

Cannabis og psykose:

**Randomiseret klinisk forsøg med sammenligning af specialiseret individuel
behandling og gruppebehandling versus individuel standardbehandling af unge
med cannabismisbrug og psykose**

Merete Nordentoft, overlæge ph.d. MPH,
Allan Fohlmann, psykolog
Anne Mette Larsen, ergoterapeut

OPUS,
Psykiatrisk afdeling,
Bispebjerg Hospital,
Bispebjerg Bakke 23,
2400 København NV

Formål med projektet:

Formålet med projektet er i et klinisk kontrolleret forsøg at undersøge effekten af specialiseret behandling af cannabismisbrug blandt unge med psykose. Specialiseret individuel behandling og gruppebehandling efter australsk manual sammenlignes med standardbehandling, som består af individualiseret ikke specialiseret behandling. Patienterne randomiseres til hhv. manualiseret gruppebehandling i kombination med specialiseret individuel behandling eller individuel standardbehandling mhp. senere undersøgelse af effekten af de to behandlingsformer.

Randomiseringen vil blive foretaget stratificeret for om patienten modtager psykiatrisk behandling i OPUS, i opsøgende psykoseteam eller i distriktspsykiatrien. Det kliniske forsøg, som her søges finansieret gennemføres med henblik på at bidrage til at gøre behandlingen af patienter med dobbeltdiagnoser evidensbaseret.

Inklusionskriterier:

- Patienten skal være i alderen 18-35 år med folkeregisteradresse i Frederiksberg/København Kommuner.
- Patienten skal opfylde forskningskriterierne i ICD –10 for både diagnosen F2 (skizofreni og skizofrenilignende tilstande) og diagnosen F12 (psykiske lidelser eller forstyrrelser forårsaget af cannabis)
- Patienten skal forstå og tale dansk i tilstrækkelig grad til at undersøgelse og behandling kan gennemføres uden tolk.
- Patienten skal give skriftligt informeret samtykke til at deltage i projektet. Desuden skal patienten indvillige i samtidig med deltagelse i cannabis og psykose projektet (COP), at fortsætte eller opstarte behandling for sin psykiske lidelse.
- Patienter i OPUS, i opsøgende psykoseteam, i distriktspsykiatrien og fra de psykiatriske hospitalsafdelinger og andre som opfylder inklusionskriterierne kan henvises til projektet. OPUS er et behandlingstilbud under H:S, for unge med debuterende psykose i København.

Henviste patienter vil blive undersøgt af en forskningsansat med henblik på afklaring af inklusionskriterier.

Nyhedsværdien i projektet:

Det er en klinisk erfaring, at cannabis kan udløse psykotiske symptomer, der ikke kan skelnes fra symptomerne ved skizofreni og at cannabisbrug blandt unge med psykose kan fastholde og forværre symptomerne. Dette er også fundet i videnskabelig undersøgelser (1). Der er i flere undersøgelser rapporteret at brug af cannabis forøger risikoen for senere at udvikle symptomer inden for det skizofreniforme spektrum (Zammit et al 2002, Arseneault et al 2004), især hos unge med en disposition for psykose (Henquet et al 2005).

Samtidig forekomst af skizofreni og misbrug (doppeltdiagnose) er i en række undersøgelser klart forbundet med manglende kompliance med behandlingen. Et års opfølgning af genindlagte patienter med skizofreni, viste, at manglende kompliance med behandlingen var forbundet med stofmisbrug og med manglende sygdomsindsigt (2).

Det er også rapporteret, at patienter med skizofreni og et tidligere misbrug af cannabis, havde signifikant flere genindlæggelser på hospital, dårligere psykosocial funktion, sværere tankeforstyrrelser og mere udtalt paranoia (3).

Samlet set tyder undersøgelserne på, at patienter med dobbeltdiagnose har et dårligere sygdomsforløb end patienter med psykose uden samtidigt misbrug. Det gælder både hyppigheden af non-kompliance med behandlingen, varigheden af hospitalsophold, antallet af genindlæggelser, graden af psykopatologi og den sociale funktion. Patienter med dobbeltdiagnoser belaster i høj grad behandlingssystemet med højere udgifter til behandlingen sammenlignet med patienterne uden misbrug.

