

DE BEOORDELING VAN PSYCHOACTIEVE STOFFEN

ONTWERP EN VERANTWOORDING VAN EEN BEOORDELINGS- EN VERGELIJKINGSMODEL VANUIT FARMACOLOGISCH EN TOXICOLOGISCH PERSPECTIEF VOOR DE GEESTELIJKE GEZONDHEIDSZORG EN VERSLAVINGSZORG

Jaap van der Stel
13-4-2004

In dit artikel bespreek ik een beoordelings- en vergelijkingsmodel van psychoactieve stoffen (alcohol, nicotine, drugs en andere roes- of genotsmiddelen) dat specifiek ontworpen is voor de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. Het initiatief tot de ontwikkeling van dit model kwam van GGZ Nederland (Van der Stel, 2003). Ik verduidelijk aan welke eisen het model in ieder geval moest voldoen, en om welke beoordelingen het idealiter gaat. Op basis van elders goed uitontwikkelde en geaccepteerde criteria wordt een stramen gepresenteerd waarmee de beoordeling en vergelijking kan worden uitgevoerd. Eind 2003 heeft het bestuur van GGZ Nederland dit ontwerp aanvaard als uitgangspunt voor toekomstige beoordelingen en vergelijkingen van psychoactieve stoffen ten behoeve van de werkzaamheden van de GGZ (geestelijke gezondheidszorg) en de verslavingszorg.

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). Aanbevolen is in de procedure voor consensusvorming zoveel als mogelijk aan te sluiten op de werkwijze van het CAM (Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs). Deze commissie, ondergebracht bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg, heeft gedeeltelijk een zelfde doelstelling en hanteert een beproefde werkwijze. Het CAM selecteert voor zijn risicoschattingen voornamelijk nieuwe synthetische drugs (zoals gammahydroxybutyraat [GHB], 4-methylthioamfetamine [4-MTA], paddo's [psilocine en psilocybine] en ketamine) en richt zich – vanwege haar taakopdracht – gedeeltelijk op andere aandachtspunten. Het ligt niet zo voor de hand dat het CAM de voor de GGZ zo belangrijke stoffen als nicotine, alcohol en cannabis zal beoordelen. De beoordelingen van het CAM zijn ook niet direct bedoeld als bijdrage aan de beleidsvorming van de GGZ en verslavingszorg; zo is er geen specifieke aandacht in het CAM-beoordelingsmodel voor specifieke diagnosecategorieën of de interactie met voorgeschreven medicatie en andere psychoactieve stoffen. Anders gezegd, het CAM beoordeelt stoffen vooral vanuit het perspectief van de openbare gezondheidszorg en het model dat voor GGZ Nederland is ontwikkeld legt het accent op de doelgroepen van de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg.

Het hier besproken model is bedoeld 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 is in het model ook aandacht voor de advisering.

PRESENTATIE VAN HET BEOORDELINGS- EN VERGELIJKINGSMODEL PSYCHOACTIEVE STOFFEN

1. Eisen aan het model

Bij de samenstelling van dit model hebben de volgende overwegingen een rol gespeeld:

1. 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.
2. 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.¹
3. 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.² 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.
4. 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 bespreek ik het voorgestelde beoordelings- en vergelijkingsmodel.

2. 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

¹ Hierin ligt ook een belangrijk raakvlak met de werkzaamheden van het CAM.

² Uit de praktijk blijkt dat bij dit soort risicoanalyses het gebruik van ordinale schalen in de meeste gevallen het hoogst haalbare is.

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:

1. Wat zijn de algemene karakteristieken van de stof?
2. Welke sociaal-epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over:
 - a. het gebruik van de stof door de algemene bevolking;
 - b. 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.

- c. de sociale context van het gebruik en de gebruikers. Het antwoord op deze vraag geeft ook aanwijzingen over de mate waarin en de wijze waarop het overheidsbeleid ongunstige effecten sorteert.
3. Welke overige stoffen worden (al dan niet als zodanig beoogd) in combinatie met de stof in kwestie toegediend? Het antwoord op deze vraag 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:

1. Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof.
2. Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
3. Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof.
4. Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met reguliere medicatie* (psychofarmaca).
5. Een op bepaalde *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
6. 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:

1. Wat is de veiligheid van het middel (de kans op een fatale dosis)?
2. Wat is de verslavende potentie van de stof?
3. Wat zijn de ongewenste effecten? Specificeer deze naar:
 - a. het *type* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik;
 - b. de *ernst* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik;
 - c. de *frequentie* van de ongewenste lichamelijke en psychische gevolgen van het gebruik.³

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.

