, hoe vaker een gemeente een of meer coffeeshops heeft. Uit het eerdergenoemde veldonderzoek<sup>164</sup> blijkt dat gebruikers in gemeenten zonder coffeeshops ook wel cannabis in coffeeshops kopen (in het dichtbevolkte Nederland ligt er immers vaak niet al te ver wel een gemeente met een coffeeshop), maar toch beduidend vaker hun cannabis via andere verkooppunten verkrijgen. In de gemeenten met coffeeshops – de grote gemeenten niet meegerekend – wordt naar schatting 70% van de hasj en wiet direct in de coffeeshop gekocht, ongeveer tweemaal zoveel als in gemeenten zonder coffeeshop. Niet alleen de aanwezigheid van een coffeeshop speelt een rol, ook de coffeeshopdichtheid, dat wil zeggen het aantal coffeeshops per 10.000 inwoners. Hoe groter de coffeeshopdichtheid, hoe groter het percentage cannabis dat consumenten zelf in coffeeshops koopt.

## 10.3 Andere verkooppunten dan coffeeshops

Hoe komen cannabisgebruikers aan hun cannabis als zij het niet (zelf) in de coffeeshop kopen? Uit de genoemde onderzoeken komt het volgende naar voren.

In het NPO van 2001 worden – naast coffeeshops – door minderjarigen vooral vrienden, kennissen en familieleden genoemd, en op grote afstand: uitgaansgelegenheden (café, discotheek, etc.), smartshop, thuisdealer, thuisbezorger of jongerencentrum. Voor meerderjarigen geldt vrijwel hetzelfde, met dien verstande dat zij vaker dan de minderjarigen in de coffeeshop kopen. In beide gevallen wordt er weinig van een vreemde op straat gekocht<sup>3</sup>.

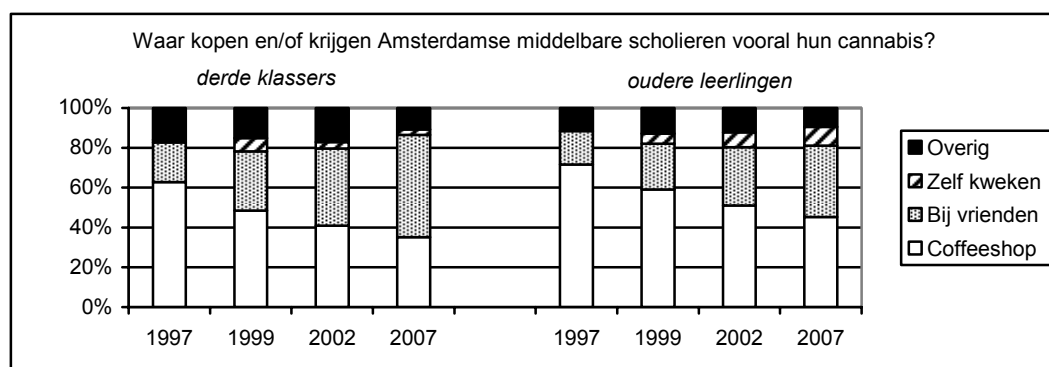
Volgens het Peilstationsonderzoek van 2003 krijgen of kopen scholieren het vooral van vrienden – en we mogen aannemen dat die het voor een deel uit de coffeeshop halen. Ongeveer één op de tien koopt van een dealer<sup>205</sup>. In het Peilstationsonderzoek van 2007 zijn de categorieën veel specifiek. Vrienden vormen geen aparte categorie. Vooral jongens noemen nu vaak bij een dealer of iemand anders thuis, de publieke ruimte (straat, park, etc.) en op of rond school<sup>206</sup>.

**Tabel 10.1 Scholieren die cannabis gebruiken (maandgebruik). Plaats waar scholieren aan cannabis komen in het voortgezet onderwijs, naar leeftijd en geslacht (%)<sup>205;206</sup>.**

Waar aan cannabis komen, laatste maand gebruikers	Peilstation 2003				Peilstation 2007			
	12-15 jaar		16-17 jaar		12-15 jaar		16-17 jaar	
	J	M	J	M	J	M	J	M
Ik koop het nooit	-	-	-	-	29%	41%	35%	46%
Van vrienden	60%	78%	64%	77%	-	-	-	-
Via, via	16%	9%	17%	6%	-	-	-	-
Koopt in coffeeshop	22%	22%	57%	37%	-	-	-	-
Coffeeshop	-	-	-	-	39%	22%	45%	42%
Koopt van dealer	17%	6%	15%	12%	-	-	-	-
Bij een dealer thuis	-	-	-	-	24%	11%	18%	6%
Bij iemand anders thuis	-	-	-	-	12%	11%	9%	12%
Op of rond school	-	-	-	-	14%	13%	10%	3%
Op straat, park, etc.	-	-	-	-	28%	12%	19%	2%
Café	-	-	-	-	3%	3%	2%	1%
Discotheek	-	-	-	-	4%	2%	3%	1%
Thee- of koffiehuis	-	-	-	-	1%	1%	2%	0%
Buurthuis, jongerencentrum	-	-	-	-	4%	2%	1%	0%
Anders	7%	6%	2%	8%	1%	1%	1%	1%

Uit de cijfers van het Peilstationsonderzoek van 2007 blijkt dat cannabisverkoop aan minderjarigen op straat en in en rond scholen relatief vaak voorkomt. Gegevens van middelbare scholieren in Amsterdam over de periode 1997 -2007 laten duidelijke verschuivingen zien<sup>215</sup>. In die periode blijkt bij de laatste maand gebruikers zowel voor de derdeklassers (gemiddeld 15 jaar) als de oudere leerlingen (gemiddeld 16 jaar) een duidelijke daling bij het (zelf of via iemand anders) verkrijgen van cannabis uit de coffeeshop. Hiertegenover staat een forse toename in het kopen of krijgen van vrienden (die het al dan niet in de coffeeshop hebben gehaald). Bij de oudere leerlingen is er een lichte opwaartse trend in het zelf kweken van wiet. In de categorie 'overig' (vooral op straat en O6-dealer) is geen duidelijk ontwikkelingspatroon te ontwaren.

**Fig. 10.1 Plaats waar Amsterdamse scholieren aan cannabis komen<sup>215</sup>**



Volgens het veldonderzoek van Korf *et al.*<sup>164</sup> onder cannabisgebruikers komt de cannabis die niet (zelf) in coffeeshops wordt gekocht vooral van (in meest aannemelijke volgorde):

- (1) O6-dealers (die op telefonische bestelling cannabis bezorgen);
- (2) thuisdealers (die in hun eigen woning cannabis verkopen, al dan niet geheel of gedeeltelijk uit eigen teelt);
- (3) zelftelers (die een deel van de door henzelf geteelde marihuana schenken of verkopen);
- (4) straatdealers;
- (5) 'onder-de-toonbank' dealers (personeel dat cannabis verkoopt in met name de horeca).



Uit dit onderzoek blijkt tevens dat de niet-gedoogde cannabismarkt op detailhandelniveau in alle onderzochte gemeenten grote overeenkomsten vertoont. Overall bestaat een pluriforme markt en overall zijn zowel vaste als mobiele niet-gedoogde cannabisaanbieders. Bij de vaste aanbieders gaat het om thuisdealers en 'onder de toonbank'-dealers, en bij mobiele aanbieders om O6-dealers en straatdealers. Daarnaast zijn er zelftelers, die zowel vaste als mobiele aanbieders kunnen zijn. De markt is ook diffuus. Tussen gemeenten zijn er soms duidelijke verschillen in aantallen niet-gedoogde verkooppunten van de afzonderlijke typen. De mobiliteit en dynamiek van niet-gedoogde verkooppunten wordt groter naarmate een gemeente groter is. Verder blijkt dat de belangrijkste redenen voor de consumenten om bij niet-gedoogde cannabisverkopers wiet of hasj te kopen, gemakszucht (vooral afstand tot en openingstijden van coffeeshops) en de leeftijdsgrens van de coffeeshops zijn.

#### 10.4 Kwaliteit en prijs in en buiten coffeeshops

De kwaliteit van cannabis in coffeeshops wordt continu gemonitord door DIMS. Daarbij wordt vooral het THC-gehalte onderzocht. Er zijn geen overtuigende bewijzen van meer dan zeer incidentele vervuiling van wiet in coffeeshops (zie hoofdstuk 9, pag. 82). Volgens Spapens *et al.*<sup>282</sup> zijn coffeeshops alleen geïnteresseerd in cannabis van goede kwaliteit; cannabis van mindere kwaliteit zou vooral naar het buitenland gaan.

Het gewicht is redelijk betrouwbaar. Volgens de laatste jaarrapportage van DIMS week de verkregen hoeveelheid in 69% van de aangeschafte monsters minder dan 10% af van wat er beloofd werd. Bij de resterende monsters werd wat vaker te weinig (21% van de monsters) dan teveel (11%) geleverd<sup>222</sup>.

In 2007 is de prijs van nederwiet in 2007 significant gestegen ten opzichte van het voorgaande jaar – naar gemiddeld € 7,20 per gram. Dat is bijna twee keer zo duur als buitenlandse wiet en ongeveer even duur als geïmporteerde hasj. In Nederland geproduceerde hasj – die overigens in de meeste coffeeshops niet verkrijgbaar is – is veruit het duurst. In het algemeen geldt: hoe hoger het THC-gehalte, hoe duurder de cannabis<sup>222</sup>.

Over prijs en kwaliteit van cannabis op andere verkooppunten is geen betrouwbare informatie beschikbaar.

#### 10.5 Vermenging met harddrugsmarkt

De filosofie van 'scheiding der markten' vormt het belangrijkste fundament onder het gedogen van coffeeshops. De verkoop van harddrugs, maar ook het bezit hiervan - zelfs wanneer het bezoekers/klanten betreft - leidt vrijwel onvermijdelijke tot snelle sluiting van een coffeeshop. Dat kan voor een bepaalde periode zijn, maar soms is het direct definitief – en bij herhaling eigenlijk altijd. Coffeeshopeigenaren zijn er dan ook uiterst kien op om zich vooral aan dit gedoogcriterium te houden. Voor zover bekend wordt jaarlijks in hoogstens een handvol coffeeshops overtreding van het harddrugs criterium geconstateerd.

In het eerdergenoemde veldonderzoek van Korf *et al.*<sup>164</sup> lag de focus bij de cannabismarkt. Detailhandelaren die zich uitsluitend bezighouden met de verkoop van harddrugs werden daarom buiten beschouwing gelaten. Maar bij alle typen niet-gedoogde cannabisaanbieders waren er die zowel soft- als harddrugs verkopen; soms vormden softdrugs hun hoofdproduct, in andere gevallen verkopen zij vooral harddrugs. Er waren zowel niet-gedoogde cannabisaanbieders die uitsluitend cannabis verkopen, als aanbieders die tevens of voornamelijk harddrugs verkopen. De vermenging van soft- en harddrugs binnen de niet-gedoogde cannabismarkt was over het algemeen het grootst bij

de straatdealers en het kleinst bij zelftelers en thuisdealers.

## 11. Aard en omvang van meldingen van incidenten

*De omvang van de meldingen van incidenten door cannabisgebruik is in relatie tot de omvang van het gebruik uiterst gering. Van alle meldingen zijn specifieke klachten zoals 'onwel bevinden', angst, misselijkheid en hartkloppingen voor deze personen de voornaamste reden om hulp te zoeken. Opname in het ziekenhuis is zelden nodig. Er zijn geen fatale incidenten bekend.*

Een factor van belang voor cannabis is de wijze waarop het drugsgebruik wordt vastgesteld. In studies waar urine- of bloedonderzoek wordt gedaan worden veel hogere percentages drugsgebruik geconstateerd dan in studies die steunen op zelfrapportage door de gebruikers. Uiteraard kan zelfrapportage leiden tot onderrapportage, maar bij bloed- of urineonderzoek kunnen ook nog drugsmetabolieten worden gevonden lang nadat de farmacologische werking van de drug is verdwenen. Dit geldt zeker voor cannabis, waarbij THC een zeer lange terminale halfwaardetijd kent.

Op de SEH van het OLVG werd in juni-november 2000 een prospectieve observationele studie verricht<sup>86</sup>. Deze afdeling behandelt veel patiënten die spoedeisende hulp nodig hebben in het centrum van Amsterdam. In deze periode bezochten 21758 patiënten de afdeling. 214 (1%) hiervan had drugsgerelateerde problemen. Drugsgebruik werd geregistreerd op basis van zelfrapportage. 36% had de Nederlandse nationaliteit. 45% van de patiënten kwam zonder verwijzing en 54% patiënten bereikten de afdeling SEH via de CPA. Gebruik van softdrugs zoals cannabis (joints), spacecake of paddenstoelen werd gezien bij respectievelijk 117 (55%), 25 (12%) en 19 (9%) patiënten. Gebruikers van deze middelen waren overwegend afkomstig uit het buitenland (79%). Specifieke klachten zoals 'onwel bevinden', angst, misselijkheid en palpitations vormden voor deze patiënten de voornaamste reden om de SEH te bezoeken. Trauma als gepresenteerde klacht werd met name gezien in de categorie van softdrugsgebruikers (20 maal of 14%). Het betrof hier beperkt wekedelenletsel na valpartijen, contusie van één of meerdere ribben en een enkeldistorsie. Er werd uiteindelijk slechts 5% van de patiënten opgenomen, terwijl bij 23% geruststelling voldoende was. Fysiologische effecten van THC zijn tachycardie, orthostatische hypotensie en verstoorde motorische coördinatie. De auteurs noemen dit als mogelijke verklaring voor trauma als specifieke gepresenteerde klacht bij een deel van de gebruikers van joints of spacecake. Zij concludeerden dat de aard van de problematiek met name geringe symptomen betreft na softdrugsgebruik door veelal jonge buitenlandse gelegenheidsgebruikers. Er wordt slechts in een kleine minderheid van de gevallen een beroep gedaan op tweedelijnsvoorzieningen<sup>86</sup>.

In het Amsterdamse GGD-rapport betreffende paddo-incidenten worden ook gegevens betreffende cannabis vermeld<sup>47</sup>. Van de 2843 ambulanceritten in 2005 die in het rapport wordt genoemd, komen 342 voor rekening van cannabis (12%). Cannabis komt hiermee na alcohol (2056 of 72%) op de tweede plaats. Wordt alcohol buiten beschouwing gelaten dan vormt cannabis 43% van het totaal. 63% van alle patiënten betrof buitenlanders. Het grootste deel van de patiënten kan ter plekke worden behandeld (gerustgesteld) en wordt niet vervoerd (63%). Evenals bij paddo's leidt uiteindelijk slechts een klein percentage tot een ziekenhuisopname (ongeveer 3%). Trauma komt bij ongeveer 4% van de patiënten voor. Cijfers uit de Nationale Drugmonitor laten zien dat de cannabisgerelateerde ambulanceritten in 2006 met 35% was gestegen ten opzichte van 2005. De toename in cannabisincidenten hangt mogelijk samen met de toename van het aantal drugstoeristen in Amsterdam<sup>320</sup>.

Landelijke cijfers betreffende ziekenhuisopnames vermeld in het jaarbericht van de Nationale Drugs Monitor 2007<sup>320</sup> laten zien dat cannabis hierbij nauwelijks een rol speelt. Van de 1,7 miljoen opnames in 2006 werd bij 54 gevallen cannabismisbruik of cannabisafhankelijkheid als hoofddiagnose vermeld. Er waren 377 gevallen waarbij deze stoornissen een nevendiagnose was. Voor de nevendiaagnoses cannabismisbruik of – afhankelijkheid is er sprake van een opwaartse trend (in 1994 was dit nog 160). In 2006 waren de meest voorkomende hoofddiagnoses bij deze nevendiaagnoses:

- psychosen (27%)
- letsel door ongevallen (11%, zoals breuken, wonden, hersenschudding)
- misbruik of afhankelijkheid van alcohol en drugs (16%, vooral alcohol: 13%)
- vergiftigingen (4%, door drugs, alcohol, medicijnen)
- ziekten en symptomen van de ademhalingswegen (6%)
- ziekten van hart- en vaatstelsel (5%)
- overige diagnoses (33%).

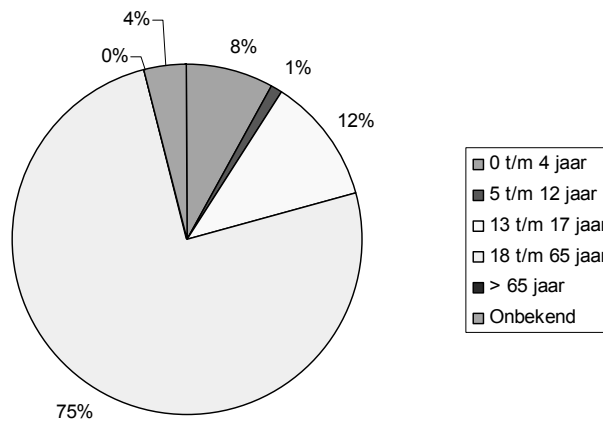
Volgens het Letsel Informatie Systeem (LIS) van Stichting Consument en Veiligheid worden jaarlijks gemiddeld 3 200 personen behandeld op spoedeisende eerste hulp afdelingen van ziekenhuizen na een ongeval, geweld of zelfmutilatie gerelateerd aan drugsgebruik (hierna genoemd 'ongevallen'). Drugs zijn hier cocaïne, heroïne, cannabis, ecstasy, paddo's en speed. De gegevens zijn gemiddeld over de periode van 2002 tot en met 2006. Cannabis is na cocaïne de meest genoemde drug. Bijna een op de vijf (18%) slachtoffers van een ongeval waarin drugs een rol speelden geeft aan cannabis te hebben gebruikt. Tellen we alleen de gevallen mee waarvan de drug bekend is (68%), dan maakt cannabis 25 procent uit van alle drugsgerelateerde behandelingen bij de spoedeisende hulp<sup>320</sup>.

Het Nederlands Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC) werd in de periode 2000-2007 1115 maal benaderd met vragen over cannabisintoxicaties (zowel enkelvoudige als meervoudige)<sup>328</sup>. De leeftijdsverdeling van de patiënten wordt in figuur 11.1 weergegeven.

Bij kinderen onder 12 jaar, betreft het doorgaans accidentele ingestie van rondslingerende cannabis. Bij adolescenten gaat het meestal om beginnende gebruikers die onwel worden na roken of spacecake eten, soms in combinatie met alcohol of andere drugs. Bij volwassenen gaat het om onwel worden na ingestie of om combinatiegebruik van een joint met een overdosis medicijnen (tentamen suïcide) of met andere drugs. Enkele vragen betreffen gezondheidsproblemen na stoppen met (overmatig) cannabisgebruik. Veel genoemde symptomen zijn misselijkheid, braken (vooral na ingestie), duizeligheid, onrust, angst, sufheid en soms tachycardie en bloeddrukdaling.