I Sundhedsstyrelsens referenceprogram for skizofreni (4) er derfor anført følgende anbefaling:

- Patienter med skizofreni og et samtidigt cannabismisbrug har dårligere prognose, hvorfor behandlings-systemet må udvikle behandlingsmetoder, der er virksomme i afhjælpning af cannabismisbrug

Evidens for effekten af behandling af cannabismisbrug

Der er begrænset, hvad der er af evidens inden for behandlingen af cannabismisbrug. Dog fremhæves i litteraturen, at cannabismisbrug kan behandles effektivt ved behandlingsformer, der er virksomme overfor andre former for misbrug. Det fremhæves også, at der er flere randomiserede undersøgelser, der kan vise effekt af kognitiv adfærdsterapi (5). Oftest fremhæves behandlingsprogrammer, der inddrager kombinerede behandlingstiltag, motivationelle interviews, inddragelse af familien og kognitiv adfærdsterapi (6;7).

Evidens for effekten af behandling af patienter med dobbeltdiagnose

Der er ikke endnu klar evidens i form af et Cochrane review for at bestemte behandlingsformer har bedre resultater end andre eller evidens for at mere intensive behandlingsformer har en effekt (8). Der er anbefalinger af og erfaringer med, at det er bedre at tilbyde behandlingen igennem psykiatrisk velfunderede interventionsprogrammer end at behandlingen af misbruget sker separat. (1;9). En randomiseret undersøgelse viste, at kombination af kognitiv adfærdsterapi, motivationelle interviews og familieinterventioner havde signifikant positiv effekt på funktionsniveau, positive symptomer, symptomernes varighed og længe af perioder uden misbrug (10). Der er flere reviews der fremhæver evidens for integreret behandling med motivationel interviews, kognitiv terapi (individuelt eller i grupper), 12-trinsbehandling som ved AA, træning af strategier til "harm reduction" (11;12)

Evidens for effekten af gruppebehandling ved cannabismisbrug.

Det fremhæves i reviews, at der er brug for mere forskning for at afgøre om gruppebehandling er mere effektiv end individuel behandling og hvilken behandlingsformer i grupper der er mest effektiv. Der er reviews der finder en tendens til gruppebehandling virker bedre ift. patienter med misbrug end individuel behandling, om end det ikke er på et signifikant niveau (13). Der er under alle omstændigheder ikke tegn på at gruppebehandling skulle være mindre effektiv (14). Videre fremhæves ofte at behandling i grupper har færre omkostninger. Endelig er der review der finder at specialiseret gruppeterapi kan forstærke effekten af eksisterende behandlingstilbud (15). For patienter med dobbeltdiagnose er der et review fra 2004 der fremhæver et studie, som programfast har fået implementeret kognitive, adfærdsterapeutiske grupper (9). Studiet viste en signifikant positiv effekt på symptomer, funktionsniveau og udgifter til andre behandlingsinstanser (16). I en nylig lille australsk undersøgelse kunne der ikke påvises forskelle på specialiseret behandling for cannabis misbrug og psykoedukation(17)

Der er evidens for effektivitet af trinvis eller fasespecifik behandling, som successivt tager udgangspunkt i engagement, motivation, symptomstrøring, mål og tilbagefaldsforebyggelse. (9)

Konklusion:

En gennemgang af litteraturen viser, at der er mangel på randomiserede undersøgelser, der kan bidrage til at gøre behandlingen af patienter med dobbeltdiagnoser evidensbaseret. Den planlagte undersøgelse vil bidrage til at udbedre dette forhold. Undersøgelsens behandlingsprogram tager udgangspunkt i best practice ved at implementere en integreret behandling, der indeholder kombinerede behandlingstiltag, som motivationel interview, psykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og social færdighedstræning.

Forventet udkomme af projektet:

Projektet forventes at bibringe øget viden om dobbeltdiagnosebehandling, samt erfaringer med behandling efter den australske manual, som ikke tidligere er afprøvet i Danmark.

