

De beoordeling van

psychoactieve stoffen

Ontwerp en verantwoording van een beoordelings-
en vergelijkingsmodel vanuit farmacologisch
en toxicologisch perspectief voor de geestelijke
gezondheidszorg en verslavingszorg

Colofon

De Vereniging GGZ Nederland is de brancheorganisatie van circa 134 instellingen voor geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg en behartigt de zorginhoudelijke, sociale en economische belangen. Naast het bestuur en landelijk bureau, zijn binnen GGZ Nederland diverse commissies actief. De leden van de brancheorganisatie zijn actieve deelnemers in deze commissies en geven mede vorm aan het landelijk beleid. De beleidsvoorbereiding, -ondersteuning, advisering en uitvoering ten behoeve van haar leden en de maatschappij wordt verzorgd door het landelijk bureau in Utrecht.

De beoordeling van psychoactieve stoffen. Ontwerp en verantwoording van een beoordelings- en vergelijkingsmodel vanuit farmacologisch en toxicologisch perspectief voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg.

J.C. van der Stel (oktober 2003)

Uitgever: GGZ Nederland
Australiëlaan 14 b
Postbus 8400
3503 RK Utrecht
t 030 - 2873333
f 030 - 2894870
e info@ggz nederland.nl
publicatienummer: 2003-234

Ontwerp: Taluut

Inhoud

Samenvatting	5
Inleiding	9
<i>Opdracht</i>	9
<i>Verantwoording</i>	9
<i>De opbouw van dit rapport</i>	11
Psychoactieve stoffen, geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg	13
<i>Visie ontwikkelen</i>	12
<i>Co-morbiditeit: psychiatrische stoornis en verslaving</i>	14
<i>Vragen voor de GGZ</i>	17
<i>Wetenschappelijk kader</i>	18
De beoordeling van psychoactieve stoffen	19
<i>Psychoactieve stoffen, psychofarmaca en neurotoxische stoffen</i>	19
<i>Wettelijk kader</i>	21
<i>Grensverkeer tussen categorieën</i>	25
<i>Beoordelingscriteria</i>	26
<i>Verslaving</i>	30
<i>Toxiciteit</i>	34
<i>De beoordeling van stoffen door het RIVM en het CAM</i>	38
Presentatie van het beoordelings- en vergelijkingsmodel psychoactieve stoffen	40
<i>Eisen aan het model</i>	40
<i>Hoofdpijnen van het model</i>	41
<i>Procedure voor consensusvorming</i>	43
<i>Nadere uitwerking en toelichting</i>	46
Verantwoording	47
Deel A. Beschrijving	48
Deel B. Beoordeling	51
Deel C. Advisering	64
Literatuur	65

Psychoactieve stoffen: het beoordelingsmodel

Sinds de oprichting van GGZ Nederland, de brancheorganisatie voor instellingen in de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg, zijn haar instellingen steeds nauwer met elkaar gaan samenwerken. Het besef groeit dat de instellingen veel voor elkaars patiënten kunnen betekenen. Helaas maken patiënten in beide sectoren vaak op een risikante wijze gebruik van psychoactieve stoffen. Bij veel van deze patiënten gaat psychische problematiek samen met verslaving, maar over de gevolgen van psychoactieve stoffen bestaan veel misverstanden en de kennis erover vertoont lacunes.

Om de beschikbare kennis en ervaring over deze stoffen optimaal te gebruiken heeft GGZ Nederland een beoordelings- en vergelijkingsmodel ontwikkeld (Van der Stel, 2003). Dit model is tot stand gekomen op basis van literatuuronderzoek en raadpleging van een brede groep experts.

Wat zijn psychoactieve stoffen

Psychoactieve stoffen zijn stoffen die direct of indirect een werking hebben op het centrale zenuwstelsel (CZS). Deze stoffen beïnvloeden de werking van de neuronen en kunnen van invloed zijn op de stofwisseling, zoals de afbraak van medicijnen. Om een effect te hebben op de hersenen moeten ze de bloed-hersenbarrière kunnen passeren.

Deze omschrijving geldt zowel voor legale en illegale roes- en genotsmiddelen alsook voor geregistreerde (psycho)farmaca. Om verwarring te voorkomen verstaat GGZ Nederland onder *psychoactieve* stoffen alleen legale en illegale stoffen, die in eerste instantie als *roes- of genotsmiddel* worden gebruikt. We spreken verder van psychoactieve stoffen wanneer medicijnen worden gebruikt als roes- of genotsmiddel. Ook wanneer roes- en genotsmiddelen in eerste instantie worden gebruikt voor *zelfmedicatie*, delen we deze middelen onder in deze categorie.

In de praktijk gaat het vooral om nicotine (tabak), alcohol en middelen die vermeld staan in de opiumwet en als 'drug' verhandeld worden. Verder betreft het slaap- en kalmeringsmiddelen, die veelal door de huisarts worden voorgeschreven.

Risico's

Aan het gebruik van psychoactieve stoffen zijn risico's verbonden. Vragen die voor de geestelijke gezondheidszorg (ggz) en de verslavingszorg belangrijk zijn, betreffen:

- > Is het psychoactieve effect van tijdelijke of duurzame aard?
- > Zijn er interacties met andere psychoactieve stoffen of geneesmiddelen bekend?
- > Zijn er risico's voor specifieke bevolkingsgroepen (leeftijd, geslacht, etniciteit)? Is er een verhoogd risico op het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen en stoornissen? Bestaat er een (ongewenste) interactie met reeds aanwezige neuropsychiatrische symptomen en stoornissen?

- > Hoe groot is de kans op het optreden van verslaving?
- > Wat is de kans op een fatale overdosis? Anders gezegd: wat is de acute toxiciteit van de stof?
- > Wat zijn de eventuele (neuro)toxische gevolgen op langere termijn?

Op veel van deze vragen is momenteel nog geen voldoende wetenschappelijk antwoord mogelijk. Met name bij kwetsbare groepen is er gebrek aan kennis over de werking van psychoactieve stoffen.

Criteria voor de beoordeling van stoffen

De brancheorganisatie GGZ Nederland heeft een model ontwikkeld voor de beoordeling van psychoactieve stoffen. Dit model geeft aandacht aan de belangrijkste aspecten die aan het gebruik van deze stoffen gerelateerd zijn. Wanneer verschillende middelen beoordeeld zijn, kunnen de resultaten met elkaar vergeleken worden.

Het model bestaat uit een beschrijvend deel en een beoordelend deel. Voorafgaand aan de uitvoering van een beschrijving en beoordeling moet *verantwoord* worden waarom juist deze stof prioriteit heeft. Op basis van de uitkomsten van de beschrijving en de beoordeling van de onderzochte stof kan een advies volgen aan de instellingen in de ggz en de verslavingszorg.

In het beschrijvend deel gaat het om de beantwoording van de volgende vragen:

- > Wat zijn de algemene karakteristieken van de stof?
- > Welke sociaal-epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over:
 - het gebruik van de stof door de algemene bevolking;
 - het gebruik van de stof door specifieke groepen (met name cliëntengroepen van ggz en verslavingszorg)?

Het antwoord op deze vraag geeft aanwijzingen voor de selectie van de *risicogroepen en/of diagnosecategorieën* waarbij de effecten van de stof(fen) nader moeten worden bekeken.

- de sociale context van het gebruik en de gebruikers?

Het antwoord op deze vraag geeft tevens aanwijzingen over de mate waarin en de wijze waarop het overheidsbeleid ongunstige effecten sorteert.
- > Welke *overige* stoffen worden in combinatie met de stof in kwestie toegediend?

Het antwoord geeft aanwijzingen voor de selectie van de overige stoffen (zoals andere psychoactieve stoffen of medicijnen) waarbij de effecten van de stof nader moeten worden bekeken.

In het *beoordelend* deel gaat het om de volgende beoordelingen:

Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof. Aanvullend hierop kan aandacht gegeven worden aan de *interactie* met andere psychoactieve stoffen.

Een op bepaalde *diagnosecategorieën* gerichte beoordeling van de stof. Aanvullend hierop kan aandacht worden gegeven aan: (a) de interactie met *reguliere medicatie* (psychofarmaca); (b) de interactie met andere *psychoactieve stoffen*; (c) de interactie met andere psychoactieve stoffen én *reguliere medicatie* (psychofarmaca).

In elke beoordeling gaat het telkens om de beantwoording van de volgende vragen:

- > Wat is de *veiligheid* van het middel (de kans op een fatale dosis)?
- > Wat is de *verslavende* potentie van de stof?
- > Wat zijn de *ongewenste* effecten? Hier gaat het om: (a) het type van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik; (b) de ernst van de gevolgen; (c) de *frequentie* van deze gevolgen.

Op basis van de uitkomsten van de beschrijving en de beoordeling van de onderzochte stof, kan een advies volgen aan de instellingen in de ggz en de verslavingszorg.

Relevantie van deze benadering

Het voordeel van de bovengenoemde werkwijze is dat uitspraken over psychoactieve stoffen in eerste instantie gebaseerd worden op biomedische en sociaal-wetenschappelijke kennis. Door deze genuanceerde benadering kunnen de voorlichters realistischer boodschappen uitspreken, over bijvoorbeeld de 'veiligheid' of de 'verslavende potentie' van een stof. Daarnaast kunnen gedifferentieerde uitspraken worden onderbouwd over de risico's van cannabis voor kwetsbare groepen. In het algemeen biedt het model weerstand tegen een benadering van psychoactieve stoffen, waarin morele of politieke opvattingen de overhand hebben.

Belang voor patiëntengroepen in de ggz en verslavingszorg

In Nederland worden door uiteenlopende groepen psychoactieve stoffen gebruikt. Voor een effectieve preventie (voorlichting) en behandeling van de patiëntengroepen waar de ggz en verslavingszorg voor staat, zijn meer concrete en genuanceerde beoordelingen van de middelen gewenst. Het gaat hier zowel om nieuwe, alsook reeds lang bekende middelen als alcohol en tabak.

Tot voor kort was de aandacht voor verslavingen in de ggz beperkt en had de verslavingszorg vaak onvoldoende mogelijkheden om psychische stoornissen te diagnosticeren en te behandelen. Inmiddels is duidelijk dat de patiëntengroepen van beide sectoren elkaar flink overlappen. Voor een goede zorgverlening is samenwerking een vereiste. Ook is het nodig dat men de beschikking heeft over actuele gegevens over de risico's en de gevolgen van het gebruik van middelen bij de groepen verslaafden en de patiënten in de algemene ggz die deze middelen gebruiken en/of daaraan verslaafd zijn.

Relevantie voor lidinstellingen en landelijk werkende instellingen

GGZ Nederland wil dat er realistische beoordelingen worden gemaakt van veelgebruikte stoffen, hun interacties met voorgeschreven medicatie en de specifieke gevolgen voor het beloop van de stoornis. Dit geeft de instellingen een goede uitgangspunt om hun medewerkers voor te lichten over de mogelijkheden en preventie, diagnostiek, behandeling en beleid te verbeteren.

Het model biedt instellingen een gezamenlijk kader om gegevens bijeen te brengen. Dit bevordert doelmatig gebruik van schaarse expertise en kennisontwikkeling.

Voorwaarden voor toepassing model

De toepassing van het model vergt een forse inspanning van breed samengestelde commissies van experts. Complete beoordelingen van een stof zijn moeilijk door afzonderlijke instellingen te maken. Een eerste vereiste is een systematisch literatuuronderzoek. Een goed uitgevoerde beoordeling van een stof is zeer intensief werk. Dat is zeker zo als ook nog eens aandacht wordt gegeven aan de patiëntengroepen van de ggz en de verslavingszorg, en er oog is voor de eventuele interacties met andere middelen (zoals de reguliere medicatie)

GGZ Nederland wil bij de toepassing van het model steun krijgen van andere landelijk werkende instanties. Het betreffen in het bijzonder het Trimbos-instituut, het RIVM, het bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg ondergebrachte Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) en universitaire instituten.

Referentie

J.C. van der Stel (2003). *De beoordeling van psychoactieve stoffen. Ontwerp en verantwoording van een beoordelings- en vergelijkingsmodel vanuit farmacologisch en toxicologisch perspectief voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. Rapport voor GGZ Nederland.* Utrecht: GGZ Nederland.

Inleiding

Opdracht

Dit rapport is opgesteld voor GGZ Nederland, de brancheorganisatie van de instellingen voor geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. De achtergrond van dit stuk is de behoefte binnen GGZ Nederland om een gezamenlijke visie te ontwikkelen over psychoactieve stoffen. De opdracht luidde als volgt:

- > leg een fundament voor de ontwikkeling van een visie over psychoactieve stoffen in relatie tot de taakstelling van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg;
- > ontwerp een beoordelings- en vergelijkingsmodel voor psychoactieve stoffen dat een bijdrage levert aan de praktijk en het beleid van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg.

Dit rapport vormt de neerslag van de uitwerking van deze opdracht. Het eerste onderdeel is uitgewerkt in de eerste twee hoofdstukken. Allereerst wordt een verantwoording gegeven wat de achtergronden zijn van deze visieontwikkeling. Vervolgens wordt in het tweede hoofdstuk ingegaan op de verschillende aspecten van (de beoordeling van) psychoactieve stoffen. In het derde hoofdstuk wordt een voorstel gepresenteerd voor een beoordelings- en vergelijkingsmodel.

Verantwoording

Het onderhavige thema is gemakkelijke stof voor heftige publieke debatten. Daarom is het goed vooraf aan te geven waar dit rapport wel en waar het niet over gaat - én waarom dat zo is. In de eerste plaats is het belangrijk erop te wijzen wat we in dit rapport verstaan we onder psychoactieve stoffen. We vatten onder deze term alle middelen die als roes- of genotsmiddel worden gebruikt. Het gaat dus om alcohol, nicotine, het scala aan drugs. Een aantal van deze middelen heeft de status van geneesmiddel. In de tweede plaats gaat het om de *ongewenste gevolgen* van middelengebruik. Ons gedrag is in belangrijke mate gedreven door het bevredigen van behoeften, het vermijden van pijn en het verlangen naar plezier (hedonisme). Mensen zijn geneigd psychoactieve stoffen te gebruiken en laten zich daar moeilijk van afhouden. Deze stoffen worden gebruikt om hun gewenste effecten. Om die reden worden ze in dit rapport veelvuldig als roes- en genotsmiddelen aangeduid.

In dit rapport is de aandacht gericht op wat psychoactieve stoffen met mensen doen met een accentuering van de ongewenste effecten. Wat mensen met stoffen doen, en wat daarvan de resultaten zijn, komt veel minder geprononceerd naar voren. Dit levert ongewild een eenzijdig beeld op. Het geeft voeding aan de – ons inziens *verkeerde* – gedachte, dat deze stoffen in de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg slechts vanwege hun ongewenste effecten beoordeeld moeten worden. Toch is er voor gekozen hier vooral te letten op de farmacologische en toxicologische aspecten van het (langdurig) gebruik van alcohol, tabak en andere psychoactieve stoffen. Op deze manier denken we een eerste stap te kunnen zetten in een objectievere beoordeling en vergelijking van de middelen in het maatschappelijk verkeer. Als ook de juridische, sociaal-culturele, sociaal-psychologische aspecten van psychoactieve stoffen breeduit in de beschouwing zouden worden betrokken, bestaat

er het risico van een onontwarbare kluwen van ongelijksoortige risicoschattingen en waarderingen. Dit betekent niet dat als een farmacologische beoordeling heeft plaatsgevonden andersoortige beoordelingen hieraan slechts 'toegevoegd' hoeven te worden om een meer compleet beeld te krijgen. Was het maar zo eenvoudig. In de werkelijkheid gaat het om complexe interacties met een onvoorspelbaar resultaat. Gezien die complexiteit is het in dit rapport voorgestelde beoordelings- en vergelijkingsmodel slechts een eerste stap of, anders gezegd, een bescheiden bijdrage aan de rationalisatie van ons denken over psychoactieve stoffen.

Normatieve en wetenschappelijke uitspraken zijn in de discussie lastig van elkaar te onderscheiden. Normen en waarden zijn heel belangrijk voor het kader waarbinnen wetenschappelijke kennis op haar praktische consequenties wordt onderzocht en leidt tot besluitvorming. Er ontstaat echter een probleem wanneer medisch-ethische overwegingen zich op een ondoorzichtige wijze mengen met wetenschappelijke kennis. Ook om deze reden is er voor gekozen het accent te leggen op een farmacologische beoordeling van middelen. Er worden geen uitspraken gedaan over de kwaliteit van de genotservaringen die gebruikers hebben of over gewenste veranderingen in de bestaande wet- en regelgeving.

In de internationale literatuur hebben wij geen beproefde modellen gevonden voor het beoordelen en vergelijken van psychoactieve stoffen, met uitzondering van de beoordelingsystematiek van het EMCDDA / CAM (Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs, zie elders in dit rapport). In de meeste landen is weinig belangstelling voor een genuanceerde benadering van (illegale) drugs. Slechts in de beoordeling van cannabis is er enige ruimte voor nuancering. Bij gebrek aan specifieke modellen moesten we een leenverhouding aangaan met beoordelings- en vergelijkingsystemen die vanuit een farmacologisch en/of toxicologisch gezichtspunt zijn ontwikkeld.

In dit rapport maken we onderscheid tussen een beoordeling van het resultaat van middelengebruik bij een algemene gebruikerspopulatie en een beoordeling van de gevolgen van psychoactieve stoffen voor mensen met (ernstige) psychische problemen (waaronder verslaving). De GGZ en de verslavingszorg hebben, behalve hun directe cliëntgerichte behandel- en preventietaken, uitdrukkelijk ook een *public health*-functie. Vanuit die optiek is het belangrijk oog te hebben voor deze functie en onder de specifieke cliëntenpopulaties van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. De uitkomsten van de beoordeling van het effect van bepaalde psychoactieve stoffen voor mensen met ernstige psychische problemen verschaft geen goede, of in ieder geval een eenzijdige, uitgangspositie voor een public health-benadering van psychoactieve stoffen. Het omgekeerde is uiteraard ook het geval.

We zijn ons ervan bewust dat het beoordelen en vergelijken van stoffen een zeer tijdsintensieve aangelegenheid is, die bovendien niet mogelijk is zonder de hulp van experts die buiten de ggz en verslavingszorg werkzaam zijn. Naar schatting duurt een gedegen beoordeling door een commissie van deskundigen 1 à 2 jaar. Daarentegen is het niet nodig *alle* stoffen te beoordelen. Conform de inzet van dit rapport zullen eerst stoffen (en hun interacties met

andere stoffen, waaronder [psycho]farmaca) moeten worden beoordeeld, die door de cliënten veelvuldig gebruikt worden. Dit houdt in dat met een gedegen beoordeling van alcohol, cannabis (i.h.b. THC), en beslist niet te vergeten tabak (i.h.b. nicotine) de eerste jaren al ruim gevuld zijn. Wel is het mogelijk om zowel voor de veelgebruikte middelen, alsook voor stoffen die door slechts kleine groepen cliënten worden gebruikt, quick scans te maken, op grond waarvan later een gedegen beoordeling kan worden gemaakt. Het voordeel van quick scans, wanneer deze worden uitgevoerd volgens de hierboven voorgestelde werkwijze, is dat ervaringen met het stramien kunnen worden opgedaan. Ongetwijfeld zal dat leiden tot aanpassingen en verbeteringen ervan. Idealiter worden de gegevens opgenomen in een – via het internet te raadplegen – database, die jaarlijks wordt geüpdate.

We zijn van mening dat het voorgestelde stramien ertoe leidt dat er veel lacunes in de beschikbare kennis 'zichtbaar' worden. Hierop kunnen we reageren door het model te vereenvoudigen en alleen ons alleen 'beantwoorbare' vragen te stellen. Een wetenschappelijk vruchtbaarder manier, indien we de moeilijk te beantwoorden vraag als relevant beschouwen, is te zoeken naar middelen om nader onderzoek te initiëren. In zoverre is het vaststellen en vastleggen van *gebrek aan kennis* over een onderwerp uiterst zinvolle informatie.

De opbouw van dit rapport

In dit rapport wordt in de eerste twee hoofdstukken verantwoord waarom het zinvol is voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg een visie te ontwikkelen over psychoactieve stoffen. Verder worden de belangrijkste aandachtspunten daarbij in ogenschouw genomen. Het accent wordt daarbij gelegd op de ongewenste, onbedoelde neveneffecten van het gebruik van stoffen, die als roes- en genotsmiddel getypeerd worden, en waarvan het gebruik soms ook de functie heeft van zelfmedicatie.

In hoofdstuk 1 bespreken we psychoactieve stoffen in relatie tot (cliënten van) de geestelijke gezondheidszorg en de verslavingszorg. Er vindt een verantwoording plaats van de noodzaak om een gezamenlijke visie te ontwikkelen. Gewezen wordt op de risico's die met het gebruik van psychoactieve stoffen gepaard kunnen gaan en manifest worden in 'ongewenste' gevolgen. Voor evidence-based medicine en evidence-based management zijn, zo wordt betoogd, wetenschappelijk kaders en beslisprocedures nodig. In hoofdstuk 2 vindt een nadere omschrijving plaats van psychoactieve stoffen. Deze worden besproken in relatie tot geneesmiddelen (psychofarmaca) en overige stoffen. Ingegaan wordt op het wettelijk kader en de historische achtergronden. Verder is er een bespreking van werking en functie alsmede van de belangrijke criteria 'verslavende potentie' en 'toxiciteit' van psychoactieve stoffen. In hoofdstuk 3 doen we een voorstel voor een beoordelings- en vergelijkingsmodel van psychoactieve stoffen, dat specifiek bedoeld is voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. We verduidelijken aan welke eisen zo'n model in ieder geval moet voldoen, en om welke beoordelingen het idealiter gaat. Om basis van elders goed uitontwikkelde en geaccepteerde criteria wordt een stramien gepresenteerd waarmee de beoordeling en vergelijking kan worden uitgevoerd.

Het model bestaat uit drie delen: een *beschrijvend* deel (stof, epidemiologie), een *beoordelend* deel (veiligheid, verslavende potentie en ongewenste reacties) en een *adviserend* deel (preventie, diagnostiek, behandeling en beleid). Deze delen worden vooraf gegaan door een verantwoording: waarom aandacht voor 'deze' stof. De algemene beoordeling dient gespecificeerd te worden naar (a) de interactie met andere psychoactieve stoffen en (b) naar diagnosecategorieën (al dan niet in interactie met reguliere medicatie en/of andere psychoactieve stoffen). In dit derde hoofdstuk bevelen we aan in de procedure voor consensusvorming zoveel als mogelijk aan te sluiten op de werkwijze van het CAM. Het is gewenst dat GGZ Nederland in een vervoltraject samenwerkingsafspraken maakt met het CAM. Deze commissie heeft gedeeltelijk een zelfde doelstelling en hanteert een beproefde werkwijze. Het CAM selecteert voor haar risicoschattingen voornamelijk nieuwe synthetische drugs en richt zich – vanwege haar taakopdracht – gedeeltelijk op andere aandachtspunten. Maar juist daarom is een taakverdeling goed mogelijk.