De ernst van de intoxicaties is uit de door het NVIC geregistreerde gegevens niet goed af te leiden, omdat het klinisch beeld niet standaard geregistreerd wordt en er geen follow-up wordt gedaan. Het informatieverzoek vindt vaak al plaats in de beginfase van de intoxicatie zodat een eventueel door het NVIC vastgelegd klinisch beeld zich daarna nog kan ontwikkelen. Mono-intoxicaties met ernstige afloop of overlijden zijn niet gerapporteerd.

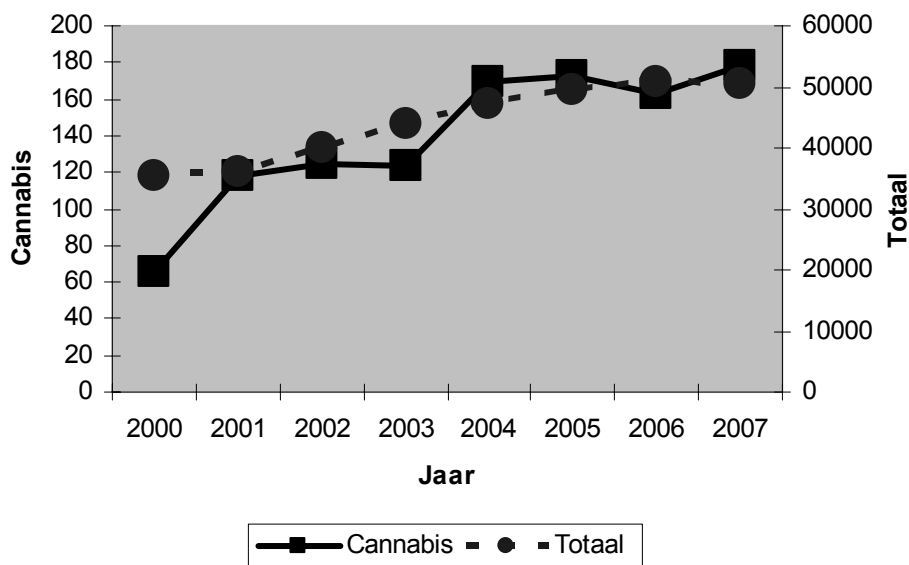
**Figuur 11.1 Aantal vragen over cannabisintoxicaties: leeftijdsverdeling (2000-2007)**



(Bron: NVIC)

Wanneer we naar het aantal vragen per jaar kijken dan blijkt deze min of meer gelijk op te lopen met het totaal aantal vragen in elk jaar (Figuur 11.2). Het vergelijken met gegevens uit het vorige decennium is niet goed mogelijk omdat de registratiewijze sindsdien veranderd is.

**Figuur 11.2 Aantal vragen betreffende cannabisintoxicaties ten opzichte van het totaal**



(Bron: NVIC)

## RISICO'S VOOR OPENBARE ORDE EN VEILIGHEID

### 12. Overlast voor burgers rond verkoop en gebruik

*Overlast gerelateerd aan cannabis wordt ervaren op een drietal niveaus. Ten eerste is er overlast die direct samenhangt met het gebruik, met name stankoverlast van (de rook van) wiet. Daarnaast wordt het gebruik van cannabis in de publieke ruimte (op straat) als hinderlijk ervaren – waarbij vaak niet scherp valt vast te stellen in welke mate het hier meer algemene onveiligheidsgevoelens (rondhangende jeugd), c.q. meer algemene horecaoverlast betreft. Ten tweede is er overlast die samenhangt met de verkoop, zoals parkeren van auto's in de nabijheid van coffeeshops. Ook kan er sprake zijn van overlast door niet-gedoogde cannabisverkopers, bv. op straat, nabij scholen en bij thuisdealers. Ten derde is er overlast bij de productie. Deze overlast kan direct gerelateerd zijn aan de wietteelt (stank- en wateroverlast, brand), dan wel te maken hebben met geweld tussen kwekers en dealers.*

Volgens Bröer & Noyon<sup>39</sup> speelt drugsoverlast zich vooral af in de openbare ruimte. Voor burgers is het over het algemeen een probleem van openlijk drugsgebruik en – handel. Op de eerste plaats is dit een probleem van zichtbaarheid.

Bij cannabisgerelateerde overlast zijn drie niveaus te onderscheiden: gebruik, verkoop en productie. Deze drie niveaus worden hieronder afzonderlijk beschreven. In de praktijk is er echter wel enige overlap tussen overlast in verband met gebruik en verkoop. Dat zien we ook bij de zogeheten blowverboden. Cannabisgebruik in de openbare ruimte, cannabisverkoop en daaraan gerelateerde overlast zijn terugkerende argumenten bij pleidooien voor, respectievelijk instellen van blowverboden. Soms wordt in de pleidooien de overlast vooral geassocieerd met (de omgeving van) coffeeshops, soms juist niet – bijvoorbeeld in gemeenten die helemaal geen coffeeshop hebben. In het laatste geval kan het ook voorkomen dat het blowverbod bedoeld is om (normatief) tot uitdrukking te brengen dat cannabisgebruik wordt afgewezen. Volgens de meest recente informatie hebben 14 Nederlandse gemeenten een blowverbod opgenomen in hun Algemene Plaatselijke Verordening (APV). Hiervan hebben er drie geen coffeeshop en de andere elf een of meer coffeeshops. Daarnaast is in 16 gemeenten gepleit voor een blowverbod, vanuit de gemeente, c.q. burgemeester en/of door burgers. Hiervan hebben er zeven geen coffeeshop en de andere negen een of meer coffeeshops.

#### 12.1 Gebruik

Indien gesproken wordt van overlast in verband met gebruik, dan betreft dit allereerst stankoverlast, in het bijzonder de sterke geur van wiet. Dit lijkt met name te gelden wanneer gebruikers in de open lucht joints roken. Daarnaast klagen burgers over vervuiling van de buurt, o.a. door het achterlaten van vuil, urineren, braken, etc.<sup>24;38</sup>. Dit kan zowel in de omgeving van coffeeshops zijn als op andere locaties.

Tevens kan overlast ontstaan door agressie van cannabisgebruikers. Uit onderzoek onder jonge gedetineerden en school drop-outs bleek dat geweld – na alcohol – vaak samenhangt met cannabisgebruik<sup>162</sup>. Overigens kan hieruit niet op voorhand geconcludeerd worden dat cannabisgebruik een oorzakelijke factor is bij geweld.

#### 12.2 Verkoop

Reeds geruime tijd geleden noteerden Bieleman *et al.*<sup>24</sup> als belangrijkste vormen van objectieve overlast: verkeersoverlast (parkeerproblemen, lawaai van af- en aanrijdende

auto's), overlast door coffeeshopbezoekers (rondhangen, schreeuwen, omstanders lastig vallen, vernielingen, etc.) en vervuiling van de buurt (zie hierboven bij gebruik; vergelijk<sup>38</sup>). De onderzoekers tekenden hierbij aan dat bij deze overlast voor een belangrijk deel om subjectieve overlast gaat. Enerzijds is het vaak moeilijk om onderscheid te maken tussen horecaoverlast en coffeeshopoverlast, anderzijds worden algemene gevoelens van onveiligheid geprojecteerd op coffeeshops. "De daadwerkelijke overlast is in een aantal gevallen dan ook moeilijk aan te tonen." (p. 61).

Het is niet onaannemelijk dat de verkeersoverlast met het rookverbod in coffeeshops zal toenemen, namelijk indien coffeeshops (nog) meer dan voorheen primair of uitsluitend afhaalpunten worden. Tevens moet er rekening mee worden gehouden dat ten gevolge van het rookverbod vaker op straat een joint opgestoken zal worden.

Met Maastricht en Terneuzen als meest uitgesproken voorbeelden, is overlast door coffeeshopbezoekers ook gerelateerd aan coffeeshoptoerisme. Naast o.a. verkeersoverlast, kan de aanloop hier zo groot zijn, dat er wachtrijen voor de deur van coffeeshops staan. Opvallend is overigens dat dergelijke geluiden kennelijk nogal plaatsgebonden zijn. Andere grensgemeenten met coffeeshoptoerisme, zoals Enschedé, worden hier kennelijk veel minder mee geconfronteerd.

Coffeeshops zouden er zelf belang bij moeten hebben om de overlast in en rond hun etablissement zoveel mogelijk te beperken. Bij overlast (het derde gedoogcriterium uit de AHOJ-G criteria) kunnen zij immers gesloten worden. Niet-gedoogde verkooppunten zetten zich zelf in de kijker indien zij overlast veroorzaken, bijvoorbeeld door veel aanloop aan huis. Straatdealers kunnen overlast veroorzaken door (te) opdringerig hun klanten te benaderen of door opzichtig aanwezig te zijn, bijvoorbeeld in de buurt van scholen. Over de mate waarin deze problemen zich voordoen, valt bij gebrek aan betrouwbare gegevens weinig te zeggen. Wel zijn er aanwijzingen dat de niet-gedoogde cannabisverkoop de afgelopen jaren is toegenomen, met name waar het de verkoop aan minderjarigen betreft (zie: Onbetrouwbaarheid distributie).

### 12.3 Productie

Over de overlast bij de productie is, voor zover bekend, geen cijfermatige informatie beschikbaar. Bij deze overlast moet vooral gedacht worden aan stankoverlast, wateroverlast ten gevolge van lekkage door disfunctionerende leidingen en bevloeiingssystemen van hennepplantages in woningen en aan brand ten gevolge van kortsluiting – die vaak weer het gevolg is van illegaal aftappen van elektriciteit<sup>347</sup>. Daarnaast kan zich overlast voordoen door ruzies, vechtpartijen e.d. bij 'ripdeals' en het niet nakomen van betaling.

### 13. Invloed op agressie en geweldsdrempel bij de gebruiker

*Gedragstudies in dieren wijzen niet op een causale relatie tussen THC en agressie. Laboratoriumstudies met vrijwilligers wijzen overwegend op een dempend effect van THC op het optreden van agressie. De associatie tussen cannabisgebruik en sommige vormen van agressie die in epidemiologische onderzoeken naar voren komt moet dan ook waarschijnlijk anders verklaard worden. Bijvoorbeeld door de aanwezigheid van gemeenschappelijke risicofactoren voor zowel het gebruik van cannabis als het optreden van agressie of door de invloed van maatschappelijke normen ten aanzien van het gebruik van cannabis.*

Het overgrote deel van gedragstudies in dieren laat zien dat zowel acute als chronische toediening van THC geen agressie opwekt, maar eerder vluchtgedrag stimuleert en agressief gedrag remt<sup>210</sup>. Laboratoriumstudies met vrijwilligers die cannabis hebben

gerookt of THC kregen toegediend en vervolgens werden geprovoceerd gaven geen eenduidig beeld<sup>210</sup>. Eén studie vond een zwak agressieonderdrukkend effect door THC, maar toonde geen gegevens van de controlegroep vóór de provocatie, waardoor de resultaten niet volledig interpreteerbaar zijn. Alcohol verhoogde de agressierespons in deze studie<sup>299</sup>. Eén studie liet een dosisafhankelijke toename in agressieve respons zien na het roken van joints met verschillende sterkten cannabis<sup>61</sup>. Een derde studie toonde dat de mate van agressie bij hoge provocatieniveaus lager was na toediening van hoge doses THC dan na toediening van lage doses. In deze studie ontbrak echter een placebogroep<sup>213</sup>. Een vierde studie toonde aan dat bij hoge provocatieniveaus het roken van cannabis wel een dempend effect had op de agressierespons, maar dat bij lage provocatieniveaus er geen meetbaar effect van het roken was<sup>60</sup>.

Een meta-analyse waarin 15 studies werden opgenomen waarbij het gebruik van cannabis in relatie tot agressie naar de partner werd onderzocht toonde dat het roken van cannabis een zwak maar significant effect heeft op het optreden van agressie<sup>209</sup>. De variatie in de grootte van dit effect tussen de verschillende onderliggende studies was echter groot. Studies naar agressie buiten de relationele sfeer laten nog meer uiteenlopende resultaten zien, hoewel de meerderheid van de studies ook daar een positieve relatie rapporteert<sup>210</sup>.

Een psychofarmacologische verklaring voor dit verband is niet gegeven. Uiteenlopende modellen zijn gepostuleerd om het verband tussen middelengebruik en geweld te verklaren (zie<sup>210;338</sup>). Zo kan het verband ook schijnbaar zijn omdat cannabisgebruik en agressief gedrag zich in eenzelfde exploratieve fase van het leven ontwikkelen zonder dat ze causaal met elkaar samenhangen, of dat een gemeenschappelijke oorzaak, bv. bepaalde persoonlijkheidskenmerken zoals antisociaal gedrag een risicofactor vormen voor zowel middelengebruik als het ontwikkelen van agressief gedrag. Ook omgevingsfactoren kunnen een rol spelen zoals voorbeeldgedrag in de thuissituatie of door leeftijdgenoten.

Een recente studie onder Franse en Nederlandse adolescenten illustreert dat ook culturele factoren een grote rol kunnen spelen bij het ontstaan van interpersoonlijke problemen en dus mogelijk bijdragen aan een verband tussen cannabisgebruik en agressie. In deze studie bleek dat Fransen bijna 10 keer vaker problemen met vrienden rapporteerden dan de Nederlanders wanneer zij minstens twee keer per maand cannabis gebruikten<sup>159</sup>. Deze auteurs interpreteren de gevonden verschillen in de context van culturele verschillen in het bijzonder in relatie tot een verschillend drugsbeleid, waarvan verwacht wordt dat dat weerspiegeld wordt in informele sociale controle.

Een recent rapport van het WODC toont dat in een pilotstudie in twee politieregio's in IJssel-land en Schouwen-Duiveland het aantal door de politie geregistreerde geweldsincidenten veel vaker geassocieerd is met alcoholgebruik door één van de betrokkenen (respectievelijk 26 en 43%) dan met drugsgebruik (respectievelijk 2 en 4%)<sup>40</sup>.

#### **14. Reactievermogen en rijvaardigheid**

*Uit vele studies is gebleken dat cannabis en/of THC na toediening een dosisgerelateerde afname veroorzaakt van psychomotorische en cognitieve functies, waaronder het reactievermogen, motoriek, (langdurige) aandacht, perceptie. Een nadelig effect hiervan is in experimenteel rijvaardigheidsonderzoek aangetoond. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat cannabisgebruikers een verhoogd ongevalrisico hebben.*

Tallose experimentele studies tonen aan dat cannabis en/of THC na acute toediening een

dosisgerelateerde afname veroorzaakt van psychomotorische en cognitieve functies, waaronder het reactievermogen, motoriek, (langdurige) aandacht, perceptie<sup>54;236-239</sup>.

- De onderzochte doseringen THC in deze studies varieerden van 40 tot 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , ofwel 3 tot 35 mg in een persoon van 70 kg.
- De resultaten geven aan dat de effecten zijn het grootst gedurende het eerste uur na het roken van een joint (of 1-2 uur na orale inname). Na 3-4 uur zijn de effecten doorgaans sterk afgenomen, althans bij maximale hoeveelheden van 18 mg THC. Bij hogere doseringen kunnen de effecten langer aanhouden.
- Een meta-analyse van 87 studies liet zien dat bij serumspiegels THC van 5 ng/ml, in 35% van de tests een prestatieverslechtering kon worden gemeten. Bij 14 ng/ml gold dit voor 70-80% van de tests (Ramaekers *et al.*, 2004). In een latere publicatie werd reeds bij serum THC spiegels van 5-10 ng/ml een prestatieafname in 75-90% van de tests gevonden<sup>239</sup>.

#### 14.1 Experimenteel rijvaardigheidsonderzoek

Een afname van de psychomotorische en cognitieve functies kan nadelig zijn voor het uitvoeren van dagelijkse taken, zoals autorijden. De relatie tussen cannabisgebruik en rijvaardigheid is in experimentele studies met simulatoren of rijtests in het echte verkeer onderzocht<sup>236</sup>. Studies met rijsimulatoren geven aan dat mensen onder invloed van cannabis en/of THC vertraagd en inadequaat reageren, meer slingeren en slecht snelheid en afstand kunnen inschatten. Zij hebben de neiging om voorzichtiger te rijden en risico's te mijden (afstand houden, minder snel inhalen), maar dit biedt geen (volledige) compensatie voor de verslechtering van het rijgedrag. Rijtests uitgevoerd in het echte verkeer (in Nederland) bevestigen de dosis gerelateerde afname na het gebruik van cannabis en/of THC, zoals aangetoond in laboratoriumstudies.

- THC doseringen tot 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  geven een verslechtering van de prestatie die overeenkomt met die van een bloedalcoholgehalte van 0,5 promille of meer. Een THC dosering van 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  is gelijk aan de hoeveelheid THC in een joint die 200 mg cannabis bevat met een THC-gehalte van 10,5%, en gerookt wordt door een persoon van 70 kg.
- Deze effecten zijn sterker voor aspecten van de rijvaardigheid die op de 'automatische piloot' worden uitgevoerd, zoals het koers houden op de snelweg (toename slingeren) dan meer complexe taken, zoals rijden in stadsverkeer.
- De effecten van alcohol en cannabis samen tellen bij elkaar op, waardoor ook relatief beperkte hoeveelheden THC een forse verslechtering van de rijprestatie kan geven. Voorbeeld: mensen die 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  THC hebben geconsumeerd en een bloedalcoholgehalte van 0,4 promille hebben, slingeren op de snelweg net zo erg als iemand met een bloedalcoholgehalte van 0,9 promille.

#### 14.2 Epidemiologisch onderzoek

Het risico op een verkeersongeval na cannabisgebruik is in twee typen studies onderzocht: case-control studies en zogenaamde 'culpability studies'. In case-control studies wordt het cannabisgebruik in cases (bijv. gewonde bestuurders) vergeleken met dat onder een representatieve groep 'niet gewonde bestuurders. De meeste (maar niet alle) buitenlandse case-control studies geven aan dat cannabisgebruik het risico om betrokken te raken bij een verkeersongeval verdubbelt<sup>236</sup>. Deze conclusie wordt echter niet ondersteund door onderzoek in de regio Tilburg in het kader van de Europese studie IMMORTAL<sup>186</sup>. In deze studie zijn tussen 2000 en 2004 bloed en/of urinemonsters verzameld van 3.800 'willekeurige' automobilisten en 184 zwaar gewonde automobilisten die in het ziekenhuis waren opgenomen. Cannabisgebruik werd niet



significanter vaker aangetoond in bloed/urine van de gewone bestuurders vergeleken met de niet-gewonde bestuurders (odds ratio 1,45; BI 0,6-3,3). Mogelijk komt dit omdat bij het merendeel van de controles urine werd afgenomen en getest op de inactieve metaboliet THC-COOH, die lang na gebruik nog kan worden uitgescheiden en geen indicatie is van recent gebruik, terwijl bloed (getest op THC, duidend op recent gebruik) werd afgenomen bij de cases. Dit kan een onderschatting geven van het risico op een ernstig ongeval na acuut/recent gebruik van cannabis.