Der afholdes efter det første halve år seminar for fagligt netværk og samarbejdspartnere om foreløbige erfaringer og viden om dobbeltdiagnosebehandling. Brugerorganisationer (LAP, SIND, De9, Bedre Psykiatri) vil blive indbudt til at deltage i seminaret. Der udarbejdes en evaluering af foreløbige resultater og manualen tilpasses herefter. Der publiceres artikler i fagblade om projektet og foreløbige resultater og erfaringer.

Der planlægges i slutningen af projektet at afholde undervisning om dobbeltdiagnosebehandling og COP-erfaring for relevant personale i kommune og amt. Der udarbejdes forslag til videreførelse af projektet, samt udarbejdes artikler til pressen og fagblade.

Der planlægges at afholde seminar med workshops for samarbejdspartnere og fagligt netværk. Der forberedes to-dages træningsseminar med henblik på videreformidling af projektets arbejdsmetoder gennem undervisning, træning og supervision. Der udarbejdes en afsluttende evaluering og rapport om projektet.

Der planlægges sideløbende at søge fondsmidler til at udbygge projektet med en forskningsdel, hvor effekten af hhv. den individuelle og gruppebaserede behandling undersøges, ved at undersøge følgende effektmål:

1. Grad af misbrug. Antal dage med misbrug sidste måned undersøges ved brug af instrumentet Time Line Follow Back. Herudover bruges Marihuana Screening Inventory (MSI-X).
2. Psykose-symptomer undersøges ved brug af Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS) og negative symptomer (tilbagetrækning, initiativløshed, manglende engagement og fremdrift) vil blive undersøgt med Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS),
3. Social funktion (hverdagsliv, arbejde og uddannelse) vil blive undersøgt med WHODASII.
4. Livskvalitet vil blive undersøgt med WHOQOL
5. Brugertilfredshed vil blive undersøgt med Client Satisfaction Questionnaire

Hvis projektet viser at specialiseret behandling i kombination med gruppebehandling med fordel kan implementeres vil tilbuddet blive inkluderet som en permanent del af OPUS' behandlingstilbud. Herudover vil der fremover løbende blive tilbudt træningsworkshops i behandlingsmetoden og projektet vil blive beskrevet i manualiseret form i en "best practise guideline"

Interventionerne

1) Cannabis og Psykose – det specialiserede behandlingstilbud:

Patienterne tilknyttes en behandler, der modtager et særligt undervisningsprogram og supervisionsforløb og som har mulighed for at inddrage en af de to specialiserede misbrugsbehandlere i projektet, enten direkte i behandlingsforløbet eller konsultativt med henblik på at gennemføre motivational interviewing.

I gruppebehandlingen lægges der vægt på at patientens psykotiske symptomer er så velbehandlede som muligt, hvorfor der er løbende dialog mellem gruppeledere og primærbehandler.

Der indledes med individuelt motivational interview (18;19), for at opbygge alliance samt motivation. Her lægges individuelle mål for forløbet.

Gruppen består af 6-8 patienter og 2 faste trænere.

Forløbet strækker sig over 3 måneder, med ugentlige sessioner af 1½ times varighed.

Det tilstræbes, at gruppesessionerne foregår på samme ugedag og tidspunkt, ligesom strukturen på dagsordnen er den samme hver gang.

Manualiseret behandlingsprogram ud fra den australske EPPIC manual (20), som er udviklet til førstegangs psykotiske cannabismisbrugere. Denne metode er velbeskrevet og inkorporerer behandlingstiltag som der er høj grad af evidens for. Den kan både benyttes til grupper og individuelle behandlinger.

I denne manual benyttes motivational interview som en del af referencerammen. Dette involverer en analyse af beslutningsprocesser, hvorunder fordele og ulemper ved fortsat misbrug analyseres. Der instrueres i copingmekanismer for misbruget, bl.a. for trang og triggere for misbrug, samt udvikling

af personlige strategier for undgåelse eller håndtering af disse. Desuden faciliteres håndtering af abstinenssymptomer og strategier for tilbagefaldsforebyggelse. Endelig introduceres generelle coping-færdigheder, såsom håndtering af negative følelser, stresshåndtering, social færdighedstræning og afslapningsteknikker. Motivational interview har høj evidens også ved korterevarende forløb (21;22).