Wellicht ten overvloede willen we er hier op wijzen dat het model bedoeld is als richtlijn voor een commissie van experts (wetenschappers en klinici). Voor individuele instellingen is het waarschijnlijk niet bruikbaar. Niet alleen vanwege de forse tijdsinvestering die nodig is om tot weloverwogen oordelen te komen, maar ook omdat er bij gebrek aan voldoende gegevens multidisciplinaire consensusvorming nodig is. Instellingen hebben zelden de vereiste disciplines (zoals een farmacoloog en een toxicoloog) in huis. Het spreekt voor zich dat deze exercities voor de sector een praktisch nu moeten hebben. Daarom geven we in hoofdstuk 3 ook richting aan de advisering.

De definitieve versie van dit rapport is totstandgekomen op basis van de uitkomsten van een enquête in de GGZ / verslavingszorg alsmede een expertmeeting. Voor deze twee activiteiten was met name Otto Doosje (LSP) verantwoordelijk. Hopelijk dragen de discussies over dit rapport en eventuele vervolgvragen ertoe bij, dat in de toekomst op een rationelere – op wetenschappelijke (en klinische) kennis gebaseerde – wijze wordt nagedacht over (het gebruik van) psychoactieve stoffen. Naar onze mening komt dit de zorgverlening aan de cliënten van de geestelijke gezondheidszorg en de verslavingszorg ten goede.

Tot slot wil ik graag op deze plaats een woord van dank uitspreken aan degenen die eerdere versies van dit rapport van kritisch commentaar hebben voorzien. Het betreft met name Wim Best (IGZ / CAM), Ton Cramer (VWS), Ben van de Wetering (Bouman Verslavingszorg), Freek Polak (GG&GD Amsterdam) en Jan-Huib Blans (Jellinek). Hun vragen, twijfels en adviezen hebben mij zeer gemotiveerd de argumentatie en verantwoording te verbeteren. Verder dank ik de leden van de begeleidingscommissie: Jaap van der Haar (Bestuur GGZ Nederland / Arta), Ineke de Bruin (Parnassia), Jacques Weeda (De Grote Rivieren), Marloes van Es, Toon de Vos, Roland Koel, Liesbeth van Eijndhoven en Eric Mulder (allen GGZ Nederland). Tot slot gaat mijn dank uit naar de respondenten op de enquête én de deelnemers aan de expertmeeting – ik wil in het bijzonder lof toezwaaien voor het voorzitterschap van Wim van den Brink (AIAR).

Hoofdstuk 1

Psychoactieve stoffen, Geestelijke Gezondheidszorg en verslavingszorg

Dit hoofdstuk bespreekt de argumenten waarom het voor de geestelijke gezondheidszorg inclusief de verslavingszorg belangrijk is een – wetenschappelijk onderbouwde – visie te ontwikkelen over psychoactieve stoffen.

Visie ontwikkelen

Het aantal psychoactieve stoffen dat op de markt beschikbaar is, is de afgelopen 25 jaar enorm toegenomen. Meer en meer mensen hebben ooit in hun leven gebruik gemaakt van de legale en één of meer van de illegale middelen. In het laatste decennium is de opkomst van synthetische drugs opmerkelijk. Hoewel het overheidsbeleid erop gericht is het gebruik van verslavende stoffen te ontmoedigen, lijkt het erop dat het gebruik van dit soort middelen zich grotendeels onttrekt aan externe interventies (voorlichting, beperkende maatregelen e.d.). Wel vinden er regelmatig fluctuaties plaats in het aanbod zoals er zich ook flinke verschuivingen voordoen in het gebruik van bepaalde stoffen. De vraag naar deze middelen (alook het aanbod) wordt mede bepaald door de prijs van de middelen, de wijze waarop de overheid regulerend en/of repressief optreedt, en in het bijzonder door de wijze waarop de middelen aansluiten op de geest van de tijd.

De geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg hebben nauwelijks mogelijkheden om de keuze voor bepaalde middelen bij hun 'doelgroepen' te beïnvloeden. Dit betekent niet dat het niet zinvol is over het aanbod van dit soort middelen 'beleid' te vormen of te proberen het beleid van de overheid in een bepaalde richting te sturen. Ook al zijn de ontwikkelingen op het vlak van vraag en aanbod nauwelijks te beïnvloeden, er kan wel degelijk invloed worden uitgeoefend op de mate waarin en de wijze waarop de middelen verhandeld worden. Bovendien kan de kwaliteit van de middelen worden bewaakt en kan er invloed worden uitgeoefend op de wijze waarop de gebruikers zo verantwoord mogelijk, dat wil zeggen zonder extra risico's, van deze middelen gebruik maken.

In de geestelijke gezondheidszorg staat het gebruik van psychoactieve stoffen in het centrum van de belangstelling. In de eerste plaats gaat het hier om de cliënten in de verslavingszorg, zij zijn 'per definitie' in behandeling vanwege hun gebruik van alcohol, drugs, benzodiazepinen of nicotine en de problemen die zij daardoor, of daaraan gerelateerd, ondervinden. Maar ook onder de cliënten, of zo men wil patiënten, van de geestelijke gezondheidszorg in engere zin (de psychiatrie) is het gebruik van deze middelen aanzienlijk. We spreken hier bovendien niet alleen over psychoactieve stoffen die als roes- of genotsmiddel worden gebruikt, maar ook als een vorm van 'zelfmedicatie'. Hiernaast gebruikt, vooral in de psychiatrie maar in toenemende mate ook in de verslavingszorg, een aanzienlijke groep cliënten legaal verstrekte psychofarmaca (zie ook: Pieters e.a., 2002). Ze gebruiken deze middelen als ondersteuning bij het ontwenningproces of ter behandeling van een psychiatrische stoornis. Over de interacties tussen al deze stoffen bij de diverse patiëntengroepen is nog veel onbekend.

De geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg hebben nog geen goed uitgewerkte visie op het gebruik van psychoactieve middelen onder de algemene bevolking. Zij beoordelen de middelen en het overheidsbeleid ter zake in de eerste plaats voor zover deze schadelijk zijn voor individuen en groepen met (een verhoogd risico op) psychische en verslavingsproblemen. Ze zijn geïnteresseerd in het antwoord op de vraag wat de lichamelijke en psychische effecten van de middelen zijn voor hun cliëntengroepen én op welke wijze deze gevolgen zo goed mogelijk voorkomen of behandeld kunnen worden. De aandacht voor (de beïnvloeding van) de wettelijke status van de middelen is voor deze sectoren op dit moment secundair.

Bijna honderd jaar hebben in Nederland de verslavingszorg en de psychiatrie hoofdzakelijk naast elkaar bestaan. Dit bracht met zich mee dat de aandacht voor en de kennis over de effecten van psychoactieve stoffen (in de zin van roes- en genotsmiddelen) zich concentreerden in de verslavingszorg. In de psychiatrie was de ervaring met deze middelen slechts impliciet aanwezig. Verslaafde patiënten werden zoveel als mogelijk doorverwezen naar de verslavingszorg. De laatste tien jaar is in dit beeld langzamerhand verandering gekomen. Het middelengebruik onder de cliënten van de algemene geestelijke gezondheidszorg is steeds zichtbaarder geworden en de samenhang van verslavingsproblemen met de overige psychiatrische problematiek wordt beter onder ogen gezien.¹ Dit heeft ertoe geleid dat vooral op lokaal niveau de samenwerking tussen instellingen voor verslavingszorg en de geestelijke gezondheidszorg nadrukkelijk op de agenda staat. Hierbij komt dat op landelijk niveau de instellingen van de verslavingszorg en geestelijke gezondheidszorg fusies zijn aangegaan. Dit leidde tot de vorming van het Trimbos-instituut, als kenniscentrum, en van de brancheorganisatie GGZ Nederland.

De geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg hebben niet alleen organisatorische raakvlakken, maar in de eerste plaats op het vlak van de psychiatrische problematiek, in de vorm van (de behandeling van) co-morbiditeit. In de volgende paragraaf gaan we hier verder op in.

Co-morbiditeit: psychiatrische stoornis en verslaving

Co-morbiditeit komt, los van verslavingsproblemen, in de psychiatrie veel voor. Schizofrenie wordt bijvoorbeeld vaak samen met depressie, angst en persoonlijkheidsstoornissen gediagnosticeerd (Nathan & Langenbucher, 1999). De term 'dual diagnosis' is enigszins misleidend. De suggestie wordt gedaan dat er van een bijzondere patiëntengroep sprake is. In de praktijk hebben een groot aantal van de patiënten in de GGZ meer dan twee diagnoses op de eerste twee assen van de DSM IV. Daarnaast heeft deze groep vaak nog een diagnose op as III (somatische ziekten zoals HIV/AIDS en hepatitis) (Albanese, 2001). Psychiatrische co-morbiditeit is ook een veelvoorkomende diagnose van verslavingstherapeuten (zie verder box 1).

¹ Little (2001) heeft een goede samenvatting gegeven van de problemen die zich voordoen bij de behandeling van de co-morbiditeit van verslavingsproblemen en andere psychische stoornissen.

Box 1.

Co-morbiditeit

Er bestaan geen exacte cijfers over het aantal mensen met psychiatrische stoornissen onder de bevolking dat tevens verslaafd is aan alcohol, drugs of tabak. George en Krystal (2000) schatten dit aantal op basis van epidemiologische studies op ongeveer 50 procent. Het Nederlandse Nemesis-onderzoek kwam tot ongeveer vergelijkbare resultaten. Er zijn echter wel aanzienlijke verschillen tussen specifieke stoorniscategorieën en het effect van bepaalde middelen op het beloop daarvan. Het beeld wordt nog ingewikkelder wanneer men zich realiseert dat er geen eenduidige causale (of bi-directionele) relaties bestaan tussen psychiatrische stoornissen en middelengebruik. Op grond van diverse studies kunnen de volgende stoornisspecifieke nuancerings worden aangebracht (George & Krystal, 2000; zie ook: Regier e.a., 1990; Greenfield e.a., 1995; Albanese, 2001; George & Vessicchio, 2001²):³

- > Bij *schizofrenie* is meer dan gemiddeld sprake van misbruik van middelen zoals alcohol en/of cannabis en verslaving. Het betreft in het bijzonder jonge mannen met een lage opleiding. Het gebruik versnelt het optreden van de eerste positieve symptomen, hindert de compliantie met de behandlungsstrategie en verslechtert de sociaal-medische positie. Bij deze patiëntengroep is verder het gebruik van tabak extreem hoog.⁴
- > Misbruik van middelen (i.h.b. alcohol) komt bij mensen met een *bipolaire stoornis* in 50 tot 70 procent van de gevallen voor. Ook bij hen verslechtert het gebruik het psychiatrisch beeld, waaronder een verhoogd risico op suïcide.
- > Bij mensen met *depressie* komt misbruik van middelen zoals alcohol in 30 tot 50 procent van de gevallen voor. Het heeft een negatieve invloed op de behandeling. Depressie kan verder de behandeling van alcoholverslaving negatief beïnvloeden. Misbruik van middelen vormt een extra risico voor suïciditeit.
- > Ook bij *angststoornissen* (waaronder vrouwen met een posttraumatische stressstoornis) bestaat een negatieve relatie tussen bijkomend gebruik van alcohol en drugs én het behandelingsresultaat en het beloop van de stoornis. Het roken van sigaretten hangt mogelijk oorzakelijk samen met paniekstoornissen.
- > Bij *kinderen met psychiatrische stoornissen* bestaat een extra risico verslavingsproblemen te ontwikkelen. Bij deze groep bestaat een ongunstiger prognose voor een succesvolle behandeling voor eventuele verslavingsproblemen. De kans op psychiatrische symptomen en verslavingsproblemen is bij jongeren significant hoger als de moeder tijdens de zwangerschap flink heeft gerookt.

² George & Vessicchio (2001) hebben specifiek aandacht gegeven aan de rol van nicotineverslaving bij schizofrenie en andere psychiatrische stoornissen.

³ In dit overzicht staan de eetstoornissen (anorexia nervosa en boulimia nervosa), die blijkens neurobiologisch onderzoek als een verslaving kunnen worden geduid, onvermeld (zie: Rogers & Smit, 2000; Davis, 2001).

⁴ Chambers e.a. (2001) hebben een goede beschrijving gemaakt van de neurobiologische basis van het gebruik van psychoactieve stoffen door mensen met schizofrenie.

- > Tot slot vormen *gedragsstoornissen* en *persoonlijkheidsstoornissen* (i.h.b. mannen met anti-sociale persoonlijkheidsstoornis) extra risico's voor verslavingsproblemen.⁵

In de literatuur wordt vaak gewezen op het verband tussen ADHD en verslavingsstoornissen. Recente literatuuroverzichten wijzen op het volgende:

- > Bij adolescenten en volwassenen, bij wie de diagnose ADHD is gesteld, kan in bijna 50 procent verslaving als tweede diagnose gesteld worden. Misbruik van middelen komt op jongere leeftijd voor dan in de algemene bevolking, het blijft langer bestaan, en alcoholmisbruik gaat meer dan gemiddeld over in drugsgebruik. Het meer dan gemiddelde gebruik hangt ook samen met een verminderde sociale oordeelsvorming en impulsief gedrag in sociale situaties. Sommige middelen kunnen overigens symptomen verbeteren (Sullivan en Rudnik-Levin, 2001).
- > Lynskey en Hall (2001) trekken het etiologisch verband tussen ADHD en verslavingsstoornissen in twijfel. Zij wijzen erop dat ADHD in het verleden vaak verward is met gedragsstoornissen, vanwege het gedeeltelijk overlappende profiel van de symptomen. Recente klinisch-epidemiologische studies wijzen uit dat de correlatie tussen ADHD en verslaving afhankelijk is van de co-morbide aanwezigheid van een gedragsstoornis.
- > Een belangrijke controverse is er over het eventuele risico op verslaving als gevolg van de medicatie met stimulanten (Ritalin). Recent systematisch literatuuronderzoek wijst uit dat deze medicatie niet leidt tot verhoogd risico op het experimenteren met middelen, gebruik, afhankelijkheid of misbruik op latere leeftijd (Barkley e.a., 2003). Wilens e.a. (2003) toonden bovendien op basis van de literatuur aan dat de medicatie met stimulanten juist gerelateerd is aan een verminderd risico op verslavingsstoornissen op latere leeftijd.

Welk middel ook wordt gebruikt, het blijkt dat al bij een geringe dosis, mensen met psychiatrische stoornissen aanmerkelijke risico's lopen in de vorm van het optreden van neuropsychiatrische symptomen en suïcidaal gedrag (Hipwell e.a., 2000). Dit laat onverlet dat er ook studies beschikbaar zijn waaruit blijkt dat, bij schizofrenie, het gebruik van cannabis en nicotine samenhangt met een vermindering van negatieve symptomen respectievelijk verbetering van neurocognitieve symptomen (aandachtsfunctie). Uit de literatuur blijkt voorts dat sociaal-psychologische factoren de kans op middelengebruik kunnen vergroten. Maar het omgekeerde geldt echter ook: de directe omgeving van de patiënten kan namelijk een beschermende werking hebben (ibid.).

⁵ Misbruik van middelen, vooral van alcohol, is vaak een factor bij geweldsincidenten. Mannen zijn bijvoorbeeld vaker gewelddadig onder invloed van alcohol en een geschiedenis van geweld is een belangrijke voorspeller voor misdaad in de toekomst. Het risico op gewelddadig gedrag is echter groter bij personen met intellectuele beperkingen en een bijkomende psychiatrische diagnose, zoals antisociale persoonlijkheidsstoornis en psychotische stoornissen (Poldrugo, 1998).

Over de achtergronden van co-morbiditeit van verslaving en één of meer andere psychiatrische diagnoses, alsmede de behandeling daarvan, is nog veel onbekend. Volgens ons kan de toepassing van het in het derde hoofdstuk voorgestelde beoordelings- en vergelijkingsmodel van psychoactieve stoffen ertoe bijdragen dat lacunes in de kennis worden weggewerkt, of in ieder geval duidelijk zichtbaar worden.

Vragen voor de GGZ

Het is een realiteit dat er in de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg tal van vragen bestaan waarvoor geen eensgezind antwoord bestaat. Dat geldt zeker waar het gaat om vragen rondom het gebruik van psychoactieve stoffen. Ten dele kan de onenigheid echter worden weggenomen door de wijze waarop intern standpunten worden voorbereid op een hoger plan te brengen. Niemand koestert de illusie dat complexe problemen 'eenvoudig' opgelost kunnen worden, - het aantal variabelen is vaak dermate groot, dat niemand in staat is 'uit het hoofd' te overzien wat het gevolg is van de wijziging van de waarde op één variabele op het grotere geheel. Om een voorbeeld te geven: niemand weet zeker wat er gebeurt als drugs gelegaliseerd zouden worden. Zullen de prijzen dalen? Is legalisering goed of juist een ramp voor de volksgezondheid? Zal het aantal gebruikers toenemen? Komen toeristen massaal op ons land af? Zal de vraag naar verslavingszorg afnemen of juist stijgen? En zullen, wat voorstanders van legalisering verwachten, politie en justitie ontlast worden of verschuift de criminaliteit zich naar andere domeinen (zie ook: Van der Stel, 1999, 2001)?

Het benadrukken van de complexiteit van dit soort problemen is echter geen pleidooi om het denken over oplossingen van ons af te schuiven. In de gezondheidszorg, zowel op het niveau van hulpverlener-cliënt tot en met het bestuurlijke niveau, *moeten* dagelijks ingewikkelde problemen opgelost worden. De enige manier om deze beslissingen zo goed mogelijk voor te bereiden, is gebruik te maken van hulpmiddelen én van de kennis uit wetenschappelijk onderzoek, d.i.: evidence-based medicine en – op het meer bestuurlijke niveau – evidence-based management (Hunink & Glasziou, 2001).

Zoals dat vaak het geval is, worden bepaalde inhoudelijke discussies pas gevoerd nadat een fusie heeft plaatsgevonden. De noodzaak daartoe dringt zich pas op als verschillende partijen bijeengebracht zijn en gezamenlijk standpunten moeten innemen. Dit geldt ook voor de opstelling van de gefuseerde instellingen tegenover psychoactieve stoffen. Er liggen nog veel onbeantwoorde vragen: Hoe moet de brancheorganisatie GGZ Nederland zich opstellen tegenover de diverse legale en illegale middelen? Op basis waarvan c.q. op grond van welke criteria neemt de sector een standpunt in over het beleid van de overheid ten aanzien van alcohol, drugs of tabak? In hoeverre is het relevant differentiatie aan te brengen tussen de diverse middelen, ongeacht hun wettelijke status en/of ongeacht hun plaats op een van de twee lijsten van de Opiumwet? Is het verstandig om middelengebruik van cliënten (bijvoorbeeld van cannabis of tabak) binnen de instellingen toe te laten? En zo nee, wat is een verstandige beleidslijn en hoe ver mag men gaan met het opstellen van regels en het opleggen van sancties?

Ook al spreken we over stoffen die normaliter geen medisch-therapeutisch doel hebben, hoe zit het dan met het zeer hoge gebruik van tabak onder

bepaalde patiëntencategorieën (zoals bij schizofrenie) van tabak? Als de toediening van nicotine in neurobiologische zin voor de tijdelijke verbetering van de aandachtsfunctie (zie Bushnell e.a., 2000; Domino & Kishimoto, 2002; zie ook: Heishman e.a., 2002) als een *effectieve* vorm van zelfmedicatie kan worden verklaard, welke consequenties vloeien hieruit voort? Is het verstandig, naast het voorschrijven van nicotinepleisters (zie ook: Wonnacott & Marks, 1999), in delen van de instelling het door de overheid opgelegde rookverbod bewust negeren? En hoe zit het met andere middelen, zoals cannabis of amfetamine, die voor bepaalde patiëntengroepen wellicht ook een ‘therapeutisch’ effect hebben? Dit rapport geeft slechts op een paar van deze vragen een antwoord. Hier ligt het accent op de methode om op een aantal van deze vragen te kunnen beantwoorden.

Wetenschappelijk kader

Als vuistregel kunnen we stellen dat het gebruik van psychoactieve, vaak als *verslavend* aangeduide, stoffen extra risico's heeft bij voor mensen met psychische problemen (waaronder verslaving). Als leidraad voor het praktisch handelen is deze regel onvoldoende. Er zijn in dit domein dan ook meer vragen dan antwoorden. Hierbij komt dat er nog geen algemeen aanvaard kader beschikbaar is voor de wijze waarop dit soort vraagstukken op zó'n manier behandeld kunnen worden, dat de uitkomst van het beslissingsproces kan bogen op een hoge mate van consensus. Het streven naar consensus is echter wel heel belangrijk. Niet omdat er geen meningsverschillen zouden mogen voortbestaan. Maar wel omdat er volgens ons nog zovóél onduidelijkheden en verschillen van inzicht over psychoactieve stoffen in relatie tot de geestelijke gezondheidszorg bestaan. Dit betekent dat *discussie* over de talrijke onzekerheden een hoge prioriteit heeft. Om echter niet in de uitwisseling van meningen te blijven steken, is het belangrijk een solide *wetenschappelijke basis* te vormen voor de wijze waarop we de diverse middelen beoordelen en zo mogelijk met elkaar kunnen vergelijken.

Het probleem dat hier aan de orde wordt gesteld is dat er (1) thans geen algemeen aanvaard kader is waarbinnen de diverse middelen kunnen worden beoordeeld en met elkaar kunnen worden vergeleken, en (2) dat een gezamenlijke procedure ontbreekt voor de wijze waarop eventuele onduidelijkheden of vragen (die aan psychoactieve stoffen gerelateerd zijn) op een transparante en wetenschappelijke wijze kunnen worden beantwoord. In dit rapport wordt daarom een voorstel gedaan voor een beoordelings- en vergelijkingsmodel voor psychoactieve stoffen.

Juist waar het gaat om onderwerpen, die behept zijn met veel onzekerheden vanwege onvoldoende wetenschappelijke kennis, en/of die behept zijn met een uitgesproken normatieve component, is het van belang de ontwikkeling van standpunten zoveel als mogelijk te rationaliseren en te ontdoen van emotionele ladingen. Dit betekent niet dat er voor ‘waarden en normen’ in de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg geen plaats is – in tegendeel. Maar het is wel van belang om feiten en waarden duidelijk van elkaar te onderscheiden. En daarbij komt dat ook subjectieve preferenties – door ze te expliciteren en vanuit verschillende gezichtspunten te bespreken – niet immuun zijn voor rationalisatie.

Hoofdstuk 2

De beoordeling van Psychoactieve Stoffen

We maken in dit rapport een onderscheid tussen (a) stoffen die vooral als roes- en genotsmiddel worden gebruikt, (b) psychofarmaca die een afgebakend therapeutisch doel dienen, (c) overige stoffen met een neurotoxisch effect. De eerste categorie duiden we hier aan als de groep psychoactieve stoffen. We zijn ons er overigens van bewust dat de eerste twee categorieën elkaar deels overlappen. Dat wil zeggen dat sommige stoffen tot beide categorieën behoren.