3. Procedure voor consensusvorming

Totnogtoe is vrij impliciet gebleven op welke wijze experts worden ingeschakeld. Voordat ik een nadere uitwerking en toelichting geef op het model ga ik 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. Het is verstandig voor de beoordeling van psychoactieve stoffen ten behoeve van de GGZ en de verslavingszorg bij voorkeur de werkwijze te hanteren die door het CAM wordt gevolgd. Deze methode is recent door het RIVM geëvalueerd en positief bevonden (Van Amsterdam e.a., 2004). In het CAM-model 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:

1. 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

³ In dit artikel worden de termen bijwerking, ongewenste gevolgen of -reacties/effecten als synoniem gebruikt.

gedaan waarvan de uitkomsten aan de deelnemers ter beschikking worden gesteld;

2. 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 teruggereporteerd 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 1, 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 1.

TRAJECT VAN CONSENSUS-VORMING	Planning	Individuele beoordeling	Groepsinteractie
Vragen	Selectie onderwerpen Selectie van aandachtspunten Begrijpelijkheid	Invloed van aandachtspunten Structuur van de vraag Niveau van detaillering	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 Nederland 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).

4. Nadere uitwerking en toelichting

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:

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

In de hierna volgende pagina's vindt een toelichting plaats op het beschrijvende, beoordelende en adviserende deel (zie box 1 voor een overzicht).

Box 1.

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:

1. De consequenties voor de verbetering van *preventie*.
2. De consequenties voor de verbetering van de *diagnostiek*.
3. De consequenties voor de verbetering van *behandeling*.
4. De consequenties voor de verbetering van het *beleid*.

Deel A. Beschrijving

STAP 1: BESCHRIJF DE STOF

*Beschrijf de stof en behandel voor zover mogelijk de volgende aspecten:*⁴

1. Stofnaam
2. Wettelijke status.
3. Synoniemen
4. Structuurformule
5. Chemische omschrijving.
6. Overeenkomsten met andere relevante stoffen.
7. Producten (van belang indien de werkzame stof niet in pure vorm beschikbaar is of gebruikt wordt).⁵
8. Kinetiek
9. Werking (farmacologische effecten volgens onderzoek bij dieren en mensen) en werkingsmechanisme.⁶
10. Farmacogenetische en farmacogenomische aspecten.⁷
11. Effecten op het centrale zenuwstelsel.
12. Psychologische en gedragseffecten (cognitie, stemming, persoonlijkheid, gedrag, motorische functie).
13. Effecten op andere organen en systemen.
14. Bijwerkingen (louter beschrijvingen, de beoordeling vindt later plaats).
15. Toxicologie (gegevens over acute vergiftigingsverschijnselen en over de therapeutische maatregelen ter zake).
16. Kennis over het gebruik.
17. Dosering (aangeven welke doseringen gebruikelijk zijn) en juiste wijze van gebruik.

⁴ 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.

⁵ Het is belangrijk ook aan te geven welke andere stoffen in het roes- of genotsmiddel (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).

⁶ 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 (Snycerski e.a., 2000).

⁷ 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.

18. Duur (aangeven welke duur van het gebruik gebruikelijk is).
 19. Toepassing (bij geneesmiddelen betreft dit: geregistreerde / niet geregistreerde toepassingen; bij psychoactieve stoffen betreft dit: frequente / infrequente toepassingen).
 20. Contra-indicaties (zowel absolute als relatieve contra-indicaties; waarschuwingen voor de rijvaardigheid; waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik).
 21. Zwangerschap en lactatie.
 22. Met welke stoffen wordt de beschreven stof vaak gecombineerd?
 23. 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.

STAP 2: BESCHRIJF DE SOCIAAL-EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS

Beschrijf de beschikbare sociaal-epidemiologische gegevens:

1. Welke epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over het gebruik (doseringen en gebruikspatronen) van de stof onder de algemene bevolking?
2. Welke epidemiologische gegevens zijn beschikbaar over het gebruik (doseringen en gebruikspatronen) van de stof bij specifieke groepen (m.n. cliëntengroepen van GGZ en verslavingszorg)?
3. 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. 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 / ED50.⁸ 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.

⁸ 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.