Tilgangen til gruppetilbudet ”Cannabis og Psykose” er at forstå, og bibringe patienterne klarhed over, de faktorer der fastholder i et hashmisbrug. Det overordnede mål er harm reduction, en metode som i flere undersøgelser har vist god effekt (23;24) og behandlingen tager udgangspunkt i patienternes egne mål for forløbet.

Der tages udgangspunkt i ”ændringscirklen” (25;26), der beskriver adfærdsændringer som en proces der forløber i stadierne for-overvejelse, overvejelse, forberedelse, påbegyndelse og vedligeholdelse. Tilbagefald ses som en integreret del af processen, hvorpå stadierne må gentages.

Pædagogikken i gruppebehandlingstilbudet tager hensyn til de kognitive vanskeligheder psykotiske patienter ofte har, således at strukturen i hver session er forudsigelig og der lægges vægt på overindlæring. Dette sikres ved faste punkter på dagsordenen som skrives på tavlen hver gang:

- Runde – hvad er sket forgangne uge
- Repetition fra sidst
- Hjemmeopgave fra sidst
- Oplæg/undervisning (nyt hver session)
- Deltagererfaring med temaet inddrages.
- Rollespil eller problemløsning
- Ny hjemmeøvelse
- Afsluttende runde

Patienternes aktive deltagelse faciliteres gennem diskussion og rollespil samt hjemmeopgaver mellem hver session. For at øge motivationen gøres undervisningen relevant i forhold til den enkeltes liv og individuelle formål med kurset. De overordnede behandlingsprincipper og emner udstikkes af manualen, men der vil ved hver session være mulighed for at tilpasse indhold til patienternes ønsker og stadie i ændringscirklen.

Terapeuternes rolle er direktiv og direkte, men ikke-konfronterende og ikke-kritisk. Der lægges vægt på empati og positiv forstærkning, samt konkret problemløsning og overføring til patientens hverdag.

Der tilstræbes en afslappet atmosfære med plads til humor.

I slutningen af forløbet inddrages tidl. hashmisbrugende patient som rollemodel.

Behandlingsmetoderne er alle indenfor den kognitive terapeutiske referenceramme og tager således udgangspunkt i psykoedukation, kognitiv adfærdsterapi og social færdighedstræning. Formålet er at patienterne opnår indsigt i uhensigtsmæssige tanke- og handlemønstre og udvikler copingstrategier. Dette sker gennem eksploration i grunde til cannabismisbrug og relation til symptombillede, kortlægning af fordele/ulemper ved cannabisrygning og ophør med dette, advarselstegn for craving/tilbagefald, problemløsning og symptomestring, arbejde med kædeanalyse (Mørch and Rosenberg 2005), arbejde med negative automatiske tanker og alternative tanker, social færdighedstræning (f.eks. at takke nej til stoffer, indlede nye kontakter og konfliktløse), aktiviteter i hverdagen og fritiden, tilbagefaldsforebyggelse og kriseplan.

Tilrettelæggelse af de enkelte moduler:

Gruppeforløbet tager udgangspunkt i stadierne i Prochaska & DiClemente model for forandringsprocesser (ændringscirklen). Modellen tager udgangspunkt i, at patienten ofte veksler

frem og tilbage mellem forskellige stadier og gennemgår tilbagefald, inden han eventuelt når det sidste stadium, som markerer den vedvarende forandring.

For at kunne støtte gruppen og patienten i at ændre livsstil må gruppelederne kunne identificere det stadium, patienten/gruppen befinder sig på det pågældende tidspunkt. Dermed kan interventionen målrettes, ved enten at anvende motivationsskabende eller rådgivende teknikker, eller ved for eksempel at skifte fokus fra at undersøge begrundelser for forandring til planer for forandring.

Formålet er at motivere patienten til at komme videre fra de enkelte stadier, derfor betegnes modellen også "Motivationscirklen" eller "Forandringsprocessen".