In zogenaamd 'culpability' onderzoek wordt per verkeersongeval vastgesteld of de bestuurder verantwoordelijk was voor het ongeval ('cases') of niet ('controls'). De proportie 'verantwoordelijk/niet-verantwoordelijk' wordt vervolgens vastgesteld onder degenen waarvan is vastgesteld dat ze cannabis hebben gebruikt en vergeleken met bestuurders die geen cannabis (of andere drugs en alcohol) hebben gebruikt. In de drie studies waarin recent cannabisgebruik op basis van THC concentratie in bloed is bepaald zijn cannabisgebruikers twee tot zeven keer vaker verantwoordelijk voor een ongeval dan degenen die geen cannabis (of andere middelen) hadden gebruikt. Waar 'negatieve' resultaten zijn gevonden, zijn deze waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat cannabisgebruik is vastgesteld op basis van de concentratie van THC-COOH in de urine, die een indicator is van cannabisgebruik in de afgelopen weken, maar niet noodzakelijkerwijs recent gebruik. Consistent met de laboratoriumstudies suggereren de resultaten dat het 'ongevalrisico' is verhoogd voor serumconcentraties van THC tussen 4 en 10 ng/ml. In vrijwel alle studies was het 'ongevalrisico' sterk verhoogd onder degenen die zowel alcohol als cannabis (THC of THCCOOH) hadden gebruikt (odds ratio tussen 3,5 en 11,5).

### **14.3 Prevalentie van rijden onder invloed**

In de hier boven genoemde IMMORTAL studie testte 4,5% van de 3800 automobilisten van 18 jaar en ouder positief voor cannabis, al betekent dit niet dat zij ook daadwerkelijk onder invloed waren<sup>186</sup>. In 3,9% van de gevallen ging het om alleen cannabis en in 0,6% om cannabis samen met alcohol of andere middelen. Illegaal drugsgebruik (overwegend cannabis) was het hoogst in de groep mannen van 18 tot en met 24 jaar: 17,5%, gevolgd door de groep mannen van 25-34 jaar (12,2%).

Jonge mannen in de leeftijdsgroep 18-24 jaar vormen een risicogroep voor verkeersongevallen. In 2002 maakten zij 4% uit van de totale bevolking, maar vormden zij bijna een kwart (23%) van de ernstig gewonden en dodelijke slachtoffers van alcoholgerelateerde verkeersongevallen.

Landelijke cijfers over de prevalentie van middelengebruik onder (Nederlandse) automobilisten en de risico's op ongevallen vanwege rijden 'onder invloed' zullen naar verwachting in 2009/2010 beschikbaar komen in het kader van het begin 2008 gestarte Europese DRUID onderzoek (DRiving Under Influence of Drugs, alcohol and medicines). Aan het onderzoek werken in Nederland zes politieregio's mee. Medio 2009 worden de laatste metingen verricht.

## RISICO'S VAN CRIMINELE BETROKKENHEID

### 15. Mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel

*Een flink deel van de legale ondernemers in de cannabisdetailhandel heeft een strafblad – voor een belangrijk deel opgebouwd voordat zij tot deze branche toetraden, maar ook sinds zij eigenaar van coffeeshops, growshops of smartshops zijn. Tegelijkertijd zijn er vrij veel coffeeshopeigenaren die nooit zijn veroordeeld. Bovendien is er een zekere mate van ‘vanzelfsprekendheid’ bij de delicten: een substantieel deel van de veroordelingen heeft betrekking op softdrugs – en dit geldt nog sterker voor de delicten die geconstateerd werden sinds zij actief zijn in de cannabissector. Maar er zijn ook veroordelingen voor bijvoorbeeld ernstige geweldpleging, wapens en harddrugs. De legale cannabissector is dus zeker niet brandschoon. Hoe crimineel coffeeshophouders en andere ondernemers in deze sector zijn, valt moeilijk te zeggen. Cijfers over Venlose en Amsterdamse ondernemers zijn wellicht geen betrouwbare graadmeters voor de landelijke situatie. Het eerder veronderstelde systematische geweld van criminele ondernemers ten opzichte van hennepkwekers is geen gemeengoed. Het blijkt in Nederland goed mogelijk om wiet te telen zonder daartoe (met geweld) gedwongen te worden door criminele samenwerkingsverbanden. Maar dergelijke verbanden bestaan wel degelijk in de Nederlandse cannabissector; zij maken grote winsten en kunnen (onderling) zeer gewelddadig zijn. Onderzoek in het zuiden van Nederland indiceert dat hun focus meer op export naar het buitenland ligt. Mede doordat zij tevens eigenaar zijn van growshops, hebben zij indirect invloed op de coffeeshopbranche. Onduidelijk blijft in welke mate zij directe invloed hebben op coffeeshops.*

Dat de georganiseerde misdaad betrokken is bij de cannabishandel, kwam in elk geval duidelijk naar voren in de criminologische onderzoeken van Fijnaut *et al.*<sup>95</sup> in het kader van de Parlementaire Enquête Opsporingsmethoden (Commissie Van Traa). Ook in latere jaren vonden met een zekere regelmaat liquidaties in het criminele hasjmilieu plaats (o.a.<sup>171;200</sup>). Het betreft hier vooral afrekeningen in de (oude) grootschalige hasjhandel. De afgelopen jaren is er veel veranderd in de Nederlandse cannabismarkt; wellicht de belangrijkste verandering is die van productsubstitutie: de verschuiving van geïmporteerde hasjes naar in Nederland geteelde marihuana. Kennis over de betrokkenheid van de georganiseerde misdaad in relatie tot de (vroegere, internationale) hasjhandel is niet vanzelfsprekend van toepassing op de (tegenwoordige, binnenlandse) marihuanamarkt.

#### 15.1 Coffeeshops, growshops, smartshops en criminaliteit

Enkele jaren geleden deden Snippe *et al.*<sup>280</sup> exploratief onderzoek naar criminaliteit binnen de cannabissector. Twee case studies nemen hierbij een belangrijke plaats in; uit allerlei bestanden (van politie en justitie, maar bijvoorbeeld ook Kamer van Koophandel en het Kadaster) werden gegevens gehaald van drie typen bedrijven: coffeeshops, growshops en smartshops. Dat gebeurde voor Venlo en Amsterdam. Het verkregen materiaal werd aangevuld met informatie uit interviews, voornamelijk met vertegenwoordigers van opsporingsinstanties.

De keuze voor Venlo en Amsterdam motiveren de onderzoekers met de stelling dat beide gemeenten pioniers zijn in de bestuurlijke aanpak van georganiseerde criminaliteit. Men zou echte ook kunnen redeneren dat juist het atypische karakter van deze gemeenten (Venlo had heel lang een moeilijk beheersbaar drugsprobleem; Amsterdam heeft veruit de meest coffeeshops van alle gemeenten in Nederland) juist hier aanleiding was voor een

bestuurlijke aanpak. Weliswaar houden de onderzoekers een slag om de arm, maar dit weerhoudt hen er niet van om hun bevindingen als niet duidelijk afwijkend van de rest van het land te karakteriseren. “In hoeverre dit beeld representatief is voor de cannabisondernemers in heel Nederland is op basis van de ons beschikbare informatie niet geheel duidelijk. (...) hoogst waarschijnlijk zal het beeld elders niet veel afwijken” (p.117)

Onduidelijk is waarom de onderzoekers smartshops tot de cannabissector rekenen. Smartshops zijn immers vooral bekend vanwege verkoop van paddo's.

Volgens het rapport waren van de 18 Venlose ondernemers in de cannabisbranche er drie onbekend bij Justitie. (Twee van de vijf coffeeshopeigenaren en een van de vijf growshopeigenaren waren nooit in aanraking geweest met Justitie).

De 15 ondernemers met een justitieel verleden waren in totaal verdacht (geweest) van 121 misdrijven. Daarvan viel 40% in de categorie 'overige delicten' (vooral verkeersdelicten). Van de resterende 73 zaken, c.q. verdenkingen resulteerden er 54 in een veroordeling. Bij de coffeeshopeigenaren was dit uitsluitend in verband met softdrugs. Daarentegen zijn er veel veroordelingen, voor zeer gevarieerde misdrijven bij de smartshopeigenaren (tabel 15.1).

Opvallend is dat deze veroordelingen kennelijk vooral plaatsvonden voordat de betrokkenen eigenaar werden. Slechts 4 van de 15 ondernemers – waaronder geen enkele coffeeshopeigenaar - met een justitieel verleden werden sindsdien veroordeeld (tabel 15.2).

Van de 381 ondernemers in de Amsterdamse cannabisbranche, waren er 85 onbekend bij Justitie. Zeventig van de 328 coffeeshopeigenaren en 15 van de 53 growshop- en/of smartshopeigenaren waren nooit in aanraking geweest met Justitie.

De 296 ondernemers met een justitieel verleden waren in totaal verdacht (geweest) van 1.642 misdrijven. Daarvan viel 41% in de categorie 'overige delicten' (vooral verkeersdelicten). Van de resterende 975 zaken, c.q. verdenkingen resulteerden er 478 in een veroordeling. Bij de coffeeshopeigenaren was dit voor de helft in verband met softdrugs, voor bijna een kwart vanwege vermogensdelicten en daarnaast voor geweld, harddrugs, etc. (tabel 15.3).

In totaal is 33% van de Amsterdamse ondernemers met een strafrechtelijk verleden veroordeeld voor een misdrijf sinds ze actief zijn in de cannabisbranche. Het betreft 96 van alle 328 coffeeshopeigenaren (29%), in ruime meerderheid vanwege softdrugs, maar ook voor andere delicten (tabel 15.4).

**Tabel 15.1 Misdrijven waarvoor ondernemers in de cannabisbranche in Venlo ooit zijn veroordeeld.**

	<b>Coffeeshop</b>		<b>Growshop</b>		<b>Smartshop</b>		<b>Totaal</b>	
	<i>(n = 3)</i>		<i>(n = 3)</i>		<i>(n = 5)</i>		<i>(N = 11)</i>	
	n	%	n	%	n	%	N	%
<b>Criminele organisatie</b>	0	0	0	0	2	5	2	4
<b>Wapens en munitie</b>	0	0	1	8	4	11	5	9
<b>Ernstige geweldpleging</b>	0	0	5	42	4	11	9	17
<b>Geweldpleging</b>	0	0	0	0	6	16	6	11
<b>Harddrugs</b>	0	0	2	17	2	5	4	7
<b>Softdrugs</b>	5	100	1	8	11	30	17	31
<b>Vermogensdelicten</b>	0	0	3	25	8	22	11	20
<b>Totaal</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

Bron: Intraval<sup>280</sup>

Tabel 15.2 Misdrijven waarvoor ondernemers zijn veroordeeld en die zijn gepleegd in de periode dat zij actief waren in de cannabisbranche in Venlo.

	<i>Coffeeshop</i> (n = 3)		<i>Growshop</i> (n = 3)		<i>Smartshop</i> (n = 5)		<i>Totaal</i> (N = 11)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
<b>Criminele organisatie</b>	0	0	0	0	1	11	1	8
<b>Wapens en munitie</b>	0	0	1	33	2	22	3	25
<b>Ernstige geweldpleging</b>	0	0	1	33	0	0	1	8
<b>Geweldpleging</b>	0	0	0	0	1	11	1	8
<b>Harddrugs</b>	0	0	1	33	1	11	2	17
<b>Softdrugs</b>	5	0	0	0	3	33	3	25
<b>Vermogensdelicten</b>	0	0	0	0	1	11	1	8
<b>Totaal</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Bron: IntraVal<sup>280</sup>

Tabel 15.3 Misdrijven waarvoor ondernemers in de cannabisbranche in Amsterdam ooit zijn veroordeeld (excl. overige misdrijven).

	<i>Coffeeshop</i> (n = 175)		<i>Growshop</i> (n = 11)		<i>Smartshop</i> (n = 6)		<i>Combinatie grow-/smartshop</i> (n = 6)		<i>Totaal</i> (N = 198)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
<b>Criminele organisatie</b>	1	0	1	4	0	0	0	0	2	0
<b>Wapens en munitie</b>	32	7	2	8	0	0	1	8	35	7
<b>Ernstige geweldpleging</b>	32	7	2	8	3	27	2	15	39	8
<b>Geweldpleging</b>	30	7	0	0	0	0	0	0	30	6
<b>Harddrugs</b>	21	5	0	0	0	0	1	8	22	5
<b>Softdrugs</b>	208	49	13	50	2	18	5	38	228	48
<b>Vermogensdelicten</b>	104	24	8	31	6	55	4	31	122	26
<b>Totaal</b>	<b>428</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	<b>478</b>	<b>100</b>

Bron: IntraVal<sup>280</sup>

Tabel 15.4 Misdrijven waarvoor ondernemers zijn veroordeeld en die zijn gepleegd in de periode dat zij actief waren in de cannabisbranche in Amsterdam.

	<i>Coffeeshop</i> (n = 175)		<i>Growshop</i> (n = 11)		<i>Smartshop</i> (n = 6)		<i>Combinatie grow-/smartshop</i> (n = 6)		<i>Totaal</i> (N = 198)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
<b>Criminele organisatie</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Wapens en munitie</b>	11	7	0	0	0	0	0	0	11	6
<b>Ernstige geweldpleging</b>	9	6	1	25	1	17	1	33	12	7
<b>Geweldpleging</b>	5	3	0	0	0	0	0	0	5	3
<b>Harddrugs</b>	9	6	0	0	0	0	0	0	9	5
<b>Softdrugs</b>	107	68	3	75	2	33	2	67	114	67
<b>Vermogensdelicten</b>	17	11	0	0	3	50	0	0	20	12
<b>Totaal</b>	<b>158</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>171</b>	<b>100</b>

Bron: IntraVal<sup>280</sup>

## 15.2 De organisatie achter de wietteelt

Enkele jaren geleden typeerde Bovenkerk<sup>33</sup> de Nederlandse marihuana-teelt als “de nieuwe economie van de onderklasse”. Dat deed hij omdat naar zijn overtuiging bewoners van achterstandwijken en woonwagenkampen een steeds grotere rol waren gaan spelen in de productie van en handel in marihuana. Bovenkerk concludeerde dat de meeste hennepplantages niet op het eigen initiatief waren opgezet, maar door criminele groeperingen, die zelf op de achtergrond (en ook meestal buiten schot) bleven. Dit alles zou plaatsvinden binnen een sfeer van dreiging met en ook daadwerkelijk toepassen van geweld. Kortom: het was aannemelijk dat een deel van de hennepkwekers onder dwang handelde. In een vervolgstudie<sup>34</sup>, werden deze bevindingen verder uitgesponnen en wordt in essentie hetzelfde beeld geschetst. Dit beeld kwam vooral tot stand op basis van interviews met politiemensen en observaties tijdens en na ontmantelingen van hennepkwekerijen. Zo viel op dat soms meerdere panden in een buurt vrijwel identiek waren ingericht, met bijvoorbeeld dezelfde lampen. De onderzoekers interpreteerden die sturing ‘van bovenaf’.

Het onderzoek van Bovenkerk is bekritiseerd, namelijk dat zijn waarnemingen en analyse te eenzijdig op informatie van de politie zou zijn gebaseerd. Daardoor zou in de waarnemingen een belangrijk segment van de marihuana-teelt ontbreken, namelijk van de kleinere, respectievelijk ‘bonafide’ telers (vergelijk:<sup>75</sup>). Ten tweede zou Bovenkerk te gemakkelijk, zoniet voorbarig, in zijn analyse, c.q. interpretatie de sturende, zelfs dwingende hand van (zware) criminelen gezien hebben.

Het onderzoek van Bovenkerk vormde een belangrijke peiler van de in 2004 door de Nederlandse regering uitgebrachte ‘Cannabisbrief’, waarin o.a. een pakket van maatregelen werd aangekondigd ten aanzien van de bestrijding van de bedrijfsmatige hennep-teelt. Als uitvloeisel daarvan startte in Zuid-Nederland een pilot-project, gericht op de aanpak van de georganiseerde criminaliteit in relatie tot de wietteelt. In het licht hiervan hebben Spapens *et al.*<sup>282</sup> onderzoek gedaan. Zij analyseerden o.a. de dossiers van 19 afgesloten (grootschalige) opsporingsonderzoeken en interviewden 16 ‘bedrijfsmatige wiettelers’. Ook dit onderzoek leunt sterk op informatie van politie (en justitie), maar de geïnterviewde wiettelers zijn door de onderzoekers zelf gerekruteerd.

Volgens deze onderzoekers zijn in de organisatie van de bedrijfsmatige wietteelt hoofdzakelijk vier verschillende varianten te onderscheiden.

1. Zelfstandige telers, die voor eigen rekening en risico werken, die in hun eigen woning ongeveer 100 tot 1.000 planten kweken. “Zij maken ofwel gebruik van growshops om kweekbenodigdheden of hennepstekken te betrekken, of doen daarvoor een beroep op hun sociale netwerk. Datzelfde geldt voor eventuele ondersteuning bij de bouw van de kwekerijen of het illegaal aftappen van elektriciteit. De oogsten worden enerzijds rechtstreeks bij coffeeshops afgezet, maar anderzijds bij growshops of andere inkoopadressen aangeboden.” (p. 14)
2. Meer grootschalig opererende zelfstandige telers, in bedrijfspanden, boerenstallen, etc. of bijvoorbeeld in stallen bij boerenbedrijven, waar zij kwekerijen met 1.000 planten of meer in bedrijf hebben.
3. Exploitanten die vijf tot tien plantages in woningen van anderen hebben geïnstalleerd. Deze kwekerijen worden vooral ingericht bij bekenden uit hun sociale netwerk; vaak maken exploitanten ook gebruik van elkanders ‘hokkenbouwers’, elektriciens en hennepknippers.
4. Criminele samenwerkingsverbanden, die op grote schaal henneproducten inkopen, verwerken en verhandelen, en die daarnaast vaak ook eigen grote kwekerijen in bedrijf hebben.

### 15.3 Criminele samenwerkingsverbanden

Criminele samenwerkingsverbanden spelen een belangrijke rol in de wereld achter de wietteelt, zo concluderen Spapens *et al.*<sup>282</sup>. Dat is volgens hen niet omdat criminelen mensen dwingen om wiet te kweken, maar omdat zij telers en exploitanten, door hun toegang tot dealers in het buitenland, een ruime afzetmarkt bieden. Het is volgens deze onderzoekers voor wiettelers vaak aanzienlijk eenvoudiger om de teeltopbrengst af te zetten bij deze inkopers dan om zelf met het product bij de coffeeshops te gaan leuren. (Hierbij moet worden aangetekend dat de onderzoekers zich hoofdzakelijk baseren op hun bevindingen in een politieregio nabij de Belgische en Duitse grens. Een open vraag blijft in hoeverre deze ook gelden voor de rest van het land).