In dit hoofdstuk gaan we nader in op de definitie van psychoactieve stoffen (roes- en genotsmiddelen) en de afbakening van deze categorie van andere stoffen die een effect hebben op het centrale zenuwstelsel. Verder bespreken we – vanuit verschillende perspectieven – criteria aan de hand waarvan psychoactieve stoffen beoordeeld kunnen worden.

Psychoactieve stoffen, psychofarmaca en neurotoxische stoffen

Psychoactieve stoffen

'Psychoactieve stoffen' zijn stoffen die direct of indirect een werking hebben op het centrale zenuwstelsel (CZS). Deze stoffen beïnvloeden de werking van de neuronen. Ze kunnen (indirect) invloed hebben op de werking van de enzymen die betrokken zijn bij metabole processen. Een vereiste is dat deze stoffen, of metabolieten daarvan, na toediening (of blootstelling) de bloed-hersenbarrière kunnen passeren. Deze omschrijving heeft betrekking op zowel legale en illegale roes- en genotsmiddelen als op geregistreerde (psycho)farmaca. De omschrijving omvat ook een groot aantal stoffen die een psychoactieve werking hebben (al dan niet in interactie met andere chemicaliën), maar waarvan de doelbewuste functie als therapeuticum of als roes- of genotsmiddel thans niet bekend is of in onbruik is geraakt. Voor die functies zijn deze stoffen 'nutteloos'. Onder *psychoactieve* stoffen verstaan we in dit rapport echter alleen legale en illegale stoffen, die in eerste instantie als *roes- of genotsmiddel* worden gebruikt. De stoffen kunnen een neurotoxisch effect hebben. Deze categorie stoffen staat in dit rapport centraal. We spreken hier ook van psychoactieve stoffen wanneer medicijnen worden gebruikt als roes- of genotsmiddel. Ook als roes- en genotsmiddelen in de eerste plaats wordt gebruikt voor *zelfmedicatie*⁶ delen we deze hier in onder de categorie psychoactieve stoffen. Dit is zolang er in de geneeskunde (nog) geen consensus bestaat over de therapeutische effectiviteit van de desbetreffende stof, en ze niet (om de reden waarvoor de betrokkene een stof gebruikt) als geneesmiddel geregistreerd zijn.

⁶ De term zelfmedicatie kunnen we gebruiken in twee betekenissen. De eerste betekenis betreft het zelf behandelen van aandoeningen met behulp van (a) officieel geregistreerde middelen, die over the counter kunnen worden betrokken via apotheek of drogist (zoals aspirine) of (b) legaal verkrijgbare kruiden (zoals Sint Janskruid [*Hypericum perforatum*]). In de geestelijke gezondheidszorg heeft het Sint Janskruid veel belangstelling gekregen als antidepressivum. Kruiden zijn echter niet alleen van belang voor het behandelen van stoornissen of aandoeningen. Sommige kruiden worden uitdrukkelijk aangeprezen omdat ze bepaalde psychische functies zoals het geheugen zouden bevorderen. Inmiddels is wel duidelijk geworden dat het onbekommerd toepassen van deze middelen onverstandig is. Sint Janskruid is mogelijk effectief, maar het kent – net zoals synthetische antidepressiva – (ernstige) bijwerkingen (Whiskey e.a., 2001). Het kruid kan op een ongunstige wijze interacteren met andere geneesmiddelen, of bijvoorbeeld de werkzaamheid van chemotherapie nadelig beïnvloeden.

In de tweede betekenis betreft zelfmedicatie het gebruik van psychoactieve stoffen door mensen met neuropsychiatrische stoornissen. In deze context is 'zelfmedicatie' vaker een toeschrijving van therapeuten of onderzoekers, dan dat de betrokkenen dit zelf ook zo zien, hoewel dit niet mag worden uitgesloten. In dit rapport wordt de term zelfmedicatie in deze tweede betekenis gebruikt. Of de zelfmedicatie als effectief mag worden betiteld, is in zijn algemeenheid omstreven.

Onder de groep roes- en genotsmiddelen scharen Sitsen e.a. (2001) de volgende stoffen:

- > psycholeptica (dempende werking: opiaten, barbituraten, benzodiazepinen, ethanol [alcohol]);
- > psycho-analeptica (stimulerende werking: amfetaminen, cocaïne, nicotine, coffeïne);
- > psychodysleptica (complexe, ontregelende werking: LSD, mescaline, psilocibine, marihuana, fencyclidine, MDMA [ecstasy])⁷;
- > een reeks overige stoffen zoals vluchtige organische verbindingen.

In de afgelopen tien tot vijftien jaar is het scala aan roes- en genotsmiddelen sterk toegenomen. Zo worden een aantal geneesmiddelen zoals efedrine, dextromethorphan, lidocaïne, gammahydroxyboterzuur (GHB) en N2O (lachgas) die ook in het illegale circuit verkocht worden als – ‘smart’ – drug (VWS, 2001).⁸

Psychoactieve stoffen beïnvloeden de cognitieve, affectieve en motivationele (conatieve) functies van de menselijke geest op een door de gebruiker als positief gewaarde wijze (zie: Julien, 1996; Spinella, 2001). Ze verbeteren, versterken, verstoren of verminderen op een bijzondere wijze de evolutionair gevormde menselijke mogelijkheden en noodzakelijkheden (Panksepp e.a., 2002).⁹ Het gebruik van psychoactieve stoffen kan echter leiden tot ongewenste (neurotoxische) gevolgen.

Psychofarmaca

Onder psychofarmaca verstaan we hier stoffen die binnen het kader van de (geestelijke) gezondheidszorg gebruikt worden vanwege hun therapeutische werking voor de behandeling van (neuro)psychiatrische stoornissen en als zodanig worden voorgeschreven door een arts.¹⁰ Psychofarmaca kunnen bijdragen aan het herstel bij ziekte of bepaalde stoornissen compenseren. Een ‘stoornis’ is een schadelijke verstoring van evolutionair ‘ontworpen’¹¹ cognitieve, affectieve en motivationele functies. Een stoornis is dus een disfunctie in de wijze waarop een systeem, zoals het is ontworpen, opereert om een bepaald doel te bereiken (Wakefield, 1999). In de toevoeging ‘schadelijk’ zit een evaluatief, waardegebonden moment (zie ook: Van der Stel, 2001 a).¹²

7 De indeling van MDMA door Sitsen e.a. bij de psychodysleptica is aanvechtbaar omdat deze stof meerdere werkingen heeft: MDMA heeft zowel een stimulerende werking (vergelijkbaar met amfetamine) alsook een entactogene werking (d.i.: de gebruiker ervaart gevoelens van openheid en verbondenheid - dit effect kan men niet als ‘ontregelend’ betitelen). Ook alcohol en cannabis hebben meerdere werkingen.

8 Lachgas wordt tegenwoordig verkocht (internet) in de vorm van spuitbusjes. Als roesmiddel is het al in het begin van de negentiende eeuw bekend.

9 Aan het thema ‘evolutie en verslaving’ wijdde *Addiction* (2002, 97, 381-474) recent een buitengewoon interessant themanummer.

10 Zie voor een breed overzicht over neuropsychofarmacologie: Davis e.a. (2002).

11 In de evolutionair biologie wordt de uitkomst van het evolutionaire proces van natuurlijke selectie aangeduid als ‘ontwerp’, ook al is er - in de strikte zin van het woord - geen ‘ontwerper’ aan te pas gekomen (Cosmides & Tooby, 1999; Tooby & Cosmides, 2000).

12 Het feit dat psychische stoornissen manifest worden in interactie met een historisch-specifieke sociaal-culturele omgeving, betekent volgens ons niet dat we ze daarmee mogen duiden als ‘sociale constructies’. Wat anders is dat, in een historische situatie, afwijkende gedragingen (zoals homoseksualiteit of deviante politieke opvattingen) ten onrechte als stoornissen zijn aangemerkt.

Psychofarmaca leiden in principe (afhankelijk van een juiste indicatie en dosering) tot een vermindering van stoornissen en kunnen bijdragen aan de modulatie of opheffing van thans als 'overbodig' ervaren mechanismen, zoals bepaalde stressreacties of (aanhoudende) pijn (Nesse & Berridge, 1997).¹³ De toepassing van psychofarmaca kan – afhankelijk van dosis en duur van het gebruik – eveneens leiden tot ongewenste gevolgen.

Neurotoxische stoffen

Onder neurotoxische stoffen verstaan we hier middelen, die voor mensen niet of nauwelijks een nuttige toepassing hebben als geneesmiddel of als roes- en genotsmiddel, maar wel een schadelijke werking hebben op het centrale zenuwstelsel. Het betreft onder andere stoffen die vrijkomen tijdens industriële productieprocessen en/of verwerkt worden in moderne materialen. Onder de neurotoxische stoffen scharen we ook de categorie stoffen die vroeger een rol vervulden als farmacon óf als roes- en genotsmiddel maar tegenwoordig niet opzettelijk toegepast worden om hun psychoactieve werking. Als ze thans geen functie (meer) hebben als farmacon of als roes- en genotsmiddel, heeft het voor ons geen zin ze te beoordelen. Dit laat onverlet dat veel van dit soort stoffen – vaak betreft het producten van planten – nog wel in de vorm van alternatieve 'kruidengeneeswijzen' beschikbaar zijn. Ze kunnen echter wel degelijk risico's met zich mee kunnen brengen voor de (geestelijke) gezondheid.¹⁴ Spinella (2001) heeft recent een uitvoerig overzicht gemaakt van de planten die vanwege hun psychoactieve werking nog steeds in de belangstelling staan.

Wettelijk kader

De productie, handel, beschikbaarheid en toepassing van de hier besproken stoffen is geregeld in een aantal wetten. De voor de discussie over roes- en genotsmiddelen relevante wettelijke kaders zijn de Warenwet (relatie met wetgeving inzake tabak en alcohol), de Opiumwet en de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (zie box 2).

Alcoholhoudende dranken, tabak en producten als koffie, thee en cacao zijn legaal verkrijgbaar. De productie en verkoop van deze middelen is legaal. De producent en aanbieder van deze middelen zijn de eerst verantwoordelijken voor de kwaliteit. Aan de overheid gelieerde instanties (zoals de keuringsdienst van waren) houden hier op afstand toezicht op en treden primair op tegen overtredingen van de warenwet.

De als drugs aangemerkte middelen zijn volgens de Opiumwet verboden, - de term 'drug' komt overigens in de Opiumwet niet voor. In de wet wordt onderscheid gemaakt tussen twee lijsten, een lijst van stoffen met 'onaanvaardbare risico's' (Lijst I) en een lijst van stoffen (i.h.b. cannabis) die beperktere risico's

¹³ Bij verschillende 'beschavingsziekten', waaronder – naast stress en verslaving – ook vetzucht (obesitas) of hoge bloeddruk (hypertensie) vallen, geldt, dat evolutionaire gezichtspunten in hoge mate bijdragen aan een beter begrip van de werkingsmechanismen van de aandoening in kwestie, en aanwijzingen kunnen geven voor de ontwikkeling van nieuwe (farmacotherapeutische) therapieën (Hofbauer & Huppertz, 2002).

¹⁴ Een voorbeeld zijn preparaten die afgeleid zijn van de plant Rauwolfia. Het Warenwetbesluit van 1 februari 2001 regelt dat Rauwolfia niet aanwezig mag zijn in kruidenpreparaten. Dit neemt niet weg dat dit soort preparaten op internet wel degelijk illegaal aangeboden worden als kruidengeneesmiddel.

met zich meebrengen (Lijst II). In de Opiumwet staan ook stoffen vermeld die toegepast worden als medicijn, maar een (onaanvaardbaar) risico vormen als deze als roes- of genotsmiddel worden gebruikt. Het minder grote risico van cannabis vormt de basis van het 'gedoogbeleid' met betrekking tot de verkoop van cannabis (in vooral coffeeshops). Een aanzienlijk aantal in de Opiumwet opgenomen middelen¹⁵ vervult niet of nauwelijks (meer) een therapeutisch doel en kan een ernstig gevaar opleveren voor de volksgezondheid. Redenen hiervoor zijn bijvoorbeeld de kans op toxische schade of de kans op verslaving. Aan de opstelling van de lijsten van stoffen zoals die zijn opgenomen in internationale verdragen of in de Opiumwet zijn overigens nauwelijks gedegen risicoschattingen vooraf gegaan.¹⁶ Zo zijn bij de opstelling van het VN-verdrag van 1971 de stoffen psilocine en psilocybine zonder risicoanalyse verboden. De redenering was dat deze stoffen 'leken' op LSD en 'dus' wel gevaarlijk zouden zijn. Dit heeft er overigens toe geleid dat Nederland na ratificatie van het verdrag deze stoffen onder het regiem van de Opiumwet plaatste. Vanwege veronderstelde maatschappelijke risico's en ook door internationale verdragsverplichtingen zijn in Nederland stoffen in de Opiumwet terechtgekomen. In de praktijk weerhoudt plaatsing van een stof op een van de lijsten van de Opiumwet grote aantallen mensen er niet van deze middelen te gebruiken als ze op de markt beschikbaar zijn, zeker niet wanneer de psychische effecten, die door het gebruik bewerkstelligd (kunnen) worden, voldoen aan hun verwachtingen.

15 Voor de goede orde: de term 'drug' komt in de Opiumwet niet voor.

16 Ook de Commissie Baan (Commissie-Baan, 1972), die de grondslag legde voor het huidige Nederlandse drugsbeleid en de herziening van de Opiumwet, heeft nauwelijks een poging gedaan tot een serieuze risicoschatting van de diverse middelen.

Box 2.

Wettelijke Kaders

De belangrijkste wetten die relevant zijn voor het beleid ten aanzien van psychoactieve stoffen zijn de volgende: Warenwet, Wet op de geneesmiddelenvoorziening, Opiumwet en het Wetboek van Strafrecht. Onderstaande toelichtingen zijn overgenomen uit een publicatie van het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM, 2001):

Warenwet

De warenwet bepaalt dat het in de handel brengen van een waar met medisch getinte aanprijzing verboden is (artikel 19). Ook is bepaald dat er opgetreden kan worden indien de volksgezondheid in gevaar wordt gebracht door een ondeugdelijk product (artikel 18). Tenslotte bestaat er de mogelijkheid om via een Algemene Maatregel van Bestuur normen te stellen voor de hoeveelheid van een bepaalde stof die in een product aanwezig mag zijn (artikel 4).

Wet op de Geneesmiddelenvoorziening

De Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (WOG) is volgens het Europese Hof van Justitie van toepassing op alle farmaceutisch actieve stoffen (zie arrest van 16 april 1991 inzake het begrip geneesmiddel). Echter, het eindoordeel over iedere specifieke stof is altijd aan de nationale rechter. De overige criteria uit de WOG, farmaceutische vorm, aanprijzing als geneesmiddel, het maken van medische claims spelen hierbij een rol. Ook kan meespelen of het middel in Nederland als geregistreerd geneesmiddel op de markt is (geweest). De meeste uitgaansdrugs worden gebruikt om de werking van de hersenen te beïnvloeden en worden wel in een farmaceutische vorm (pillen, poeders, capsules) maar niet met een medische claim verkocht. De WOG bepaalt dat er voor het bereiden en verhandelen van geneesmiddelen een vergunning nodig is en dat een geneesmiddel pas in de handel mag worden gebracht indien een registratie door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is verkregen.¹⁷ De WOG is met name gericht op de legale productie en handel en op registratie van geneesmiddelen. 'Legale' registratie onder de WOG van uitgaansdrugs is een onmogelijke optie vanwege het ontbreken van een medische indicatie.

Recent is de WOG gewijzigd om misbruik van geneesmiddelen als uitgaansdrugs of doping adequaat aan te kunnen pakken (verhoging strafbaarstelling). Overtreding van toepasselijke wetsartikelen is nu een economisch delict (valt onder Wet economische delicten).

Opiumwet

Het onderbrengen in de Opiumwet betekent een totaal verbod op invoer/uitvoer, productie, handel en bezit.¹⁸ In de Opiumwet is onderscheid gemaakt

¹⁷ In Nederland vindt registratie van medicijnen plaats door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Een complicerende factor is dat op grond van Europese regelgeving stoffen al vrij snel als geneesmiddel gedefinieerd kunnen worden. Alleen al vanwege de aanprijzing of toedieningsvorm kunnen stoffen als (ongeregistreerd) geneesmiddel worden beschouwd.

¹⁸ De meeste als 'drug' bekend staande middelen staan op één van de twee lijsten van de Opiumwet. Alcohol, tabak en koffie vallen onder de Warenwet. Hetzelfde geldt voor een groot aantal kruidenpreparaten (Warenwetbesluit 1 februari 2001). De overige middelen vallen in beginsel onder de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening (waarvan een aantal echter ook vermeld staan in de Opiumwet).

tussen lijst I stoffen (onaanvaardbaar risico voor de volksgezondheid) en lijst II stoffen (aanvaardbaar risico) voor wat betreft de strafbaarstelling. Er is geen onderscheid gemaakt (in risiconiveau) tussen de verschillende stoffen op lijst I. Een beperking is dat slechts lijst I nationaal gewijzigd kan worden (lijst II kan slechts gewijzigd worden indien het Psychotrope Stoffenverdrag in VN-verband wordt gewijzigd). Nieuwe stoffen kunnen dus slechts op lijst I (met hoogste strafbaarstelling) geplaatst worden. Een voorstel tot wijziging van de Opiumwet op dit punt ligt bij de Raad van State. Met de Opiumwet kan (adequaat) worden opgetreden tegen alle handelingen met uitgaansdrugs voorzover ze in de Opiumwet vermeld zijn. De mogelijkheid bestaat voor personen of instellingen om een Opiumwetverlof bij de Minister van Volksgezondheid aan te vragen. Deze verloven worden echter slechts voor bepaalde doeleinden afgegeven. Het gaat dan bijvoorbeeld om productie en handel in geneesmiddelen, onderzoek en instructieve doeleinden.

Wetboek van Strafrecht

Via het Wetboek van Strafrecht artikel 174 kan worden opgetreden bij het opzettelijk verkopen (de verkoper weet dat het schadelijk is) et cetera van schadelijke waren waarbij het schadelijke karakter opzettelijk verzwegen wordt. De bewijsbaarheid vormt hierbij echter een blijvend probleem.

Een groot nadeel van de huidige wetgeving is dat deze niet of nauwelijks een onderscheid maakt tussen de te onderscheiden risico's van de psychoactieve stoffen. Hier komt bij dat de wettelijke status (legaal versus illegaal) niet differentieert in potentiële schade voor de gebruikers. Zo kan het zijn dat de gezondheidsrisico's van alcohol aanmerkelijk groter zijn dan een reeks stoffen die wettelijk als 'hard drug' worden aangemerkt.

Grensverkeer tussen categorieën

De formele onderscheidingen die in de wetgeving tussen de diverse stoffen zijn aangebracht zijn farmacologisch gezien nogal willekeurig en/of historisch relatief. Stoffen kunnen ooit als geneesmiddel bekend zijn geweest, alvorens ze erkend werden als roes- of genotsmiddel, - de weg terug is ook voorgekomen. Sommige voormalige geneesmiddelen zijn nu nog slechts om hun neurotoxische werking bekend, of staan nog slechts vermeld op een van de lijsten behorende bij de Opiumwet. Grensverkeer bestaat er tussen alle drie de categorieën:

- > De hoge risico's die aan het gebruik van bepaalde stoffen gerelateerd zijn, hebben er in het verleden toe geleid dat deze van de lijst van erkende geneesmiddelen zijn afgevoerd. Dit lag uiteraard voor de hand, toen er alternatieven beschikbaar kwamen met minder ongewenste gevolgen. Zo zijn er stoffen die oorspronkelijk als geneesmiddel zijn toegepast maar tegenwoordig (goeddeels) als nutteloos worden opgevat, zelfs als roes- en genotsmiddel. Een voorbeeld zijn de preparaten die gebaseerd waren op de plant *Rauwolfia serpentina* die in het verleden in de psychiatrie (en de verslavingszorg) gebruikt werden. De blootstelling aan zulke stoffen heeft nu nog slechts een neurotoxische betekenis, wanneer ze ook als roes- en genotsmiddel niet of nauwelijks bruikbaar zijn.
- > Andere oorspronkelijke geneesmiddelen worden als roes- en genotsmiddel erkend en gebruikt (ook al hebben de middelen nog specifieke toepassingen behouden). Deze zijn nu wettelijk ondergebracht in de warenwetgeving of de Opiumwet. Vergelijk de geschiedenis van opium (Ban, 2001 [a, b]) of gedestilleerde alcohol (Van der Stel, 1995). Ook de weg terug is mogelijk. Zo neemt bijvoorbeeld de belangstelling voor cannabis voor de bestrijding van pijn toe.
- > Geneesmiddelen komen onder andere voort uit stoffen die voordien als vergift bekend stonden.
- > Interessant is de route van ecstasy (3,4-methylenedioxyamfetamine of MDMA). Tot vrij recent werd het (in de VS) beschouwd als een hulpmiddel bij psychotherapie.¹⁹ Daarna werd het een van de meest populaire drugs in de westerse wereld. Inmiddels is de toxische werking ervan zo overtuigend aangetoond, dat het niet ondenkbeeldig is dat de gebruikersgroepen zich op langere termijn ervan af zullen keren (zie ook Spruit, 1997). Recent speculeerden Britse onderzoekers erop dat ecstasy mogelijk gunstig werkt voor Parkinson-patiënten (MDMA zou via het stimuleren van serotonine in de hersenen dyskinesieën - bijwerkingen van de medicatie met levodopa - kunnen beperken, zonder de werking van levodopa te hinderen).²⁰ Dit betekent

¹⁹ Opmerkelijk is het dat in 2001 de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) een clinical trial heeft goedgekeurd, waarin wordt nagegaan of ecstasy (MDMA) kan worden toegepast voor de behandeling van posttraumatische stressstoornis (PTSD).

²⁰ Zie: New Scientist, 6-11-2002.

nog niet dat ecstasy terugkomt als geneesmiddel (afgezien van het zelfmedicatiecircuit), maar wel dat de werkzaamheid van dit middel kan leiden tot nieuwe ontdekkingen in de geneesmiddelenindustrie.

- > Er is ook sprake van een overgangszone waarin het niet zo duidelijk is of bepaalde psychoactieve stoffen niet ook een gunstige farmacologische werking hebben voor patiënten. Het betreft hier stoffen die voor bepaalde groepen mensen, gezien de afwijkingen in hun neurochemische 'huishouding', de functie kunnen vervullen van zelfmedicatie. Elders is er gewezen op het – wetenschappelijk en klinisch overigens vaak nog omstreden – gebruik van tabak (vanwege de nicotine), cannabis (vanwege de THC [tetrahydrocannabinol]) en amfetamine (als een surrogaat voor het medicijn Ritalin) door mensen met neuropsychiatrische stoornissen. Vanuit medisch perspectief kleven zeker grote nadelen aan zo'n vorm van zelfmedicatie. Mogelijk houdt de zelfmedicatie – en de door de betrokkenen zelf ervaren werkzaamheid – verband met onvoldoende effectiviteit van de gebruikelijke medicatie en/of de bijwerkingen daarvan. Soms kunnen deze teniet kunnen worden gedaan met behulp van al dan niet legale psychoactieve stoffen.
- > Tot slot kunnen neurotoxische stoffen, die voorheen niet bekend waren als roes- of genotsmiddel, bij toeval wel die status krijgen. Dit is met oplosmiddelen het geval geweest.

In de hierna volgende paragrafen bespreken we enkele gezichtspunten van waaruit psychoactieve stoffen beoordeeld kunnen worden.

Risico's

Psychoactieve stoffen kunnen we vanuit verschillende perspectieven onderzoeken. Het is in de eerste plaats belangrijk te weten wat hun specifieke *werking* op het centrale zenuwstelsel is (werking op neurotransmittersystemen, psychische effecten). Hierbij moeten we er rekening mee houden dat stoffen meerdere (psychische) effecten kunnen hebben. Bijkomende vragen zijn: (a) is er sprake van een langzame of snelle werking?, (b) geeft het middel zwakke of sterke effecten? In de tweede plaats is het belangrijk te weten waarom de stof wordt gebruikt – welke functie het vervult. De functie kunnen we niet een op een uit de chemische kenmerken van de stof afleiden. Bovendien kan deze onder gebruikersgroepen sterk variëren. In de derde plaats is de aandacht voor risico's van belang. Vragen die hierbij opdoemen zijn de volgende:

- > Is de eventuele verstoring van tijdelijke of duurzame aard?
- > Zijn er (gewenste of ongewenste) interacties met andere psychoactieve stoffen of geneesmiddelen bekend?²¹
- > Zijn er risico's voor specifieke bevolkingsgroepen (leeftijd, geslacht, etniciteit)?²²

21 Ter illustratie. Van een gewenste, zij het onbedoelde, interactie is sprake tussen het antipsychoticum clozapine en het gebruik van alcohol, drugs of tabak bij mensen met schizofrenie. Clozapine (merknaam Leponex) lijkt de behoefte aan roes- en genotsmiddelen bij deze patiëntengroep te verminderen. Mogelijk komt dit doordat deze stof een therapeutische werking heeft op een – verondersteld – onderliggend reward-deficiency syndrome bij mensen met schizofrenie (Green e.a., 1999).

22 De beschikbare gegevens over toxiciteit zijn vaak niet of nog onvoldoende gespecificeerd naar subgroep. Het kan niet genoeg benadrukt worden dat er aanzienlijke kinetische en dynamische verschillen kunnen bestaan tussen kinderen, volwassenen en ouderen, alsook tussen mannen en vrouwen of tussen etnische groepen. Deze verschillen maken uit of bepaalde groepen mensen een verhoogd (of verlaagd) risico hebben na toediening van (of blootstelling aan) een aan hun lichaamsgewicht aangepaste gestandaardiseerde dosering een stof. Voor ons is het relevant om na te gaan of bij bepaalde neuropsychiatrische stoornissen er ook dergelijke verschillen bestaan.

- > Is er een verhoogd risico op het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen en stoornissen? Bestaat er een (ongewenste) interactie met reeds aanwezige neuropsychiatrische symptomen en stoornissen?
- > Hoe groot is de kans op het optreden van verslaving?
- > Wat is de kans op een fatale overdosis? Anders gezegd: wat is de acute toxiciteit van de stof?
- > Wat zijn de eventuele (neuro)toxische gevolgen op langere termijn?

Voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg is het van groot belang te weten in hoeverre bepaalde middelen het risico dragen dat ze neuropsychiatrische stoornissen, waaronder verslaving, kunnen uitlokken of veroorzaken. Veel is nog onbekend – op onderdelen is er een heftig debat gaande.²³

Risico's gerelateerd aan farmacokinetische kenmerken

Stoffen verschillen in de mate waarin er sprake is van een snelle of trage werking en of er sprake is van een breed of smal effectief doseringsgebied. Wanneer het doseringsgebied (of de therapeutische index – zie verderop in dit rapport) smal is, is er een verhoogde kans op een fatale dosis. Kennis hierover kan belangrijk zijn om het gevaar van drugs in te schatten, vooral wanneer de gebruikers zelf nauwelijks weten hoe hoog de concentratie van een aangeboden 'standaarddosis' is, of niet goed op de hoogte zijn van de duur voordat de beoogde werking is ingetreden.

Roes- en genotsmiddelen hebben met elkaar gemeen dat ze, uitgaande van de reguliere gebruikswijze, een (zeer) snel effect hebben op de psyche. Uiteraard is de snelheid waarmee een effect optreedt sterk afhankelijk van de toedieningsvorm en toedieningsweg. Omdat deze stoffen normaliter door de betrokkenen zelf gedoseerd en ingenomen worden, is het belangrijk dat de gebruikers in staat zijn zelf een (fatale) overdosis te voorkomen. Dit veronderstelt niet alleen dat ze hiertoe de geestelijke vermogens en vaardigheden bezitten, maar ook dat de stof zich goed leent voor een 'veilige' toepassing. Onder 'veilig verstaan we hier dat bij normaal gebruik een fatale dosis zeer uitzonderlijk is. Alcohol en tabak, maar ook cannabis, zijn hiervan voorbeelden.²⁴

Diverse (verboden, synthetische) stoffen, die in de vorm van poeders, tabletten of drankjes worden aangeboden, brengen grote risico's met zich mee, omdat de concentratie van de werkzame stof lastig door de gebruiker valt te bepalen.²⁵ Een voorbeeld van een voor gewone gebruikers moeilijk te doseren stof is GHB (gammahydroxyboterzuur). De synthetische verbinding PMA (1-[4-methoxyfenyl]-2-aminopropaan), die recent in het nieuws kwam, is ook een berucht voorbeeld van een zeer moeilijk te doseren stof en alleen om die

23 Het debat over de vraag of cannabis mogelijk een causale factor is in het ontstaan van schizofrenie, of dat het slechts werkt als trigger van de klinische expressie van psychotische symptomen of stoornissen, is nog lang niet afgesloten (Negrete, 2003).

24 Het huidige zeer hoge THC-gehalte van Nederwiet, in vergelijking met dat van enkele jaren geleden (of vergeleken met dat van buitenlandse wiet of hasj), relateert deze opmerking (Rigter e.a., 2003). Gebruikers die jarenlang niet meer gebruikt hebben, of buitenlanders die lagere concentraties gewend zijn, kunnen sterk verrast worden wanneer bij gebruik blijkt dat het THC-gehalte fors hoger is dan wat ze verwachten.

25 De zaak is nog gecompliceerder als we ons realiseren dat de gebruikers niet of nauwelijks zelf in staat zijn te beoordelen of er sprake is van toevoegingen van 'ongewenste', toxische stoffen. Bij de teelt van Nederwiet wordt bijvoorbeeld vaak op een onverantwoordelijke wijze gebruik gemaakt van bestrijdingsmiddelen.

reden al minder geschikt als roes- of genotsmiddel. Het middel werkt – in vergelijking met ecstasy²⁶ – laat. De gebruikers zijn daardoor geneigd hun dosis op te voeren. Dit is vooral riskant in combinatie met andere middelen.

Bij psychofarmaca geldt dat het enkele uren tot dagen of zelfs weken kan duren voordat het beoogde effect is ingetreden. Het relatief late effect van psychofarmaca heeft er mee te maken dat de werking verloopt via modulatie van de second-messenger-systemen in de neuronen (dit betreft de interacties van proteïnes in de cellen nadat een receptor is geprikkeld). Door deze late werking zijn veel psychofarmaca ongeschikt als roes- en genotsmiddel, tenzij ze naast hun (langzame) therapeutische werking ook een (snelle) roes kunnen opwekken bij gezonde mensen. Om deze reden is er zorg over de illegale verkoop van Ritalin²⁷ dat wordt voorgeschreven voor de behandeling van ADHD.

Sociale aspecten

De beoordeling van psychoactieve stoffen dient plaats te vinden tegen de achtergrond van de 'state of the art' van de (psycho)farmacologie (Davis e.a., 2002; Sitsen e.a., 2001; zie ook: Heckers & Konradi, 2000). Maar om psychoactieve stoffen goed te kunnen 'vangen' zijn ook andere dimensies nodig, dan alleen farmacologische. De middelen worden gebruikt in een specifieke sociaal-culturele en sociaal-historische context. Daarom is het belangrijk niet alleen te kijken naar de (farmacologische) werking van de stof, maar ook naar de sociale verhoudingen rondom c.q. met betrekking tot de stof. In de maatschappij blijken die sociale verhoudingen het zicht op de farmacologische aspecten te verhullen, wanneer er sprake is van een illegale stof.

In de praktijk is het moeilijk gebleken psychoactieve stoffen te classificeren aan de hand van hun specifieke *werking* op (delen of functies van) het centrale zenuwstelsel. Nog lastiger is het stoffen in te delen naar hun *functie*: hoe en waarom gebruiken mensen het middel in kwestie. Dit komt omdat de indeling naar gebruik onderhevig is aan maatschappelijke veranderingen en nieuwe wetenschappelijke inzichten. Verder zijn de interacties tussen de (verwachtingen van de) gebruiker en de stof hierbij van invloed.

Psychoactieve stoffen beïnvloeden cognitieve, affectieve en motivationele processen. De mate waarin en de wijze waarop deze stoffen van invloed zijn op het sociale gedrag, is afhankelijk van de interactie met de concrete omstandigheden waarin iemand verkeert, alsmede van de specifieke, aan de persoon en de cultuur gebonden, verwachtingen over de (sociale) effecten ervan. Het sociale gedrag vloeit dus niet vanzelfsprekend voort uit de werking van het middel, althans voor zover het niet direct gerelateerd is aan de psychische effecten van het gebruik. Mede vanwege de complexiteit die het betrekken van verschillende gezichtspunten met zich meebrengt, stellen wij voor bij de beoordeling van deze stoffen de sociale aspecten in eerste instantie bewust weg te laten.

²⁶ Beide middelen circuleren in het uitgaanscircuit.

²⁷ Ritalin is een wekamine, dat verwant is aan amfetamine, en daarom onder de Opiumwet valt.

Bijwerkingen

Alle psychoactieve stoffen kennen, afhankelijk van de dosis, bepaalde risico's. Cruciaal is de vraag naar de mate waarin en de wijze waarop functioneel of 'normaal' gebruik van de stof (zo dit überhaupt mogelijk is) overgaat in disfunctioneel en schadelijk gebruik. Voor zowel psychofarmaca als voor roes- en genotsmiddelen geldt dat er nauwelijks (gewenste) werkingen zonder (ongewenste) *bijwerkingen* bekend zijn. Bij sommige geneesmiddelen zoals antipsychotica of lithiumzouten treden deze opvallend op de voorgrond, wat patiënten vaak afhoudt van trouw aan de therapie (Harrison, 1999; Persidis & Copen, 1999). Bij de meeste veel gebruikte roes- en genotsmiddelen zijn de acute en ongewenste nevenwerkingen vanuit het standpunt van de gebruikers vrij beperkt. Dat maakt ze ook geschikt als 'genots'middel. Niettemin zijn er van diverse middelen talloze reversibele en irreversibele nevenwerkingen bekend die soms al na een relatief korte gebruikperiode optreden. Zo is recent door onderzoekers geconcludeerd dat ecstasy na ruim 50 keer gebruik al (blijvende) schade aan het serotoninesysteem in de hersenen en de daaraan gerelateerde geheugenfuncties teweeg kan brengen (Reneman e.a., 2000, 2001 [a, b]; Buchert e.a., 2001; zie ook: Gowing e.a., 2002). Deze conclusie is overigens recent aangevochten vanwege methodologische tekortkomingen van het huidige onderzoek (zie: *New Scientist*, 2002: 23339: 26-33). Een aandachtspunt bij de werking van psychoactieve stoffen is verder de interactie met andere geneesmiddelen, roes- en genotsmiddelen, alsook met andere stoffen met een al dan niet op zichzelf staande psychoactieve werking.

Er zijn helaas nog heel veel lacunes in de beschikbare kennis en daar komt bij dat er bij de beoordeling van bijwerkingen verschillende belangen in het geding zijn. Uitgaande van de beoordelingen van de ongewenste gevolgen van psychoactieve stoffen ligt het – vanuit een strikt medisch standpunt – wellicht voor de hand gebruikers aan te raden deze stoffen te laten staan. Dit is echter niet realistisch. Voor verschillende psychoactieve stoffen bestaan er relatief veilige doses en/of grenswaarden voor de gebruikelijke duur en frequentie van de blootstelling. Hier komt bij dat het niet zinvol is deze stoffen geheel met dezelfde maten te meten als dat bij voorgeschreven (geregistreerde) medicijnen het geval is. Ze dienen een ander doel: het indicatiegebied van voorgeschreven medicijnen komt maar ten dele overeen met de redenen die aan het gebruik van psychoactieve stoffen ten grondslag liggen. Verder ligt de verantwoording voor het gebruik van psychoactieve stoffen bij de betrokkenen zelf en niet bij de arts. Vanuit het *standpunt van de gebruiker* is het te verdedigen dat bij psychoactieve stoffen (roes- of genotsmiddelen) risico's op toxische effecten aanvaardbaar zijn, waar deze bij voorgeschreven medicijnen beslist ontoelaatbaar zijn. Vanuit het perspectief van een *behandeling* kan het echter verdedigbaar zijn dat medicijnen bepaalde toxische effecten hebben, die bij legale roes- en genotsmiddelen ontoelaatbaar zijn.

In dit rapport besteden we vanuit drie verschillende perspectieven aandacht aan bijwerkingen. In de eerste plaats betreft dit het risico op een overdosis, d.i. het aandachtspunt van acute toxiciteit. Onder een acute overdosis verstaan we een ongewenste toxische reactie. De ernst kan variëren van licht tot ernstig (levensbedreigend). In de tweede plaats gaat het om de (extra) risico's die ontstaan op grond van *stofinteracties*. Hierbij kunnen we denken aan de farmacokinetische en/of farmacodynamische werking van een stof op de

effectiviteit of de toxiciteit van een andere stof. In de derde plaats gaat het om de *ongewenste* gevolgen op langere termijn. Ongewenste gevolgen definiëren we als onbedoelde, schadelijke en veelal onverwachte responsen op een stof, wanneer de stof volgens de gebruikelijke route, dosering en duur wordt toegediend met als doel het bereiken van psychoactieve effecten. Bij ongewenste gevolgen gaat het in het bijzonder ook om zeer ernstige gevolgen als teratogeniteit, mutageniteit, carcinogeniteit en gevolgen voor de lactatie. Daarnaast is het van belang aandacht te hebben voor uitgestelde gevolgen die pas maanden of jaren na blootstelling manifest worden.

Er bestaat geen uniformiteit in de categorieën en begripsdefinities voor de beoordeling van de ongewenste gevolgen (bijwerkingen) van stoffen die geen status (meer) hebben als medicijn, zoals dat bij de meeste psychoactieve stoffen het geval is. Meer uniformiteit bestaat er in de internationale literatuur in de begripsdefinities die gebruikt worden bij de beoordeling van ongewenste gevolgen van medicijnen. Voor ons doel zijn deze echter niet zonder meer geschikt, omdat het om de beoordeling van stoffen gaat met een uitgesproken therapeutisch doel. Daar staat tegenover dat de beoordeling van ongewenste gevolgen van medicijnen ook veel overeenkomsten heeft met die van psychoactieve stoffen (roes- en genotsmiddelen). In beide gevallen is er sprake van een chemische stof die (los van de reden waarom en door wie deze wordt toegediend) een toxische werking kan hebben. Om deze reden is er hier voor gekozen de systemen voor de beoordeling van de ongewenste gevolgen van geregistreerde medicijnen te gebruiken als het belangrijkste referentiekader voor de beoordeling van psychoactieve stoffen. Hiernaast is er gebruik gemaakt van systemen die ontwikkeld zijn voor de toxicologische beoordeling van chemische stoffen.

Verslaving

Er zijn goede redenen wat dieper in te gaan op de term verslaving. In 1964 heeft de WHO de term 'addiction' vervangen door het woord 'dependence'. Voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg geeft de DSM-IV criteria voor stoornissen in het gebruik van een middel (afhankelijkheid, misbruik) en stoornissen door het middel teweeggebracht (intoxicatie en onthouding). De term verslaving komt in de DSM-IV niet voor. Toch spreken we in het dagelijks spraakgebruik, maar ook in de verslavingszorg en geestelijke gezondheidszorg, nog steeds over 'verslaving' en 'verslaafden'. Hier komt bij dat in de wetenschappelijke literatuur deze term geenszins is uitgebannen. In dit rapport sluiten we ons aan bij de omschrijving van Hyman en Malenka (2001). Zij zien verslaving als de meest ernstige consequentie van herhaald middelengebruik. Verslaving is volgens hen een persistente toestand, waarin het dwangmatige gebruik aan de controle van de betrokkene is ontsnapt, ook als dit gepaard gaat met ernstige negatieve gevolgen. Kenmerkend voor verslaving is een chronisch risico voor terugval. Dit wordt vaak geïnitieerd door de blootstelling aan relevante 'cues' alsook stress (zie: Shalev e.a., 2002). De laatste jaren is het inzicht in de cellulaire en moleculaire mechanismen van aan verslaving gerelateerde verschijnselen, zoals craving, tolerantie, sensitisatie, reinforcement, afhankelijkheid en onthouding toegenomen (zie ook: Nestler, 2001 b; Pulvirenti & Diana, 2001; Jentsch e.a., 2000; Grace, 2000). In box 3 gaan we in op de vraag of verslaving een hersenziekte is.

Box 3.

Is verslaving een hersenziekte?

Sinds de jaren '80 worden in de psychiatrie geestesziekten bestudeerd binnen een biologisch denkkader, als hersenziekten (Andreasen, 2001). Wat zijn in hoofdlijnen de bevindingen over verslaving?

In het afgelopen decennium hebben neurowetenschappers proberen te achterhalen hoe de vrijwillige blootstelling aan psychoactieve stoffen kan leiden tot het ongecontroleerde en dwangmatige verlangen en op zoek gaan naar en gebruiken van deze stoffen. Dit, ongeacht de door de betrokkene ervaren schade en disfunctionaliteit van het gedrag. Is er bij deze mensen sprake van afwijkende hersenstructuren of functioneren hun hersenen op zo anders dat dit verslavingsgedrag veroorzaakt? Het is mogelijk dat dit bij een subgroep van de verslaafden inderdaad het geval is, maar dat verklaart niet waarom grote groepen mensen verslaafd raken bij wie we zulke afwijkingen in de structuur en werking van de hersenen geen sprake is.

Inmiddels is er een consistent beeld gevormd over welke moleculaire en cellulaire veranderingen in bepaalde hersencircuits optreden als gevolg van het chronisch gebruik van psychoactieve stoffen. Opmerkelijk hierbij is dat deze stoffen weliswaar op een telkens andere wijze aangrijpen in het complex van neurotransmittersystemen in het brein, maar dat er ook sprake is van een *final common pathway* die leidt naar verslaving. Waaruit bestaat die gezamenlijke route? Oftewel: wat maakt uit of excessief middelengebruik overgaat in verslavingsgedrag en waardoor er een duurzame verandering in de hersenen is opgetreden die we als *schadelijk* en *disfunctioneel* (en daarmee als een 'ziekte') kunnen typeren?

Neurowetenschappers hebben hun aandacht allereerst gericht op de rol van de het mesocorticolimbisch dopaminesysteem, gezien de rol van de neurotransmitter dopamine bij de positieve bekrachtigende effecten (beloning, plezier) die psychoactieve stoffen geven. Dit systeem wordt ook wel het reward-systeem genoemd. Dopamine vervult een belangrijke functie bij leerprocessen en gemotiveerd gedrag. Tegenwoordig onderzoekt men de rol van in samenhang met ook andere neurotransmittersystemen, waaronder het glutamaterge systeem. Dit systeem vuurt vanuit de prefrontale cortex (planning van gedrag), de hippocampus (context van gedrag) en de amygdala (aan gedrag verbonden emoties) signalen naar gebieden in de hersenen die deel uitmaken van het dopaminesysteem (de nucleus accumbens en het ventrale tegmentale gebied in de middenhersenen). Tegenover een excessieve transmissie van dopamine staat, als gevolg van chronisch middelengebruik, een verminderde activiteit van de door het glutamaterge systeem te realiseren inhibitie van dwangmatige handelingen (Jentsch en Taylor, 1999; Everitt en Wolf, 2002).

In de traditie werd verslaving beschreven als een proces waarin – naast de acute, positieve effecten - vooral het optreden van *tolerantie* voor de effecten van de middelen, alsook het optreden van *onthoudingsverschijnselen*, centraal stonden in de verklaring van de overgang van excessief gebruik naar versla-

vingsgedrag. Onderzoek heeft echter aangetoond dat het mechanisme dat de verhoogde kwetsbaarheid voor terugval in het gebruik bewerkstelligt los staat van de moleculaire en cellulaire mechanismen verschijnselen die tolerantie en onthoudingsverschijnselen veroorzaken (De Vries en Shippenberg, 2002).

Recent hebben Robinson en Berridge (2003) op een elegante wijze de houdbaarheid van de verschillende biologische en psychologische verklaringmodellen onderzocht, waaronder hun eigen *incentive-sensitization* theorie. Op grond van de uitkomsten van hun screening hebben ze geprobeerd het wezen van verslaving te typeren. Ze concluderen eveneens dat onthoudingsverschijnselen onvoldoende het verslavingsgedrag kunnen verklaren. Ook stellen ze dat – hoewel het ontstaan van verslaving veel te maken heeft met disfunctionele leerprocessen – er bij het merendeel van de verslaafden met het leren als zodanig niets mis is. De oplossing van het raadsel ligt volgens hen in het verschijnsel *sensitisatie*, de tegenhanger van tolerantie. Sensitisatie heeft betrekking op het fenomeen dat na herhaald gebruik bepaalde effecten van de psychoactieve stof toenemen. Het betreffen de psychomotorische en prikkelende motiverende effecten, die beide mede door de nucleus accumbens worden voortgebracht.

De hypothese van Robinson en Berridge luidt dat het dwangmatige zoeken naar middelen en de voortdurende terugval in het gebruik het specifieke gevolg is van de sensitisatie van prikkelende en sterk de aandacht trekkende representaties van de aan de middelen gerelateerde signalen. Ze wijzen in dit verband op de primaire rol van het leren. Hierdoor is een toestand ontstaan waarin aan middelen gerelateerde signalen een geconditioneerd motiverende respons uitlokken. Deze respons noemen ze ‘wanting’ ter onderscheiding van ‘liking’ dat betrekking heeft op de plezierige effecten van middelengebruik. Verslaving typeren ze als een stoornis die wordt gekenmerkt door een abnormale prikkelbaarheid van het motivatiesysteem als gevolg van *geleerde motivationele responsen* van de hersenen.

De hersenen van gebruikers hoeven dus niet vooraf gestoord te zijn om toch een hersenziekte ‘op te lopen’: wanneer de (plezierige) psychoactieve effecten van het gebruik gecombineerd worden met opvallende kenmerken in de sociale omgeving waarin het gebruik plaatsvindt, en/of met bepaalde kenmerken van de toestand waarin de gebruiker zich bevindt, is iedereen ‘at risk’. Dit neemt niet weg dat genetische factoren de kwetsbaarheid voor verslaving aanzienlijk kunnen verhogen (Crabbe, 2002; Nestler, 2001 a).

Er bestaat nog veel misverstand en onenigheid over de 'verslavende' werking van bepaalde psychoactieve stoffen en psychofarmaca. Door sommige sociale wetenschappers, vooral van sociologische komaf, wordt de neurobiologische basis van het verschijnsel verslaving sterk in twijfel getrokken (zie bijvoorbeeld: Peele, 1998). Daarom is het van belang hieromtrent meer helderheid te verschaffen en te refereren aan de stand van het wetenschappelijk onderzoek, zoals de betekenis van het mesocorticolimbisch dopaminesysteem (reward-systeem) voor de vorming van 'automatische' gedragswijzen en de afname van de cognitieve controle hierop vanuit hogere hersenregio's die met verslaving gepaard gaat (Hyman & Malenka, 2001; Rolls, 1999).

Met de kennis over de werking van het reward-systeem (en aanverwante circuits) kunnen we verklaren waarom mensen 'hunkeren' naar vet en suiker (zie ook: Everitt e.a., 2001). Deze voedingsmiddelen zijn onder omstandigheden ook 'verslavend' en in zoverre eveneens als 'psychoactief' te duiden. Bij deze middelen is niet de abnormale 'verslavende' werking van de stof van belang (in termen van onthoudingsverschijnselen, tolerantie e.d.), maar het gegeven dat het systeem – in neurobiologische zin – normaal functioneert ten opzichte van een abnormale stof. De toevoeging 'abnormaal' is van toepassing, wanneer de stof in kwestie in de natuur niet (althans niet in deze concentratie of vorm) voorkomt. Het organisme is in evolutionaire zin niet goed voorbereid (niet 'ontworpen') om 'om te gaan' met een groot aantal stoffen. De sterke hunker naar suikers en vetten was duizenden jaren geleden heel functioneel voor de overleving. In de huidige leefomstandigheden en het overvloedige aanbod ervan in geconcentreerde vorm is deze hunker voor velen disfunctioneel en schadelijk. Mutatis mutandis geldt dit voor een reeks psychoactieve stoffen. Ook bepaalde psychofarmaca (benzodiazepinen, morfine) kunnen leiden tot afhankelijkheid en verslaving (onthoudingsverschijnselen, rebound-effecten). In het algemeen geldt dat hoe korter de halfwaardetijd van een middel, hoe hoger de frequentie van de dosering en daardoor hoe groter het risico van afhankelijkheid of verslaving. Het moderne onderzoek naar geneesmiddelen is erop gericht zulke middelen in de toekomst te kunnen vervangen door stoffen die geen afhankelijkheid met zich meebrengen. Zo zijn de barbituraten eerder vervangen door de benzodiazepinen, omdat de barbituurzuurderivaten, naast hun ernstige toxiciteit, een grote kans hebben op afhankelijkheid of verslaving.

Extra problemen doen zich voor wanneer mensen een genetische of anderszins bepaalde deficiëntie hebben in hun reward-systeem. Hierdoor is het risico van verslaving groter dan gemiddeld.²⁸ Waarschijnlijk vormt de groep mensen met een biologisch verhoogde kwetsbaarheid (waaronder ook gerekend moet worden het hebben van een neuropsychiatrische stoornis) de kern van de categorie 'hardnekkige' verslaafden.

28 Het concept reward deficiency syndrome is ontwikkeld door Blum (zie: Blum e.a., 2000; Comings & Blum, 2000). De afwijkingen van het reward-systeem worden volgens deze theorie in het bijzonder veroorzaakt door afwijkingen in het gen voor de D2-receptor (dopaminesysteem). Onderzoekingen in het afgelopen decennium hebben aangetoond dat er een sterk verband bestaat tussen deze afwijkingen en diverse vormen van verslaving (waaronder ook eetstoornissen en dwangmatig gokken) en diverse persoonlijkheidstrekken en -stoornissen.

Het effect van psychoactieve stoffen kunnen we overigens niet alleen afleiden uit de farmacologische werking van de stof. Het is van belang erop te wijzen dat louter de reguliere toediening van een stof vaak onvoldoende kan verklaren waarom bij een individu de psychiatrische stoornis verslaving is ontstaan. Ook responseverwachtingen kunnen ook van groot belang zijn om het uiteindelijke resultaat (verslavingsgedrag) te kunnen verklaren. De sociaal-culturele en historisch gevormde verwachtingen verschuiven bovendien in de tijd. Daarom mogen we niet zonder meer spreken over de 'werking' van een middel. De sociaal-culturele verhoudingen met betrekking tot het middel kunnen van grote betekenis zijn. Ook al kan verslavingsgedrag goed beschreven worden op neurochemisch niveau, toch is nooit alleen de toegediende stof werkzaam op het 'reward-systeem'. Ook modulaties vanuit hogere neurale circuits (die het substraat vormen van de sociaal-cultureel gevormde response verwachtingen) werken hier direct of indirect op in. Hierin schuilt ook de verklaring voor het placebo-effect (Kirsch, 1999, 2000, 2001).

Naar onze informatie bestaan er nog geen gestandaardiseerde tests voor de bepaling van de verslavende potentie van een stof. In het in hoofdstuk 3 voorgestelde beoordelingsmodel wordt – de kans op – de kans op verslaving geoperationaliseerd aan de hand van de in de literatuur nog gangbare begrippen psychische en fysieke afhankelijkheid.²⁹ We spreken van *psychische* afhankelijkheid wanneer (het gebruik van) de stof in kwestie zo'n belangrijke plaats in het leven inneemt dat de betrokkene denkt en voelt er niet zonder te kunnen. De persoon voelt zich gedwongen het middel te zoeken en te gebruiken, ook al heeft dit ongunstige en ongewenste gevolgen. We spreken van *fysieke* afhankelijkheid wanneer de hersenen en het lichaam zich zodanig hebben aangepast aan de voortdurende blootstelling aan de stof, dat de herhaalde toediening van de stof nodig is om onthoudingssymptomen tegen te gaan. Het is goed mogelijk dat iemand fysiek afhankelijk is van een middel zonder er in psychische zin aan verslaafd aan te zijn. Het omgekeerde is ook mogelijk: psychische afhankelijkheid van een middel zonder fysieke afhankelijkheid.

Toxiciteit

Alle psychoactieve stoffen zijn in potentie (neuro)toxisch. De mate waarin dat het geval is, is echter afhankelijk van de dosis en de duur van het gebruik, alsmede van diverse individuspecifieke variabelen.³⁰ Dit impliceert dat het bij deze middelen van groot belang is aandacht te hebben voor de (risico's op) neurotoxische effecten. Mutatis mutandis geldt dit ook voor de erkende psychofarmaca.

29 Het onderscheid tussen psychische en fysieke afhankelijkheid kan als obsoleet gezien worden. In beide gevallen gaat het om aanpassingsprocessen in de receptoren van cellen (neuronen) of in de secundaire cycli in de cellen. De rationale van het begrip psychische afhankelijkheid is dat het verwijst naar processen als hunkering, (het dwangmatig) zoeken naar en gebruiken van middelen of het 'reflexmatig' reageren op aan middelen gerelateerde cues. De rationale van het begrip fysieke afhankelijkheid is dat de toediening van de stof nodig is om een – als gevolg van het middelengebruik ontstane – nieuwe evenwichtssituatie te handhaven. Onthoudingsverschijnselen kunnen werken als interne cues die de psychische afhankelijkheid in stand houdt of versterkt.

30 Toxicologisch onderzoek vindt voornamelijk plaats bij dieren. Het meeste onderzoek bij mensen richt zich op de gevolgen van stoffen op de hersenen van volwassenen. Uit onderzoek blijkt dat de risico's voor neurotoxische schade het grootst zijn wanneer de hersenen nog sterk in ontwikkeling zijn (Rodier, 1995). Ook door ondervoeding kan de reactie op psychoactieve stoffen een afwijkend beeld geven (Almeida e.a., 1996).

- Toxiciteit is een complex verschijnsel. Volgens Rozman en Doull (2000, 2001) is er bij de bepaling van toxiciteit sprake van drie onafhankelijke tijdschalen:
- > de *dynamische* tijdschaal: dit is een intrinsieke eigenschap van een bepaalde stof en heeft betrekking op wat de stof met het lichaam doet;
 - > de *kinetische* tijdschaal: dit is een intrinsieke eigenschap van het organisme en heeft betrekking op wat het organisme met de stof doet;
 - > de *frequentie/duur van de blootstelling*: deze hangt af van de omstandigheden maar staat los van de kenmerken van het organisme of de stof.

Van toxiciteit is sprake wanneer de blootstelling aan een stof boven een bepaalde dosis uitgaat en/of langer duurt dan een bepaalde periode. Alleen bij continue blootstelling is er sprake van synchronisatie van de dynamische en kinetische tijdschalen. In dat geval vindt er volgens Rozman en Doull een reductie plaats van de complexiteit tot slechts drie variabelen: dosis, effect en één tijdschaal (frequentie/duur). Wanneer van deze drie variabelen er één constant wordt gehouden kan de interactie tussen de overgebleven twee variabelen experimenteel worden vastgesteld. Als stoffen hele korte kinetische en dynamische halfwaardetijden kennen is continue blootstelling een vereiste om synchronisatie van de tijdschalen te bereiken.

Het spreekt voor zich dat er hulpmiddelen nodig zijn – en compromissen gesloten moeten worden – om de uiterst complexe situatie, die ontstaat door de interactie van vijf variabelen (te weten: dosis, effect, en maximaal drie tijdschalen), beheersbaar te houden. We zijn ons ervan bewust dat het in het derde hoofdstuk voorgestelde model een heel forse reductie is van de complexe werkelijkheid. We hebben echter geen alternatief. Dit komt niet omdat de theorie ons in de steek laat, maar omdat de gegevens over de te beoordelen stoffen in veel gevallen onvoldoende zijn om de complexiteit in al haar facetten in ogenschouw te nemen.

Acute toxiciteit

Voor de beoordeling van psychoactieve stoffen is het van groot belang te weten wat hun *acute toxiciteit* is. Onder acute toxiciteit verstaan we de intrinsieke eigenschap van een stof om na een eenmalige of kortdurende blootstelling schade aan het organisme te veroorzaken.

Op het vlak van de beoordeling van stoffen en de ontwikkeling van classificatiesystemen voor (mengsels van) toxische stoffen zijn verschillen organisaties actief, waaronder de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OECD).³¹ De OECD heeft een groot aantal richtlijnen gepubliceerd. Een goed overzicht daarvan is te vinden in het samenvattende *Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures* (OECD, 2001 b). In de OECD-systematiek wordt de acute toxiciteit in vijf categorieën geïnclassificeerd. De beoordeling van de acute toxiciteit van een stof of stofmengsel is afhankelijk van de toe-

³¹ Andere organisaties zijn bijvoorbeeld de UNEP, ILO, FAO, WHO, UNIDO en UNITAR.

dieningsweg c.q. wijze van blootstelling: oraal, dermaal, inhalatie, intraveneuze of intramusculaire injectie. Afhankelijk van de concentratie stof (per lichaamsgewicht of een equivalente maat, afhankelijk van de route waardoor het organisme met de stof in aanraking komt) kan de acute toxiciteit worden bepaald en kan het gevaar van de stof worden geclassificeerd (hierbij wordt uiteraard gebruik gemaakt van standaardprocedures zoals waarop wordt gelet, en de tijdsduur van de proef). Stoffen worden bij orale toediening in categorie 1 ingedeeld bij een LD50³² van 5 mg/kg of minder. De afkapwaarden voor de overige vier categorieën zijn: categorie 2 - 50 mg/kg, categorie 3 - 300 mg/kg, categorie 4 - 2000 mg/kg en categorie 5 - 5000 mg/kg. Categorie 5 is ingesteld voor de identificatie van stoffen met een relatief lage acute toxiciteit maar die, onder bepaalde omstandigheden voor kwetsbare groepen mensen (kinderen, zwangere vrouwen, e.d.) gevaarlijk kunnen zijn. Voor andere vormen van blootstelling (of toediening), zoals inhalatie, zijn andere afkapwaarden vastgesteld.³³

Mengsels

In de werkelijkheid staan mensen bloot aan mengsels van stoffen en dat maakt de beoordeling van toxiciteit uiteraard tot een complexe aangelegenheid. Ook in het gebruik van psychoactieve stoffen is er vaak sprake van de toediening van mengsels. Het gebruik van cannabis en tabak (nicotine) gaan meestal samen. De Gezondheidsraad heeft recent een methode voorgesteld voor het beoordelen van gezondheidsrisico's van combinaties van stoffen (Gezondheidsraad, 2000). Cruciaal is het begrip *interactie*. Hiervan is sprake wanneer twee stoffen (of hun metaboliëten) elkaars effect versterken, verzwakken, of beide doen. De Raad onderscheidt vier typen combinatiewerking:

- > overeenkomstige werking zonder interactie: twee stoffen veroorzaken hetzelfde gezondheidseffect;
- > verschillende werking zonder interactie: twee stoffen veroorzaken verschillende gezondheidseffecten, of via verschillende routes een zelfde gezondheidseffect;
- > interactie met overeenkomstige werking;
- > interactie met verschillende werking.

De systematiek die de Gezondheidsraad voorstelt voor het analyseren van combinaties lijkt als denkmodel ook geschikt voor de risico-evaluatie van de combinatie van roesmiddelen, al dan niet in combinatie met voorgeschreven medicijnen. Het is volgens de Raad belangrijk bij de analyse van interacties van psychoactieve stoffen al dan niet met geneesmiddelen aandacht te geven aan de volgende aspecten:³⁴

32 L(etale)D(osis)50 betreft de dosis waarbij in een experiment 50% van de proefdieren (meestal ratten of muizen) overlijdt aan een eenmalige toediening van de stof. Hoe lager de LD50 waarde, hoe hoger de toxiciteit van de stof.

33 In de afgelopen decennia is er toenemende kritiek gekomen op de toepassing van dieren voor de bepaling van de acute toxiciteit van stoffen in termen van LD50 waarden. De OECD heeft enkele richtlijnen voorgesteld voor de wijze waarop het gebruik van proefdieren (sterk) kan worden teruggedrongen. (Zie bijvoorbeeld OECD [2001, a] dat aanwijzingen geeft voor het testen van acute orale toxiciteit.) In concreto komen de richtlijnen erop neer dat de traditionele bepaling van de werkelijke LD50 waarde als obsoleet wordt gezien. Guideline 420 van de OECD gaat daarin het meest ver, en stelt dat voor de bepaling van de 'evidente toxiciteit' geen tests die het eindpunt (de dood) vaststellen hoeven te worden uitgevoerd. Bij de dood van slechts een miniem aantal proefdieren (in ideale zin is dat 1) is het volgens deze richtlijn 420 niet nodig de proeven (met hogere doses c.q. meer proefdieren) voort te zetten.

34 Zie: Meulenbelt en De Vries (1996).

- > interacties in de toedieningsfase: interacties tussen de werkzame stof en overige stoffen die in of rond het product aanwezig zijn;
- > interacties in de farmacokinetische fase: interacties in de verdelingsfase, stofwisselingsfase en uitscheidingsfase;
- > interacties in de farmacodynamische fase.

Neurotoxiciteit

Bij neurotoxiciteit (of een neurotoxisch effect) is sprake van een (consistent) patroon van ongewenste veranderingen of schadelijke en disfunctionele effecten van een chemische stof op het (centrale en/of perifere) zenuwstelsel. De ongunstige verandering betreft elke verandering vanaf een vooraf bepaalde normale toestand die het vermogen van het organisme om te overleven, zich te reproduceren of zich aan te passen aan de omgeving beperkt. De schadelijkheid van het effect kan variëren, alsook de duur van het effect (zie ook: OECD, 2000). Afhankelijk van de dosis en de duur van de blootstelling kunnen – als de meest ernstige vorm van neurotoxiciteit – irreversibele morfologische veranderingen optreden.³⁵ Simonsen e.a. (1994) hebben de volgende indeling gemaakt van de relatieve sterkte van neurotoxische effecten (zie tabel 1):

Tabel 1.

niveau	typering
6	Morfologische veranderingen
5	Neurologische veranderingen
4	Fysiologische of gedragsveranderingen
3	Biochemische veranderingen
2	Irreversibele, subjectieve symptomen
1	Reversibele, subjectieve symptomen

Aandacht voor neurotoxiciteit is van belang bij zowel (psycho)farmaca als roes- en genotmiddelen. Het onderzoek in de psychofarmacologie is erop gericht de therapeutische ratio tussen werkzaamheid aan de ene kant, en ongunstige effecten aan de andere kant, te verruimen (McIntyre, 2002).³⁶ Het belang hiervan ligt besloten in de verhoging van de therapietrouw van de patiënten die medicijnen krijgen voorgeschreven. Ook bij roes- en genotmiddelen ligt het voor de hand om het beoogde genot af te wegen tegen de ongunstige en ongewenste reacties - zowel vanuit het oogpunt van openbare gezondheid, als vanuit het standpunt van de gebruiker. Door de roes- en genotspotentie van psychoactieve stoffen, alsmede de kans op verslaving van een deelverzameling daarvan, is een extra alertheid op eventuele neurotoxiciteit van belang.

35 Andreas en Ray (1999) hebben een goed overzicht gemaakt van de (cellulaire en moleculaire) mechanismen waardoor bepaalde stoffen neurotoxisch zijn, alsmede van de manier waarop neurotoxiciteit door onderzoekers kan worden vastgesteld.

36 Sommige chemicaliën induceren na toediening een adaptieve reactie die leidt tot behoud van de homeostasis. De verstoring van het evenwicht op enig niveau van de biologische organisatie (moleculen, organellen, cellen, organen e.d.) kan leiden tot een ongunstig effect c.q. toxiciteit. De veranderingen kunnen een binair (alles of niets) karakter hebben, of een geleidelijk, gradueel patroon volgen. Cruciaal is of de verstoringen van de homeostasis wel of niet reversibel zijn. Idealiter kan op grond van toxicologisch onderzoek een gekwantificeerde uitspraak worden gedaan over de veranderingen in de loop van de tijd (Williams & Iatropoulos, 2002). Een goed overzicht van de verschillende begripsdefinities die bij toxicologische onderzoeken worden toegepast is gemaakt door Lewis e.a. (2002).

De beoordeling van stoffen door het RIVM en het CAM

In Nederland houdt met name het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) zich bezig met de risicobeoordeling van nieuwe en bestaande chemische stoffen, waaronder stoffen die worden toegepast in landbouw en industrie. Het RIVM heeft het Uniforme Beoordelingssysteem Stoffen ontwikkeld en aangepast aan Europese regelgeving (zie: RIVM, VROM, & VWS, 2002). De risicobeoordeling volgens de systematiek van het RIVM bestaat globaal uit de volgende stappen: (1) de identificatie van een gevaar; (2) afzonderlijke beoordeling van (a) de blootstelling en (b) de toxiciteit; (3) karakterisering van het risico op grond van de bepalingen van blootstelling en toxiciteit; (4) risicoclassificatie: bepaling van het risiconiveau; (5) bepaling van eventuele opties voor risicoreductie.

Risicoschattingen van nieuwe synthetische drugs worden in Nederland gemaakt door het CAM. Dit is een commissie van experts, waarvan het secretariaat is ondergebracht bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die nauw samenwerkt met het EMCDDA in Lissabon. Het CAM publiceert met enige regelmaat risicoschattingsrapporten. Verschenen zijn inmiddels rapporten over gammahydroxybutyraat (GHB) (CAM, 1999 a), 4-methylthioamfetamine (4-MTA) (CAM, 1999 b), paddo's (psilocine en psilocybine) (CAM, 2000), en ketamine (CAM, 2001). Het CAM hanteert een scoretabel (zie box 4) een sterk vereenvoudigde versie van een beoordelingsmodel van de EMCDDA (1999).³⁷ Naast enkele verschillen zijn er ook duidelijke raakvlakken tussen het in het onderhavige rapport voorgestelde model. Het is van belang ons te realiseren dat het CAM een andere doelstelling heeft, mede waardoor ook andere dan farmacologische en toxicologische criteria bij de risicoschatting worden betrokken.

³⁷ Historisch gezien heeft het CAM-model overigens aan de basis gestaan van het model dat het EMCDDA thans gebruikt.

Box 4.

Scoretabel (CAM)

Bij de risicoschatting van ketamine heeft het CAM gebruik gemaakt van de onderstaande scoretabel.

De scores variëren tussen

(1) geen – (2) gering – (3) aanwezig – (4) groot – (5) zeer groot.

Gezondheid individu

- (1) Lichamelijke afhankelijkheid
- (2) Geestelijke afhankelijkheid
- (3) Acute toxiciteit
- (4) Chronische toxiciteit

Volksgezondheid

- (5) Gebruiksomvang en frequentie
- (6) Kwetsbaarheid gebruiker
- (7) Niet beschikbaar zijn
- (8) Beschikbaarheid product
- (9) Onbetrouwbaarheid kwaliteit product
- (10) Onbetrouwbaarheid distributiewijze
- (11) Aard en omvang incidenten/meldingen

Openbare orde

- (12) Frequentie en ernst overlast burgers
- (13) Verlaging geweldsdrempel
- (14) Beïnvloeding reactievermogen

Criminele betrokkenheid

- (15) Criminele betrokkenheid eindproduct
- (16) Criminele betrokkenheid grondstof

Op grond van de risicoschatting doet het CAM voorstellen voor mogelijke maatregelen voor risicobeheersing. Deze kunnen variëren tussen: niets doen, monitoring, preventie, gerichte maatregelen ten aanzien van productie en handel of verbod (nationaal / internationaal).

Bij de voorbereiding van het hierna volgende beoordelings- en vergelijkingsmodel is gebruik gemaakt van het CAM-model alsook het daaraan congruente beoordelingsmodel van het EMCDDA. In paragraaf 3.3. doen we het voorstel gebruik te maken van de methodiek van het CAM voor de consensusvorming.

Hoofdstuk 3

Presentatie van het beoordelings- en vergelijkingsmodel Psychoactieve Stoffen

In dit hoofdstuk geven we de hoofdlijnen weer van het door ons voorgestelde model voor de beoordeling en onderlinge vergelijking van psychoactieve stoffen (alcohol, nicotine, drugs en andere roes- of genotsmiddelen) ten behoeve van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg.

Eisen aan het model

In de inleiding van dit rapport is al ingegaan op het kader waarbinnen het hieronder voorgestelde beoordelings- en vergelijkingsmodel moet worden geplaatst. Daar zijn ook enkele – onoverkomelijke – beperkingen genoemd. Bij de samenstelling van dit model hebben verder de volgende overwegingen een rol gespeeld:

- > Het model moet de aandacht richten op de *lichamelijke* en *psychische* gevolgen van het gebruik van psychoactieve stoffen. Uiteraard heeft het gebruik ook belangrijke sociale effecten, en deze vormen in veel gevallen de aanleiding tot een hulpvraag aan de verslavingszorg en de geestelijke gezondheidszorg. Sociale effecten zijn evenwel afhankelijk van culturele en historische omstandigheden. Ze kunnen betrekking hebben op verwachtingen van de gebruikers of de reacties van de sociale omgeving op het gebruik, en/of het resultaat zijn van wetgeving en het handhavingsbeleid ter zake. Daarom is ervoor gekozen om, indien de effecten van het gebruik niet *direct* – in psychofarmacologische zin – gerelateerd zijn aan de psychische en somatische gevolgen van het middel, deze buiten beschouwing te laten. De aandacht richt zich hier kortom op de directe effecten van de stof op het lichaam en met name het centraal zenuwstelsel. Dit voorkomt dat normatieve aspecten al in een vroeg stadium in de beoordeling en vergelijking sluipen. Het is echter goed mogelijk en uiteraard ook van belang dat in een later stadium alsnog de sociale effecten bij de beoordeling en vergelijking in ogenschouw worden genomen. Hierbij komt dat het stellen van normen over welke gevaren en risico's wel of niet toelaatbaar zijn per definitie een sociaal-culturele en politieke aangelegenheid is.
- > Het model moet zowel geschikt zijn voor een beoordeling (en vergelijking) van de gevolgen van het gebruik van psychoactieve stoffen bij de *algemene gebruikerspopulatie*, alsook in staat zijn specifieke aandacht te richten op de effecten bij *specifieke diagnosegroepen* zoals deze voorkomen in de verslavingszorg en de geestelijke gezondheidszorg. Naast relevantie voor de cliëntenpopulatie van de GGZ en verslavingszorg is uiteraard ook het risico voor de volksgezondheid een belangrijk aandachtspunt omdat de instellingen ook op dit vlak geacht worden een bijdrage te leveren.³⁸

³⁸ Hierin ligt ook een belangrijk raakvlak met de werkzaamheden van het CAM.

- > Het model dient verder zo eenvoudig mogelijk te zijn, *onderlinge vergelijkingen* tussen stoffen mogelijk te maken en zoveel als mogelijk aan te sluiten bij nationaal en internationaal gangbare classificatiesystemen en terminologie. Het dient verder geschikt te zijn om gekwantificeerde uitspraken te doen. Indien dit vanwege onvoldoende gegevens niet mogelijk is, dienen de uitkomsten tenminste op een ordinale schaal gepresenteerd te kunnen worden.³⁹ De geselecteerde schalen dienen grafische presentaties van vergelijkingen tussen variabelen mogelijk te maken. Idealiter worden de bepalingen van variabelen in een mathematische samenhang gebracht. Op dit moment zijn we daar nog niet toe in staat.
- > De uitkomst van de beoordeling en vergelijking moet gegevens bevatten die *relevant zijn voor de praktijk* van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. Bij voorkeur geeft de commissie van beoordelaars, na afloop van hun werkzaamheden op grond van hun samenvattend oordeel, adviezen over preventie, diagnostiek, behandeling en beleid. Dit betekent dat we bij de beoordeling van psychoactieve stoffen twee aspecten van de in beginsel zeer uitgebreide reeks 'ongewenste' gevolgen er twee uitgelicht hebben: de *veiligheid* van de stof bij incidenteel gebruik (veiligheidsmarge en doseerbaarheid) alsmede de *verslavende potentie* (psychische en fysieke afhankelijkheid).

In de hiernavolgende paragrafen bespreken we het door ons voorgestelde beoordelings- en vergelijkingsmodel.

Hoofdpijnen van het model

Het model bestaat uit (a) een beschrijvend deel en (b) een beoordelend deel, in de vorm van maximaal zes – doelgroepspecifieke en/of combinatiespecifieke – beoordelingen die volgens een vast stramien moeten plaatsvinden. Voorafgaand aan de uitvoering van een beschrijving en beoordeling moet worden *verantwoord* waarom juist deze stof prioriteit heeft. Op basis van de uitkomsten van de beschrijving en de beoordeling van de onderzochte stof kan een advies volgen aan de instellingen in de GGZ en de verslavingszorg.

Beschrijvend deel

In het *beschrijvend* deel gaat het om de beantwoording van de volgende vragen:

- > Wat zijn de algemene karakteristieken van de stof?
- > Welke sociaal-epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over:
 - het gebruik van de stof door de algemene bevolking;
 - het gebruik van de stof door specifieke groepen (met name cliëntengroepen van GGZ en verslavingszorg);

Het antwoord op vraag b geeft aanwijzingen voor de selectie van de *risicogroepen* en/of *diagnosecategorieën* waarbij de effecten van de stof(fen) nader moeten worden bekeken.

- > de sociale context van het gebruik en de gebruikers.

³⁹ Uit de praktijk blijkt dat bij dit soort risicoanalyses het gebruik van ordinale schalen in de meeste gevallen het hoogst haalbare is.

Het antwoord op vraag c geeft ook aanwijzingen over de mate waarin en de wijze waarop het overheidsbeleid ongunstige effecten sorteert.

- > Welke overige stoffen worden (al dan niet als zodanig beoogd) in combinatie met de stof in kwestie toegediend?

Het antwoord op vraag 3 geeft aanwijzingen voor de selectie van de overige stoffen (psychoactieve stoffen, [psycho]farmaca of anderszins) waarbij de effecten van de stof nader moeten worden bekeken.

Beoordelend deel

In het beoordelend deel gaat het in essentie om de volgende zes beoordelingscycli:

- > Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof.
- > Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
- > Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof.
- > Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met reguliere medicatie* (psychofarmaca).
- > Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
- > Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen én reguliere medicatie* (psychofarmaca).

In de eerste twee algemene beoordelingen wordt nagegaan wat de kenmerken en (ongewenste) gevolgen zijn van de psychoactieve stof in kwestie voor de algemene ('gezonde') populatie. De derde en daarop volgende beoordelingen zijn een nadere toespitsing van de eerste. Hierin wordt nagegaan in hoeverre de algemene beoordeling (en de beoordeling van stof-interacties) afwijkt wanneer de gevolgen van de stof worden nagegaan bij mensen in een bepaalde diagnosecategorie. Deze zes beoordelingen dienen, willen de uitkomsten ervan bruikbaar zijn voor onderlinge vergelijkingen, allemaal volgens hetzelfde stramien plaats te vinden. Het is niet de bedoeling van het beoordelings- en vergelijkingsmodel om een waardering uit te spreken over de (effectiviteit) van de psychoactieve werking van bepaalde stoffen. Hier is slechts sprake van aandacht voor *ongewenste* (d.i. voor de betrokkene disfunctionele en schadelijke) gevolgen voor de lichamelijke en geestelijke gezondheid. Deze gevolgen zijn afhankelijk van de toxiciteit van een stof en de (neuropsychiatrische en somatische) toestand van de betrokkene.

Het hieronder besproken stramien geeft sturing aan de wijze waarop beoordelingen van de effecten van psychoactieve stoffen kunnen worden gemaakt. *In de beschrijving van dit stramien blijft nog impliciet op welke wijze de feitelijke besluitvorming dient plaats te vinden.* Daar waar er voldoende en gesystematiseerde wetenschappelijke literatuur voorhanden is om tot een samenvattend

oordeel te komen, ligt het voor de hand dat daarvan optimaal gebruik moet worden gemaakt. Lastiger is het wanneer experts consensus moeten vormen bij gebrek aan relevante onderzoeksgegevens en databanken, en zich dus in hoge mate moeten baseren op eigen waarnemingen en klinische ervaringen.

Het beoordelingsstramien

In elke beoordeling gaat het telkens om de beantwoording van de volgende vragen:

- > Wat is de veiligheid van het middel (de kans op een fatale dosis)?
- > Wat is de verslavende potentie van de stof?
- > Wat zijn de ongewenste effecten? Specificiteer deze naar:
 - het *type* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik;
 - de *ernst* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik;
 - de *frequentie* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik.⁴⁰

Advisering

Op basis van de uitkomsten van de beschrijving en de beoordeling van de onderzochte stof kan een advies volgen aan de instellingen in de GGZ en de verslavingszorg.

Procedure voor consensusvorming

Totnogtoe is vrij impliciet gebleven op welke wijze experts worden ingeschakeld. Voordat we een nadere uitwerking en toelichting geven op het model gaan we eerst in hoofdlijnen in op de procedure voor consensusvorming. Idealiter gaat aan een proces van consensusvorming een systematisch en wetenschappelijk verantwoord literatuuroverzicht (zoals een meta-analyse) vooraf. Daarbij is het van belang om zorgvuldig te verantwoorden in welke databestanden, en op grond van welke trefwoorden, is gezocht naar relevante literatuur. Verder is het noodzakelijk dat door de literatuuronderzoeker tevens wordt gezocht naar ongepubliceerde bronnen, om op deze wijze de publicatiebias te reduceren. Het is echter onontkoombaar dat onder omstandigheden, naast de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek, ook op grond van ervaring en expertise een oordeelsvorming moet plaatsvinden. Dit veronderstelt dat de samenstelling van de expertgroep, alsook de wijze waarop de besluitvorming tot stand komt, goed moet worden verantwoord. En alle belangrijke stappen in het besluitvormingsproces dienen goed gedocumenteerd te worden.

Het is belangrijk een formele procedure voor consensusvorming te selecteren die zijn nut heeft bewezen in de gezondheidszorg. Ons voorstel is bij voorkeur de werkwijze te hanteren die door het CAM wordt gevolgd. Deze methode is recent door het RIVM geëvalueerd en positief bevonden.⁴¹ In het CAM-model

⁴⁰ In dit rapport worden de termen bijwerking, ongewenste gevolgen of -reacties/effecten als synoniem gebruikt.

⁴¹ Persoonlijke mededeling dr. J.C.G. van Amsterdam (RIVM).

worden stoffen beoordeeld door een combinatie van (a) door experts met een diverse wetenschappelijke achtergrond en verantwoordelijkheid ingevulde formulieren, (b) een mondelinge uitwisseling van argumenten in groepsdiscussies over de individuele beoordelingen, (c) de vorming van een eindoordeel door het CAM op grond van de aangedragen wetenschappelijke argumenten (en minder op de gesuggereerde scores). De werkwijze zit goed in elkaar en levert een bruikbare vergelijking van drugs.

Goed beoordelen blijkt een combinatie van in ieder geval deze factoren te zijn:

- > men moet over de juiste (te vergelijken) waardes kunnen beschikken, hetgeen voor ons zeker niet gemakkelijk is. In ieder geval kan telkens, voorafgaand aan de consensusontwikkeling, een systematisch opgezet literatuuronderzoek worden gedaan waarvan de uitkomsten aan de deelnemers ter beschikking worden gesteld;
- > men moet afstand kunnen nemen van de eigen vooronderstellingen en -oordelen opdat de objectiviteit wordt verhoogd. Dit is te realiseren indien – zoals in de Delphi-aanpak het geval is – de beoordeling van iedere expert tijdens bijeenkomsten *ter bespreking* en niet *ter discussie* wordt gesteld.

De methode van het CAM vindt ook ondersteuning in de literatuur. Murphy e.a. (1998) hebben een systematisch review samengesteld over de functionaliteit van geformaliseerde methoden voor consensusvorming over richtlijnontwikkeling in de gezondheidszorg. De algemene uitkomst ervan is dat deze methoden een meerwaarde hebben ten opzichte van de reguliere, weinig geformaliseerde overleg- en discussiesituaties zoals die in de gezondheidszorg bestaan. Volgens ons is het ook met betrekking de beoordeling van psychoactieve stoffen te verkiezen om een geformaliseerde procedure te volgen. Murphy e.a. wijzen met name op de *Delphi-methode*, de *Nominale groepstechniek* en de *Consensus-ontwikkelingsconferentie* als bewezen effectieve methoden. Deze methoden zijn ook in Nederland niet onbekend. Het belang van deze technieken is dat voor veel beoordelingen en vergelijkingen niet kunnen volstaan met systematische literatuuroverzichten. Voldoende, op goed uitgevoerd onderzoek gebaseerde evidentie is vaak afwezig, of zelfs niet eens mogelijk.

Veronderstellingen die ten grondslag liggen aan groepsgerichte besluitvormingsprocedures zijn, aldus Murphy e.a., de volgende:

- > een groep mensen is minder geneigd om foute beslissingen te nemen dan een individu;
- > een geselecteerde groep individuen kan gemakkelijker een bepaalde autoriteit verlenen aan de genomen beslissing;
- > beslissingen winnen aan kwaliteit wanneer de vooronderstellingen kritisch worden onderzocht en de deelnemers gedwongen worden hun gezichtspunten te verantwoorden;
- > via een gestructureerd proces kunnen formele methoden de negatieve aspecten van het besluitvormingsproces van groepen wegnemen;
- > formele methoden voor consensusvorming voldoen aan de vereisten van wetenschappelijke methoden.

De belangrijkste verschillen tussen de verschillende technieken hebben volgens Murphy e.a. betrekking op de volgende vragen:

- > wordt wel of niet van een vooraf toegestuurde vragenlijst gebruik gemaakt?
- > nemen de individuele deelnemers wel of niet in afzondering hun beslissingen, en zo ja, in hoeverre zijn deze vertrouwelijk?
- > in hoeverre wordt informatie over de beraadslagingen van de groep of de voorlopige beslissingen teruggedoorgegeven aan de deelnemers opdat deze in overweging kunnen worden genomen gedurende het vervolg?
- > is er face-to-face contact tussen de groepsdeelnemers, en zo ja, in hoeverre verloopt dit gestructureerd?
- > welke methoden worden toegepast om de opvattingen van de deelnemers samen te voegen?

In de bijgaande matrix (tabel 2, ontleend aan Murphy e.a.) staan belangrijke factoren die bij de opzet van een consensusontwikkeling een rol spelen. Volgens ons kan deze matrix (wellicht na enige modificatie) gebruikt worden als algemeen kader bij de voorbereiding en uitvoering van een traject van consensusvorming.

Tabel 2.

Vragen	Planning Selectie onderwerpen Selectie van aandachtspunten Begrijpelijkheid	Individuele beoordeling Invloed van aandachtspunten Structuur van de vraag Niveau van detaillering	Groepsinteractie Aanpassing(en) van de vragen
Deelnemers	Aantal Type Mate van heterogeniteit Selectie van individuen	Voorstellen van anderen Voorstellen van zichzelf	Combinatie van achtergronden
Informatie verschaft aan deelnemers	Aantal Selectie Presentatie	Lezen Begrijpen Interpreteren	Gebruik van informatie Nieuwe informatie Feedback van groepsmening
Methode voor structurering van interactie	Keuze van methode Speciale instructie	Percepties van het proces Ervaringen uit het verleden	Setting Structuur van de interactie
Resultaat:methode voor synthese van individuele beoordelingen	Type Doelgroep Regels voor optelling	Percepties van het resultaat Acceptatie	Productie van resultaat

In de werkwijze van het CAM is er sprake van een instantie die de consensusvorming organiseert, op grond van de individuele beoordelingen en groepsdiscussies beslissingen neemt of samenvat, en de rapportage voor haar rekening neemt. Het is aannemelijk dat de brancheorganisatie GGZ NL hiervoor niet de best toegeruste organisatie is. Goede alternatieven zijn in dit verband het Trimbos-instituut, het RIVM of de Koninklijke Maatschappij voor Geneeskunde (KNMG).

Nadere uitwerking en toelichting

In de hierna volgende pagina's vindt een toelichting plaats op het beschrijvende, beoordelende en adviserende deel (zie box 5 voor een overzicht).

Box 5.

Overzicht beoordelings- en vergelijkingsmodel

Verantwoording

Deel A. Beschrijving

In het beschrijvende deel worden de volgende stappen voorgesteld:

Stap 1: beschrijving van de stof

Stap 2: beschrijving van de sociaal-epidemiologische gegevens

Deel B. Beoordeling

In het beoordelende deel worden de volgende stappen voorgesteld:

- > Stap 1: bepaling veiligheid
 - Tussenstap 1: bepaling veiligheidsmarge
 - Tussenstap 2: bepaling doseerbaarheid
 - Samenvatting
- > Stap 2: bepaling verslavende potentie
 - Tussenstap 1: psychisch afhankelijkheidspotentieel
 - Tussenstap 2: fysiek afhankelijkheidspotentieel
 - Samenvatting
- > Stap 3: bepaling ongewenste reacties
 - Tussenstap 1: typering ongewenste reacties
 - Tussenstap 2: kwalificatie ongewenste reactie
 - Tussenstap 3: bepaling frequentie ongewenste reacties
 - Samenvatting
- > Stap 4: geïntegreerde beoordeling van de stof
 - Herhaal deze cyclus voor de vijf overige beoordelingen

Deel C. Advisering

In het adviserende deel worden aanbevelingen gedaan. Aangegeven worden:

- > De consequenties voor de verbetering van preventie.
 - > De consequenties voor de verbetering van de diagnostiek.
 - > De consequenties voor de verbetering van behandeling.
 - > De consequenties voor de verbetering van het beleid.
-

Verantwoording

Voordat men aan een beschrijving en beoordeling van een psychoactieve stof begint, is het belangrijk in een schriftelijke verantwoording aandacht te geven aan in ieder geval deze onderwerpen:

- > De aanleiding.
- > De criteria op grond waarvan het besluit is gevallen de stof te selecteren.
- > De samenstelling van de commissie van experts.
- > De verwachtingen die vooraf zijn uitgesproken over het resultaat.
- > De voorlopige plannen met betrekking tot de verwerking van het resultaat.

Deel A

beschrijving

Stap 1: Beschrijf de stof

Beschrijf de stof en behandel voor zover mogelijk de volgende aspecten.⁴²

- > Stofnaam
- > Wettelijke status.
- > Synoniemen
- > Structuurformule
- > Chemische omschrijving.
- > Overeenkomsten met andere relevante stoffen.
- > Producten (van belang indien de werkzame stof niet in pure vorm beschikbaar is of gebruikt wordt).⁴³
- > Kinetiek
- > Werking (farmacologische effecten volgens onderzoek bij dieren en mensen) en werkingsmechanisme.⁴⁴
- > Farmacogenetische en farmacogenomische aspecten.⁴⁵
- > Effecten op het centrale zenuwstelsel.
- > Psychologische en gedragseffecten (cognitie, stemming, persoonlijkheid, gedrag, motorische functie).
- > Effecten op andere organen en systemen.
- > Bijwerkingen (louter beschrijvingen, de beoordeling vindt later plaats).
- > Toxicologie (gegevens over acute vergiftigingsverschijnselen en over de therapeutische maatregelen ter zake).
- > Kennis over het gebruik.
- > Dosering (aangeven welke doseringen gebruikelijk zijn) en juiste wijze van gebruik.

-
- > Duur (aangeven welke duur van het gebruik gebruikelijk is).
 - > Toepassing (bij geneesmiddelen betreft dit: geregistreerde / niet geregistreerde toepassingen; bij psychoactieve stoffen betreft dit: frequente / infrequente toepassingen).
 - > Contra-indicaties (zowel absolute als relatieve contra-indicaties; waarschuwingen voor de rijvaardigheid; waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik).
 - > Zwangerschap en lactatie.

Met welke stoffen wordt de beschreven stof vaak gecombineerd?

- > Interacties, zowel met geneesmiddelen, genotmiddelen of voedingsstoffen (in volgorde van relevantie, de beoordeling vindt later plaats).
- > Stel op grond hiervan vast bij welke combinaties van stoffen de effecten van de stof nader moeten worden bekeken in het beoordelende deel.

42 De categorieën zijn grotendeels ontleend aan de wijze waarop de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) stofmonografieën maakt (KNMP, 2001). Verder is de lijst aangevuld met categorieën voor de beschrijving van psychoactieve stoffen zoals door de EMCDDA (1999) wordt gehanteerd, plus eigen voorstellen. Omdat de lijst van de KNMP bedoeld is voor geneesmiddelen zijn bepaalde categorieën geschrapt.

43 Het is belangrijk ook aan te geven welke andere stoffen in het roes- of genotmiddel (afgezien van de bekende psychoactieve component) aanwezig zijn, en de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van andere stoffen kunnen beïnvloeden. Als voorbeeld geldt tabak: naast nicotine zijn de polycyclische aromatische koolwaterstoffen (PAK's) actief doordat ze ingrijpen op de enzymwerking en daardoor invloed kunnen hebben op de (kinetische én dynamische) farmacologische werking van bepaalde geneesmiddelen zoals psychofarmaca. Een pregnant, ongunstige reactie is bijvoorbeeld dat de medicatie moet worden verhoogd om een vergelijkbaar effect te bereiken (Desai, Seabolt & Jann, 2001) of dat bij een standaarddosering het effect uitblijft. Verder kan het niet-psychoactieve cannabidiol in cannabis de concentratie in de hersenen van bepaalde (verslavende) psychoactieve stoffen doen verhogen, en daarmee de farmacologische effecten van deze stoffen versterken. Dit effect treedt ook op bij cannabis zelf, zodat cannabidiol de werking versterkt van THC, dat in cannabis de psychoactieve werkzame stof vormt (Reid & Bornheim, 2001).

44 Medisch-ethische, in de wetgeving vastgelegde, beperkingen verhinderen medische experimenten naar de effecten van illegale stoffen bij mensen. Vaak maakt men gebruik van proefpersonen uit opgespoorde gebruikersgroepen die recent zulke stoffen gebruikt hebben (Snyckerski e.a., 2000).

45 Deze categorie ontbreekt nog in de aandachtspuntenlijst van de KNMP. Vanwege genetische verschillen en de interactie met de omgeving reageren mensen verschillend op medicijnen en psychoactieve stoffen. We moeten ons daarom goed realiseren dat achter samenvattende (gunstige of ongunstige) uitspraken over risico's en frequenties een zeer belangrijke variatie schuil kan gaan. Het belang hiervan is groot, mede nu er in toenemende mate kennis beschikbaar komt over genetisch bepaalde individuele verschillen in zowel de kinetiek als de dynamiek van stoffen, bovendien kunnen deze verschillen een cruciale rol spelen bij het optreden van interacties.

Farmacogenetica is de wetenschappelijke discipline die onderzoekt hoe de genetische variatie van invloed is op de (individuele of groepsspecifieke) response op medicijnen.

Farmacogenomica is een recent ontwikkelde wetenschappelijke discipline die zich richt op het totale complement genen in een organisme en de interacties daartussen, op grond waarvan bepaald fenotypen tot expressie komen en hoe deze fenotypen reageren op medicijnen.

Deel A

beschrijving

Stap 2: Beschrijf de sociaal-epidemiologische gegevens

Beschrijf de beschikbare sociaal-epidemiologische gegevens:

- > Welke epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over het gebruik (doseringen en gebruikspatronen) van de stof onder de algemene bevolking?
- > Welke epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over het gebruik (doseringen en gebruikspatronen) van de stof bij specifieke groepen (m.n. cliëntengroepen van GGZ en verslavingszorg)?
- > Welke gegevens zijn beschikbaar over de *sociale context* waarbinnen het gebruik plaatsvindt en de *verwachtingen* van de gebruikers ten aanzien van de effecten van het middel? Ga ook in op de bestaande wet- en regelgeving en de effecten daarvan op het gebruik en de gebruikers.

Stel op grond hiervan vast bij welke *risicogroepen* en/of *diagnosecategorieën* de effecten van de stof(fen) nader moeten worden bekeken in het hierna volgende beoordelende deel.

Deel B

beoordeling

Stap 1: Bepaal de veiligheid van het middel bij incidenteel gebruik

Maak een schatting van de veiligheid.

Uit het oogpunt van de openbare volksgezondheid is het van groot belang te weten hoe veilig of onveilig een bepaalde stof is, c.q. hoe groot de kans is op een fatale overdosis. Stoffen kunnen we als 'laag-toxisch' tot en met 'zeer hoog-toxisch' classificeren. De bepaling van de acute toxiciteit van een stof kan op basis van de richtlijnen zoals bijvoorbeeld de OECD hierover heeft gepubliceerd (zie paragraaf 2.6.). De veiligheid van een middel kan echter niet alleen op basis van deze gegevens worden bepaald.

We definiëren *veiligheid* hier als een combinatie van de 'veiligheidsmarge' én de 'doseerbaarheid'. De bepaling van de veiligheidsmarge komt overeen met die van de therapeutische index van voorgeschreven medicijnen; de doseerbaarheid betreft een cluster van (farmacokinetische) factoren.

De bepaling van de veiligheid vindt plaats door de bepaling van de veiligheidsmarge (Tussenstap 1) en de doseerbaarheid (Tussenstap 2). De aandacht richt zich bij deze beoordeling in het bijzonder op experimentele en incidentele gebruikers.

Tussenstap 1: bepaal de veiligheidsmarge

De veiligheidsmarge definiëren we, analoog aan therapeutische index, als LD50 / ED50.⁴⁶ Hoe kleiner deze marge (d.w.z. hoe kleiner het verschil tussen de effectieve en toxische dosis) hoe groter de kans op een fatale overdosis. De veiligheidsmarge geeft een indicatie van de toxiciteit van de stof. Gegevens kunnen ontleend worden aan laboratoriumonderzoek met dieren, aangevuld met klinische studies bij mensen.

Uitgaande van de berekeningen van Gable (1993, 1998) van de veiligheidsmarge van zo'n twintig psychoactieve stoffen (variërend van heroïne, met een zeer smalle veiligheidsmarge van 7, tot en met psilocybine, met een zeer brede veiligheidsmarge van 3500) hebben we de volgende schaal opgesteld:

De veiligheidsmarge is:^{47 48}

0 = zeer breed, ≥ 100

2 = breed, 50 en ≤ 100

4 = gematigd, 25 en ≤ 50

6 = smal, 10 en ≤ 25

8 = zeer smal, 0 en ≤ 10 (hoog risico op fatale dosis)

Bepaal, wanneer dat relevant is, de veiligheidsmarge per toedieningsweg.⁴⁹

⁴⁶ LD = letale dosis (of evident toxische dosis); ED = effectieve dosis om het gewenste psychoactieve effect te bereiken. LD50 = de concentratie waarbij 50% van de proefdieren dood gaat; ED50 = de concentratie waarbij bij 50% van de proefdieren het middel effect had. Bij de bepaling van de ED50 is het zinvol ook informatie uit humaan onderzoek te betrekken.

Tussenstap 2: bepaal de doseerbaarheid

Onder *doseerbaarheid* verstaan we hier: de mate waarin gebruikers zélf in staat zijn een veilige dosis te kunnen bepalen. Anders gezegd: een middel is goed doseerbaar als de gebruikers het gewenste psychoactieve effect kunnen optimaliseren, en het risico op een (fatale) overdosis kunnen beheersen.

Gebruik bij de bepaling van de doseerbaarheid informatie uit de volgende bronnen:

- > de onzekerheidsmarge van de concentratie van de werkzame stof in het product, en de betrouwbaarheid van de over (het gebruik van) het product beschikbare informatie;
- > de farmacokinetiek en de inter- en intra-individuele variabiliteit.

Ad 1: Toelichting

Gebruikers van *roes- en genotsmiddelen* moeten uiteindelijk zélf bepalen welke dosis zij toedienen. Om de vraag te beantwoorden of ze dit veilig kunnen doen, is het cruciaal dat zij over de juiste gegevens beschikken met betrekking tot het product en de werking ervan.

Er zijn risico's gemoeid met de kwaliteit van het product. Bij voorkeur worden de middelen aangeboden in eenheden met een gestandaardiseerde concentratie werkzame stof (zoals bij legale middelen is vereist). Indien de concentratie van de werkzame stof in de – op de illegale markt aangeboden – producten een grote onzekerheidsmarge kent, verhoogt dit het risico voor de gebruiker. Een juiste dosering is cruciaal als de veiligheidsmarge smal is. Bij een (zeer) smalle marge gaan gebruikers idealiter bij zichzelf na of het beoogde effect is ingetreden én wanneer ze moeten stoppen. Deze *monitoring* vereist minimale kennis van farmacokinetische processen (zoals na hoeveel minuten treedt het effect in).

Onervaren gebruikers (of 'drugstoeristen') zijn – mede als gevolg van de illegale productie- en distributiestructuur van drugs – vaak onvoldoende geïnformeerd over de concentratie van de in het product aanwezige (werkzame c.q. toxische) stoffen en de aanbevolen dosis. Hoe onbetrouwbaarder de informatie over (de gebruikswijze van) het product, hoe lager de doseerbaarheid van een stof voor leken.⁵⁰ De bekendheid met een vertrouwde leverancier is voor gebruikers vaak een belangrijke indicator voor de extra risico's die aan het product gerelateerd zijn.

Ad 2: Toelichting

De kans op een overdosis is mede afhankelijk van de mate waarin en de snelheid waarop stoffen door het lichaam worden opgenomen, verspreid en verwijderd. Vooral bij stoffen met een smalle veiligheidsmarge is de farmacokinetiek van een stof van groot belang voor de bepaling van het risico op een overdosis. De farmacokinetiek is behalve van de fysisch-chemische eigenschappen van de werkzame stof afhankelijk van de toedieningsweg.

De farmacokinetiek⁵¹ van een stof kan inter-individueel aanzienlijk verschillen; zelfs laag-toxische stoffen kunnen voor kwetsbare groepen gevaarlijk zijn. Hiernaast zijn er aanzienlijke intra-individuele verschillen mogelijk: het individu reageert verschillend per gebruiksmoment. Ook de interacties met andere

(psychoactieve) stoffen, zoals alcohol of tabak (nicotine), maar ook voedingsmiddelen, kunnen zorgen voor een grote variabiliteit.

Hoe groter de inter- en intra-individuele variabiliteit die de stof aankleeft – ervan uitgaande dat gebruikers niet of nauwelijks bekend is wie, wanneer welk risico draagt –, des te lager is de doseerbaarheid van de stof voor leken, oftewel des te groter is de onveiligheid.

Ga bij de bepaling van de doseerbaarheid als volgt te werk:

- > Beoordeel (a) de onzekerheidsmarge van de concentratie van de werkzame stof en (b) de betrouwbaarheid van de over het product en het gebruik beschikbare informatie.⁵² Gebruik hierbij in ieder geval ook ervaringsberichten van en over gebruikers.
- > Maak een schatting van de extra risico's als gevolg van de farmacokinetiek van de werkzame stof en de inter- en intra-individuele variabiliteit; bepaal de risico's zo nodig per toedieningsweg.
- > Geef, op basis van A. en B., een *samenvattend oordeel* over de doseerbaarheid van de stof:

De doseerbaarheid van de stof voor experimentele of incidentele gebruikers is:

0 = zeer goed

2 = goed

4 = redelijk

6 = moeilijk

8 = zeer moeilijk (niet goed doseerbaar)

Samenvatting: geef een samenvattend oordeel over veiligheid van de stof op basis van tussenstappen 1 en 2

Met deze samenvatting wordt een indicatie gegeven van de kans op een fatale overdosis.

De kans op een fatale overdosis voor experimentele of incidentele gebruikers is bij dit middel:

0 = zeer klein

2 = klein

4 = gematigd

6 = groot

8 = zeer groot (hoge kans op overdosis)

47 Wanneer in het model sprake is van een scoremogelijkheid, zijn de meest gunstige beoordelingen telkens als eerste (score '0') genoemd. De scoregetallen zijn zo gekozen dat nuances in de vorm van oneven getallen mogelijk zijn. Het belang hiervan is duidelijk wanneer kleine verschillen tussen de gevolgen onder de algemene gebruikersgroep vergeleken worden met die bij mensen met een bepaalde psychiatrische diagnose. Overigens kan het zo zijn dat voor bepaalde grafische presentaties (zoals de kwadranten in een grafiek) het beter is om de rangen bijvoorbeeld aan te duiden met: -4, -2, 0, +2, +4.

48 Om de gedachten te bepalen: opiaten en alcohol (ethanol) hebben naar schatting een veiligheidsmarge onder of gelijk aan 10; cocaïne: 25; nicotine: 60; koffie (caffeine): 100; benzodiazepines (diazepam): 1000+; cannabis (marijuana): 2600; psilocybine: 3500 (gegevens ontleend aan Gable, 1998).

49 Waar het gaat om risico's zegt de toedieningsvorm niet zo veel. De toedieningsweg (oraal, parenteraal, inhalatie, dermaal) bepaalt mede de kinetiek en speelt dus wel een belangrijke rol.

50 We gaan er hier vanuit dat gebruikers als 'leek' kunnen worden aangemerkt. Dit vraagt om een nuancering: het gros van de reguliere gebruikers is redelijk bekend met de middelen die ze gebruiken en de te verwachten effecten. De aandacht richt zich hier vooral op de risico's van incidentele, experimentele gebruikers.

51 De farmacogenetica houdt zich bezig met de genetische factoren die zowel de farmacodynamiek als de farmacokinetiek kunnen beïnvloeden.

52 Het spreekt voor zich dat het resultaat van dit oordeel specifiek is voor de context waarbinnen het middel wordt gebruikt.

Deel B

beoordeling

Stap 2: Bepaal de verslavende potentie

Maak een schatting van het afhankelijkheidspotentieel op basis van de gegevens over de psychische en fysieke risico's op afhankelijkheid van (het gebruik van) de stof.

Voor de bepaling van de verslavende potentie van een stof is geen eenvoudige screeningstest beschikbaar op grond waarvan betrouwbare kwantitatieve uitspraken kunnen worden gedaan. Hier komt bij dat de individuele verschillen tussen gebruikers aanzienlijk is. Dit neemt niet weg dat er genoeg gegevens beschikbaar zijn om op een verantwoorde wijze uitspraken te kunnen doen over het gemiddelde psychische en fysieke afhankelijkheidspotentieel van psychoactieve stoffen.

Wij stellen voor om – op basis van literatuurgegevens – door experts een inschatting te laten maken van de verslavende potentie van een stof.⁵³ Zij dienen hierbij rekening te houden met:

- > het psychische afhankelijkheidspotentieel van de stof;
- > het fysieke afhankelijkheidspotentieel van de stof.

Psychische afhankelijkheid treedt op wanneer (het gebruik van) de stof in kwestie zo'n belangrijke plaats in het leven inneemt dat de betrokkene denkt en voelt er niet zonder te kunnen. De persoon voelt zich gedwongen het middel te zoeken en te gebruiken, ook al heeft dit ongunstige en ongewenste gevolgen. Psychoactieve stoffen kunnen psychische afhankelijkheid teweeg brengen naarmate ze bijdragen aan onder andere het volgende:

- > reductie van angst en spanning;
- > extase, euforie of andere plezierige stemmingsveranderingen;
- > gevoelens van toegenomen mentale en/of fysieke vermogens;
- > verandering van zintuiglijke waarnemingen.

Gegevens over psychische afhankelijkheid kunnen ontleend worden aan psychobiologisch dierexperimenteel onderzoek (beloningseffecten) en vooral sociaal-wetenschappelijke / epidemiologische onderzoekingen. Aandachtspunten bij de voorbereiding van uitspraken over het psychische afhankelijkheidspotentieel zijn:

- > sensitatisatie: het fenomeen dat na herhaald gebruik bepaalde psychomotorische en prikkelende motiverende effecten van de psychoactieve stof toenemen;
- > de subjectieve inschatting van het psychische afhankelijkheidspotentieel (i.h.b. craving) van de stof door (ervaren) gebruikers;
- > het aandeel van de groep psychisch afhankelijken op het totale aantal gebruikers;

- > de gemiddelde duur van de periode tussen experimenteel gebruik en het moment dat psychische afhankelijkheid intreedt.

Fysieke afhankelijkheid treedt op wanneer de hersenen en het lichaam zich zodanig hebben aangepast aan de voortdurende blootstelling aan de stof, dat de herhaalde toediening van de stof nodig is om onthoudingsverschijnselen tegen te gaan.

Gegevens over fysieke afhankelijkheid kunnen ontleend worden aan dierexperimenteel onderzoek en klinische studies bij mensen. Aandachtspunten bij de voorbereiding van uitspraken over het fysieke afhankelijkheidspotentieel zijn:

- > tolerantie (de noodzaak om de dosis te verhogen om hetzelfde effect te bereiken);
- > onthoudingsverschijnselen;
- > de halfwaardetijd van het middel;
- > reboundeffecten (de symptomen die de aanleiding waren voor het gebruik komen na onthouding in verhevigde mate terug; treedt bijvoorbeeld op bij slaapmiddelen).

Op grond van de inschatting van het fysieke en psychische afhankelijkheidspotentieel kunnen experts een samenvattende beoordeling maken. Vanwege gebrek aan voldoende exacte kwantitatieve gegevens is een ordinale schaal geschikt.

Bepaal de verslavende potentie van een stof als volgt:

Tussenstep 1: bepaal het psychische afhankelijkheidspotentieel van de stof:

Het psychische afhankelijkheidspotentieel is:

- 0 = zeer klein
- 2 = klein
- 4 = gematigd
- 6 = groot
- 8 = zeer groot

Tussenstep 2: bepaal het fysieke afhankelijkheidspotentieel van de stof:

Het fysieke afhankelijkheidspotentieel is:

- 0 = zeer klein
- 2 = klein
- 4 = gematigd
- 6 = groot
- 8 = zeer groot

Geef een samenvattende beoordeling van de verslavende potentie van de stof op basis van de resultaten van tussenstep 1 en 2:

De verslavende potentie is:

- 0 = zeer klein
- 2 = klein
- 4 = gematigd
- 6 = groot
- 8 = zeer groot

53 Zie de methodiek zoals is voorgesteld door Gable (1993, 1998; zie verder: Lyvers, 2000).

Deel B

beoordeling

Stap 3: Bepaal de ongewenste reacties

Geef een samenvattend oordeel van de ongewenste gezondheidseffecten (adverse reactions) van het gebruik van de stof in kwestie.

Dit oordeel komt tot stand door de combinatie van:⁵⁴

- > de typologie van ongewenste gevolgen zoals is vastgesteld door de WHO (Tussenstap 1);
- > de kwalificatie van de ongewenste gevolgen (Tussenstap 2);
- > de bepaling van de frequentie van de ongewenste reactie (Tussenstap 3).

Het spreekt voor zich dat de overwegingen en de uitkomsten van de tussenstappen goed gedocumenteerd moeten worden. Ook al richt dit model zich op de vorming van een samenvattend oordeel, - het is niet de bedoeling dat de verslaglegging van de onderliggende factoren daardoor komt te vervallen. Uitspraken over eventuele causaliteit dienen gedaan te worden volgens de terminologie van WHO-ART (zie: Edwards & Aronson [2000]).

De te hanteren begrippen zijn:

- > zeker
- > waarschijnlijk
- > mogelijk
- > onwaarschijnlijk
- > conditioneel/niet geclassificeerd
- > niet te bepalen/niet classificeerbaar

De informatiebronnen dienen systematisch geclassificeerd te worden.

De te hanteren systematiek is de volgende (EMCDDA, 1999):

- Ia** Geïndexeerde, peer-reviewed wetenschappelijke publicatie, 'hoge' impact factor
- Ib** Geïndexeerde, peer-reviewed wetenschappelijke publicatie, 'lage' impact factor
- II** Officiële rapporten van regeringen of internationale instanties
- IIIa** Niet-geïndexeerde, peer-reviewed wetenschappelijke publicaties
- IIIB** Andere rapporten of wetenschappelijke publicaties
- IV** Andere bronnen (media, individuele rapporten, onofficiële publicaties)
Hierna volgen de beschrijvingen van de drie tussenstappen.

Tussenstap 1: typeer de ongewenste reacties

Typeer de gevolgen van de hiervoor beschreven effecten voor de (lichamelijke en geestelijke) gezondheid.

⁵⁴ Het is voor ons thans nog niet mogelijk een mathematische vorm te presenteren voor de wijze waarop de diverse bepalingen kunnen worden samengevoegd.

Ga hierbij zoveel als mogelijk uit van de definities zoals deze zijn gestandaardiseerd door de WHO voor de registratie en beoordeling van *ongewenste gevolgen op geneesmiddelen*: WHO's Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) (zie: WHO, 1992; Edwards & Aronson, 2000; zie ook, voor de werkingsmechanismen van 'adverse drug reactions': Royer, 1997). Geef daarbij in het bijzonder aandacht aan de eventuele neuropsychiatrische gevolgen.⁵⁵ Reactie-type G komt overigens in de WHO-systematiek niet voor en is dus een toevoeging van ons.

In de meeste gevallen is er sprake van een groot aantal gezondheidseffecten die moeilijk direct met elkaar vergeleken kunnen worden (in termen van ernst, duur, frequentie e.d.). Daarom is het belangrijk elk relevant ongunstig effect apart te typeren. Ga daarbij uit van de indeling in tabel 3.⁵⁶

Tabel 3.

reactietype	geheugensteun	kenmerken
A: Dosis-gerelateerd	Vergroot	Gewoon Gerelateerd aan een farmacologische werking van de stof Voorspelbaar Lage mortaliteit
B: Niet dosis-gerelateerd	Bizar	Ongewoon Niet gerelateerd aan een farmacologische werking van de stof Onvoorspelbaar Hoge mortaliteit
C: Dosis gerelateerd en tijd-gerelateerd	Chronisch	Ongewoon Gerelateerd aan de cumulatieve dosis
D: Tijd-gerelateerd	Uitgesteld	Ongewoon Gebruikelijk dosis-gerelateerd Vindt plaats of wordt manifest enige tijd na het gebruik van de stof
E: Onthouding	Stoppen met gebruik	Ongewoon Vindt spoedig na de onthouding van de stof plaats
F: Onverwacht mislukken van de therapie	Falen	Gewoon Dosis-gerelateerd Vaak als gevolg van interacties met andere stoffen
G: Dosis- en tijd-gerelateerde sociale effecten	Sociale achteruitgang	Sociaal disfunctioneren Afname sociale integratie

⁵⁵ Over de classificatie van 'adverse drug reactions', alsmede de wijze waarop deze geregistreerd moeten worden, bestaat een uitgebreide literatuur. De door ons geraadpleegde literatuur is: Bates, 1998; Brown e.a., 2001; Edwards & Aronson, 2000; EMCDDA, 1999; Gharaibeh e.a., 1998; Gruchalla, 2000; Khan, 1999; Meyboom & Egberts, 1998; Meyboom e.a., 2000; NCI, 1999; Royer, 1997; Vervloet & Durham, 1998; Wills & Brown, 2000; WHO, 1992. Deze literatuur is overwegend gericht op de ongewenste en onbedoelde neveneffecten van geregistreerde medicijnen. Alleen het rapport van de EMCDDA is uitdrukkelijk gericht op de beoordeling van (synthetische) illegale drugs.

⁵⁶ Herkomst tabel: Edwards & Aronson (2000).

Omdat de psychoactieve stoffen waar het in dit beoordelingsmodel om gaat door de gebruikers als roes- of genotsmiddel worden toegepast, is reactietype F in tabel 3 niet van toepassing. Er zijn evenwel grensgevallen, zoals bij de toepassing van heroïne als geneesmiddel in de verslavingszorg (CCBH, 2002).⁵⁷ Om die reden is 'type F' gehandhaafd. Verder vormt type F (zie de kenmerken) een geschikte categorie om onverwachte effecten te registreren die ontstaan door interacties met andere stoffen. 'Onverwacht mislukken van de therapie' is dan te lezen als 'onverwacht uitblijven van het beoogde psychoactieve effect'. Maar ook bij stof-interacties, waarbij psychoactieve stoffen een duidelijke invloed hebben op de werking van de voorgeschreven medicijnen (psychofarmaca), is het van groot belang aandacht te besteden aan de eventuele negatieve gevolgen voor de therapie.

Tussenstap 2: kwalificeer de ongewenste reactie

Geef een kwalitatieve beoordeling van de ernst van de ongewenste reactie.

Gebruik daarbij de rangordening zoals die is vastgesteld door het National Cancer Institute in de VS in de Common Toxicity Criteria Manual (NCI, 1999). De rangordening staat hieronder. De eerste categorie in die systematiek – 'Geen ongewenste gebeurtenis of binnen normale grenzen' – is hier weggelaten omdat daarvan per definitie, gezien de door ons voorgestelde volgorde (Tussenstap 1) al sprake van is.

Graden (algemene definities):

0 = heel licht ongunstige gebeurtenis

2 = matig ongunstige gebeurtenis

4 = ernstige en onwenselijke gebeurtenis

6 = levensbedreigende, of handicap veroorzakende ongunstige gebeurtenis

8 = de dood is gerelateerd aan de ongunstige gebeurtenis

Tussenstap 3: bepaal de frequentie van de ongewenste reacties

Geef vervolgens een oordeel over de frequentie waarin de ongewenste reactie optreedt bij de populatie gebruikers.

Maak daarbij gebruik van de indeling zoals wordt gehanteerd door de WHO in WHO-ART:

Frequentie van ongewenste gevolgen van (psycho)farmaca / psychoactieve stoffen:⁵⁸

0 = heel zelden < 0.01 %

1 = zelden \geq 0.01 % en < 0,1 %

2 = ongewoon (infrequent) \geq 0.1 % en < 1 %

3 = vaak (frequent) \geq 1% en < 10%

4 = veel voorkomend \geq 10% en < 20 %

5 = idem, \geq 20 en < 40 %

6 = idem, \geq 40 en < 60 %

7 = idem, \geq 60 en < 80 %

8 = idem, \geq 80 %

Samenvatting: maak een samenvatting op basis van tussenstappen 1, 2 en 3⁵⁹

Vat de beoordelingen op basis van tussenstappen 1, 2 en 3 samen in een algemeen oordeel over de ongewenste effecten van de stof in kwestie.

Maak daarbij gebruik van de volgende indeling.

De ongewenste gevolgen zijn:

- 0 = zeer klein
- 2 = klein
- 4 = gematigd
- 6 = groot
- 8 = zeer groot

57 Op dit moment is heroïne geen geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van opiaatverslaafden. De CCBH heeft de overheid voorgesteld snel hierover een (positief) besluit te nemen. Over de uitbreiding van het experiment zijn nog geen politieke besluiten genomen.

58 De nummering van de frequentieverdeling komt voor rekening van de auteur van dit rapport. In de systematiek van de WHO wordt geen onderscheid gemaakt tussen frequenties vanaf 10 procent. Dit is acceptabel waar het de beoordeling van geneesmiddelen betreft. De kans dat bij bepaalde psychoactieve stoffen sommige ongewenste gevolgen in veel hogere frequenties voorkomen is plausibel. Om daarin toch onderscheid aan te brengen zijn de laatste vier categorieën aan de indeling van de WHO toegevoegd, als een nadere specificatie van de uitspraak 'veel voorkomend'.