Således kan den enkelte session tilpasses til gruppens og den enkeltes motivationsniveau og stadiet i ændringscirklen.

Indhold af sessioner ved **For-overvejselses-stadiet:**

Psykoedukation omkring:

Viden om psykotiske symptomer

Viden om den psykosefremmende effekt af cannabis (knyttes til den enkelte deltagers symptombillede)

Viden omkring risici og skader ved cannabismisbrug

Viden om abstinenssymptomer ved ophør (27)

Viden om effekten af nedsættelse af forbruget (harm reduction)

Kortlægning af patientens individuelle forbrugsmønstre med fokus på ulemper ved cannabisforbrug samt triggere for trang og -forbrug. Dette gøres ved hjælp af registreringsskemaer.

Overvejselses-stadiet:

Undersøgelse af fordele og ulemper ved hhv. cannabisrygning og ophør. Dette bruges som udgangspunkt til at erstatte nogle af fordelene ved cannabisrygning med andre tiltag.

Desuden eksplorerer der i sammenhængen mellem misbrug og symptombillede. Ambivalens og modstand adresseres ud fra accepterende holdning.

Forberedelses-stadiet:

Individuel målsætning med fokus på ulemperne ved cannabismisbrug. Der eksplorerer i sammenhængen mellem misbrug og symptombillede og udvikling af symptommestring og alternative coping strategier. Dette sker ved eksploration af fordele/ulemper og kædeanalyse. (28)

Desuden kortlægning af negative automatiske tanker og handlinger i relation til misbruget.

Social færdighedstræning i forhold til at takke nej til cannabis, konfliktløsning, samt evt. indledning af sociale kontakter til ikke-misbrugere. Introduktion til problemløsningsmodellen (28)

Stadiet for påbegyndelse af ændring:

Problemløsning hvor coping strategier afprøves. Advarselstegn for tilbagefald og triggere for hashmisbrug kortlægges og der udarbejdes kriseplaner for tilbagefald og symptomforværring.

Stadiet for vedligeholdelse af ændring:

Udvikling af nye færdigheder og vaner i hverdagslivet. Patienterne støttes til (i samarbejde med primærbehandler) at opretholde en aktiv hverdag med fokus på ADL, motion og arbejde/uddannelses/fritids aktiviteter. Desuden faciliteres udvidelse af netværk med ikke-misbrugende. Generelle coping-færdigheder trænes, såsom social færdighedstræning, håndtering af negative følelser, stresshåndtering, og afslapningsteknikker. Strategier for tilbagefaldsforebyggelse, samt copingstrategier for stoftrang afprøves i hverdagen. Der inddrages tidl. Cannabismisbrugende patient som konsulent og rollemodel.

Ved tilbagefald:

Afdramatisering og fokus på læring af tilbagefald. Støtte til på ny at indgå i ændringscirklen med fokus på patientens egne coping-strategier

2) Det ikke specialiserede individuelle behandlingstilbud

Det individuelle behandlingstilbud gennemføres af behandlere i OPUS, i distriktspsykiatrien eller opsøgende psykoseteam. Kontakten med patienten er af varierende hyppighed, alt efter behandlingstilbuddets kapacitet. Tilgangen til patienten er støttende og ikke fordømmende. Der lægges vægt på at rådgive patienten om alternative copingstrategier ved misbrug og opmuntre til enhver reduktion af misbruget.

Statistik og styrkeberegning

For at kunne påvise en forskel i behandlingseffekt mellem de to behandlingstyper med hensyn til reduktion af misbrug er det nødvendigt at undersøge ca 40 patienter i hver behandlingstype for statistisk sikkert at opdage en forskel på reduktion fra 20 dage månedligt med hashrygning til 15 dage månedligt (standarddeviation anslået til 5). I gruppebehandlingen kan maksimalt inkluderes 24 patienter årligt (4*6), og det er derfor nødvendigt at projektet forløber over flere år for at rekruttere et tilstrækkeligt antal patienter. Der må forudses et bortfald fra både forskningsinterview og behandling, og det planlægges derfor at inkludere 60 patienter i hver behandlingstype. Det nødvendige antal patienter i projektet kan sikres gennem at projektet etableres som et samarbejdsprojekt mellem de tre OPUS team i København, opsøgende psykoseteam, distriktspsykiatrien ved Bispebjerg Hospital og Københavns og Frederiksbergs Kommunes rådgivningscentre, Job-team og U-turn i Københavns Kommune.

Kontinuerte effektmål anvendes og vil blive analyseret ved hjælp af variansanalyse og for at tage højde for eventuelt skævt bortfald vil blive gennemført interaktionsanalyser og tid x behandlingstype. De grupper af patienter der fuldfører hele interventionen vil i bortfaldsanalyser blive sammenlignet med den population der var ved baseline. Hvor det er muligt vil baselineværdier af variablene blive inkluderet som covariater i analyserne.

Sted og organisation

Gruppebehandlingen kan foregå i OPUS lokaler, (Bispebjerg Hospital, Nannasgade).

Projektmedarbejderen kan huses sammesteds. Inklusion af patienter foregår kontinuerligt. Der planlægges holdstørrelser på ca. 8 patienter, og hver gruppe har ti møder fordelt over tre måneder. Der vil kunne afvikles 9 grupper i projektperioden.

Projektet gennemføres i et samarbejde mellem de tre OPUS team, der er etableret på psykiatriske afdelinger i København på hhv. Bispebjerg Hospital, Hvidovre Hospital og Rigshospitalet. Ansvarlig for projektet er: Merete Nordentoft, Anne Mette Larsen og Allan Fohlmann. Den ansatte projektmedarbejder er ansvarlig for sammen med de ansvarlige for projektet at udarbejde materiale til brug i gruppebehandlingen. Projektmedarbejderen skal være ansvarlig for gruppeforløbene, forestå træning og supervision af de primærbehandlere, der er ansvarlig for den specialiserede behandling og stå til rådighed med konsultation eller deltage direkte i behandlingen i samarbejde med primærbehandleren.

Der er givet tilsagn om deltagelse i fagligt netværk fra Københavns Kommunes rådgivningscentre og behandlingstilbuddet U-turn, Frederiksberg Kommunes Rådgivningscenter (FKRC), Rusnavigatørerne i Københavns Amt, Århus Amts Misbrugscenter - unge-teamet, Amsungdomscentret i Storstrøms Amt, Fyns Amts behandlingscenter for unge (FABU) samt Frederiksborg Amts Misbrugscenter. Der vil tillige blive formidlet information om projektet gennem deltagelse i netværk under Videnscenter for Socialpsykiatri "Ungdom eller sindslidelse – oplysning og samarbejde"

Tidsplan

- Marts 2007: Ansættelse af forsker og projektansvarlig terapeut, udarbejdelse af manualiseret beskrivelse af den specialiserede individuelle behandling og den gruppebaserede behandling.
- April 2007: Inklusion af første patienter.
- Maj 2007: Første gruppeforløb starter.
- Februar 2008: Seminar for fagligt netværk og samarbejdspartnere.
- September 2009: Undervisning om dobbeltdiagnosebehandling.
- Oktober 2009: Afsluttende seminar. Afsluttende evaluering og rapport om projektet.
- Januar 2010: Videnskabelige artikler.

Økonomi

Der er opnået bevilling fra Helsefonden som dækker aflønning af en projektmedarbejder (Allan Fohlmann) i et år. Der ansøges om midler til frikøb af en projektmedarbejder (Anne Mette Larsen) i tre måneder og ansættelse af forskningsmedarbejder, foreløbigt i et år. Der vil sideløbende blive søgt midler til finansiering af de følgende to år af projektets forløb.

Sideløbende søges forskningsmidler fra Egmont Fonden, Lundbeckfonden og Forskningsråd for Sundhed og Sygdom (FSS) til finansiering af projektmedarbejder og forskningsassistent i tre år.