De onderzoekers typeren de bij de wietteelt betrokken criminele samenwerkingsverbanden als volgt:

- Zij beschikken over één of meer growshops, of minder openlijke inkoopadressen, waar de oogsten van zelfstandige telers of exploitanten worden ingekocht.
- De aard en kwaliteit van het product spelen geen rol; zij kopen ook wiet van minder kwaliteit, en 'natte wiet' of hele ongeknipte planten, die dan verder worden verwerkt.
- Het eindproduct wordt door hen merendeels geëxporteerd maar ook, al dan niet via tussenpersonen, in Nederland aan coffeeshops verkocht.
- De spilfiguren beschikken over de nodige contacten in binnen- en buitenland om op grote schaal wiet te kunnen afzetten. Omzetten van 100 à 200 kilo per week zijn niet ongewoon. Daarmee worden in enkele jaren tijd soms tientallen miljoenen euro's vergaard.
- In de regel hebben de hoofdpersonen uit deze samenwerkingsverbanden hun sporen in de zware misdaad reeds verdiend (o.a. koppelbazerij, productie van synthetische drugs, roofovervallen, moord, schieten op politiemensen).
- De belangrijkste leden van deze criminele verbanden nemen afschermingsmaatregelen die bijvoorbeeld ook bij de productie van en handel in harddrugs gebruikelijk zijn.
- Zij gebruiken zwaar geweld tegen 'zakenpartners' die op de één of andere manier in gebreke bleven.

### 15.4 Dwang en geweld in de wietteelt

Spapens *et al.*<sup>282</sup> leveren stevige kritiek op de bewering van Bovenkerk en Hogewind (2003) dat, vooral in de oude stadswijken van de grote steden, personen door exploitanten tot wietteelt zouden worden gedwongen. Zij vonden zeer weinig aanwijzingen voor dergelijk, wat zij noemen, verticaal geweld. Exploitanten vonden de thuiskwekers vrijwel altijd in hun eigen sociale netwerk en daarbinnen waren voldoende gegadigden voor een kwekerij. Slechts een enkele keer stuiten de onderzoekers op verticaal geweld: een exploitant verdacht de kweker van diefstal van een deel van de planten.

Daarnaast onderscheiden de onderzoekers horizontaal geweld: tussen criminele samenwerkingsverbanden onderling. Dit (zware) geweld vloeide met name voort uit zakelijke onenigheid, bijvoorbeeld over het niet nakomen van afspraken, of vanwege wanbetaling. Maar verreweg het meeste geweld was een reactie op het leegstellen ('rippen') van kwekerijen. "Dieven die worden betrapt lopen de kans met zwaar geweld te worden geconfronteerd. Ook doen de bestolenen vaak pogingen om zelf de daders te achterhalen, waarbij bijvoorbeeld degenen die hand- en spandiensten hebben verleend, en dus wisten waar de kwekerij zich bevond en wanneer de planten oogstrijp zouden zijn, al snel als 'verdachte' in aanmerking komen" (p. 17).

## 16. Mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel in grondstoffen

*In principe zijn de meeste benodigdheden voor het telen van wiet (want daar gaat het vrijwel uitsluitend om bij de in Nederland geproduceerde cannabis) legaal te verkrijgen – en wel vooral in de ‘normale’ land- en tuinbouwsector. In de praktijk spelen echter growshops een vooraanstaande rol. Naast de verkoop van materialen en grondstoffen voor de wietteelt, leveren zij ook stekken, bemiddelen zij bij het inrichten van hennepkwekerijen en nemen zij wiet af. Een deel van de growshops is in handen van criminele samenwerkingsverbanden.*

De belangrijkste ‘grondstoffen’ voor de productie van cannabis in Nederland zijn: zaden dan wel stekken, groei- en bestrijdingsmiddelen en groeiapparatuur, zoals lampen. Terecht stellen Spapens *et al.*<sup>282</sup> dat het ‘productieproces’ van de hennepsteelt en –handel<sup>xvii</sup> sterk is ‘gedemocratiseerd’: “velen beschikken over de noodzakelijke kennis en vaardigheden om wiet te kunnen telen. Ook vereist het proces voor het overgrote deel slechts materialen die ook voor tal van andere, legale, toepassingen kunnen worden benut” (p. 13).

Tegelijkertijd komen zij tot de slotsom dat vooral growshops het productieproces faciliteren. “Zij leveren normaliter alle legale kweekbenodigdheden en verstrekken ook adviezen aan de telers. (...) Er zijn echter ook de nodige malafide groeiwinkels, die de aspirant-telers desgewenst verwijzen naar ‘stekkenboeren’, inkopers van wiet en naar dienstverleners als elektriciens of ‘hokkenbouwers’. Ook nemen zij afval uit de kwekerijen in. Een deel van de growshops gaat zelfs nog een stap verder, en levert ook de hennepstekken ter plaatse, terwijl tevens hennepproducten worden ingekocht. (...). Een nadere analyse wijst uit dat de overgrote meerderheid van de Zuid-Nederlandse growshops in de afgelopen vijf jaar op enigerlei wijze betrokken is (geweest) bij overtredingen van de Opiumwet” (p. 14).

---

<sup>xvii</sup> De onderzoekers onderscheiden in dit proces een tiental stappen: (1) toelevering van de kweekbenodigdheden; (2) toelevering van stekken; (3) opbouwen van kwekerijen; (4) omleggen van de elektriciteit; (5) opkweken van de planten; (6) knippen van de toppen; (7) drogen van de toppen; (8) aanbieden bij een inkoper; (9) verwijderen van het hennepafval; en (10) de verdere verhandeling van het product.

## CANNABIS MET EEN HOGE THC-CONCENTRATIE EN GEZONDHEIDSRISICO'S

De vraag of het gebruik van cannabis met een hoge THC-concentratie meer gezondheidsrisico's met zich mee brengt dan het gebruik van cannabis met een lager THC-gehalte is niet eenvoudig te beantwoorden.

Een eerste discussiepunt dat zich aandient is de vraag of een hogere THC-concentratie van cannabis ook tot een hogere opname van THC leidt. Er is duidelijke evidentie uit een laboratoriumstudie dat het roken van gelijke hoeveelheden cannabis met verschillende THC-concentraties tot een dosisafhankelijke stijging van plasma THC-waarden leidt<sup>199</sup>. Maar er bestaat ook de mogelijkheid dat gebruikers in de praktijk de inname van THC titreren afhankelijk van de sterkte van de cannabis. Dat wil zeggen hun rookgedrag aanpassen bij gebruik van cannabis met hogere THC-concentraties. Studies naar een mogelijk titratie-effect geven tegenstrijdige resultaten<sup>190</sup>. In sommige studies werd gevonden dat rokers langere pauzes tussen de trekken aan een joint inbouwden of de rook korter in de longen hielden wanneer ze sterkere cannabis rookten. Ook werd gevonden dat desondanks de hoeveelheid THC die in het bloed werd gemeten hoger was na het roken van meer potente cannabis, dan na het roken van minder sterke cannabis, hetgeen suggereert dat het titratie-effect slechts beperkt was. Ook waren er studies waarin geen effect van de sterkte van de cannabis op het rookgedrag gevonden werd. Een belangrijk nadeel van deze (oude) studies is dat ze werden uitgevoerd met cannabis met lage THC-concentraties (variërend van 0.2 tot 2.1%). Uit deze oude studies kunnen dus geen conclusies getrokken worden ten aanzien van een mogelijk titratie-effect van het rookgedrag op de THC-inname bij gebruik van cannabis met THC-concentraties zoals die gezien worden in hedendaagse nederwiet.

Een deel van de verschillen in uitkomsten van deze studies kan te maken hebben met de heterogeniteit van de groep cannabisgebruikers. In Nederland kunnen de gebruikers van cannabis getypeerd worden in drie categorieën<sup>163</sup>. Eén groep streeft de 'sterkste roes' na en is weinig geneigd de inname van THC te titreren afhankelijk van de sterkte van de cannabis. Een tweede groep streeft naar een 'stabiele roes' en zal dus juist wel geneigd zijn de inname van THC te modifieren afhankelijk van de sterkte van de cannabis. Een derde groep bestaat uit 'stabiele hoeveelheid' gebruikers die ongeacht de sterkte ongeveer dezelfde hoeveelheid blijft gebruiken. Deze groep bestaat vooral uit ervaren gebruikers. In de eerder genoemde studie van Mensinga *et al.*<sup>199</sup> (zie pag. 39) werden de deelnemers geselecteerd uit groep 'stabiele roes' gebruikers. Alle deelnemers gaven tijdens het onderzoek aan dat ze normaal gesproken al eerder zouden stoppen met roken en niet de gehele joint in een keer opgerookt zouden hebben. Gedurende de blootstelling pasten de deelnemers hun rookgedrag bij hogere cannabisdoseringen aan door minder diep te inhaleren en door langzamer te roken als ze zich snel 'high' voelden worden. De rookperiode nam statistisch significant toe bij hogere doseringen, variërend tussen 19 min bij de placebo tot 25 min bij de hoogste dosering. De hoeveelheid geïnhaleerde THC was daardoor enigszins beperkt. Deze studie geeft dus een indicatie dat er sprake is van titratie naar gelang de THC-concentratie van de cannabis. Dat deze dosisaanpassing slechts gedeeltelijk was in deze studie komt in de eerste plaats doordat de deelnemers door de onderzoekers gestimuleerd werden door te gaan met het roken, omdat het doel in deze studie juist was om de effecten van hoge doseringen te onderzoeken. Buiten deze onderzoeksetting zouden deze deelnemers dus eerder gestopt zijn met het roken.

Voor gebruikers van het 'sterkste roes' type en het 'stabiele hoeveelheid' type valt te verwachten dat deze bij gebruik van cannabis met een hoog THC-gehalte ook meer THC zullen opnemen. (NB: eerstgenoemde groep is relatief 'jong' en wellicht 'kwetsbaarder', zie hoofdstuk 5, pag. 66).



Een tweede kwestie waarmee rekening gehouden dient te worden wanneer men de eventuele gevolgen van hogere THC-concentraties in cannabis beschouwt is de aanwezigheid van andere cannabinoïden. Van CBD wordt verondersteld dat deze stof die zelf niet psychoactief is, sommige effecten van THC tegengaat<sup>115;195;196;278</sup>. Ook zou CBD antipsychotische eigenschappen hebben<sup>355</sup>. Van belang in dit verband is de constatering dat de hoeveelheden CBD en THC in hasjes gemiddeld genomen vergelijkbaar zijn. Nederwiet daarentegen bevat echter nauwelijks CBD (zie hoofdstuk 9). Hoewel THC algemeen gezien wordt als de belangrijkste psychoactieve component van cannabis, zou behalve de THC-concentratie ook de THC/CBD-ratio van belang kunnen zijn voor de effecten die optreden. Er zijn echter geen studies die specifiek onderzocht hebben wat het mogelijke verschil in effect van het gebruik van verschillende cannabisproducten is.

Daarnaast dient men ook voorzichtig te zijn met het trekken van conclusies ten aanzien van mogelijke consequenties van hogere THC-concentraties, omdat de stijging van deze concentraties in nederwiet een tamelijk recent verschijnsel is en er daarom betrekkelijk weinig gegevens voorhanden zijn die een mogelijke relatie kunnen beschrijven. Bovendien zijn er naast cannabis met een hogere THC-concentratie ook cannabisproducten op de markt met lagere THC-concentraties (zie hoofdstuk 9, pag. 82) en wellicht zal een deel van de gebruikers meerdere producten door elkaar gebruiken.

Hieronder zullen de verschillende soorten risico's nader besproken worden.

### **Acute toxiciteit**

Eén van de argumenten die aangedragen wordt ter ondersteuning van de bewering dat een hogere THC-concentratie tot meer risico's leidt, is een toename in het aantal cannabisgerelateerde meldingen bij de SEHs<sup>310</sup>. Er wordt berekend dat in de Verenigde Staten in 1995 voor elke 392 gebruikers er één melding bij een SEH was, terwijl deze ratio in 2002 gestegen was tot één melding per 216 gebruikers. Een licht stijgende trend in cannabisgerelateerde meldingen bij SEHs wordt ook in Nederland gezien (zie hoofdstuk 11). Indien een deel van de cannabisgebruikers inderdaad meer THC opneemt als gevolg van een hogere THC-concentratie in cannabis, dan is een toename van het aantal cannabisgerelateerde SEH-meldingen wel biologisch plausibel. Immers de acute effecten van cannabis worden hoofdzakelijk veroorzaakt door THC en zijn dosisafhankelijk. Klachten waarmee gebruikers zich melden bij een SEH zijn doorgaans 'onwel bevinden', hartkloppingen, angst en misselijkheid en in mindere mate licht tot matig trauma en psychose. Deze effecten zijn gerelateerd aan de mate van intoxicatie en een toename van dit type meldingen ligt dus voor de hand. Overigens is de toename in incidenten in Nederland vrij beperkt en het aantal incidenten in verhouding tot het aantal gebruikers klein.

### **Afhankelijkheid**

Een tweede argument betreft de toename in de hulpvraag in de verslavingszorg<sup>66;310</sup>. De veronderstelling die daarbij gemaakt wordt is dat een hogere THC-concentratie in de cannabis leidt tot meer afhankelijkheid. Voor deze veronderstelling wordt echter geen goede onderbouwing geleverd. Uit epidemiologisch onderzoek is wel gebleken dat o.a. een vroege startleeftijd en frequent gebruik geassocieerd zijn met een grotere kans op cannabisafhankelijkheid (zie §6.3), maar of het gebruik van cannabis met een hoog THC-gehalte tot meer of eerder tot afhankelijkheid leidt is niet bekend. De argumentatie is vooral gebaseerd op de temporele samenhang tussen een stijging in THC-concentratie in één type cannabisproduct (sinsemilla, nederwiet, 'new cannabis') en een toegenomen

vraag naar hulp in verband met cannabisafhankelijkheid of –misbruik. Een temporele samenhang is echter geen bewijs voor een causaal verband, al is er evenmin bewijs dat er géén causaal verband is. Overigens wordt de samenhang niet overal gezien. Zo is er bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk wel sprake van een groeiend marktaandeel van cannabis met een hoog THC-gehalte, maar niet van een toename in de vraag naar hulp in de verslavingszorg in verband met cannabisproblematiek<sup>156;310</sup>.

Anderzijds zullen gebruikers die voor de ‘sterkste roes’ gaan bij gebruik van cannabis met een hoog THC-gehalte hoger blootgesteld worden aan THC en zullen daarom hun cannabinoïdreceptoren ook langer door THC bezet blijven. Mogelijkerwijs worden de neuronale mechanismen die uitendelijk leiden tot afhankelijkheid daardoor ook sterker of langduriger geactiveerd. Omdat deze groep van gebruikers ook frequente gebruikers zijn en waarschijnlijk vaak op jonge leeftijd gestart zijn, is moeilijk te zeggen welke factoren het meest bijdragen aan een verhoogd risico op afhankelijkheid in deze groep.

### **Psychotische stoornissen**

Nu de associatie tussen chronisch cannabisgebruik en psychotische stoornissen zoveel aandacht krijgt, wordt ook dit risico vaak genoemd in relatie tot de gestegen THC-concentratie in cannabis<sup>232;310</sup>. Toch is de bewijsvoering voor een mogelijke relatie tussen een hogere THC-concentratie in cannabis en een toegenomen risico op psychotische stoornissen gebrekkig. Eén argument is dat gebruikers vaker ongewenste psychische effecten melden, waaronder ‘psychotische symptomen’. De gegevens ontbreken echter om hierover uitspraken te doen. Op basis van SEH cijfers in Amsterdam en gegevens van de Landelijke Medische Registratie (zie hoofdstuk 11, pag. 90) lijkt deze toename mee te vallen. Bovendien is de relatie tussen de acute inductie van ‘psychotische symptomen’ door het gebruik van cannabis en het uitlokken van een psychotische stoornis onduidelijk. Een tweede argument is dat er een dosis-respons relatie is tussen de hoeveelheid cannabisgebruik en het risico op psychotische stoornissen (zie §4.7.1). De relatie die uit diverse studies blijkt is echter gebaseerd op de frequentie van gebruik en mogelijk tevens gerelateerd aan de startleeftijd. Of een eventueel hogere THC- plasmaspiegel na gebruik van cannabis met een hogere THC-concentratie bijdraagt aan het risico op psychotische stoornissen is uit deze studies niet af te leiden. Dit is een variabele die niet is onderzocht. Bovendien is de stijging van de THC-concentratie niet in alle regio’s waar de studies zijn uitgevoerd aan de orde en zoals hierboven reeds vermeld van recente datum.

### **Lichamelijke klachten**

De risico’s op lichamelijke klachten door cannabis zijn – zoals uit dit rapport blijkt – vrij beperkt. Voor specifieke risicogroepen, zoals individuen met hartproblemen, een sterk verzwakt immuunsysteem of een kritisch lage spermaproductie kan blootstelling aan THC een mogelijk additionele risicofactor vormen. Wanneer door gebruik van cannabis met een hoger THC-gehalte de inname stijgt dan is het mogelijk dat het risico verder verhoogd wordt.

Een ander significant gezondheidsprobleem is het risico op kanker bij langdurig en frequent gebruik (zie §4.2). Dit risico is echter vooral gerelateerd aan de schadelijke stoffen die zich in de rook bevinden als gevolg van ontleding en verbranding van het plantaardig materiaal. In gebruikers die hun gebruik titreren al naar gelang de THC-concentratie van de cannabis, zou een hogere THC-concentratie juist tot een lager kankerrisico leiden. Immers door minder te roken, minder diep te inhaleren en door minder lang de rook vast te houden komen er minder schadelijke stoffen in het lichaam.

## **Deelname aan het verkeer**

Cognitieve vermogens en de controle over de motoriek die nodig zijn voor het besturen van een voertuig worden dosisafhankelijk verstoord door cannabis (zie hoofdstuk 14). Indien door het gebruik van cannabis met een hogere THC-concentratie de inname van THC inderdaad stijgt, dan kan verondersteld worden dat de vaardigheid om een voertuig te besturen verder afneemt.

## Referenties

1. **Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, et al.** Minor structural brain changes in young drug abusers. A magnetic resonance study. *Acta Neurol Scand* **1993**;87: 210-214
2. **Abel EL.** Marijuana and sex: a critical survey. *Drug Alcohol Depend* **1981**;8: 1-22
3. **Abraham MD, Kaal HL, Cohen PD.** Licit and illicit drug use in the Netherlands 2001. Amsterdam. The Netherlands: Mets & Schilt/Cedro; **2002**
4. **Adamczyk P, Golda A, McCreary AC, et al.** Activation of endocannabinoid transmission induces antidepressant-like effects in rats. *J Physiol Pharmacol* **2008**;59: 217-228
5. **Agrawal A, Lynskey MT.** The genetic epidemiology of cannabis use, abuse and dependence. *Addiction* **2006**;101: 801-812
6. **Agrawal A, Pergadia ML, Saccone SF, et al.** An autosomal linkage scan for cannabis use disorders in the nicotine addiction genetics project. *Arch Gen Psychiatry* **2008**;65: 713-721
7. **Aldington S, Harwood M, Cox B, et al.** Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2008**;138: 374-380
8. **Aldington S, Harwood M, Cox B, et al.** Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* **2008**;31: 280-286
9. **American Psychiatric association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: **1994**
10. **Anthony JC, Warner LA, Kessler RC.** Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* **1994**;2: 244-268
11. **Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al.** Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* **2005**;187: 510-515
12. **Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, et al.** Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage* **2008**;41: 1067-1074
13. **Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al.** Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* **2002**;325: 1212-1213
14. **Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al.** Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* **2004**;184: 110-117
15. **Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, et al.** Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**;156: 1606-1613
16. **Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, et al.** Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* **1998**;90: 1198-1205
17. **Battista N, Pasquariello N, Di Tommaso M, et al.** Interplay between endocannabinoids, steroids and cytokines in the control of human reproduction. *J Neuroendocrinol* **2008**;20 Suppl 1: 82-89
18. **Battista N, Rapino C, Di Tommaso M, et al.** Regulation of male fertility by the endocannabinoid system. *Mol Cell Endocrinol* **2008**;286: S17-S23
19. **Bellochio L, Cervino C, Pasquali R, et al.** The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol* **2008**;20: 850-857
20. **Ben Amar M, Potvin S.** Cannabis and psychosis: what is the link? *J Psychoactive Drugs* **2007**;39: 131-142
21. **Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, et al.** Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science* **2007**;316: 1212-1216
22. **Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, et al.** Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **2002**;252: 86-92
23. **Beuten J, Payne TJ, Ma JZ, et al.** Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology* **2006**;31: 675-684
24. **Bieleman B, Schakel L, de Bie E, et al.** Wolken boven coffeeshops. Groningen, The Netherlands: Intraval; **1995**
25. **Bijl RV, de Graaf R, Ravelli A, et al.** Gender and age-specific first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **2002**;37: 372-379
26. **Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, et al.** Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport* **2000**;11: 491-496
27. **Bloom JW, Kaltenborn WT, Paoletti P, et al.** Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J (Clin Res Ed)* **1987**;295: 1516-1518
28. **Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al.** Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* **1988**;48: 3282-3287
29. **Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH, et al.** Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control* **2006**;17: 663-669
30. **Boffetta P, Tredaniel J, Greco A.** Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* **2000**;108: 73-82

31. **Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al.** Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* **2002**;59: 1337-1343
32. **Boonstra, N., Wunderink, L., de Wit, P., Noorthoorn, E., and Wiersma, D.** De administratieve incidentie van niet-affectieve psychosen in Friesland en Twente. *Tijdschr Psychiatr* . **2008**.
33. **Bovenkerk F.** Misdaadprofielen. Amsterdam. The Netherlands: Meulenhof; **2001**
34. **Bovenkerk F, Hogewind WIM.** Hennepteelt in Nederland: het probleem van de criminaliteit en haar bestrijding. Utrecht/Apeldoorn, The Netherlands: Willenm Pompe Instituut voor Strafrechtswetenschappen, Universiteit Utrecht / Politie en Wetenschap; **2002**
35. **Boydell J, van Os J, Caspi A, et al.** Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* **2006**;36: 1441-1446
36. **Bransen, E., Schipper, H., Mutsaers, K., Haverman, M., and Blekman, J.** Aard en omvang van middelengebruik bij lichtverstandelijk gehandicapte jongeren: een eerste verkenning bij jongeren zelf en hun begeleiders. **2008**. Utrecht, The Netherlands, Trimbo's instituut.
37. **Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, et al.** Chronic delta9-tetrahydrocannabinol treatment produces a time-dependent loss of cannabinoid receptors and cannabinoid receptor-activated G proteins in rat brain. *J Neurochem* **1999**;73: 2447-2459
38. **Broekhuizen, J. and Slot, J.** Anderhalf jaar blowverbod. **2008**. Amsterdam, The Netherlands, Dienst Onderzoek en Statistiek, Gemeente Amsterdam.
39. **Bröer, C. and Noyon, R.** Over last en beleid. **1999**. Amsterdam. The Netherlands, Regioplan.
40. **Bruinsma, M., Balogh, L., and de Muijnck, J.** Geweld onder invloed. Evaluatie van een nieuwe werkwijze van de politie gericht op versterking van de informatiepositie ten aanzien van alcohol- en drugsgebruik door geweldplegers. **2008**. Tilburg, IVA Beleidsonderzoek en Advies, Tilburg Universiteit.
41. **Budney AJ, Hughes JR.** The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* **2006**;19: 233-238
42. **Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, et al.** Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* **2004**;161: 1967-1977
43. **Budney AJ, Moore BA.** Development and consequences of cannabis dependence. *J Clin Pharmacol* **2002**;42: 28S-33S
44. **Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, et al.** Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: Severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* **2008**;
45. **Burns L, Mattick RP, Cooke M.** The use of record linkage to examine illicit drug use in pregnancy. *Addiction* **2006**;101: 873-882
46. **Busch FW, Seid DA, Wei ET.** Mutagenic activity of marijuana smoke condensates. *Cancer Lett* **1979**;6: 319-324
47. **Buster, M and Brussel, G.** Acute medische hulp in verband met incidenten door het gebruik van roesmiddelen in Amsterdam. Een stijgende trend van paddo-incidenten. **2007**. Amsterdam, The Netherlands, GGD Amsterdam.
48. **Calignano A, Katona I, Desarnaud F, et al.** Bidirectional control of airway responsiveness by endogenous cannabinoids. *Nature* **2000**;408: 96-101
49. **Campbell AM, Thomson JL, Evans M, et al.** Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet* **1972**;1: 202-203
50. **Carlezon WA, Jr.** Place conditioning to study drug reward and aversion. *Methods Mol Med* **2003**;84: 243-249
51. **Caspari D.** Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **1999**;249: 45-49
52. **Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al.** Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* **2005**;57: 1117-1127
53. **Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ.** Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* **2001**;3: 181-188
54. **Chait LD, Perry JL.** Factors influencing self-administration of, and subjective response to, placebo marijuana. *Behav Pharmacol* **1992**;3: 545-552
55. **Chan PC, Sills RC, Braun AG, et al.** Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* **1996**;30: 109-117
56. **Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC.** Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend* **2005**;79: 11-22
57. **Chen JP, Paredes W, Li J, et al.** Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology (Berl)* **1990**;102: 156-162
58. **Chen K, Kandel DB.** Predictors of cessation of marijuana use: an event history analysis. *Drug Alcohol Depend* **1998**;50: 109-121
59. **Chen K, Kandel DB, Davies M.** Relationships between frequency and quantity of marijuana use and last year proxy dependence among adolescents and adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* **1997**;46: 53-67
60. **Cherek DR, Dougherty DM.** Provocation frequency and its role in determining the effects of smoked marijuana on human aggressive responding. *Behav Pharmacol* **1995**;6: 405-412

61. **Cherek DR, Roache JD, Egli M, et al.** Acute effects of marijuana smoking on aggressive, escape and point-maintained responding of male drug users. *Psychopharmacology (Berl)* **1993**;111: 163-168
62. **Chusid MJ, Gelfand JA, Nutter C, et al.** Letter: Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease. *Ann Intern Med* **1975**;82: 682-683
63. **Co BT, Goodwin DW, Gado M, et al.** Absence of cerebral atrophy in chronic cannabis users. Evaluation by computerized transaxial tomography. *JAMA* **1977**;237: 1229-1230
64. **Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, et al.** Cannabis dependence in young adults: an Australian population study. *Addiction* **2002**;97: 187-194
65. **Coffey C, Carlin JB, Lynskey M, et al.** Adolescent precursors of cannabis dependence: findings from the Victorian Adolescent Health Cohort Study. *Br J Psychiatry* **2003**;182: 330-336
66. **Compton WM, Grant BF, Colliver JD, et al.** Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA* **2004**;291: 2114-2121
67. **Copersino ML, Boyd SJ, Tashkin DP, et al.** Quitting among non-treatment-seeking marijuana users: reasons and changes in other substance use. *Am J Addict* **2006**;15: 297-302
68. **D'Souza DC.** Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol* **2007**;78: 289-326
69. **D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* **2005**;57: 594-608
70. **D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, et al.** Blunted Psychotomimetic and Amnestic Effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Frequent Users of Cannabis. *Neuropsychopharmacology* **2008**;
71. **Daccarett M, Freih M, Machado C.** Acute cannabis intoxication mimicking brugada-like ST segment abnormalities. *Int J Cardiol* **2007**;119: 235-236
72. **Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al.** Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* **1987**;317: 973-977
73. **De Petrocellis L, Cascio MG, Di M, V.** The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* **2004**;141: 765-774
74. **Dean K, Murray RM.** Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* **2005**;7: 69-80
75. **Decorte T, Tuteleers P.** Cannabisteelt in Vlaanderen. Leuven, Belgium: Acco; **2007**
76. **Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, et al.** Epidemiological patterns of extra-medical drug use in the United States: evidence from the National Comorbidity Survey Replication, 2001-2003. *Drug Alcohol Depend* **2007**;90: 210-223
77. **Degenhardt L, Hall W.** Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry* **2006**;51: 556-565
78. **Degenhardt L, Hall W, Lynskey M.** Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* **2003**;98: 1493-1504
79. **Degenhardt L, Hall W, Lynskey M.** Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* **2003**;71: 37-48
80. **DeLisi LE.** The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry* **2008**;21: 140-150
81. **DeLisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, et al.** A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J* **2006**;3: 17
82. **Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al.** Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* **1991**;324: 654-662
83. **Di Chiara G, Imperato A.** Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1988**;85: 5274-5278
84. **Dubertret C, Bidard I, Ades J, et al.** Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res* **2006**;86: 284-290
85. **El Marroun, H., Tiemeier, H., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Verhulst, F. C., van den Brink, W., and Huizink, A. C.** In utero cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the generation R study. *Forum Alcohol en Drugs Onderzoek (FADO) Achttiende* (2008), 19. **2008**.
86. **Elshove-Bolk J, Ibelings MG, Frissen PH, et al.** [Drug-related problems in an emergency department in the center of Amsterdam, June-November 2000]. *Ned Tijdschr Geneesk* **2002**;146: 903-906
87. **Emmett, I. and Boers, R.** Het groene goud. Verslag van een onderzoek naar de cannabissector voor het Nationaal dreigingsbeeld criminaliteit met een georganiseerd karakter. **2008**. Zoetermeer, KLPD - Dienst IPOL.
88. **Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving.** Jaarverslag 2008: Stand van zaken van de drugsproblematiek in Europa. **2008**. Luxemburg, Bureau voor officiële publicaties der Europese Gemeenschappen.
89. **Fattore L, Cossu G, Martellotta CM, et al.** Intravenous self-administration of the cannabinoid CB1 receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **2001**;156: 410-416
90. **Ferdinand RF, Sondeijker F, van der EJ, et al.** Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction* **2005**;100: 612-618
91. **Ferdinand RF, van der EJ, Bongers I, et al.** Cannabis--psychosis pathway independent of

- other types of psychopathology. *Schizophr Res* **2005**;79: 289-295
92. **Fergusson DM, Boden JM.** Cannabis use and later life outcomes. *Addiction* **2008**;103: 969-976
  93. **Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR.** Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* **2003**;33: 15-21
  94. **Fergusson DM, Poulton R, Smith PF, et al.** Cannabis and psychosis. *BMJ* **2006**;332: 172-175
  95. **Fijnaut, C., Bovenkerk, F., Bruinsma, G., and van de Bunt, H.** Inzake opsporing. Eindrapport georganiseerde criminaliteit in Nederland. 24 072, nr. 16. **1996**. Den Haag, The Netherlands, Tweede Kamer der Staten-Generaal.vergaderjaar 1995-1996.
  96. **Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, et al.** Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* **1997**;112: 319-326
  97. **Fligiel SE, Venkat H, Gong H, Jr., et al.** Bronchial pathology in chronic marijuana smokers: a light and electron microscopic study. *J Psychoactive Drugs* **1988**;20: 33-42
  98. **Fride E.** Multiple roles for the endocannabinoid system during the earliest stages of life: pre- and postnatal development. *J Neuroendocrinol* **2008**;20 Suppl 1: 75-81
  99. **Fried PA.** Marijuana use by pregnant women and effects on offspring: an update. *Neurobehav Toxicol Teratol* **1982**;4: 451-454
  100. **Fried PA.** Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marijuana exposure. *J Child Psychol Psychiatry* **2002**;43: 81-102
  101. **Fried PA, Smith AM.** A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* **2001**;23: 1-11
  102. **Fried PA, Watkinson B, Gray R.** Neurocognitive consequences of marijuana--a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* **2005**;27: 231-239
  103. **Friedman H, Newton C, Klein TW.** Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* **2003**;16: 209-219
  104. **Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, et al.** Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* **2000**;6: 313-319
  105. **Gaoni Y, Mechoulam R.** Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* **1964**;86: 1646-1647
  106. **Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA.** Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* **2000**;22: 325-336
  107. **Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, et al.** Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* **2004**;26: 521-532
  108. **Gonzalez R.** Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev* **2007**;17: 347-361
  109. **Gonzalez R, Carey C, Grant I.** Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol* **2002**;42: 48S-57S
  110. **Grant I, Gonzalez R, Carey CL, et al.** Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* **2003**;9: 679-689
  111. **Grech A, van Os J, Jones PB, et al.** Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry* **2005**;20: 349-353
  112. **Green B, Kavanagh D, Young R.** Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev* **2003**;22: 453-460
  113. **Green B, Kavanagh DJ, Young RM.** Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. *Drug Alcohol Rev* **2004**;23: 445-453
  114. **Grotenhermen F.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* **2003**;42: 327-360
  115. **Grotenhermen F.** Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett* **2004**;25: 14-23
  116. **Grotenhermen F.** Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **2005**;4: 507-530
  117. **Grotenhermen F.** The toxicology of cannabis and cannabis prohibition. *Chem Biodivers* **2007**;4: 1744-1769
  118. **Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, et al.** Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* **1993**;4: 217-224
  119. **Guzman M.** Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer* **2003**;3: 745-755
  120. **Guzman M.** Neurons on cannabinoids: dead or alive? *Br J Pharmacol* **2003**;140: 439-440
  121. **Haddad LM, Shannon MW, Winchester WF.** Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders Company; **1998**:
  122. **Hall W, Christie M, Currow D.** Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* **2005**;6: 35-42
  123. **Hall W, Degenhardt L.** Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry* **2000**;34: 26-34
  124. **Hamadeh R, Ardehali A, Locksley RM, et al.** Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana, in a marrow transplant recipient. *Chest* **1988**;94: 432-433
  125. **Hannerz J, Hindmarsh T.** Neurological and neuroradiological examination of chronic cannabis smokers. *Ann Neurol* **1983**;13: 207-210
  126. **Hanssen M, Bak M, Bijl R, et al.** The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* **2005**;44: 181-191

127. **Hardwick, S. and King, L.** Home Office Cannabis Potency Study. **2008**. London, UK, Home Office Scientific Development Branch.
128. **Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, et al.** Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2006**;15: 1829-1834
129. **Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, et al.** Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* **2005**;35: 265-275
130. **Haughey HM, Marshall E, Schacht JP, et al.** Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction* **2008**;
131. **Hazekamp A, Sijries P, Verpoorte R, et al.** Cannabis uit de apotheek is beter. *Pharmaceutisch weekblad* **2005**;12: 402-405
132. **Henquet, C.** Ecogenetic studies of cannabis as a cause of psychosis. **2006**. Maastricht University.
133. **Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, et al.** Cannabis use and expression of mania in the general population. *J Affect Disord* **2006**;95: 103-110
134. **Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al.** Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* **2005**;330: 11
135. **Henquet C, Murray R, Linszen D, et al.** The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* **2005**;31: 608-612
136. **Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, et al.** An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* **2006**;31: 2748-2757
137. **Hermann D, Sartorius A, Welzel H, et al.** Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol Psychiatry* **2007**;61: 1281-1289
138. **Hickman M, Vickerman P, Macleod J, et al.** 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* **2007**;102: 597-606
139. **Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, et al.** Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry* **2006**;189: 137-143
140. **Hoffmann, D., Brunnermann, K. D., Gori, G. B., and Wynder, E. L.** On the carcinogenicity of marijuana smoke. *Runeckles, V. C. ed.* 63-81. **1975**. *Recent Advances in Phytochemistry*.
141. **Hoffmann D, Hoffmann I, El Bayoumy K.** The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol* **2001**;14: 767-790
142. **Hollister LE.** Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* **1986**;38: 1-20
143. **Holly EA, Lele C, Bracci PM, et al.** Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* **1999**;150: 375-389
144. **Hosak L.** Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry* **2007**;22: 276-281
145. **Howlett AC.** Pharmacology of cannabinoid receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1995**;35: 607-634
146. **Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, et al.** Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology* **2004**;47 Suppl 1: 345-358
147. **Hsairi M, Achour N, Zouari B, et al.** [Etiologic factors in primary bronchial carcinoma in Tunisia]. *Tunis Med* **1993**;71: 265-268
148. **Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, et al.** Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [35S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry* **2004**;9: 184-190
149. **IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. [83]. **2004**. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs.
150. **Jager G, Kahn RS, van den BW, et al.** Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* **2006**;185: 358-368
151. **Jager G, Van Hell HH, de Win MM, et al.** Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *Eur Neuropsychopharmacol* **2007**;17: 289-297
152. **Johns A.** Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* **2001**;178: 116-122
153. **Johns LC, van Os J.** The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* **2001**;21: 1125-1141
154. **Justinova Z, Tanda G, Redhi GH, et al.** Self-administration of delta9-tetrahydrocannabinol (THC) by drug naive squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* **2003**;169: 135-140
155. **Kagen SL, Kurup VP, Sohnle PG, et al.** Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* **1983**;71: 389-393
156. **King, L.** Persoonlijke communicatie. **2008**.
157. **Kleemans, E. R., Brienens, M. E. I., van de Bunt, H. G., Kouwenberg, R. F., Paulides, G., and Barenens, J.** Georganiseerde criminaliteit in Nederland. Tweede rapportage op basis van de WODC-monitor. **2002**. Den Haag, WODC. Onderzoek en beleid 198.
158. **Kleemans, E. R., van den Berg, E. A. I. M., van de Bunt, H. G., Brouwers, M., Kouwenberg, R. F., and Paulides, G.** Georganiseerde criminaliteit in Nederland. Rapportage op basis van de WODC-monitor.



1998. Den Haag, WODC. Onderzoek en beleid 173.
159. **Knibbe RA, Joosten J, Choquet M, et al.** Culture as an explanation for substance-related problems: a cross-national study among French and Dutch adolescents. *Soc Sci Med* **2007**;64: 604-616
  160. **Kohler S, van Os J, de Graaf R, et al.** Psychosis risk as a function of age at onset: a comparison between early- and late-onset psychosis in a general population sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **2007**;42: 288-294
  161. **Konings M, Henquet C, Maharajh HD, et al.** Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr Scand* **2008**;
  162. **Korf D, Benschop A, Rots G.** Geweld, alcohol en drugs bij jeugdige gedetineerden en school drop outs. *Tijdschrift voor Criminologie* **2005**;49: 239-254
  163. **Korf, D., Wouters, M., Benschop, A, and van Ginkel, P.** Sterke wiet: een onderzoek naar blowgedrag, schadelijkheid en afhankelijkheid van cannabis. **2004**. Amsterdam, Rozenberg Publishers.
  164. **Korf D, Wouters M, Nabben T, et al.** Cannabis zonder coffeeshops. Niet-gedoogde cannabisverkoop in tien Nederlandse gemeenten. Amsterdam, The Netherlands: Rozenberg Publishers; **2005**
  165. **Korf DJ.** Dutch coffee shops and trends in cannabis use. *Addict Behav* **2002**;27: 851-866
  166. **Kraft B, Kress HG.** [Cannabinoids and the immune system. Of men, mice and cells]. *Schmerz* **2004**;18: 203-210
  167. **Kuehnle J, Mendelson JH, Davis KR, et al.** Computed tomographic examination of heavy marijuana smokers. *JAMA* **1977**;237: 1231-1232
  168. **Kuijten RR, Bunin GR, Nass CC, et al.** Gestational and familial risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. *Cancer Res* **1990**;50: 2608-2612
  169. **Landfield PW, Cadwallader LB, Vinsant S.** Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res* **1988**;443: 47-62
  170. **Lee ML, Novotny M, Bartle KD.** Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem* **1976**;48: 405-416
  171. **Leistra G, Nieuwbeerta P.** Moord en doodslag in Nederland 1992-2001. Amsterdam, The Netherlands: Prometheus; **2003**
  172. **Leweke FM, Gerth CW, Klosterkotter J.** Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs* **2004**;18: 895-910
  173. **Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al.** Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* **1998**;82: 1367-1375
  174. **Linszen D, van Amelsvoort T.** Cannabis and psychosis: an update on course and biological plausible mechanisms. *Curr Opin Psychiatry* **2007**;20: 116-120
  175. **Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME.** Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* **1994**;51: 273-279
  176. **Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA.** 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* **2004**;33: 525-532
  177. **Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, et al.** An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* **2004**;40: 304-313
  178. **Looby A, Earleywine M.** Negative consequences associated with dependence in daily cannabis users. *Subst Abuse Treat Prev Policy* **2007**;2: 3
  179. **Lynskey M, Hall W.** The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* **2000**;95: 1621-1630
  180. **Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, et al.** Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* **2004**;61: 1026-1032
  181. **Maalsté N, Panhuysen M.** Natte wiet is foute boel. *Crimelink* **2008**;1: 14-18
  182. **Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al.** History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* **1993**;85: 19-24
  183. **Markou A, Weiss F, Gold LH, et al.** Animal models of drug craving. *Psychopharmacology (Berl)* **1993**;112: 163-182
  184. **Marks WH, Florence L, Lieberman J, et al.** Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation* **1996**;61: 1771-1774
  185. **Martellotta MC, Cossu G, Fattore L, et al.** Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* **1998**;85: 327-330
  186. **Mathijssen, R. H. and Houwing, S.** The prevalence and relative risk of drink and drug driving in the Netherlands: a case-control in the Tilburg police district. **2005**. Leidschendam, SWOV Institute for Road Safety Research.
  187. **Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, et al.** Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* **2005**;77: 23-30
  188. **McGee R, Williams S, Poulton R, et al.** A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. *Addiction* **2000**;95: 491-503

189. **McGrath J, Saha S, Welham J, et al.** A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* **2004**;2: 13
190. **McLaren J, Swift W, Dillon P, et al.** Cannabis potency and contamination: a review of the literature. *Addiction* **2008**;103: 1100-1109
191. **Mechoulam R, Gaoni Y.** A TOTAL SYNTHESIS OF DL-DELTA-1-TETRAHYDROCANNABINOL, THE ACTIVE CONSTITUENT OF HASHISH. *J Am Chem Soc* **1965**;87: 3273-3275
192. **Mechoulam R, Gaoni Y.** The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett* **1967**;12: 1109-1111
193. **Mechoulam R, Hanus L.** A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids* **2000**;108: 1-13
194. **Mechoulam R, Panikashvili D, Shohami E.** Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol Med* **2002**;8: 58-61
195. **Mechoulam R, Parker LA, Gallily R.** Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* **2002**;42: 11S-19S
196. **Mechoulam R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, et al.** Cannabidiol--recent advances. *Chem Biodivers* **2007**;4: 1678-1692
197. **Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, et al.** Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicol Teratol* **2007**;29: 141-152
198. **Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al.** The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* **2006**;166: 1359-1367
199. **Mensinga, T. T., de Vries, I., Kruidenier, M., Hunault, C. C., van den Hengel-Koot, I. S., Fijen, J. W., Leenders, M. E. C., and Meulenbelt, J.** A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study on the pharmacokinetics and effects of cannabis. 267002002/2006. **2006**. Bilthoven, RIVM.
200. **Middelburg B, Vugts P.** De Amsterdamse onderwereld. Amsterdam, The Netherlands: Nieuw Amsterdam; **2007**
201. **Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, et al.** Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* **2001**;103: 2805-2809
202. **Moffett JR, Ross B, Arun P, et al.** N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* **2007**;81: 89-131
203. **Moir D, Rickert WS, Levasseur G, et al.** A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* **2008**;21: 494-502
204. **Mon MJ, Jansing RL, Doggett S, et al.** Influence of delta9-tetrahydrocannabinol on cell proliferation and macromolecular biosynthesis in human cells. *Biochem Pharmacol* **1978**;27: 1759-1765
205. **Monshouwer, K., van Dorsselaer, S., Gorter, A., Verdurmen, J., and Vollebergh, W.** Jeugd en Riskant Gedrag 2003. Kerngegevens van het Peilstationsonderzoek. Roken, drinken, drugsgebruik en gokken onder scholieren vanaf tien jaar. **2004**. Utrecht, The Netherlands, Trimbos instituut.
206. **Monshouwer, K., Verdurmen, J., van Dorsselaer, S., Smit, E., Gorter, A., and Vollebergh, W.** Jeugd en Riskant Gedrag 2007. Kerngegevens van het Peilstationsonderzoek Scholieren. Roken, drinken, drugsgebruik en gokken onder scholieren vanaf 10 jaar. **2008**. Utrecht, The Netherlands, Trimbos instituut.
207. **Montanari L, Taylor C, Griffiths P.** Cannabis users in drug treatment in Europe: an analysis from treatment demand data. In: Rödner Sznitman S, Olsson B, Room R, eds. *A cannabis reader: global issues and local experiences*, vol. 2. Lisbon: EMCDDA; **2008**:261-278
208. **Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al.** Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* **2007**;370: 319-328
209. **Moore TM, Stuart GL, Meehan JC, et al.** Drug abuse and aggression between intimate partners: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* **2008**;28: 247-274
210. **Moore TM, Stuart GL.** A review of the literature on marijuana and interpersonal violence. *Aggression and Violent Behavior* **2005**;10: 171-192
211. **Morgan CJ, Curran HV.** Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* **2008**;192: 306-307
212. **Munson AE, Harris LS, Friedman MA, et al.** Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* **1975**;55: 597-602
213. **Myerscough R, Taylor S.** The effects of marijuana on human physical aggression. *J Pers Soc Psychol* **1985**;49: 1541-1546
214. **Nabben, T, Benschop, A, and Korf, D.** Antenne 2006: trends in alcohol, tabak en drugs bij jonge Amsterdammers. **2007**. Amsterdam, The Netherlands, Rozenberg Publishers.
215. **Nabben, T, Benschop, A, and Korf, D.** Antenne 2007. **2008**. Amsterdam, Rozenberg publishers.
216. **Nahas GG, Suci-Foca N, Armand JP, et al.** Inhibition of cellular mediated immunity in marihuana smokers. *Science* **1974**;183: 419-420
217. **Nationaal Kompas Volksgezondheid.** Schizofrenie Omvang van het probleem. [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o2190n17536.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o2190n17536.html) . **4-8-2008**. RIVM.
218. **Navarro M, Rubio P, de Fonseca FR.** Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology (Berl)* **1995**;122: 1-14
219. **Nelson RA, Levine AM, Marks G, et al.** Alcohol, tobacco and recreational drug use

- and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* **1997**;76: 1532-1537
220. **Newell KA, Deng C, Huang XF.** Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res* **2006**;172: 556-560
221. **Niesink, R. J., Pijlman, F. T., and Rigter, S.** THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2001-2002). **2002.** Utrecht, The Netherlands, Trimbos instituut.
222. **Niesink, R. J., Rigter, S., Hoek, J., and Goldsmidt, H.** THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2006-2007). AF0768. **2007.** Utrecht, The Netherlands, DIMS, Trimbos instituut.
223. **Nocon A, Wittchen HU, Pfister H, et al.** Dependence symptoms in young cannabis users? A prospective epidemiological study. *J Psychiatr Res* **2006**;40: 394-403
224. **Novotny M, Lee ML, Bartle KD.** A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* **1976**;32: 280-282
225. **Oliemeulen, L., Vuijk, P., Rovers, B., and van den Eijnden, R.** Problematische alcoholgebruikers, druggebruikers en gokkers in het gevangeniswezen. **2007.** Rotterdam, The Netherlands, IVO/WODC.
226. **Patton GC, Coffey C, Carlin JB, et al.** Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* **2002**;325: 1195-1198
227. **Perkonigg A, Goodwin RD, Fiedler A, et al.** The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life. *Addiction* **2008**;103: 439-449
228. **Pertwee RG.** Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* **1997**;74: 129-180
229. **Phillips LJ, Curry C, Yung AR, et al.** Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry* **2002**;36: 800-806
230. **Pope HG, Jr., Gruber AJ, Hudson JI, et al.** Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* **2003**;69: 303-310
231. **Pope HG, Jr., Ionescu-Pioggia M, Pope KW.** Drug use and life style among college undergraduates: a 30-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* **2001**;158: 1519-1521
232. **Potter DJ, Clark P, Brown MB.** Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *J Forensic Sci* **2008**;53: 90-94
233. **Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al.** Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* **2000**;57: 1053-1058
234. **Poulton R, Moffitt TE, Harrington H, et al.** Persistence and perceived consequences of cannabis use and dependence among young adults: implications for policy. *N Z Med J* **2001**;114: 544-547
235. **Quickfall J, Crockford D.** Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **2006**;18: 318-332
236. **Ramaekers, J. G., Berghaus, G., van Laar, M., and Drummer, O.** Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use: an update. **2007.** Maastricht, The Netherlands, Maastricht University.
237. **Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, et al.** Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* **2004**;73: 109-119
238. **Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, et al.** High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* **2006**;31: 2296-2303
239. **Ramaekers JG, Moeller MR, van Ruitenbeek P, et al.** Cognition and motor control as a function of Delta9-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment. *Drug Alcohol Depend* **2006**;85: 114-122
240. **Ramer R, Hinz B.** Inhibition of cancer cell invasion by cannabinoids via increased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *J Natl Cancer Inst* **2008**;100: 59-69
241. **Ream GL, Benoit E, Johnson BD, et al.** Smoking tobacco along with marijuana increases symptoms of cannabis dependence. *Drug Alcohol Depend* **2008**;95: 199-208
242. **Rickert WS, Robinson JC, Rogers B.** A comparison of tar, carbon monoxide and pH levels in smoke from marijuana and tobacco cigarettes. *Can J Public Health* **1982**;73: 386-391
243. **Rigter H, van Gageldonk A, Ketelaars T, et al.** Hulp bij probleemgebruik van drugs: stand van wetenschap voor behandelingen en andere interventies. Utrecht, The Netherlands: Trimbos instituut; **2004**
244. **Rigter, S.** Preventie in de coffeeshop. Extra onderzoek bij "THC-concentraties in wiet, nederwiet en hasj in Nederlandse coffeeshops (2001-2002). **2008.** Utrecht, The Netherlands, Trimbos instituut.
245. **Robinson TE.** Neuroscience. Addicted rats. *Science* **2004**;305: 951-953
246. **Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, et al.** Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* **1989**;63: 1904-1911
247. **Rodenburg, G., Spijkerman, R., van den Eijnden, R., and van de Mheen, D.** Nationaal Prevalentie Onderzoek Middelengebruik 2005. **2007.** Rotterdam, The Netherlands, IVO.
248. **Rodriguez de Fonseca, Del A, I, Bermudez-Silva FJ, et al.** The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol* **2005**;40: 2-14

249. **Rosenblatt KA, Daling JR, Chen C, et al.** Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res* **2004**;64: 4049-4054
250. **Roser P, Vollenweider FX, Kawohl W.** Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB(1)) receptor antagonists. *World J Biol Psychiatry* **2008**; 1-12
251. **Rossato M, Pagano C, Vettor R.** The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol* **2008**;20 Suppl 1: 90-93
252. **Roth MD, Arora A, Barsky SH, et al.** Airway inflammation in young marijuana and tobacco smokers. *Am J Respir Crit Care Med* **1998**;157: 928-937
253. **Roth MD, Baldwin GC, Tashkin DP.** Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on human immune function and host defense. *Chem Phys Lipids* **2002**;121: 229-239
254. **Rubio P, Rodriguez dF, Martin-Calderon JL, et al.** Maternal exposure to low doses of delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. *Pharmacol Biochem Behav* **1998**;61: 229-238
255. **Ruiz L, Miguel A, Diaz-Laviada I.** Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells via a receptor-independent mechanism. *FEBS Lett* **1999**;458: 400-404
256. **Saha S, Chant D, Welham J, et al.** A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* **2005**;2: e141
257. **Sakkour A, Wang T, Tashkin D.** A 56-year-old woman with COPD and multiple pulmonary nodules. *Chest* **2008**;133: 566-569
258. **Sarne Y, Keren O.** Are cannabinoid drugs neurotoxic or neuroprotective? *Med Hypotheses* **2004**;63: 187-192
259. **Sasco AJ, Merrill RM, Dari I, et al.** A case-control study of lung cancer in Casablanca, Morocco. *Cancer Causes Control* **2002**;13: 609-616
260. **Scallet AC.** Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacol Biochem Behav* **1991**;40: 671-676
261. **Scallet AC, Uemura E, Andrews A, et al.** Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Brain Res* **1987**;436: 193-198
262. **Schneider M.** Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol* **2008**;13: 253-263
263. **Schneider M, Koch M.** Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* **2003**;28: 1760-1769
264. **Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC, et al.** Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Res* **2008**;163: 40-51
265. **Selten JP, Veen ND, Hoek HW, et al.** Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res* **2007**;97: 79-87
266. **Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM.** Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* **2005**;19: 187-194
267. **Sennema, J.** Vraagtekens bij behandelde wiet. *Highlife* 15, 19-23. **2006.**
268. **Serra G, Fratta W.** A possible role for the endocannabinoid system in the neurobiology of depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* **2007**;3: 25
269. **Shay AH, Choi R, Whittaker K, et al.** Impairment of antimicrobial activity and nitric oxide production in alveolar macrophages from smokers of marijuana and cocaine. *J Infect Dis* **2003**;187: 700-704
270. **Sherman MP, Campbell LA, Gong H, Jr., et al.** Antimicrobial and respiratory burst characteristics of pulmonary alveolar macrophages recovered from smokers of marijuana alone, smokers of tobacco alone, smokers of marijuana and tobacco, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* **1991**;144: 1351-1356
271. **Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, et al.** Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol* **1991**;20: 132-137
272. **Sidney S.** Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* **2002**;42: 64S-70S
273. **Sidney S, Beck JE, Tekawa IS, et al.** Marijuana use and mortality. *Am J Public Health* **1997**;87: 585-590
274. **Sidney S, Quesenberry CP, Jr., Friedman GD, et al.** Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* **1997**;8: 722-728
275. **Simon R, Kraus L.** Has treatment demand for cannabis-related disorders increased in Germany? In: Rödner Sznitman S, Olsson B, Room R, eds. *A cannabis reader: global issues and local experiences*, vol. 2. Lisbon: EMCDDA; **2008**:305-325
276. **Smit F, Bolier L, Cuijpers P.** Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* **2004**;99: 425-430
277. **Smith CG, Asch RH.** Acute, short-term, and chronic effects of marijuana on the female primate reproductive function. *NIDA Res Monogr* **1984**;44: 82-96
278. **Smith N.** High potency cannabis: the forgotten variable. *Addiction* **2005**;100: 1558-1560
279. **Sneider JT, Pope HG, Jr., Silveri MM, et al.** Differences in regional blood volume during a 28-day period of abstinence in chronic cannabis smokers. *Eur Neuropsychopharmacol* **2008**;18: 612-619
280. **Snippe, J., Bieleman, B., Naayer, H., and Ogier, C.** Preventie doorlichting cannabissector. **2004.** Groningen, The Netherlands, Intraval.
281. **Spano MS, Ellgren M, Wang X, et al.** Prenatal cannabis exposure increases heroin

- seeking with allostatic changes in limbic enkephalin systems in adulthood. *Biol Psychiatry* **2007**;61: 554-563
282. **Spapens, A., van de Bunt, H., and Rastovac, L.** *De wereld achter de wietteelt*. 258. **2007**. Den Haag, The Netherlands, Boom Juridische uitgevers .WODC: Onderzoek en beleid.
283. **Sparacino CM, Hyldburg PA, Hughes TJ.** Chemical and biological analysis of marijuana smoke condensate. *NIDA Res Monogr* **1990**;99: 121-140
284. **Spencer C, Castle D, Michie PT.** Motivations that maintain substance use among individuals with psychotic disorders. *Schizophr Bull* **2002**;28: 233-247
285. **Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, et al.** Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* **2004**;99: 1333-1341
286. **Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, et al.** Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med* **2006**;36: 1447-1460
287. **Sutton S, Lum BL, Torti FM.** Possible risk of invasive pulmonary aspergillosis with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug Intell Clin Pharm* **1986**;20: 289-291
288. **Swift W, Hall W, Copeland J.** One year follow-up of cannabis dependence among long-term users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend* **2000**;59: 309-318
289. **Tanda G, Munzar P, Goldberg SR.** Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nat Neurosci* **2000**;3: 1073-1074
290. **Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, et al.** Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology (Berl)* **2007**;194: 173-183
291. **Tashkin DP.** Smoked marijuana as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis* **2005**;63: 93-100
292. **Tashkin DP, Coulson AH, Clark VA, et al.** Respiratory symptoms and lung function in habitual heavy smokers of marijuana alone, smokers of marijuana and tobacco, smokers of tobacco alone, and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* **1987**;135: 209-216
293. **Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM.** Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral 9-tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med* **1973**;289: 336-341
294. **Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM.** Acute effects of smoked marijuana and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* **1974**;109: 420-428
295. **Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, et al.** Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *Am Rev Respir Dis* **1975**;112: 377-386
296. **Tashkin DP, Simmons MS, Sherrill DL, et al.** Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**;155: 141-148
297. **Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, et al.** A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* **2002**;97: 1055-1061
298. **Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, et al.** The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction* **2000**;95: 1669-1677
299. **Taylor SP, Vardaris RM, Rawtich A.B., et al.** The effects of alcohol and delta-9-tetrahydrocannabinol on human physical aggression. *Aggressive Behavior* **1976**;2: 153-161
300. **Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, et al.** Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* **2007**;167: 221-228
301. **Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, et al.** Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* **1973**;25: 363-372
302. **Ting JY.** Reversible cardiomyopathy associated with acute inhaled marijuana use in a young adult. *Clin Toxicol (Phila)* **2007**;45: 432-434
303. **Tobias JS.** Cancer of the head and neck. *BMJ* **1994**;308: 961-966
304. **Traag, W., Gercek, H., Kloet, H., Wychgel, H., Faassen, I., and Kersemaker, R.** Onderzoek naar residuen van bestrijdingsmiddelen in nederwiet. **2001**. Wageningen, The Netherlands, RIKILT.
305. **Trezza V, Campolongo P, Cassano T, et al.** Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the emotional reactivity of the offspring: a longitudinal behavioral study in Wistar rats. *Psychopharmacology (Berl)* **2008**;198: 529-537
306. **Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJ.** Cannabis and the developing brain: insights from behavior. *Eur J Pharmacol* **2008**;585: 441-452
307. **Trivers KF, Mertens AC, Ross JA, et al.** Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol* **2006**;20: 110-118
308. **Turner CE.** Marijuana research findings: 1980. Chemistry and metabolism. *NIDA Res Monogr* **1980**;31: 81-97
309. **Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, et al.** Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *Am J Addict* **2005**;14: 64-72
310. **UNODC.** Cannabis: Why we should care? **2006 World drug report**, vol. 1. Viena, Austria: United Nations Office on Drugs and Crime; **2006**:
311. **Valjent E, Maldonado R.** A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **2000**;147: 436-438

312. **van Alem, V. C. M. and Mol, A.** Cannabiscliënten in de ambulante verslavingszorg: 1994-2002. **2004.** Houten, The Netherlands, IVZ.
313. **van Amsterdam JG, van der Laan JW, Slangen JL.** [Cognitive and psychotic effects after cessation of chronic cannabis use]. *Ned Tijdschr Geneesk* **1998**;142: 504-508
314. **van Amsterdam, J. G., van Marle, J., van Dijk, P., Niesink, R. J., and Opperhuizen, A.** Electronenmicroscopisch onderzoek van vervuilde wietmonsters. **2008.** Bilthoven, The Netherlands, RIVM.
315. **van Amsterdam JGC, Opperhuizen A, van den Brink W.** Cannabis als risicofactor van schizofrenie. *Tijdschr Psychiatr* **2004**;46: 515-523
316. **van Bronswijk H, Dubois EA, Pijl H, et al.** [New drugs; rimonabant]. *Ned Tijdschr Geneesk* **2007**;151: 2620-2622
317. **van de Bunt, H. G., Kleemans, E. R., de Poot, C. J., Bokhorst, R. J., Huikeshoven, M, Kouwenberg, R. F., van Nassou, M., and Staring, R.** Georganiseerde criminaliteit in Nederland. Derde rapportage op basis van de Monitor Georganiseerde Criminaliteit. **2008.** Den Haag, WODC.Onderzoek en beleid 252.
318. **van der Schoor P.** Stelling: Cannabis van de apotheek is beter dan van de coffeeshop. *Pharmaceutisch weekblad* **2005**; 390-391
319. **van Dorsseleer, S., de Graaf, R., Verdurmen, J., van 't Land, H., ten Have, M., and Vollebergh, W.** Kerncijfers Psychische Stoornissen: Resultaten van NEMESIS (Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study). **2006.** Utrecht, Trimbos instituut.
320. **van Laar, M., Cruits, A., Verdurmen, J., van Ooyen-Houben, M., and Meijer, R.** Nationale Drug Monitor Jaarbericht 2007. **2008.** Utrecht, The Netherlands, Trimbos instituut.
321. **van Laar M, van Dorsseleer S, Monshouwer K, et al.** Cannabisgebruikers kampen vaak met psychische stoornissen. *Verslaving: tijdschrift over verslavingsproblematiek* **2007**;3: 3-14
322. **van Laar M, van Dorsseleer S, Monshouwer K, et al.** Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction* **2007**;102: 1251-1260
323. **van Nimwegen LJ, De Haan L, van Beveren NJ, et al.** Adolescentie, schizofrenie en drugs: interacterende kwetsbaarheid. Een hypothese. *Tijdschr Psychiatr* **2007**;49: 169-178
324. **van Ooijen, M.** Persoonlijke communicatie. **2008.** 2008.
325. **van Os J, Bak M, Hanssen M, et al.** Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* **2002**;156: 319-327
326. **van Os J, Hanssen M, Bijl RV, et al.** Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* **2001**;58: 663-668
327. **van Ree JM, Slangen JL, de Wied D.** Intravenous self-administration of drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* **1978**;204: 547-557
328. **van Riel, A.** Persoonlijke communicatie. **2008.**
329. **Veen ND, Selten JP, van dT, I, et al.** Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **2004**;161: 501-506
330. **Vela G, Martin S, Garcia-Gil L, et al.** Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Res* **1998**;807: 101-109
331. **Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, et al.** Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* **2003**;33: 23-32
332. **Verdoux H, Tournier M, Coughard A.** Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res* **2005**;79: 69-75
333. **Vicente J, Olszewski D, Matias J.** Prevalence, patterns and trends of cannabis use among adults in Europe. In: Rödner Sznitman S, Olsson B, Room R, eds. *A cannabis reader: global issues and local experiences*, vol. 2. Lisbon: EMCDDA; **2008**:6-26
334. **Voirin N, Berthiller J, Benhaim-Luzon V, et al.** Risk of lung cancer and past use of cannabis in Tunisia. *J Thorac Oncol* **2006**;1: 577-579
335. **Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al.** Head and neck cancer. *N Engl J Med* **1993**;328: 184-194
336. **von Sydow K, Lieb R, Pfister H, et al.** 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* **2002**;68: 49-64
337. **Vreugdenhil C, van den BW, Wouters LF, et al.** Substance use, substance use disorders, and comorbidity patterns in a representative sample of incarcerated male Dutch adolescents. *J Nerv Ment Dis* **2003**;191: 372-378
338. **Wagner EF.** Substance use and violent behavior in adolescence. *Aggression and Violent Behavior* **1996**;1: 375-387
339. **Wagner FA, Anthony JC.** From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* **2002**;26: 479-488
340. **Walters DE, Carr LA.** Changes in brain catecholamine mechanisms following perinatal exposure to marihuana. *Pharmacol Biochem Behav* **1986**;25: 763-768
341. **Walters DE, Carr LA.** Perinatal exposure to cannabinoids alters neurochemical development in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* **1988**;29: 213-216

342. **Weeda MR, Peters BD, De Haan L, et al.** [Residual neuropsychological, structural and functional brain abnormalities after long-term cannabis use]. *Tijdschr Psychiatr* **2006**;48: 185-193
343. **Wen WQ, Shu XO, Steinbuch M, et al.** Paternal military service and risk for childhood leukemia in offspring. *Am J Epidemiol* **2000**;151: 231-240
344. **Wiesbeck GA, Taeschner KL.** A cerebral computed tomography study of patients with drug-induced psychoses. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **1991**;241: 88-90
345. **Wilson W, Mathew R, Turkington T, et al.** Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* **2000**;19: 1-22
346. **Wohlfahrt T, Koeter MW, Palenewen GR.** A new generation of drug addicts? *Jellinek Quarterly* **1997**;4: 5-6
347. **Wouters M, Korf D, Kroeske D.** Harde aanpak, hete zomer. Een onderzoek naar de ontmanteling van hennepkwekerijen in Nederland. Amsterdam, The Netherlands: Rozenberg Publishers; **2007**
348. **Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, et al.** Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* **1988**;318: 347-351
349. **Yucel M, Solowij N, Respondek C, et al.** Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* **2008**;65: 694-701
350. **Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al.** Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* **2002**;325: 1199
351. **Zammit S, Lewis G.** Exploring the relationship between cannabis use and psychosis. *Addiction* **2004**;99: 1353-1355
352. **Zammit S, Spurlock G, Williams H, et al.** Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry* **2007**;191: 402-407
353. **Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al.** Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **1999**;8: 1071-1078
354. **Zhu LX, Sharma S, Stolina M, et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol* **2000**;165: 373-380
355. **Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, et al.** Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* **2006**;39: 421-429
356. **Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, et al.** Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med* **1989**;320: 762-768

## Appendix 1 Achtergrondinformatie cannabis en schizofrenie

**Tabel A.1 Overzicht van epidemiologische studies naar de relatie tussen cannabisgebruik en psychoses**

Table 1 Summary of recent longitudinal studies examining the relation between cannabis and psychosis				
Study	Participants	Drug measures	Psychosis measures	Main findings
Christchurch (54)	Study of young adults aged 18 to 21 years in Christchurch	Cannabis dependence according to DSM-IV criteria	Assessed with 10 items from the SCL-90	Dependence at age 18 years predicted increased risk of psychotic symptoms at age 21 years, after controlling for other factors such as other drug use and other psychiatric disorders
Dunedin (53)	Analysis of data from a birth cohort in New Zealand ( <i>n</i> = 759)	Self-reported cannabis use	Assessed according to DSM-IV criteria; symptoms assessed at age 11 years; also looked at functional polymorphism of COMT gene that codes for dopamine and risk of psychosis	25% who were homozygous for a polymorphism and used cannabis were much more likely to develop schizophreniform disorders than those with a polymorphism who did not use cannabis; in the absence of a polymorphism, those who used cannabis were not at increased risk of psychosis
Stefanis (26)	3500 Greek adolescents aged 18 years	Self-reported cannabis use and frequency of cannabis use: never, once, 2 to 4 times, > 5 times, daily or near daily use	Paranoia, first rank, hallucinations, grandiose experiences	Positive association found between frequency of cannabis use and psychotic measures, after controlling for other drug use and depressive symptoms; association stronger for those reporting initiation of cannabis use before age 15 years
van Os (50)	Study over 3 years of 4848 people drawn from a community in The Netherlands	Self-reported cannabis and other drug use at baseline and follow-up, as well as frequency of use	Assessed by computerized diagnostic interview at baseline and follow-up	Cannabis use at baseline predicted increased risk of psychotic symptoms at follow-up; the greater the frequency of use at baseline, the greater the risk of psychotic symptoms at follow-up; relation remained when other drug use was controlled for; relation stronger for those with more severe psychotic symptoms
Henquet (51)	Study over 4 years of 2437 adolescents and young adults in Munich	Self-reported cannabis use at baseline and follow-up, as well as frequency of cannabis use	Assessed in early adulthood with the Computerized Composite International Diagnostic Interview at baseline and follow-up	Dose-response relation found between cannabis use at baseline and likelihood of reporting psychotic symptoms; those with psychotic symptoms at baseline were more likely to report symptoms at follow-up if they used cannabis than were those who did not use cannabis



Table 1 continued				
Study	Participants	Drug measures	Psychosis measures	Main findings
Ferdinand (61)	Study over 14 years of 1580 adolescents and young adults in The Netherlands	Self-reported cannabis use	Assessed using the Computerized Composite International Diagnostic Interview	Findings indicate bidirectional relation between cannabis use and psychosis; early cannabis use predicted psychotic symptoms after adjusting for preexisting psychopathology; psychotic symptoms in those who had not used cannabis before the onset of psychotic symptoms predicted future cannabis use
Zammit (49)	Study over 27 years of individuals aged 18 to 20 years	Self-reported cannabis use and frequency of use	Schizophrenia assessed according to DSM-IV criteria	Cannabis use at baseline predicted increased risk of schizophrenia at follow-up, after controlling for other drug use and potential confounders; the more frequent the cannabis use at baseline, the greater the risk of schizophrenia at follow-up

Uit: Degenhardt (2006)<sup>77</sup>. Oorspronkelijke referenties:<sup>52;90;93;134;285;325;351</sup>

### Nederlandse studies nader beschreven

In Nederland zijn twee longitudinale studies uitgevoerd (waarvan één is opgenomen in de review van Moore) waarin de relatie tussen cannabisgebruik en later optreden van psychotische stoornissen is onderzocht. Van Os *et al.* (2002) analyseerden gegevens van de NEMESIS studie in de algemene bevolking van 18-64 jaar<sup>325</sup>. Zij keken naar drie uitkomstmaten: (1) psychotische symptomen, (2) klinisch relevante psychotische symptomen, en (3) en psychose waar behandeling geïndiceerd is. Respondenten werden bij de start van de studie ondervraagd en na 1 en 3 jaar weer. Na 3 jaar waren er 38 mensen met psychotische symptomen, 10 met klinisch relevante psychotische symptomen en 7 met een psychose waar behandeling geïndiceerd is. Van Os vond dat ooit-gebruik van cannabis (5 keer of meer) het risico op psychotische symptomen vergrootte met een factor 2 (BI 0.8-5.7) (gecorrigeerd voor gebruik van andere drugs en andere versturende factoren). Ook voor de andere uitkomstmaten was het risico verhoogd. De gecorrigeerde odds ratio's waren respectievelijk 17 (95% 3.3-86.1) en 11 (95% 1.8-63.2). In absolute aantallen kregen 4 van de 308 cannabisgebruikers een psychose waarvoor hulp was geïndiceerd tegenover 3 van de 3.649 niet-gebruikers. De risico's namen toe met de frequentie van gebruik (in de periode van het zwaarste gebruik). De resultaten suggereerden ook dat de effecten niet (alleen) samenhangen met de acute effecten van het gebruik van cannabis, omdat ooit-gebruik van cannabis, gemeten bij de start van de studie, een sterkere voorspeller was dan het actuele gebruik. Verder bleek dat het risico op een psychose (uitkomstmaat 1 en 2) aanzienlijk groter was onder cannabisgebruikers die bij de start een psychotische stoornis hadden (gehad) vergeleken met cannabisgebruikers zonder deze stoornis. Van de eerste groep kreeg ruim de helft klinisch relevant psychotische symptomen versus 2% in de tweede groep.

Ferdinand *et al.* volgden een cohort kinderen en jongeren van 4-16 jaar in Zuid-Holland gedurende een periode van 14 jaar<sup>90</sup>. In totaal waren er bij de laatste meting 368 jongeren die ooit cannabis gebruikt hadden en 165 jongeren met psychotische symptomen. Jongeren die cannabis (meer dan 5 keer) hadden gebruikt en géén psychotische symptomen hadden voordat zij begonnen met cannabisgebruik, hadden een

groter risico op latere psychotische symptomen (factor 2,8) dan niet-gebruikers. Omgekeerd bleken psychotische symptomen óók het latere gebruik van cannabis te voorspellen. In deze studie is echter vrijwel niet gecorrigeerd voor versturende variabelen, zoals het gebruik van andere drugs. De mogelijke invloed van vroege psychische problematiek (die zowel cannabisgebruik als psychotische problemen zouden kunnen 'veroorzaken') werd in een andere publicatie uitgesloten (Ferdinand *et al.*, 2005b). Er werd geen relatie tussen de frequentie van cannabisgebruik en het risico op psychotische symptomen onderzocht.

### **Cannabisgebruik en het beloop van een psychotische stoornis**

In een Nederlands onderzoek (in Amsterdam) werd de relatie tussen cannabisgebruik en het 1-jaarsbeloop van schizofrenie en andere psychotische stoornissen onderzocht<sup>175</sup>. Deelnemers aan de studie waren jong (gemiddeld 21 jaar bij opname) en ontvingen hun eerste diagnose voor een psychotische stoornis op gemiddeld 19 jaar. Zij werden uitgesloten indien zij een primaire alcohol- of drugsstoornis hadden of een kortdurende drugsgeïnduceerde psychose hadden, waarvoor detoxificatie nodig was. Van de uiteindelijke groep van 93 patiënten was ruim een kwart een actuele cannabisgebruiker (26%), met gebruiksfrequenties variërend van eens per week tot 4-5 joints per dag. Cannabisgebruikers hadden vaker een psychotische terugval (of toename van symptomen), en deze trad ook eerder op, vergeleken met de niet-cannabisgebruikers. Deze effecten hingen niet samen met het gebruik van alcohol (dat vaker voorkwam onder cannabisgebruikers), geslacht (meer mannen onder cannabisgebruikers) of leeftijd bij opname (jonger voor cannabisgebruikers). Harddrugs werden vrijwel niet gebruikt. Hoe frequenter het gebruik van cannabis hoe ongunstiger het 'effect' op het beloop.

Ander onderzoek onder 125 patiënten met een onlangs ontstane psychotische stoornis in Den Haag lijkt deze resultaten niet te ondersteunen<sup>265</sup>. De groep patiënten werd 2,5 jaar na hun eerste contact met een arts vanwege een psychotische stoornis benaderd. Ruim een derde (37%) rookte meer dan 1 joint per dag (frequent gebruik) en de rest gebruikte minder vaak of helemaal niet. Bij ruim de helft (56%) van de patiënten werd een ongunstig beloop vastgesteld, dat wil zeggen, zij waren chronisch psychotisch en/of disfunctioneerden in ernstige mate (zoals vastgesteld met de Global Assessment of Functioning; GAF). Frequent cannabisgebruik was een voorspeller van een ongunstig beloop, maar dit effect verdween indien er gecorrigeerd werd voor geslacht (man).

Het is nog niet precies duidelijk waarom mensen met schizofrenie zo veel en vaak cannabis (en andere middelen gebruiken). Volgens de zelfmedicatie hypothese zouden schizofrene patiënten cannabis gebruiken om negatieve symptomen of symptomen van angst en depressie te verlichten of om bijwerkingen van neuroleptica tegen te gaan<sup>20</sup>. Anderzijds wordt gerapporteerd dat mensen met schizofrenie om dezelfde redenen cannabis gebruiken als mensen zonder deze stoornis, namelijk om verveling tegen te gaan, voor de stimulering, om zich prettig te voelen en voor de gezelligheid<sup>284</sup>. Voor de zelfmedicatie hypothese is tot op heden geen overtuigend bewijs geleverd. In sommige studies onder patiënten wordt ondersteuning gevonden<sup>22;84</sup>. Hides *et al.* tonen aan dat de frequentie van cannabisgebruik een sterke voorspeller is van een terugval (toename psychotische symptomen), maar ook dat de ernst van psychotische symptomen een voorspeller is van cannabisgebruik<sup>139</sup>. Andere studies vinden geen ondersteuning voor de zelfmedicatie hypothese<sup>76;111</sup>. In twee longitudinale bevolkingsstudies worden eveneens geen harde aanwijzingen gevonden<sup>134;325</sup>: mensen met een eerdere psychose of psychotisch symptomen hadden geen grotere kans om later cannabis te gaan gebruiken vergeleken met mensen zonder deze symptomen of stoornis. Eén longitudinaal onderzoek

suggereert daarentegen dat psychotische symptomen wél het risico op later cannabisgebruik vergroten<sup>90;91</sup>. In deze studie is echter vrijwel niet gecorrigeerd voor versturende variabelen.

### Opnames algemene ziekenhuizen vanwege psychosen

**Tabel A.2 Aantal ziekenhuisopnames met 'psychosen' als hoofddiagnose**

ICD-9 code	Verklaring	2004		2005		2006	
		Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
290	(Pre)seniele organische psychotische aandoeningen	1051	10%	1119	11%	1166	11%
291	Alcohol psychosen	399	4%	435	4%	409	4%
292	Drug psychosen	174	2%	176	2%	151	1%
293	Passagère organische psychotische aandoeningen	881	9%	1099	11%	1265	12%
294	Overige organische psychotische aandoeningen (chronisch)	251	2%	235	2%	205	2%
295	Schizofrene stoornissen	1132	11%	1057	10%	991	10%
296	Affectieve psychosen	3580	36%	3599	34%	3414	33%
297	Paranoïde toestanden	183	2%	189	2%	144	1%
298	Overige niet-organische psychosen	1298	13%	1371	13%	1269	12%
299	Psychosen met oorsprong gebonden aan de kinderleeftijd	50	0%	63	1%	88	1%
Totaal		10050		10462		10268	

Bron: Landelijke Medische Registratie (LMR).

Noot: Bij drugspsychosen als hoofddiagnose is niet bekend om welke middelen het gaat. In 2004, 2005 en 2006 stonden respectievelijk 9, 7 en 15 keer cannabismisbruik – of afhankelijkheid als nevensdiagnose vermeld (zie ook cijfers hieronder), maar omdat het niet verplicht is om een nevensdiagnose in te vullen kan het aantal in werkelijkheid hoger zijn.

**Tabel A.3 Aantal ziekenhuisopnames met cannabismisbruik – of afhankelijkheid en alcoholmisbruik en –afhankelijkheid als nevensdiagnose en psychose als hoofddiagnose (ICD-9 290-299)**

	Cannabis	Alcohol
2001	89	330
2002	82	308
2003	66	342
2004	71	325
2005	69	350
2006	95	274

Bron: Landelijke Medische Registratie (LMR).

In 2006 worden voor cannabis 49 gevallen geteld met code 295 (schizofrene) als hoofddiagnose, 15 met een drugs geïndiceerde psychose, 13 affectieve psychosen, 18 overige. Bij alcohol: 93 alcoholpsychosen, 76 affectieve psychosen, 34 schizofrenie en 71 overige psychosen.

Er kan enige overlap zijn tussen de cijfers in de eerste en tweede tabel. Zo stonden in 2006 29 opnames met een alcoholpsychose als hoofddiagnose ook geregistreerd met alcoholmisbruik- of afhankelijkheid als nevensdiagnose.

## **Appendix 2 Criminele betrokkenheid bij hennepteelt**

Prof. dr. Henk van de Bunt, Hoogleraar criminologie aan de Erasmusuniversiteit te Rotterdam

### **Vooraf**

Voordat ik enkele opmerkingen maak over de betrokkenheid van georganiseerde misdaad bij de hennepteelt en -handel in Nederland, eerst iets over mijn achtergrond en onderzoekervaring. Ik ben in 1995-1996 samen met enkele collega's, onder wie de hoogleraren criminologie Frank Bovenkerk, Gerben Bruinsma en Cyrille Fijnaut, betrokken geweest bij een omvangrijk onderzoek naar de georganiseerde misdaad in Nederland. Dit onderzoek maakte deel uit van de werkzaamheden ten behoeve van de parlementaire enquêtecommissie Opsporingsmethoden (commissie Van Traa). Sinds 1997 verricht ik samen met onder meer Edward Kleemans (WODC) een langlopend onderzoek 'Monitor georganiseerde misdaad', dat gebaseerd is op de analyse van politiedossiers van grote opsporingsonderzoeken naar georganiseerde criminaliteit. In 1998, 2002 en 2007 zijn hierover rapportages gepubliceerd<sup>157;158;317</sup>. Tot dusverre zijn 120 dossiers verzameld en geanalyseerd. Tevens ben ik betrokken geweest bij het in 2007 verschenen rapport 'De wereld achter de wietteelt'<sup>282</sup>.

### **Georganiseerde criminaliteit**

Over de vraag wat georganiseerde criminaliteit is (definitie; kenmerken) is veel geschreven en gedebatteerd. In de Monitorrapporten en het Van Traa-rapport worden enkele dimensies genoemd; het gaat om samenwerkingsverbanden die primair zijn gericht op illegaal gewin, systematisch misdrijven plegen die grote schade voor de samenleving veroorzaken, en tenslotte die in staat zijn zich door middel van geweld, corruptie, en/of manipulatie betrekkelijk effectief af te schermen van politie en justitie. In de cannabissector kwamen/komen samenwerkingsverbanden voor die op basis hiervan onmiskenbaar als 'georganiseerde criminaliteit' kunnen worden gekenmerkt. Met name in de jaren 80 en 90 zijn enkele Nederlandse criminele groepen succesvol geweest in de import en export van hasj. Enkele groepen zijn zelfs uitgegroeid tot mondiaal opererende illegale handelaars. In de Monitorrapportages en in de rapporten die voor de commissie Van Traa zijn geschreven, worden hiervan concrete voorbeelden gegeven.

### **Van - feitelijk - gedogen naar meer strafrechtelijke repressie**

In het Van Traa-rapport wordt de opkomst van de "Hollandse netwerken" onder meer toegeschreven aan een falend gedoogbeleid in de jaren tachtig. Falend, omdat het gedogen zich in die periode in de praktijk niet alleen beperkte tot de verkoop van kleine gebruikershoeveelheden, maar ook tot de teelt en handel in cannabis. Telers van nederwiet en internationale handelaars in hasj en wiet werden in de praktijk vrijwel ongemoeid gelaten en konden zich in de luwte van het gedoogbeleid tot grote ondernemers ontwikkelen. Ook kon onder deze omstandigheden de bedrijfsmatige 'huisteelt' van wiet een grote omvang aannemen.

Momenteel is de situatie drastisch veranderd: de strafmaxima voor de teelt en handel van cannabis zijn verscherpt, en ook in de praktijk wordt door politie en justitie veel meer actie ondernomen om telers en handelaars op te sporen. In de afgelopen jaren zijn jaarlijks circa 6000 plantages (stekken; wietplanten) ontmanteld. Gezien de omvang van de nationale en internationale vraag is de teelt van en handel in cannabis nog steeds zeer profijtelijk, maar het is wel riskanter geworden om op die markt actief te zijn.

### **De organisatie in de wietteelt**

In het onderzoek 'De wereld achter de wietteelt'<sup>282</sup>, wordt ingegaan op verschillende

vormen van sociale organisatie. Uitgaande van de fasen van het productieproces en de eisen die dit proces aan de telers stelt, onderscheiden wij 'zelfstandige telers', die voor eigen risico en rekening werken, exploitanten die delen van het productieproces uitbesteden en vijf tot tien kwekerijen bij anderen financieren en inrichten, en tenslotte 'criminele samenwerkingsverbanden' die wiet inkopen bij telers, maar die ten behoeve van de continuïteit in de bevoorrading van hun internationale handelslijnen ook zelf grote plantages opzetten en exploiteren. Niemand weet precies hoeveel van de geproduceerde nederwiet bestemd is voor de binnenlandse consumptie en hoe veel geëxporteerd wordt. In het rapport 'Het groene goud', dat deel uitmaakt van 'Het Nationaal dreigingsbeeld' wordt de jaarlijkse productie van nederwiet geschat op een gewicht tussen 61 en 142 ton en wordt geschat dat tussen de 10 tot 74% hiervan bestemd is voor de export.

Ik durf geen schattingen te doen over de vraag hoe groot het aandeel is van deze drie typen telers in de totale omvang van de wietteelt. Uit onze interviews met wiettelers valt echter wel op te maken dat er vermoedelijk sprake is van een verandering: door de intensivering van de opsporing van telers in achterstandswijken van de grote steden zou de teelt zich verplaatsen naar het platteland en zou –dus ook- de organisatie van de teelt veranderen: grotere plantages en een grotere rol voor de (criminele) samenwerkingsverbanden die dergelijk grote en goed afgeschermd plantages kunnen ontwikkelen en bekostigen.

### **Geweld in de cannabissector**

In de afgelopen jaren is discussie ontstaan over de toename van geweld in de wereld van de wietteelt en met name over de rol daarin van criminele samenwerkingsverbanden. Bovenkerk en Hogewind stellen in 'Hennepeteelt in Nederland'<sup>34</sup> dat er sprake zou zijn van toegepast geweld of uitgeoefende dwang door de financiers van plantages op degenen bij wie deze plantages geplaatst waren. Zonder aan deze constatering afbreuk te willen doen, moet worden gezegd dat in onze dossiers en interviews met wiettelers een ander beeld overheerst. De wereld van de wietteelt is een wereld waarin personen op basis van eigen keuze en vrijwilligheid samenwerken (o.a. 69-70). Mensen die met elkaar samenwerken in de wietteelt kennen elkaar dikwijls uit andere sociale netwerken (buurt, familie, vereniging, e.d.). In die 'netwerksamenleving' zijn niet gewelddadige personen maar facilitators, zoals growshops, belangrijke knooppunten.

Dit alles laat onverlet dat er met name tussen criminele samenwerkingsverbanden, die – zie de casusbeschrijving in Bijlage 1 van het rapport - als georganiseerde criminaliteit kunnen worden aangemerkt, veel geweld voorkomt. Ook in 'Het groene goud'<sup>87</sup> wordt er op gewezen dat er tussen deze groepen veel 'horizontaal' geweld voorkomt. Het is een type geweld dat ook bij andere vormen van georganiseerde criminaliteit voorkomt en dat voortkomt uit de volgende intrinsieke spanning in het criminele milieu: handel drijven in de illegaliteit doet door het ontbreken van contracten, rechterlijke tussenkomst, etc. een zwaar beroep op onderling vertrouwen en betrouwbaarheid, maar dat zijn juist kenmerken die in illegaliteit niet vaak voorkomen. Veel (gewelds)conflicten zijn terug te voeren op bedrog, wantrouwen en ripdeals (zie van de Bunt en Kleemans, 'De georganiseerde criminaliteit in Nederland'<sup>317</sup>). De huidige strafrechtelijke repressie zal dit 'horizontaal' geweld in de wereld van de wietteelt vermoedelijk eerder in de kaart spelen dan afremmen.

Rotterdam, 28/10/2008

## **BIJLAGE 2 Beschrijving van de risicoschattingsprocedure**

### **1 Samenstelling van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs**

Mw. dr. M.W. van Laar, Trimbos instituut, Focal Point; tevens **voorzitter** <sup>1,2,3,4)</sup>  
Dhr. drs. W. Best, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) <sup>1,2,3,4)</sup>  
Dhr. A.J.J. de Bruin, Korps Landelijke Politiediensten: Unit Zuid-Nederland (Synthetische Drugs) <sup>1,3)</sup>  
Dhr. drs. G.H.A. van Brussel, GG&GD Amsterdam <sup>1,3)</sup>  
Dhr. A. Elissen, Nationaal Netwerk Drugsexpertise (NND) <sup>1,2,3,5)</sup>  
Dhr. drs. R. ter Haar, Stichting CAD Zwolle <sup>2,3,4,5)</sup>  
Dhr. prof. dr. D.J. Korf, Universiteit van Amsterdam: Criminologisch Instituut Bonger <sup>1,3)</sup>  
Dhr. ir. M. Martena, Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit: Voedsel en Warenautoriteit (VWA) <sup>1,2,3,4)</sup>  
Dhr. drs. J.J.C. Eversdijk, Ministerie van Justitie: Openbaar Ministerie, Parket-Generaal <sup>1)</sup>  
Dhr. dr. R.J.M. Niesink, Trimbos instituut, Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) <sup>1,2,3,4)</sup>  
Dhr. dr. E.J.M. Pennings <sup>1,2,3,4)</sup>  
Mw. dr. A.J. Poortman-van der Meer, Ministerie van Justitie: Nederlands Forensisch Instituut (NFI) <sup>1,2,3,4)</sup>  
Mw. mr. J. de Quartel, Ministerie van Justitie, Directie Rechtshandhaving en Criminaliteitsbestrijding <sup>1)</sup>  
Mw. drs. I. de Vries, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) <sup>1)</sup>  
Mw. drs. W.M. de Zwart, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: Directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie <sup>1,2,3)</sup>  
Dhr. drs. T. Nabben, Universiteit van Amsterdam: Criminologisch Instituut Bonger <sup>2,4,5)</sup>  
Dhr. mr. J.L. Luijs, Ministerie van Justitie, Directie Rechtshandhaving en Criminaliteitsbestrijding <sup>2,5)</sup>  
Dhr. dr. L.A.G.J.M. van Aerts, Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu <sup>2,3, 6)</sup>  
Dhr. dr. J.G.C. van Amsterdam, Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu <sup>2,3,7)</sup>

<sup>1)</sup> Lid

<sup>2)</sup> Aanwezig tijdens vergadering op 30 oktober 2008

<sup>3)</sup> Aanwezig tijdens vergadering op 25 november 2008

<sup>4)</sup> Deelname aan het scoren van de risico's

<sup>5)</sup> Plaatsvervangend lid

<sup>6)</sup> Secretaris

<sup>7)</sup> Plaatsvervangend secretaris

### **2 Overige betrokkenen bij de risicoschattingsprocedure**

#### **Samenstelling informatierapport:**

Naast het secretariaat hebben de volgende leden van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs een bijdrage geleverd aan de totstandkoming van het informatierapport:

Mw. dr. M.W. van Laar (Trimbos instituut),  
Dhr. dr. R.J.M. Niesink (Trimbos instituut),  
Dhr. prof. dr. D.J. Korf (Criminologische instituut Bonger),  
Mw. drs. A. van Riel (NVIC)

Ondersteuning en advisering ten aanzien van methodologische aspecten is verleend door:

Mw. dr. A. Spijkerman (RIVM, Centrum voor Preventie- en Zorgonderzoek)

#### **Review informatierapport:**

Het informatierapport is ter commentaar voorgelegd aan:

prof. dr. W. van den Brink (hoogleraar Verslavingszorg, AMC/UvA)  
prof. dr. R.S. Kahn (hoogleraar Psychiatrie, UMC Utrecht)  
prof. dr. H. Rigter (hoogleraar Maatschappelijke gezondheidszorg, Erasmus universiteit)  
prof. dr. F. Bovenkerk (hoogleraar Criminologie, Universiteit Utrecht)  
prof. dr. H.G. van de Bunt (hoogleraar Criminologie, Erasmus universiteit)  
drs. R. Rutten (directeur instelling voor verslavingszorg Tactus)

#### **Deskundigen gehoord door de commissie:**

prof. dr. R.S. Kahn (hoogleraar Psychiatrie, UMC Utrecht)  
prof. dr. F. Bovenkerk (hoogleraar Criminologie, Universiteit Utrecht)

### **3 Chronologie risicoschattingsprocedure cannabis**

Op **1 april 2008** verzocht de beleidsdirectie VGP van het Ministerie van VWS het CAM om een risicoschattingsprocedure voor cannabis op te starten.

Op **15 april 2008** is dit verzoek besproken in een vergadering van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs.

Op **8 mei 2008** is een team samengesteld ter voorbereiding van het informatierapport.

Op **30 mei 2008** werd door het CAM een informatieverzoek gericht aan de leden van de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs

Op **11 september 2008** werd het concept informatierapport voorgelegd aan externe deskundigen ter review (van den Brink, Kahn, Rigter, Bovenkerk; dhr. Rutten ontving het rapport op verzoek op 3 oktober 2008)

Op **30 september 2008** is het informatierapport verstuurd aan de leden van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs met het verzoek een individuele risicoschatting uit te voeren.

Op **7 oktober 2008** kwam de risicoschattingscommissie bijeen om het informatierapport te bespreken en werden externe deskundigen gehoord (Kahn, Bovenkerk).

Op **14 oktober 2008** werd een externe deskundige verzocht een aanvullende notitie te schrijven op de criminologische aspecten (van de Bunt).

Op **30 oktober 2008** kwam de risicoschattingscommissie bijeen voor het uitvoeren van de gezamenlijke risicoschatting.

Op **25 november 2008** kwam de risicoschattingscommissie bijeen om de beleidsopties en

aanbeveling te bespreken.

Op **5 december 2008** werd het concept risicobeoordelingsrapport ter commentaar aan de commissieleden gestuurd.

Op **23 december 2008** was het risicobeoordelingsrapport gereed.

In totaal heeft de procedure **9** maanden in beslag genomen.



## BIJLAGE 3 Verzoek risicobeoordeling cannabis

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie

RIVM  
T.a.v. dr. L.A.G.J.M. van Aerts, coördinator CAM  
Postbus 1  
3720 BA BILTHOVEN

Ons kenmerk	Inlichtingen bij	Doorkiesnummer	Den Haag
VGP/ADT 2840909	mw drs W.M. de Zwart	070-3407418	
Onderwerp	Bijlage(n)	Uw brief	
verzoek risicobeoordeling cannabis			

1 APR 2008

Geachte heer Van Aerts,

Tijdens het drugsdebat met de Tweede Kamer op 6 maart heeft minister Klink toegezegd een risicobeoordeling door het CAM naar cannabis te laten uitvoeren. In welke mate cannabis schadelijk is voor de (volks)gezondheid, is de laatste tijd frequent onderwerp van discussie. De afgelopen jaren zijn er veel onderzoeken verschenen, en er bestaat dan ook behoefte aan een rapportage over de actuele stand van zaken op dit terrein.

Daarom verzoek ik het CAM een risicobeoordeling uit te voeren met betrekking tot het gebruik van cannabis, en mij, zoals gebruikelijk is bij een risicobeoordeling, op basis van de uitkomsten te adviseren over eventuele aanpassing van het huidige beleid. Ik verzoek u bij uw informatierapport nadrukkelijk de risico's van cannabis met een hoog THC-gehalte te betrekken, de rol van cannabis bij het ontwikkelen van psychische stoornissen, en de signaleerde toename van de hulpvragen voor cannabisproblematiek. Uw rapportage zie ik graag voor 15 december 2008 tegemoet.

Zoals vorig jaar overeengekomen zal ik voor de uitvoering van een risicobeoordeling een extra budget te beschikking stellen naast de vergoeding voor de reguliere CAM-werkzaamheden. Uw offerte daarvoor zie ik graag zo spoedig mogelijk tegemoet. Op basis van een eerdere schatting van uw kant (per email van 5 oktober 2007) heb ik een additioneel budget van € 45.000,- gereserveerd.

Met vriendelijke groet,

de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport,  
namens deze,  
de Directeur Voeding, Gezondheidsbescherming  
en Preventie,

mw drs A.M.P. van Bolhuis

RIVM, Afdeling BMT LEON
Dossier:
- 2 APR 2008
Briefnummer: 098/08 BZL
Kopie aan: RB

c.c. dr. A. Opperhuizen, RIVM

Postbus 20350	Bezoekadres:
2500 EJ DEN HAAG	Parnassusplein 5
Telefoon (070) 340 79 11	2511 VX DEN HAAG
Fax (070) 340 78 34	

Correspondentie uitsluitend richten aan het postadres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.	Internetadres: <a href="http://www.minvws.nl">www.minvws.nl</a>
--	---