59 Het is volgens ons thans nog niet mogelijk, mede gezien het te verwachten gebrek aan gegevens, om in dit stadium te streven naar een mathematische presentatie van de gegevens in de voorgaande tussenstappen. De samenvatting heeft daardoor in hoge mate een kwalitatief karakter.

Deel B

beoordeling

Stap 4: Geef een geïntegreerde beoordeling van de stof

Vat de beoordelingen (Stappen 1, 2 en 3) samen in een algemeen oordeel over de stof in kwestie.

Het resultaat van de beoordeling is een inschatting van de *veiligheid*, de *verslavende potentie* en de *ongewenste effecten* voor de (geestelijke) gezondheid.

Indien deze beoordelingen van verschillende stoffen zijn gemaakt, kunnen de uitkomsten in grafische vorm gepresenteerd worden opdat de risico's van de diverse middelen tegenover elkaar kunnen worden afgewogen.

Deel B

beoordeling

Herhaal deze cyclus voor de vijf overige beoordelingen

De voorafgaande procedure geeft in eerste instantie een oordeel over de risico's van het gebruik van een stof onder de algemene populatie gebruikers. Voor de GGZ en verslavingszorg is het echter van groot belang dat op grond van deze algemene beoordeling aanvullende beoordelingen worden uitgevoerd. Bovendien is in de algemene beoordeling geen rekening gehouden met de gevolgen van stof-interacties (interacties met andere psychoactieve stoffen of psychofarmaca), of met de specifieke risico's van de stof bij bepaalde diagnosecategorieën. Om die reden dient de voorgaande cyclus gevolgd te worden door – zo nodig – vijf aanvullende beoordelingen, volgens hetzelfde stramien. De eerste beoordeling is gericht op een op de algemene populatie gerichte beoordeling van de stof.

De vijf hierop volgende beoordelingen zijn:

- > Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
- > Een op nader te bepalen *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof.
- > Een op nader te bepalen *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met reguliere medicatie* (psychofarmaca).
- > Een op nader te bepalen diagnosecategorieën volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de interactie met andere psychoactieve stoffen.
- > Een op nader te bepalen *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen én reguliere medicatie* (psychofarmaca).

Deze vijf aanvullende beoordelingen dienen volgens hetzelfde, in deze paragraaf besproken, stramien te verlopen als de algemene beoordeling van de stof. De uitkomsten van deze algemene beoordeling fungeren als het belangrijkste referentiekader voor de hierop volgende vijf beoordelingen.

In de eerste aanvullende beoordeling gaat het om interactie met een andere psychoactieve stof. In de vier daarop volgende beoordelingen wordt stap voor stap nagegaan wat de effecten zijn, wanneer de stof gebruikt wordt door mensen met een psychiatrische diagnose (waaronder verslaving). Pas in deze

laatste beoordelingen is er sprake van een werkelijk GGZ-relevante beoordeling. Voordat daarmee een aanvang wordt gemaakt moeten uiteraard gegevens beschikbaar zijn die een antwoord worden gegeven op de volgende vragen:

- > In hoeverre zijn er van de algemene beoordeling afwijkende effecten op het centrale zenuwstelsel?
- > In hoeverre zijn er van de algemene beoordeling afwijkende psychologische en gedragsmatige effecten (cognitie, stemming, persoonlijkheid, gedrag, motorische functie)?
- > Op welke wijze beïnvloedt de psychoactieve stof de symptomen van de stoornis?
- > In hoeverre zijn er van de algemene beoordeling afwijkende effecten op andere organen en systemen?

Bij de beoordelingen van eventuele interacties met de gebruikelijke medicatie, die kunnen leiden tot farmacokinetische en/of farmacodynamische effecten is ook 'type F' volgens de WHO-ART-systematiek in het geding. De samenvattingen van alle zes beoordelingen kunnen opgenomen worden in tabel 4.

Diagnose volgens DSM IV (ICD 10):

- | | |
|------|--|
| 1.a. | Beschrijving stof(fen) (interacties) |
| 1.b. | Beschrijving sociaal-epidemiologische gegevens (risicogroepen) |
| 2.a. | Veiligheidsmarge |
| 2.b. | Doseerbaarheid |
| 2.c. | Samenvattende beoordeling veiligheid |
| 3.a. | Psychisch afhankelijkheidspotentieel |
| 3.b. | Fysiek afhankelijkheidspotentieel |
| 3.c. | Samenvattende beoordeling verslavende potentie |
| 4.a. | Typering ongewenste reacties |
| 4b. | Ernst ongewenste reacties |
| 4c. | Frequentie ongewenste reacties |
| 4d. | Geïntegreerde beoordeling ongewenste reacties |
| 5. | Algemeen Samenvattend Oordeel |

- 1 Algemene beoordeling stof
- 2 Algemene beoordeling i.v.m. interactie met nader aan te duiden psychoactieve stoffen
- 3 Specifieke beoordeling i.v.m. diagnose volgens DSM IV (ICD 10)
- 4 Specifieke beoordeling i.v.m. interactie met nader aan te duiden reguliere medicatie (psychofarmaca)
- 5 Specifieke beoordeling i.v.m. interactie met nader aan te duiden andere psychoactieve stoffen
- 6 Specifieke beoordeling i.v.m. interactie met nader aan te duiden én reguliere medicatie (psychofarmaca)

Psychoactieve stof:

Deel c

advisering

Formuleer een advies

Bij voorkeur stelt de commissie die de beoordeling uitvoert, op basis van de uitkomsten van de beschrijving en de beoordeling van de onderzochte stof(fen), een advies op voor de instellingen in de GGZ en de verslavingszorg. In het advies wordt aandacht besteed aan de beantwoording van de volgende vragen:

- > Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *preventie*?
- > Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *diagnostiek*?
- > Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *behandeling*?
- > Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van het *beleid*?

Het spreekt voor zich dat deze vragen nader gespecificeerd moeten worden al naar gelang de kenmerken van de stof, de waargenomen stof-interacties, en de geïdentificeerde risicogroepen.

Literatuur

- Albanese, M.J. (2001). Assessing and treating comorbid mood and substance use disorders. *Psychiatric Times*, 17, nr 4.
- Almeida, S.S., Tonkiss, J. & Galler, J.R. (1996). Malnutrition and reactivity to drugs acting in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*, 20, 389-402.
- Andreas, K. & Ray, D.E. (1999). Nervous system. In H. Marquardt, S.G. Schäfer, R. McClellan & F. Welsch (eds.), *Toxicology*. San Diego: Academic Press, pp. 463-490.
- Andreasen, N.C. (2001). *Brave new brain. Conquering mental illness in the Era of the Genome*. Oxford: University Press.
- Ban, T.A. (2001). Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *J Neural Transm*, 108, 707-716. (a)
- Ban, T.A. (2001). Pharmacotherapy of mental illness: a historical analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25, 709-727. (b)
- Barkley, R.A., Fischer, M., Smallish, L. & Fletcher, K. (2003). Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics*, 111, 97-109.
- Bates, W.D. (1998). Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? *JAMA*, 279, 1216-1217.
- Blum, K., Braverman, E.R., Holder, J.M., Lubar, J.F., Monastra, V.J., Miller, D., Lubar, J.O., Chen, T.J. & Comings, D.E. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*, 32, Suppl:i-iv, 1-112.
- Brown, S.D. Jr. & Landry, F.J. (2001). Recognizing, reporting, and reducing adverse drug reactions. *South Med J*, 94, 370-373.
- Buchert, R., Obrocki, J., Thomasius, R., Vaterlein, O., Petersen, K., Jenicke, L., Bohuslavizki, K.H. & Clausen, M. (2001). Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun*, 22, 889-897.
- Bushnell, P.J., Levin, E.D., Marrocco, R.T., Sarter, M.F., Strupp, B.J. & Warburton, D.M. (2000). Attention as a target of intoxication: insights and methods from studies of drug abuse. *Neurotoxicol Teratol*, 22, 487-502.
- CCBH (Centrale Commissie behandeling Heroïneverslaafden) (2002). *Heroïne op medisch voorschrift. Verkorte weergave van de rapportage*. Utrecht: CCBH.

- Chambers, R.A., Krystal, J.H. & Self, D.W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 71-83.
- Comings, D.E. & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*, 126, 325-341.
- Commissie-Baan / Werkgroep Verdovende Middelen (1972). *Achtergronden en risico's van druggebruik. Rapport van de Werkgroep Verdovende Middelen*. Den Haag.
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) (1999). *Risicoschattingsrapport betreffende gammahydroxybutyraat (GHB)*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). (a)
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) (1999). *Risicoschattingsrapport betreffende 4-methylthioamfetamine (MTA)*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). (b)
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) (2000). *Risicoschattingsrapport betreffende paddo's (psilocine en psilocybine)*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).
- Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) (2001). *Risicoschattingsrapport betreffende ketamine*. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).
- Cosmides, L. & Tooby, J. (1999). Toward an evolutionary taxonomy of treatable conditions. *J Abnorm Psychol*, 108, 453-464.
- Crabbe, J.C. (2002). Genetic contributions to addiction. *Annu Rev Psychol*, 53, 435-462.
- Davis, C. (2001). Addiction and the eating disorders. *Psychiatric Times* 17, nr 2.
- Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T. & Nemeroff, C. (eds) (2002). *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkens.
- Desai, H.D., Seabolt, J. & Jann, M.W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*, 15, 469-494.
- Di Chiara, G., Tanda, G., Bassareo, V., Pontieri, F., Acquas, E., Fenu, S., Cadoni, C. & Carboni, E. (1999). Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine. *Ann N Y Acad Sci*, 877, 461-485.
- Domino, E.F. & Kishimoto, T. (2002). Tobacco smoking increases gating of irrelevant and enhances attention to relevant tones. *Nicotine Tob Res*, 4, 71-78.
- Edwards, I.R. & Aronson, J.K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 356, 1255-1259.
- EMCDDA (1999). *Guidelines for the risk assessment of new synthetic drugs*. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities.
- Everitt, B.J., Dickinson, A. & Robbins, T.W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Res Brain Res Rev*, 36, 129-138.

- Everitt, B.J. & Wolf, M.E. (2002). Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J. Neurosci*, 22, 3312-3320.
- Gable, R.S. (1993) Toward a comparative overview of dependence potential and acute toxicity of psychoactive substances used nonmedically. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 19, 263-281.
- Gable, R.S. (1998) Not all drugs are created equal. In J.M. Fish (ed) *How to legalize drugs*. Northvale, New Jersey, Londen: Jason Aronson, pp. 406-420.
- George, T.P. & Krystal, J.H. (2000). Comorbidity of psychiatric and substance abuse disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 327-331.
- George, T.P. & Vessicchio, J.C. (2001). Nicotine addiction and schizophrenia; Nicotine addiction and other psychiatric disorders. *Psychiatric Times*, 17, nr. 2.
- Gezondheidsraad (2002). *Blootstelling aan combinaties van stoffen: een systematiek voor het beoordelen van gezondheidsrisico's*. Den Haag: Gezondheidsraad.
- Gharaibeh, M.N., Greenberg, H.E. & Waldman, S.A. (1998). Adverse drug reactions: a review. *Drug Information Journal*, 32, 323-338.
- Goldstein, R.Z. & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- Gowing, L.R., Henry-Edwards, S.M., Irving, R.J. & Ali, R.L. (2002). The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug and Alcohol Review*, 21, 53-63.
- Grace, A.A. (2000). The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*, 95 Suppl, S119-128.
- Green, A.I., Zimmet, S.V., Strous, R.D. & Schildkraut, J.J. (2002). Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harv Rev Psychiatry*, 6, 287-296.
- Greenfield, S.F., Weiss, R.D. & Tohen, M. (1995). Substance abuse and the chronically mentally ill: a description of dual diagnosis treatment services in a psychiatric hospital. *Community Ment Health J*, 31, 265-277.
- Gruchella, R.S. (2000). Clinical assessment of drug-induced disease. *The Lancet*, 356, 1505-1511.
- Harrison, P.J. (1999). The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 40, 87-99.
- Heckers, S. & Konradi, C. (2000). Anatomic and molecular principles of psychopharmacology. A primer for psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 9, 1-22.
- Heishman, S.J., Henningfield, J.E. & Singleton, E.G. (2002). Tobacco, nicotine, and human cognition. *Nicotine Tob Res*, 4, 3-4.
- Hipwell, A.E., Singh, K. & Clark, A. (2000). Substance abuse among clients with severe and enduring mental illness: service utilisation and implications for clinical management. *Journal of Mental Health*, 9, 37-50.

- Hofbauer, K.G. & Huppertz, C. (2002). Pharmacotherapy and evolution. *Trends in Ecology & Evolution*, 17, 328-334.
- Hunink, M.G. & Glasziou, P.P. (eds.) (2001). *Decision making in health and medicine; integrating evidence and values*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Hyman, S.E. & Malenka, R.C. (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*, 2, 695-703.
- Jentsch, J.D. & Taylor, J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 146, 373-390.
- Jentsch, J.D., Roth, R.H. & Taylor, J.R. (2000). Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action. *Prog Brain Res*, 126, 433-453.
- Julien, R.M. (1996). *A primer of drug action. A concise, nontechnical guide to the actions, uses, and side effects of psychoactive drugs*. New York: Freeman.
- Khan, S.A. (1999). Descriptions of adverse drug events should be standardized. *BMJ*, 318, 127.
- Kirsch, I. (1999). Hypnosis and placebos: response expectancy as a mediator of suggestio effects. *Annales de Psychologie*, 15, 99-110.
- Kirsch, I. (2000). The response set theory of hypnosis. *Am J Clin Hypn*, 42, 274-292.
- Kirsch, I. (2001). The response set theory of hypnosis: expectancy and physiology. *Am J Clin Hypn*, 44, 69-73.
- KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie) (2001). *Informatorium Medicatorium*. 's Gravenhage: KNMP.
- Lewis, R.W., Billington, R., Debryune, E., Gamer, A., Lang, B. & Carpanini, F. (2002). Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicity studies. *Toxicol Pathol*, 30, 66-74.
- Lynskey, M.T. & Hall, W. (2001). Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders: Is there a causal link? *Addiction*, 96, 815-822.
- Little, J. (2001). Treatment of dually diagnosed clients. *J Psychoactive Drugs*, 33, 27-31.
- Lyvers, M. (2000). "Loss of control" in alcoholism and drug addiction: a neuroscientific interpretation. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 8, 225-249.
- McIntyre, R.S. (2002). Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. *J Clin Psychiatry*, 63, Suppl 3, 15-20.
- Melichar, J.K., Daglish, M.R. & Nutt, D.J. (2001). Addiction and withdrawal - current views. *Curr Opin Pharmacol*, 1, 84-90.

- Meulenbelt, J. & Vries, I. de. (1996). Vergiftigingen. In E. Eyskens, L. Feenstra, A.E. Meinders & J.P. Vandenbroucke, *Codex Medicus*, 1996, 10e druk. Arnhem: Elsevier, pp. 1163-1176.
- Meyboom, R.H., Lindquist, M. & Egberts, A.C. (2000). An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*, 22, 415-423.
- Meyboom, R.H.B. & Egberts, A.C.G. (1998). De cirkel van ongewenste gevolgen van geneesmiddelen. *Pharmaceutisch Weekblad*, 133, 1825-1830.
- Murphy, M.K., Black, N.A., Lamping, D.L., McKee, C.M., Sanderson, C.F.B., Askham, J., et al. (1998). Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technology Assessment*, 2, nr 3.
- Nathan, P.E. & Langenbucher, J.W. (1999). Psychopathology: description and classification. *Annu Rev Psychol*, 50, 79-107.
- NCI (National Cancer Institute) (1999). *Common Toxicity Criteria*, Version 2.0. <http://ctep.info.nih.gov/CTC3/ctccbtinfo.htm>.
- Negrete, J.C. (2003). Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 48, 14-21.
- Nesse, R.M. & Berridge, K.C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science*, 278, 63-66.
- Nestler, E.J. (2001) Psychogenomics: opportunities for understanding addiction. *J Neurosci*, 21, 8324-8327. (a)
- Nestler, E.J. (2001). Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict*, 10, 201-217. (b)
- OECD (2000). *Revised draft guidance document for neurotoxicity testing. OECD series on testing and assessment*. Nr 20. Parijs: OECD.
- OECD (2001). *Guidance document on acute oral toxicity testing. OECD series on testing and assessment*. Nr. 24. Parijs: OECD. (a)
- OECD (2001). *Harmonised integrated classification system for human health and environmental hazards of chemical substances and mixtures. OECD series on testing and assessment*. Nr 33. Parijs: OECD. (b)
- Panksepp, J., Knutson, B. & Burgdorf, J. (2002). The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new 'self-report' animal model. *Addiction*, 97, 459-469.
- Peele, P. (1998). *The Meaning of Addiction: An Unconventional View*. San Francisco: Jossey-Bass.
- Persidis, A. & Copen, R.M. (1999). Mental disorder drug discovery. *Nat Biotechnol*, 17, 307-309.
- Pieters, T., Hennepe, M. te & Lange, M. de (2002). *Pillen & psyche: culturele eb- en vloedbewegingen. Medicamenteus ingrijpen in de psyche. Werkdocument 87*. Den Haag: Rathenau Instituut, 2002.

- Poldrugo, F. (1998). Alcohol and criminal behaviour. *Alcohol Alcohol*, 33, 12-15.
- Pulvirenti, L. & Diana, M. (2001). Drug dependence as a disorder of neural plasticity: focus on dopamine and glutamate. *Rev Neurosci*, 12, 141-158.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., et al (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 264, 2511-2518.
- Reid, M.J. & Bornheim, L.M. (2001). Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem Pharmacol*, 61, 1357-1367.
- Reneman, L., Booij, J., Bruin, K. de, Reitsma, J.B., Wolff, F.A., de, Gunning, W.B., Heeten, G.J. den & Brink, W. van den (2001). Effects of dose, sex, and long-term abstinence from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet*, 358, 1864-1849. (a)
- Reneman, L., Booij, J., Schmand, B., Brink, W. van den & Gunning, B. (2000). Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl)*, 148, 322-324.
- Reneman, L., Majoie, C.B., Schmand, B., Brink, W. van den, Heeten, G.J. den (2001). Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry*, 50, 550-554. (b)
- Rigter, H., Laar, M. van, Rigter, S. & Kilmer, B. (2003). *Cannabis. Feiten en cijfers 2003. Achtergrondstudie Nationale Drugmonitor*. Utrecht: Bureau NDM / Trimbos-instituut.
- RIVM, VROM & VWS (2002). *Uniform System for the Evaluation of Substances 4.0 (USES 4.0)*. Bilthoven: RIVM.
- Robinson, T.E. & Berridge, K.C. (2003). Addiction. *Annu Rev Psychol*, 54, 25-53.
- Rodier, P.M. (1995). Developing brain as a target of toxicity. *Environ Health Perspect*, 103 Suppl 6, 73-76.
- Rogers, P.J. & Smit, H.J. (2000). Food craving and food "addiction": a critical review of the evidence from a biopsychosocial perspective. *Pharmacol Biochem Behav*, 66, 3-14.
- Rolls, E.T. (1999). *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press.
- Royer, R.J. (1997). Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 6, 43-50.
- Rozman, K.K. & Doull, J. (2000). Dose and time as variables of toxicity. *Toxicology*, 144, 169-178.
- Rozman, K.K. & Doull, J.J. (2001). The role of time as a quantifiable variable of toxicity and the experimental conditions when Haber's c x t product can be observed: implications for therapeutics. *Pharmacol Exp Ther*, 296, 663-668.
- Schneider, F., Habel, U., Wagner, M., Franke, P., Salloum, J.B., Shah, N.J., Toni, I., Sulzbach, C., Honig, K., Maier, W., Gaebel, W. & Zilles K. (2001). Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *Am J Psychiatry*, 158, 1075-1083.

- Shalev, U., Grimm, J.W. & Shaham, Y. (2002). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev*, 54, 1-42.
- Simonsen, L., Johnsen, H., Lund, S.P., Matikainen, E., Midtgard, U. & Wennberg, A. (1994). Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scand J Work Environ Health*, 20, 1-12.
- Sitsen e.a. (red.) (2001). *Farmacologie*. Maarssen: Elsevier.
- Snyckerski, S., Laraway, S. & Poling, A. (2000). Basic research with humans. In A. Poling & T. Byrne (ed) *Introduction to behavioural pharmacology*, Reno, NV, US: Context Press, pp. 111-139.
- Spinella, M. (2001). *The psychopharmacology of herbal medicine; plant drugs that alter mind, brain and behavior*. Cambridge (Massachusetts): MIT Press.
- Spruit, I.P. (1997). *XTC in Nederland; een samenvatting van de bevindingen van zes projecten*. Den Haag: Sdu uitgevers.
- Stel, J.C. van der (1995). *Drinken, drank en dronkenschap; Vijf eeuwen drankbestrijding en alcoholhulpverlening in Nederland*. Hilversum: Verloren.
- Stel, J.C. van der (1999). *Een nieuw drugsbeleid? Voor- en nadelen van de legalisering van drugs*. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg / Raad voor Maatschappelijke Ontwikkeling.
- Stel, J.C. van der (2001). Het debat dat niet doorging. Over de toe- en afname van psychische problemen. *Psychologie en Maatschappij*, 25, 210-219 (a).
- Stel, J.C. van der (2001). Het debat over de legalisering van drugs. De positie van verslavingszorg en GGZ. *MGv*. 56, 331-341 (b).
- Sullivan, M.A. & Rudnik-Levin, F. (2001). Attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. Diagnostic and therapeutic considerations. *Ann N Y Acad Sci*, 931, 251-270.
- Tooby, J. & Cosmides, L. (2000). Toward mapping the evolved functional organisation of mind and brain. In M.S. Gazzaniga (ed.) *The new cognitive neurosciences*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Vervloet, D. & Durham, S. (1998). Adverse reactions to drugs. *BMJ*, 316, 1511-1514.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. & Goldstein RZ. (2002). Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies. *Neurobiol Learn Mem*, 78, 610-624.
- Vries, T.J. de & Shippenberg, T.S. (2002). Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci*, 22, 3321-3325.
- VWS (2001). *Smart shops anno 2000; rapport van de werkgroep Smart Shops II*. Den Haag: VWS.
- Wakefield, J.C. (1999). Evolutionary versus prototype analyses of the concept of disorder. *J Abnorm Psychol*, 108, 374-399.

- Whiskey, E. , Werneke, U. & Taylor, D. (2001). A systematic review and meta-analysis of Hypericum perforatum in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol*, 16, 239-252.
- WHO (1992). *International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology*. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.
- Wilens, T.E., Faraone, S.V., Biederman, J. & Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111, 179-185.
- Williams, G.M. & Iatropoulos, M.J. (2002). Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol*, 30, 41-53.
- Wills, S. & Brown, D. (2000). Definition and classification of detrimental drug related events. *Journal of Social and Administrative Pharmacy*, 17, 99-109.
- Wonnacott, S. & Marks, M.J. (1999). Nicotine: not just for cigarettes anymore. *DDT*, 4, 490-492.