

# **Påverkan av förlängd cannabinoid utsöndring i blod hos dagligt användande kroniska cannabisrökare med hänsyn till lagarna om drogpåverkan vid bilkörning.**

Impact of Prolonged Cannabinoid Excretion in Chronic Daily Cannabis Smokers' Blood on Per Se Drugged Driving Laws, av Bergamaschi, M et al. *Clinical Chemistry* 59:3, 519–526 (2013).

Fritt översatt av Thomas Lundqvist, leg psykolog och docent i psykologi

Thomas.lundqvist51@gmail.com

## **Upplägget**

Nedan följer ett urval och sammanfattning av artikeln. Avslutningsvis gör jag en reflektion av betydelsen av denna studie ur ett behandlarperspektiv.

## **Konklusion**

Cannabinoider kan upptäckas i blodet hos en dagligt användande cannabisrökare under en månad av full avhållsamhet. Detta är i linje med nyligen gjorda studier som påvisar kvardröjande neurokognitiv försämring (se diskussion nedan).

## **Metod**

Deltagarna med erfarenhet av kroniskt, dagligt rökande av cannabis rekryterades genom annonsering i tidningar, radio, internet och TV De skulle vara mellan 18 och 65 år gamla. De som var kliniskt signifikant sjuka, schizofrena, bipolära eller annan psykotisk störning exkluderades. Så även de som har varit i behandling för alkohol och drogberoende de senaste 90 dagarna. De ska ha ett självrapporterat cannabisrökande i mer än 1 år med ett typiskt rökande 5 dagar i veckan under 6 månader och de var positiva i urinprov.

30 manliga, dagligt användande, kroniska cannabisrökare bodde på en sluten forskningsavdelning under 33 dagar. De hade rökt cannabis i genomsnitt i 11,7 år (4–38 år) och de rapporterade att de rökte i genomsnitt 10,2 joints om dagen (6–30, en standard joint innehåller 0,325 gr marijuana). Medelåldern var 28.3 år (19–52 år) och medelåldern var vid debut 14.6 år (6–22 år).

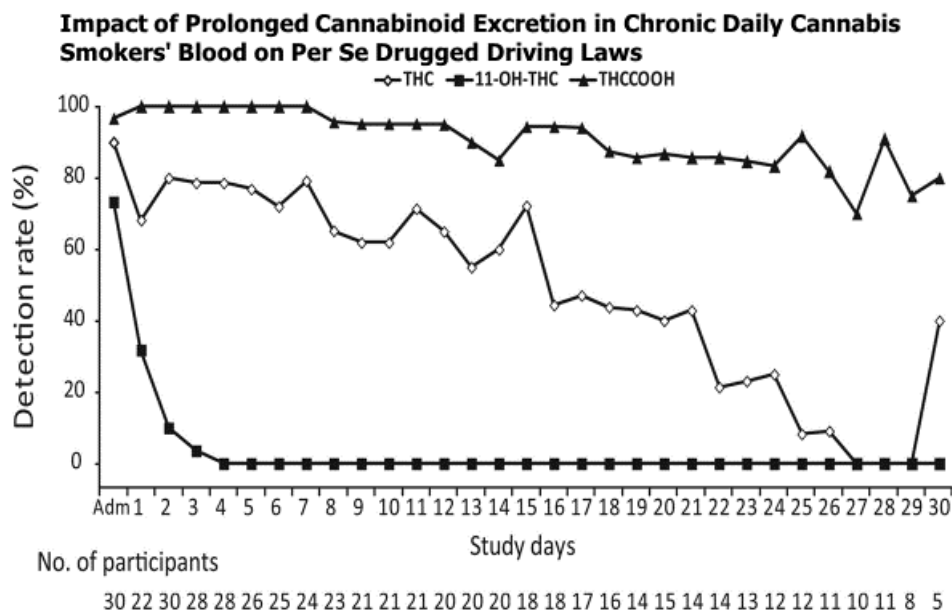
Daglig blodprovstagnation genomfördes under denna tid. Totalt lämnades 570 blodprover varav något mer än hälften (n=326) var positiva (referens; 0,25 ug/L eller mer). Proverna processades i ett isbad för att minimera att cannabinoiderna fastnar på ytan av ett fast material (adsorption) under förberedelserna. Proverna analyserades med Gas chromatografi-mass spectrometri (analysmetod).

## **Resultat**

### **Beskrivning av figur.**

Alla värden är blodprovs resultat.

THC= delta-9-tetrahydrocannabinol, 11-OH-THC= aktiv huvudmetabolit, THCCOOH= inaktiv metabolit som också kan mätas i urin.



Bergamaschi MM et al *Clinical Chemistry*. 2013 Mar;59(3):519-26.

**Y axeln** beskriver graden av förekomst av THC, 11-hydroxy-THC och THCCOOH i blod.

**X axeln** visar antalet dagar samt antalet positiva deltagare varje dag.

Grafen visar att 11-hydroxy-THC, som är likvärdig i sin påverkan med THC lämnar blodomloppet inom 72 timmar.

THCCOOH kan mätas i blodet under 33 dygn (som vid urinprov).

THC lagras i fettvävnaderna (delvis vid cellytan) och återgår efter en tid till blodet och ger därmed en påverkan.

Hos de 30 deltagarna;

Var 27 positiva på THC vid inskrivning med en median koncentration på 1.4 ug/L (Mikrogram/liter blod) (0.3–6.3).

THC koncentrationen minskade gradvis; bara 1 av 11 deltagare var negativ efter 26 dagar, 2 av 5 förblev positiva (0.3 ug/L) i 30 dagar.

5 % av deltagarna hade en THC koncentration som var större än eller lika med 1.0 ug/L i 12 dagar.

Medianen för 11-hydroxy-THC koncentrationen var 1.1 ug/L vid inskrivning men inte större än eller lika med 1.0 ug/L efter 24 timmars abstinens.

11-NOR-9-carboxy-THC (THCCOOH) gav upptäckbara värden hos 96.7% av individerna vid inskrivning. Det minskade långsamt till 95.7% och 85.7% vid dag 8 och 22 respektive.

4 av 5 deltagare förblev THCCOOH positiva (0.6–2,7 ug/L) efter 30 dagar och förblev positiva vid utskrivningen efter 33 dagar.

Resultatbilden pekar på en individuell skillnad i eliminationsprocessen. Medianen för sista positiva THC provet är 22 dagar (95% 17.8–26.2 dagar) och för 11-OH-THC var det 1 dag.

## Diskussion

I en studie (1) gjord på bilolyckor med dödlig utgång finner man THC i hjärnan hos de avlidna men inte i deras blod. Sålunda kan man anta att blodkoncentration av THC kan vara låg eller ej möjlig att upptäcka medan hjärnans THC koncentration kan vara tillräcklig för att ge en neurokognitiv nedsättning. Detta medför att det är svårt att identifiera ett minimum värde för THC i blod, som definitivt kan associeras med en neurokognitiv försämring. Trots detta har olika länder och ett antal delstater i USA stannat vid värden som skulle medföra att våra deltagare skulle lagföras efter 9 dagar och i vissa fall efter 18 dagar kontrollerad drogfrihet. Sätter man ett högt gränsvärde, som i Portugal 3 ug/L för THC och 50 ug/L för THCCOOH, så skulle ingen av deltagarna kunna lagföras 24 timmar efter intag.

Om 5 ug/L THC värde i blod skulle användas, så skulle 90% av de dömda inte ha blivit dömda; 61% av de dömda bilförarna skulle inte ha upptäckts om ett gränsvärde som var större än 1 ug/L användes.

Detta är den första studien som mäter THC i blod upp till 33 dagar efter sista röktilfället.

Våra data komplicerar tolkningen av cannabinoider i blodkoncentration i fall inom klinik och rättsmedicin, inkluderat försämrade bilkörningsförmåga. Vår studie belyser användbarheten av att övervaka multipla cannabinoider i blod för att kunna förbättra korrektheten av resultatolkning.

Dessa data är viktiga för att förstå cannabinoidernas farmakokinetiska process (ett läkemedels omsättning i kroppen) i den här populationen och för att kunna tolka test som utförs i blod.

Både THC och dess inaktiva metabolit THCCOO kunde mätas i blod upp till 1 månad efter sista röktilfället. Det är 4 gånger längre än tidigare beskrivet (2).

Däremot hade den aktiva metaboliten, 11-OH-THC, ett fönster där den som längst kunde mätas i 72 timmar, vilket är kortare än de 7 dagar, som rapporterats i en tidigare studie med cannabisrökare och kontrollerad avhållsamhet. Skillnaden kan delvis bero på könsskillnader, eftersom i den tidigare studien (2) var det möjligt att upptäcka THC och 11-OH-THC hos de kvinnliga deltagarna under en längre tid jämfört med de manliga deltagarna.

Deltagarna i vår studie visade en stor variation i THC och THCCOOH värden över tid, med positiva resultat i dagar och veckor efter inskrivning. Det varierande THC värdet, med positiva resultat blandat med negativa, reflekterar en hög lagring i kroppen (3), t ex. 2 deltagare med ett positivt THC värde under dag 24 och 26, följt av negativa värden visade THC positiva värden igen under dag 30 med 0.3 ug/L. Denna koncentration ligger nära metodens LOQ (gränsen för upptäckt).

Trots att THC i huvudsak lagras i fettvävnader (4, 5), så fann vi ingen skillnad mellan BMI, sista röktilfället och längden av elimination.

Kvarvarande funktionsnedsättningar har visats i många studier, där effekten har funnits kvar i många veckor efter avhållsamhet (6, 7, 8, 9).

Så vårt fynd föreslår en association mellan kvarvarande cannabinoid koncentration och en kognitiv funktionsnedsättning under de första veckorna efter avhållsamhet. Detta är i linje med det koncept som bilkörning under drogpåverkan bygger på.

Emellertid så behövs det vidare forskning om utveckling och elimination av farmakodynamisk tolerans (10, 11, 12), akut cannabis abstinens (vilket också kan störa beteendet (13, 14)) och relationen mellan koncentration i blod och hjärna (där aktiviteten för försämring äger rum) (1).

Serum koncentration mellan 2–5 ug/L skapar en försämring som är likvärdig med alkohol i blod med 0.05% koncentration (15). Sverige och Australien har nolltolerans för illegala droger hos bilförare. Så i jämförelse med alkohollagstiftning och bilkörning, så borde en lagstiftning etableras, som gör det olagligt att använda cannabis och köra bil.

#### Referenser

1. Mura P, Kintz P, Dumestre V, Raul S, Hauet T. THC can be detected in brain while absent in blood. *J Anal Toxicol* 2005; 29:842–3.
2. Karschner E, Schwilke E, Lowe R, Darwin W, Pope H Jr, Herning R, et al. Do Delta9-tetrahydrocannabinol concentrations indicate recent use in chronic cannabis users? *Addiction* 2009; 104:2041–8.
3. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers* 2007; 4:1770–804.
4. Johansson E, Noren K, Sjoval J, Halldin MM. Determination of Delta 1-tetrahydrocannabinol in human fat biopsies from marijuana users by gas chromatography-mass spectrometry. *Biomed Chromatogr* 1989; 3:35–8.
5. Brunet B, Doucet C, Venisse N, Hauet T, Hebrard W, Papet Y, et al. Validation of large white pig as an animal model for the study of cannabinoids metabolism: application to the study of THC distribution in tissues. *Forens Sci Int* 2006; 161:169–174.
6. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 2004; 23:914–20.
7. Pope H, Gruber A, Hudson J, Huestis M, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in longterm cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:909–15.
8. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59:1337–43.
9. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287:1123–31.
10. Ramaekers J, Theunissen E, de Brouwer M, Toennes S, Moeller M, Kauert G. Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214:391–401.
11. Haney M, Comer SD, Ward AS, Foltin RW, Fischman MW. Factors influencing marijuana selfadministration by humans. *Behav Pharmacol* 1997; 8:101–12.
12. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, et al. Antagonistelicited cannabis withdrawal in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31:603–12.
13. Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev* 2007;17: 347–61.
14. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in collegestudents. *JAMA* 1996; 275:521–7.

15. Grotenhermen F, Leson G, Berghaus G, Drummer OH, Kruger HP, Longo M, et al. Developing limits for driving under cannabis. *Addiction* 2007; 102:1910–7.
16. Rebecca D. Crean, Ph.D.1, Natania A. Crane, B.A.1, and Barbara J. Mason, Ph.D.1, ✉  
1 Committee on the Neurobiology of Addictive Disorders; The Scripps Research Institute; La Jolla, CA, 92037, USA. *J Addict Med* . 2011 March 1; 5(1): 1–8.  
doi:10.1097/ADM.0b013e31820c23fa.

### **Kommentar från översättaren angående den här studiens relevans för behandlare.**

- Testresultat från urinanalyser speglar närvaron av aktivt THC i systemet.
- Även om blodanalyser inte ger några mätvärden så är THC trots det aktivt i det neurologiska nätverket. Studien indikerar att 6 veckor är den tid individen behöver för att bli av med THC om individen har rökt fem ggr/vecka i sex månader (6). Den underliggande problematiken är att kognitiva hjälpområden går in och till viss del kompenserar för bristen i kapacitet i de områden som är ansvariga för respektive kognitivfunktion. Det medför med stor sannolikhet en försämring av tankearbetet.
- Crean´s review 2011 (16) visar att även efter 21 dagars avhållsamhet och även därefter, så finner man funktionsnedsättningar när det gäller exekutiva funktioner. Uppmärksamhets- och arbetsminnesfunktionen kvarstår hos en del individer, men mest kvardröjande problemet gäller beslutsfattande, att formulera ett koncept och att planera. Ju längre tid av regelbundet användande, ju längre tid tar det för återställning. Verbalt flöde har i visa studier visat sig vara något nedsatt långt tid efteråt.

För behandlaren är det nödvändigt att utmana dessa funktionsbrister, så att en normalt fungerande kognitiv funktion säkras. Det är möjligt med hjälp av en teknik som innehåller KBT, MI, ÅP, MET och pedagogiskt utformad kunskap om hur cannabis påverkar den enskilde individen, så att denne får hjälp med att lägga märke till, jämföra och tänka efter.