Budget:

Løn til forskningsassistent i et år	384.000kr
Løn til frikøb af behandler i 3 måneder	96.000kr
Materiale, møder,	22.000kr
I alt	500.000 kr

Merete Nordentoft, overlæge i OPUS

Reference List

- (1) Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Apr;51(4):273-9.
- (2) Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2001 Feb;52(2):161-3, 166.
- (3) Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(1):45-9.
- (4) Sekretariatet for referenceprogrammer. Referenceprogram for udredning og behandling af skizofreni. København: Sundhedsstyrelsen; 2004.
- (5) Waldron HB, Kaminer Y. On the learning curve: the emerging evidence supporting cognitive-behavioral therapies for adolescent substance abuse
2. *Addiction* 2004 Nov;99 Suppl 2:93-105.
- (6) McRae AL, Budney AJ, Brady KT. Treatment of marijuana dependence: a review of the literature
1. *J Subst Abuse Treat* 2003 Jun;24(4):369-76.
- (7) Carroll KM. Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders
1. *Curr Psychiatry Rep* 2005 Oct;7(5):329-36.
- (8) Ley A, Jeffery DP, McLaren S, Siegfried N. Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001088.
- (9) Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ. A review of treatments for people with severe mental illnesses and co-occurring substance use disorders
4. *Psychiatr Rehabil J* 2004;27(4):360-74.
- (10) Barrowclough C, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW, Moring J, O'Brien R, et al. Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2001 Oct;158(10):1706-13.
- (11) Ziedonis DM. Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives
8. *CNS Spectr* 2004 Dec;9(12):892-904, 925.
- (12) Rachbeisel J, Scott J, Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research
2. *Psychiatr Serv* 1999 Nov;50(11):1427-34.
- (13) McRoberts C, Burlingame G, Hoag M. Comparative efficacy of individual and group psychotherapy: A meta-analytic perspective. *Group Dynamics: Theory, Research, and Practice* 1998;2(2):101-17.

- (14) Greene LR. Research in Group Psychotherapy for Substance Abuse. In: Brook DW, Spitz HI, editors. *The Group Therapy for Substance Abuse*. 2002.
- (15) Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML. Methodological considerations in the diagnosis of coexisting psychiatric disorders in substance abusers. *Br J Addict* 1992;87:179-87.
- (16) Jerrell JM, Ridgely MS. Impact of robustness of program implementation on outcomes of clients in dual diagnosis programs. *Psychiatr Serv* 1999 Jan;50(1):109-12.
- (17) Edwards J, Elkins K, Hinton M, Harrigan SM, Donovan K, Athanasopoulos O, et al. Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2006 Aug;114(2):109-17.
- (18) Miller WR. Motivational interviewing with problem drinkers. *Behav Psychother* 1983;11:147-77.
- (19) Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: Preparing people for change*. New York: Guilford; 1991.
- (20) Hinton M, Elkins K, Edwards J, Donovan K. *Cannabis and Psychosis: An Early Psychosis Treatment manual*. Melbourne: EPPIC; 2002.
- (21) Hettema J, Steele J, Miller WR. Motivational Interviewing. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:91-111.
- (22) Burke BL, Arkowitz H, Menchola M. The efficacy of motivational interviewing: a meta-analysis of controlled clinical trials
3. *J Consult Clin Psychol* 2003 Oct;71(5):843-61.
- (23) Ziedonis DM. Integrated treatment of co-occurring mental illness and addiction: clinical intervention, program, and system perspectives
8. *CNS Spectr* 2004 Dec;9(12):892-904, 925.
- (24) Rachbeisel J, Scott J, Dixon L. Co-occurring severe mental illness and substance use disorders: a review of recent research
2. *Psychiatr Serv* 1999 Nov;50(11):1427-34.
- (25) Prochaska JO. Assessing how people change
85. *Cancer* 1991 Feb 1;67(3 Suppl):805-7.
- (26) Prochaska JO, Diclemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors
77. *Prog Behav Modif* 1992;28:183-218.
- (27) Budney AJ, Novy PL, Hughes JR. Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence
14. *Addiction* 1999 Sep;94(9):1311-22.
- (28) Mørch MM, Rosenberg NK. *Kognitiv terapi - modeller og metoder*. København: Hans Reitzels Forlag; 2005.