Uitgaande van de berekeningen van Gable (1993, 1998) van de veiligheidsmarge van zo'n twintig psychoactieve stoffen is de volgende schaal opgesteld:

De veiligheidsmarge is:⁹

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.*¹⁰

N.b.: Wanneer in het model sprake is van een scoremogelijkheid, zijn de meest gunstige beoordelingen telkens als eerste (score '0') genoemd. In de bovenstaande ordinale schaal alsook in de meeste hierna volgende schalen zijn slechts *even* getallen gebruikt. De scoregetallen zijn zo gekozen dat bij een beoordeling van de gevolgen voor een specifieke groep of wanneer de aandacht zich richt op de interactie met een andere stof nuances in de vorm van *oneven* getallen mogelijk zijn. Nuances zijn belangrijk wanneer de gevolgen bij 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 als volgt aan te duiden met: -4, -2, 0, +2, +4.

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:

1. 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;
2. 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

⁹ Om de gedachten te bepalen: opiaten en alcohol (ethanol) hebben naar schatting een veiligheidsmarge onder of gelijk aan 10; cocaïne: 25; nicotine: 60; koffie (caffèïne): 100; benzodiazepines (diazepam): 1000+; cannabis (marijuana): 2600; psilocybine: 3500 (gegevens ontleend aan Gable, 1998).

¹⁰ 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.

product, hoe lager de doseerbaarheid van een stof voor leken.¹¹ 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 farmacokinetiek¹² 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:

- A. 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.¹³ Gebruik hierbij in ieder geval ook ervaringsberichten van en over gebruikers.
- B. 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.
- C. 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)

STAP 2: BEPAAL DE VERSLAVENDE POTENTIE

¹¹ 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.

¹² De farmacogenetica houdt zich bezig met de genetische factoren die zowel de farmacodynamiek als de farmacokinetiek kunnen beïnvloeden.

¹³ Het spreekt voor zich dat het resultaat van dit oordeel specifiek is voor de context waarbinnen het middel wordt gebruikt.

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.¹⁴ Zij dienen hierbij rekening te houden met:

1. het psychische afhankelijkheidspotentieel van de stof;
2. 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 onderzoeken. Aandachtspunten bij de voorbereiding van uitspraken over het psychische afhankelijkheidspotentieel zijn:

- sensitisatie: 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 afhankelijkken 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 onthoudingssymptomen 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:

Tussenstap 1: bepaal het psychische afhankelijkheidspotentieel van de stof:

Het psychische afhankelijkheidspotentieel is:

0 = zeer klein

¹⁴ Zie de methodiek zoals is voorgesteld door Gable (1993, 1998; zie verder: Lyvers, 2000).

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

Tussenstap 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 tussenstap 1 en 2:

De verslavende potentie is:

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

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:¹⁵

1. de typologie van ongewenste gevolgen zoals is vastgesteld door de WHO (Tussenstap 1);
2. de kwalificatie van de ongewenste gevolgen (Tussenstap 2);
3. 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.

¹⁵ Het is voor ons thans nog niet mogelijk een mathematische vorm te presenteren voor de wijze waarop de diverse bepalingen kunnen worden samengevoegd.

Tussenstap 1: typeer de ongewenste reacties

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

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.¹⁶ Reactietype G komt overigens in de WHO-systematiek niet voor.

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 2.¹⁷

Tabel 2.

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

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 2 niet van toepassing. Er zijn evenwel grensgevallen, zoals bij de toepassing van heroïne als geneesmiddel in de verslavingszorg (CCBH, 2002).¹⁸ 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

¹⁶ 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.

¹⁷ Herkomst tabel: Edwards & Aronson (2000).

¹⁸ 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.

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 hier voorgestelde volgorde (zie 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:¹⁹

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, ≥ 20 en < 40 %

6 = idem, ≥ 40 en < 60 %

7 = idem, ≥ 60 en < 80 %

8 = idem, $\geq 80\%$

Samenvatting: maak een samenvatting op basis van tussenstappen 1, 2 en 3²⁰

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

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.

¹⁹ De nummering van de frequentieverdeling komt voor rekening van de auteur. 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'.

²⁰ 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.

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.

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:

1. Een op de *algemene populatie* gerichte beoordeling van de stof in verband met de *interactie met andere psychoactieve stoffen*.
2. Een op nader te bepalen *diagnosecategorieën* volgens DSM IV (ICD 10) gerichte beoordeling van de stof.
3. 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).
4. 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*.
5. 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:

1. In hoeverre zijn er van de algemene beoordeling afwijkende effecten op het centrale zenuwstelsel?
2. In hoeverre zijn er van de algemene beoordeling afwijkende psychologische en gedragsmatige effecten (cognitie, stemming, persoonlijkheid, gedrag, motorische functie)?
3. Op welke wijze beïnvloedt de psychoactieve stof de symptomen van de stoornis?
4. 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 3.

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:

1. Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *preventie*?
2. Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *diagnostiek*?
3. Welke consequenties kunnen worden getrokken met betrekking tot de verandering c.q. verbetering van de *behandeling*?
4. 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.

TOT BESLUIT

Het hier besproken model (zie ook Van der Stel, 2003) is aanvaard door het bestuur van GGZ Nederland. Het ligt in de bedoeling om het model te gebruiken voor de beoordeling en vergelijking van de meest gebruikte psychoactieve stoffen, zoals nicotine, alcohol en cannabis, en in het bijzonder ook te betrekken op de gevolgen voor veel voorkomende diagnosegroepen zoals depressie, angststoornissen, schizofrenie en bipolaire stoornis. Omdat GGZ Nederland hiervoor niet zelf de financiële middelen heeft zal gezocht worden naar subsidiëring en sponsoring. Uiteraard zal de samenwerking worden gezocht met op dit terrein werkzame instituten, zoals het RIVM, het CAM, het Trimbos-instituut en universitaire instituten zoals het AIAR (Amsterdam Institute for Addiction Research). Zo mogelijk zal ook samenwerking met elders in Europa werkzame instellingen worden gezocht.

Tabel 3.

<u>PSYCHOAC- TIEVE STOF:</u> <u>DIAGNOSE VOLGENS DSM IV (ICD 10):</u>	1. Alge- mene be- oordeling stof	2. Algeme- ne beoorde- ling i.v.m. interactie met nader aan te duiden psychoactie ve stoffen	3. Specifieke beoordeling i.v.m. diagnose volgens DSM IV (ICD 10)	4. Specifieke beoordeling i.v.m. inter- actie met nader aan te duiden reguliere medicatie (psycho- farmaca)	5. Specifieke beoordeling i.v.m. inter- actie met nader aan te duiden andere psychoactie ve stoffen	6. Specifieke beoordeling i.v.m. inter- actie met nader aan te duiden én reguliere medicatie (psycho- farmaca)
1.a. Beschrijving stof(fen) (interacties)						
1.b. Beschrijving sociaal- epidemiologi- sche gegevens (risicogroepen)						
2.a. Veiligheids- marge						
2.b. Doseerbaar- heid						
2.c. Samenvatten- de beoordeling veiligheid						
3.a. Psychisch afhankelijk- heidspoten- tieel						
3.b. Fysiek af- hankelijkheids- potentieel						
3.c. Samenvatten- de beoordeling verslavende potentie						
4.a. Typering ongewenste reacties						
4b. Ernst ongewenste reacties						
4c. Frequentie ongewenste reacties						
4d. Geïntegreerde beoordeling ongewenste reacties						
5. ALGEMEEN SAMENVAT- TEND OORDEEL						

LITERATUUR

- Amsterdam, J.G.C. van, Best, W., Opperhuizen, A. & Wolff, F.A. de (2004). Evaluation of a procedure to assess the adverse effects of illicit drugs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 39, 1-4.
- CCBH (Centrale Commissie behandeling Heroïneverslaafden) (2002). *Heroïne op medisch voorschrift. Verkorte weergave van de rapportage*. Utrecht: CCBH.
- Desai, H.D., Seabolt, J. & Jann, M.W. (2001). Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs*, 15, 469-494.
- 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.
- 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.
- KNMP (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie) (2001). *Informatorium Medicatorium*. 's Gravenhage: KNMP.
- 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.
- NCI (National cancer Institute) (1999). *Common Toxicity Criteria, Version 2.0*. <http://ctep.info.nih.gov/CTC3/ctccbtinfo.htm>.
- Reid, M.J. & Bornheim, L.M. (2001). Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem Pharmacol*, 61, 1357-1367.
- Royer, R.J. (1997). Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 6, 43-50.
- 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.
- Stel, J.C. van der (2003). *De beoordeling van psychoactieve stoffen. Ontwerp en verantwoording van een beoordelings- en vergelijkingsmodel vanuit farmacologisch en toxicologisch perspectief t.b.v. de geestelijke gezondheidszorg en verslavingszorg. Rapport voor GGZ Nederland*. Utrecht: GGZ Nederland.
- WHO (1992). *International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology*. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring.