

CAM Quick Scan rapportage levamisol

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



CAM

Bilthoven, januari 2010
2^o herziene versie

Dit rapport is een weerslag van quick scan betreffende levamisol. De quick scan werd uitgevoerd door het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), daarbij bijgestaan door leden van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs. Het CAM is ondergebracht bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	5
1. Introductie.....	6
2. Levamisol	6
2.1 Fysische en chemische eigenschappen	6
2.2 Handelsnamen:.....	7
2.3 Therapeutisch gebruik	7
2.4 Farmacologie	7
2.5 Farmacokinetiek.....	8
2.6 Het roken van crack	10
2.7 Toxicologie.....	10
2.8 Ongewenste bijwerkingen bij de mens	10
3. Versnijding van cocaïne met levamisol	11
3.1 Mate van versnijding	11
3.2 Analyse van bloedmonsters.....	14
3.3 Bron en reden van versnijding van cocaïne met levamisol.....	14
4. Gebruikspatronen	14
5. Klinische gegevens.....	15
6. Risicoschatting	15
7. Aanbevelingen.....	16
Referenties	18
Bijlage 1 Deelnemers <i>ad hoc</i> expert meeting	20
Bijlage 2 EMCDDA rapportage	21

Samenvatting

Cocaïne wordt in toenemende mate versneden met levamisol. Zware gebruikers van cocaïne riskeren hierdoor agranulocytose, een ernstige bloedaandoening, te ontwikkelen. Deze kans is weliswaar klein, maar wordt reëel geacht. Zo luidt de conclusie van een expert commissie die de door het CAM verzamelde gegevens evalueerde.

Het CAM heeft een quick scan uitgevoerd voor levamisol. Aanleiding hiertoe was de sterke toename in het aantal cocaïnemonsters waarin levamisol werd aangetroffen en berichten uit de Verenigde Staten over cocaïnegebruikers die agranulocytose ontwikkelden. De verzamelde informatie is geëvalueerd door een *ad hoc* expertgroep welke daarop enkele aanbevelingen heeft opgesteld.

Levamisol is een veterinair antiwormenmiddel. Het gebruik bij de mens voor dit doeleind is obsoleet geworden. Ook andere medische toepassingen zijn in onbruik geraakt, vooral vanwege ernstige bijwerkingen bij langdurig gebruik, in het bijzonder agranulocytose. Agranulocytose is een bloedaandoening waarbij de meeste witte bloedcellen zijn verdwenen. Hierdoor hebben patiënten weinig weerstand tegen infecties en kunnen deze zich snel uitbreiden, hetgeen levensbedreigend kan zijn. In de VS is inmiddels een twintigtal casussen van agranulocytose bij cocaïnegebruikers gemeld, waarvan 2 fataal. In Nederland zijn tot op heden geen casussen bekend.

Afbraak van levamisol door verhitting bij het roken van crack speelt waarschijnlijk geen of slechts een ondergeschikte rol. Redelijkerwijs mag verwacht worden dat een groot deel van de levamisol die met de cocaïne is vermengd in het lichaam terecht komt, zowel bij gebruik in de vorm van crack als in de vorm van snuifcoke.

In meer dan 50% van de cocaïnemonsters in 2009 geanalyseerd door het DIMS en het NFI werd levamisol aangetroffen. Semi-kwantitatieve bepalingen door het NFI tonen dat het gemiddelde percentage in de levamisol-positieve monsters 3-4% is, maar ongeveer 6% van deze monsters bevat meer dan 10%.

Op basis van de beschikbare gegevens concludeerde de *ad hoc* expertgroep dat zware gebruikers van cocaïne het risico lopen agranulocytose te ontwikkelen. De kans is weliswaar klein, maar wordt reëel geacht.

Deze commissie beveelt daarom aan deze gebruikersgroepen en de medische beroepsgroep te informeren over dit potentiële risico en om de ontwikkelingen op de cocaïnemarkt nauwlettend te blijven volgen.

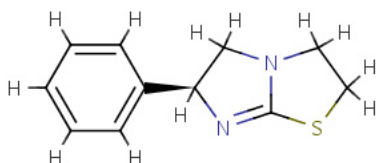
1. Introductie

Op de vergadering van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs van 22 september 2009 werd de versnijding van cocaïne met levamisol besproken. Aanleiding daartoe was de sterk toegenomen frequentie waarmee levamisol wordt aangetroffen in cocaïnemonsters, zoals gemonitord door het DIMS. Tijdens de vergadering bleek dat deze toename in frequentie door de analyses van het NFI werd bevestigd. In de literatuur waren inmiddels publicaties verschenen waarin een verband werd gelegd tussen het optreden van agranulocytosis en het gebruik van met levamisol versneden cocaïne [Ref. 9,10,20]. De autoriteiten in de Verenigde Staten (SAMHSA) hadden eerder dit jaar besloten tot de uitgifte van een waarschuwing [Ref. 17]. Onbekend was hoe hoog de concentratie levamisol in cocaïne is. Dit bemoeilijkt de inschatting van de risico's. Ook het effect van pyrolyse op de aanwezige levamisol was onbekend.

Er werd besloten de Nederlandse waarnemingen aan het EMCDDA te melden en daar tevens te vragen naar informatie uit andere lidstaten. Ook werd aanbevolen om de ontwikkelingen hieromtrent nauwkeurig te volgen.

Vervolgens is in overleg tussen het CAM, VWS en de voorzitter van de commissie besloten dat het CAM de informatie zou verzamelen in de vorm van een Quick Scan. In dit rapport wordt de verzamelde informatie samengevat en wordt verslag gedaan van een *ad hoc* expert meeting¹ d.d. 02-11-2009 waar de relevante informatie is besproken.

2. Levamisol



2.1 Fysische en chemische eigenschappen

Chemische naam: (S)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1-b][1,3]thiazole

Synoniem: Levo-Tetramisole.

Molekuulformule: C₁₁H₁₂N₂S

Molekulgewicht: 204.3

CAS Registry: 14769-73-4

Uiterlijk: Een wit of bijna wit poeder.

Oplosbaarheid: Enigszins oplosbaar in water; vrij oplosbaar in ethanol en methanol.

Smeltpunt: 61 °C (vergelijk: cocaïne: 60 °C).

Bron: [Ref. 1,2]

¹ Zie bijlage 1 voor deelnemers *ad hoc* expert meeting.

Het chloride zout:

Molekuulformule: C₁₁H₁₂N₂S.HCl

Molekulgewicht:240.8

CAS Registry: 16595-80-5

Uiterlijk: Een wit of bijna wit poeder.

Oplosbaarheid: Vrij oplosbaar in water; vrij oplosbaar in ethanol. Enigszins oplosbaar in dichloormethaan.

Smeltpunt: 230-233 °C.

Bron: [Ref. 1,2]

2.2 Handelsnamen

Handelsnamen voor humane geneesmiddelen die levamisol bevatten zijn:

Ascaridil (Janssen-Cilag, Braz.), Askamex (Konimex, Indon.), Decaris (Gedeon Richter, Cz.), Decaris (Gedeon Richter, Hung.), Decaris (Gedeon Richter, Rus.), Decaris (Janssen, Hong Kong), Decaris (Janssen-Cilag, Mex.), Decaris (Janssen-Cilag, Venez.), Ergamisol (IFET (IFET), Gr.), Ergamisol (Janssen, USA), Ergamisol (Janssen-Cilag, Austral.), Ergamisol (Janssen-Cilag, Belg.), Ergamisol (Janssen-Cilag, Ger.), Ergamisol (Janssen-Cilag, Israel), Ergamisol (Janssen-Cilag, Ital.), Ergamisol (Janssen-Cilag, Neth.), Ergamisol (Janssen-Cilag, S.Afr.), Ergamisol (Janssen-Ortho, Canad.), Immunol (Sarm, Ital.) Ketrax (AstraZeneca, Irl.), Ketrax (IDIS, UK), Levam (Lafedar, Arg.), Levamisole Hydrochloride Tablets USP 32, Solaskil (Specia, Fr.), Vizole (MM, India) [Ref. 1].

Het is waarschijnlijk dat de herkomst van de levamisol die in cocaïne wordt aangetroffen niet de hier genoemde geneesmiddelen betreft, maar de grondstof levamisol, welke niet noodzakelijkerwijs van farmaceutische kwaliteit hoeft te zijn.

2.3 Therapeutisch gebruik

Levamisol is oorspronkelijk ontwikkeld als een anthelminthicum (anti-wormenmiddel), als zodanig wordt het nog wel veterinair gebruikt, maar is het niet langer in gebruik bij de mens. Het gebruik als anthelminthicum waarbij het gaat om een eenmalige toediening werd als betrekkelijk veilig gezien.

Langdurig gebruik vond toepassing bij de behandeling van immuunziekten zoals rheumatoïde artritis en als adjuvans therapie bij de behandeling van darmkanker. Ook deze toepassingen zijn in onbruik geraakt. Enerzijds vanwege twijfels aan de effectiviteit en anderzijds vanwege de bijwerkingen [Ref. 1]. Er zijn dan ook niet langer humane geneesmiddelen met levamisol geregistreerd in Nederland (wel als veterinair geneesmiddel). Levamisol is recentelijk wederom opgenomen in het Informatorium en is als farmaceutische grondstof (mogelijk wel) in de handel. De COMP heeft onlangs de weesgeneesmiddelstatus toegekend voor het gebruik van levamisol bij de behandeling van nefrotisch syndroom.

Bij de meeste therapeutische toepassingen bij de mens was een dagelijkse orale dosis van 150 mg gangbaar. Bij adjuvans therapie bij kanker werd er wekelijks gedurende 2 opeenvolgende dagen of tweewekelijks gedurende drie dagen gedoseerd [Ref. 3].

2.4 Farmacologie

Levamisol heeft een verlamrende werking bij gevoelige nematoden, in het bijzonder *Ascaris lumbricoides* (spoelworm).

Levamisol heeft een immuunstimulerende werking, in het bijzonder bij mensen die immunologisch verzwakt zijn. Bij gezonde mensen treedt geen verdere

immuunstimulatie op. Er wordt verondersteld dat vooral de normale functies van T-lymphocyten en macrofagen hersteld worden, maar het precieze mechanisme is onbekend [Ref. 1].

Ook het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de voorheen veronderstelde werking als adjuvans therapie bij kanker is onbekend. Hoewel er klinische studies zijn die de werkzaamheid van levamisol voor deze immunologische en oncologische toepassingen onderbouwen zijn er ook studies waaruit zou blijken dat levamisol niet verschilt van een placebo [Ref. 3,4].

In een studie met ratten werd gevonden dat levamisol de afgifte van dopamine in verschillende hersendelen bevordert [Ref. 18].

2.5 Farmacokinetiek

Levamisol wordt snel en volledig opgenomen vanuit het maag-darmkanaal. De geschatte biologische beschikbaarheid (F) na orale toediening is 0,65 als gevolg van een matig first-pass effect in de lever. Het geschatte distributievolume is 100 L (~1,5L/kg) duidend op een matige distributie naar de weefsels. De plasma-eiwitbinding is 51%. De maximum plasmaconcentraties worden na ongeveer 1,5-2 uur bereikt. De totale plasmaklaring is 290-500 mL/min en wordt hoofdzakelijk door levermetabolisme gedreven. Er worden vele polaire metabolieten gevormd. De plasmahalfwaardetijd is 3-4 uur voor levamisol en 16 uur voor de metabolieten (totale hoeveelheid als gelabeld materiaal). Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de urine in de vorm van metabolieten en voor slechts een klein deel in de faeces. Ongeveer 70% van een dosis is na 3 dagen uit het lichaam verdwenen, waarvan ongeveer 5% als onveranderd levamisol [Ref. 8,12].

Eenmalige toediening van 50, 100 of 150 mg levamisol aan een groep van 12 mannelijke vrijwilligers gaf een dosis-proportionele toename in de plasmaspiegels te zien (zie tabel 1).

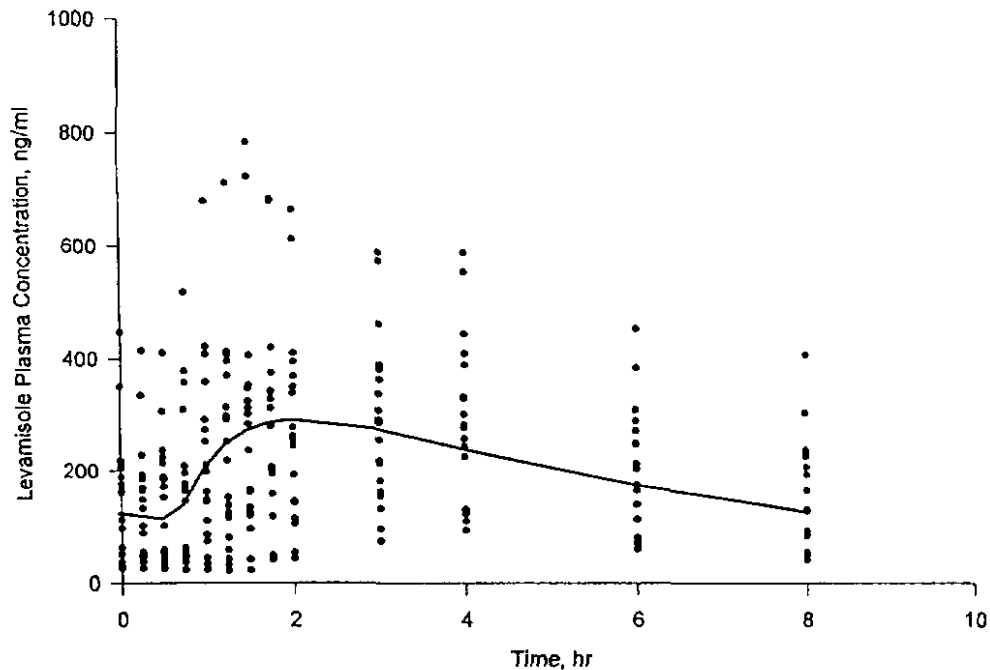
Tabel 1. Dosis-afhankelijke toename van levamisol plasmawaarden na toediening van 50-150 mg levamisol oraal in 12 mannelijke vrijwilligers.

Pharmacokinetic parameter	50-mg	100-mg	150-mg
T _{max} (h)	1.6 ± 0.5	1.8 ± 0.8	2.0 ± 1.0
C _{max} (µg/ml)	0.131 ± 0.037	0.264 ± 0.072	0.474 ± 0.176
AUC (µg.h/ml)	0.79 ± 0.25	1.50 ± 0.41	2.81 ± 1.16
Cl/F (ml/min)	1152 ± 353	1182 ± 305	1040 ± 415

Data uit: [Ref. 8]

Een orale toediening van 9 tabletten van 50 mg levamisol verdeeld over drie dagen gaf bij kankerpatiënten (tevens behandeld met 5-fluorouracil) gemiddeld een maximale plasmaspiegel van ongeveer 300 ng/ml, maar de interindividuele variatie is groot (Zie figuur 1).

Figuur 1. Plasmawaarden in kankerpatiënten na orale toediening van 450 mg levamisol verdeeld in 9 giften over drie dagen.



Data uit: [Ref. 7]

Vergelijkend farmacokinetisch onderzoek bij vrijwilligers en kankerpatiënten duidde niet op belangrijke verschillen in plasmawaarden in beide groepen [Ref. 12]. Omdat de klaring hoofdzakelijk door de lever geschiedt, zal een verminderde leverfunctie leiden tot een langzamere klaring. In een studie waarbij cirrhotische patiënten met gematchte controles werden vergeleken, was de maximale plasmaspiegel vergelijkbaar, maar was de plasma AUC verviervoudigd, alsook de plasmahalfwaardetijd na een eenmalige orale dosis van 50 mg levamisol (zie tabel 2).

Tabel 2. Farmacokinetische waarden voor levamisol (50 mg oraal) bij cirrhotische patiënten en gematchte controles

	Cirrhotische patiënten	Controles
N	12	8
C_{max} ng/ml)	266	284
AUC (ng.hr/ml)	4120	1074
T_{1/2} (uur)	13,7	3,2

Data uit: [Ref. 14]

Omdat het orale gebruik de normale route is voor therapeutische toepassingen, zijn er alleen farmacokinetische gegevens beschikbaar na orale toediening. Bij cocaïnegebruikers is de blootstellingsroute intranasaal of inhalatoir. De kinetiek na toediening via deze wegen is onbekend. Verschillen in absorptie en het ontbreken van een first-pass effect kunnen in vergelijking met orale toediening zowel tot lagere als tot hogere plasmawaarden leiden na toediening van dezelfde dosis.

Gegevens uit acute toxiciteitsonderzoek in dieren laten zien dat de toxiciteit het grootst is na intraveneuze toediening, gevolgd door subcutane toediening en daarna

na de orale blootstellingroute [Ref. 15]. De hogere toxiciteit na parenterale toediening moet zeer waarschijnlijk verklaard worden uit de hogere systemisch blootstelling na toediening via deze routes. In één rattenstudie werd ook de dermale route onderzocht. De LD₅₀-waarde was vergelijkbaar of 2-4 maal lager dan de LD₅₀-waarden die in andere studies gezien was na orale toediening, hetgeen suggereert dat de biologische beschikbaarheid vergelijkbaar of zelfs groter is dan na orale toediening is.

2.6 Het roken van crack

Crack is de base vorm van cocaïne. De base heeft een veel lager smeltpunt dan de zoutvorm en kan door verhitting in dampvorm gebracht worden. De damp wordt opgezogen, wat aangeduid wordt als 'roken'. De invloed van roken (van crack) op de biologische beschikbaarheid van daarin aanwezige levamisol is onbekend. Literatuurgegevens over een mogelijk verlies door verhitting suggereren dat bij een temperatuur tot 100 °C levamisol stabiel is, terwijl bij verhitting op 260 °C in olie er degradatie plaatsvindt met een halfwaardetijd van 5 minuten [Ref. 16].

Een korte pilotstudie naar deze aspecten is door het RIVM (ARO) uitgevoerd. Hieruit kwam naar voren dat pyrolyse optreedt bij een temperatuur van 300 °C. Levamisol base heeft net als cocaïne base een smeltpunt van ongeveer 60 °C. Verdamping zal boven deze temperatuur plaatsvinden. In het temperatuurtraject 60 – 100 °C werden geen andere verbindingen in de dampfase aangetroffen naast levamisol. Deze gegevens bevestigen eerdere bevindingen welke in de literatuur beschreven zijn [Ref. 16].

Gebaseerd op de veronderstelling dat in de praktijk de meeste verdamping bij het roken van crack bij relatief lage temperaturen zal plaatsvinden, mag verwacht worden dat levamisol die in de cocaïne aanwezig is grotendeels zonder afbraak door verhitting in de luchtwegen terecht zal komen.

Hoeveel van de levamisol die in de luchtwegen terecht komt, geabsorbeerd wordt is niet bekend.

2.7 Toxicologie

De belangrijkste toxiciteit die in dieren is beschreven die relevant is voor deze evaluatie is haemolytische anaemie in honden. In de literatuur wordt verondersteld dat deze aandoening bij honden de equivalent is van agranulocytosis bij mensen (zie hieronder). Haemolytische anaemie trad op bij doseringen vanaf 5 mg/kg/dag en ontwikkelde zich na 6 weken toediening [Ref. 15]. Eenmaal gesensitiseerde honden ontwikkelden opnieuw agranulocytose wanneer ze blootgesteld werden aan 1,25 mg/kg/dag [Ref. 6].

In een studie met bavianen werd levamisol dermaal toegediend in doseringen van 10, 20 en 40 mg/kg eens in de 10 dagen of eens in de 4 dagen. Bij de hoogste dosis werd opwinding geconstateerd [Ref. 15].

2.8 Ongewenste bijwerkingen bij de mens

Een eenmalige toediening wordt over het algemeen goed verdragen. Er treden hooguit milde bijwerkingen op zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, duizeligheid, en hoofdpijn.

Na langdurige toepassing zijn meer bijwerkingen gerapporteerd, waaronder overgevoeligheidsreacties, koorts, griepachtige verschijnselen, gewrichtspijn,

spierpijn, jeuk, vaatontstekingen in de huid en een metalige smaak. Centrale bijwerkingen zijn onder andere hoofdpijn, slapeloosheid, duizeligheid en epileptische toevallen. Haematologische afwijkingen die zijn waargenomen zijn agranulocytosis, leukopenie en trombocytopenie [Ref. 1].

Agranulocytosis

Van bovengenoemde bijwerkingen is agranulocytosis een frequent gemelde bijwerking en een potentieel zeer ernstige. Hoewel het mechanisme dat leidt tot agranulocytosis niet volledig is opgehelderd lijkt het waarschijnlijk wel gebaseerd te zijn op een immunologisch principe [Ref. 19]. Het gevolg is in ieder geval dat de granulocyten, die 90% van de witte bloedcelpopulatie vormen afgebroken worden en dat de nieuwe aanmaak ervan wordt geremd. De afname van deze celpopulaties (leukopenie) leidt uiteindelijk tot agranulocytosis. In deze situatie is de patiënt zeer vatbaar voor infecties en kan zonder onmiddellijk ingrijpen hieraan in korte tijd overlijden als gevolg van septische shock. Wanneer de toediening van levamisol wordt gestaakt kunnen de granulocytenpopulaties zich redelijk snel herstellen [Ref. 19].

Agranulocytosis ontwikkelt zich pas na verloop van tijd. Wanneer een patiënt eenmaal deze aandoening heeft ontwikkeld en weer hersteld is kan de aandoening zich echter acuut voordoen wanneer de patiënt opnieuw wordt blootgesteld aan levamisol [Ref. 19].

De frequentie van toediening lijkt mede bepalend te zijn voor het ontstaan van agranulocytosis. Uit een overzicht van 46 studies waarbij levamisol werd onderzocht als adjuvans therapie bij kanker bleek dat bij patiënten die levamisol elke week gedurende 2 opeenvolgende dagen kregen toegediend de incidentie van agranulocytosis 3.1% was. Bij patiënten die levamisol gedurende drie opeenvolgende dagen kregen, maar dan om de twee weken, was de incidentie 0.1% [Ref. 3]. Er moet hier echter opgemerkt worden dat in de groep van patiënten die levamisol wekelijks kregen toegediend en agranulocytosis ontwikkelden relatief veel Finnen voorkwamen, vrouwen oververtegenwoordigd waren en het vaak borstkankerpatiënten betrof. Een versturende invloed van populatie, geslacht en onderliggende aandoening kan dus niet uitgesloten worden. Bovendien werden alle patiënten ook met cytostatica behandeld. Het is daarom niet op voorhand duidelijk of deze bevindingen zondermeer naar cocaïnegebruikers geëxtrapoleerd kunnen worden.

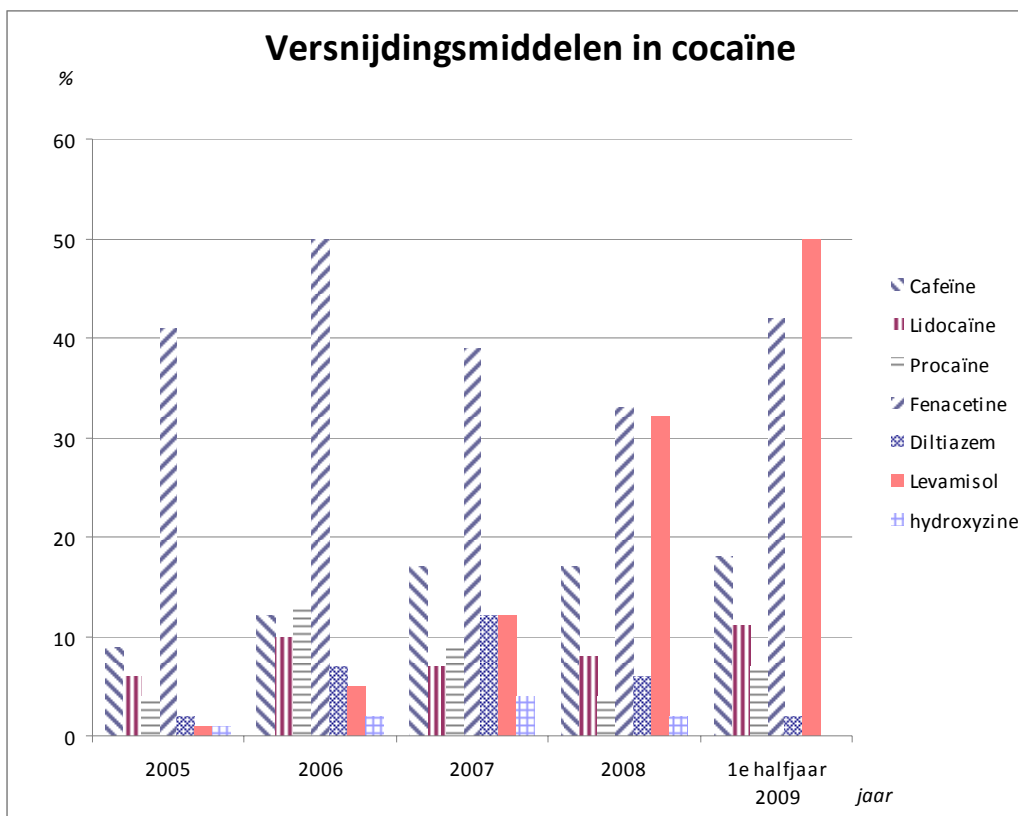
Bij reumapatiënten die dagelijks werden behandeld met levamisol werden nog hogere incidenties van agranulocytosis waargenomen. Bij reumatische arthritis patiënten is gebleken dat HLA-B27 typering een verhoogde kans op het ontwikkelen van agranulocytosis geeft wanneer ze behandeld worden met levamisol [Ref. 5]. Deze gegevens suggereren dat er sprake is van een dosis- en frequentie-afhankelijk fenomeen, maar ook dat er erfelijke factoren van belang zijn die een zekere gevoeligheid voor het ontwikkelen van agranulocytosis mede bepalen.

3. Versnijding van cocaïne met levamisol

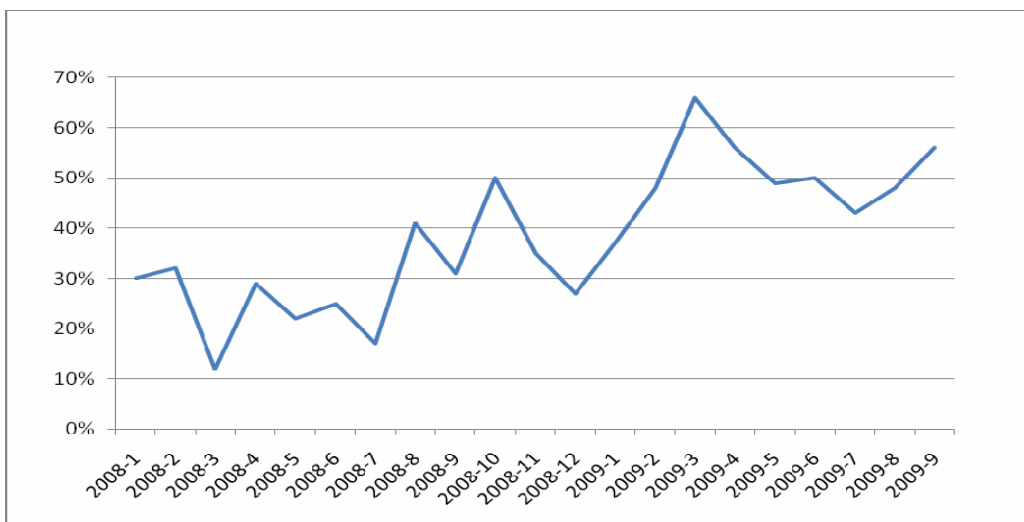
3.1 Mate van versnijding

Het gebruik van levamisol als versnijdingsmiddel voor cocaïne is de laatste jaren sterk toegenomen. Ongeveer de helft van de 350 cocaïnemonsters die door DIMS in de eerste helft van 2009 zijn geanalyseerd bevatte levamisol (zie Figuren 2 en 3).

Figuur 2. Trends in aandeel cocaïnemonsters met verschillende versnijdingsmiddelen waaronder levamisol geanalyseerd door DIMS in de periode 2004-2009.



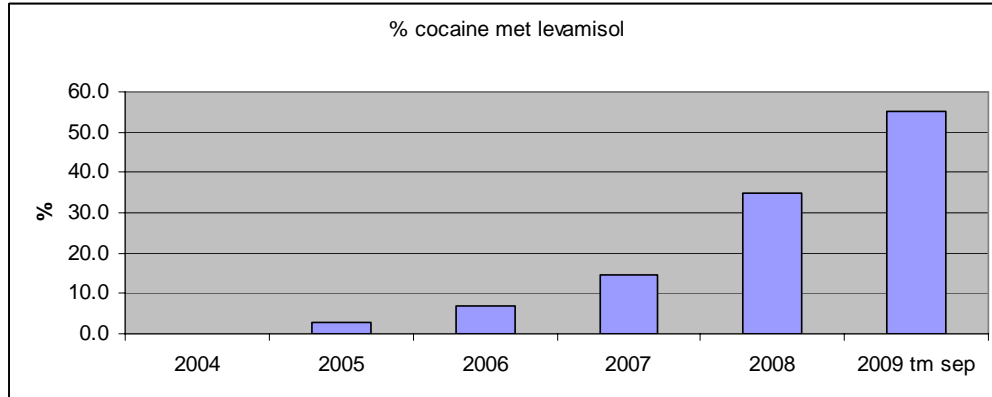
Figuur 3. Aandeel cocaïnemonsters met levamisol geanalyseerd door DIMS in de periode 2008-2009 (per maand).



Dit beeld wordt bevestigd door de gegevens van het NFI. In de periode 2004-2009 werden >25000 cocaïnemonsters geanalyseerd. Het percentage met levamisol

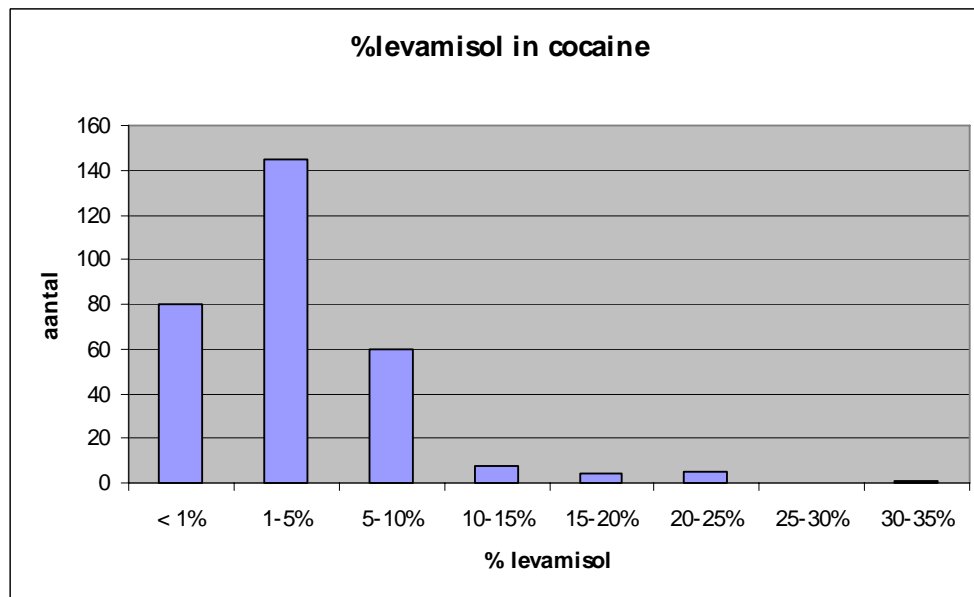
versneden monsters nam toe van 0.2% in 2004 tot 55% in 2009 (t/m september) (zie figuur 4).

Figuur 4. Aandeel cocaïnemonsters met levamisol geanalyseerd door NFI in de periode 2004-2009



Om vast te stellen wat de levamisolconcentraties in de cocaïnemonsters zijn, heeft het NFI een semi-kwantitatieve analyse verricht voor 300 monsters uit 2009. (De hoeveelheid levamisol is geschat op basis van de piekoppervlakteraties) (figuur 3).

Figuur 3. Verdeling van geschatte levamisolconcentraties in 300 levamisol-positieve cocaïnemonsters uit 2009 geanalyseerd door NFI



Over het jaar 2009 is geen trend in de tijd waarneembaar ten aanzien van de concentratie levamisol. Gemiddeld is de concentratie 3-4%. Ongeveer 6% van de levamisol-positieve monsters bevatten meer dan 10% levamisol.

DIMS heeft nog geen kwantitatieve analyses uitgevoerd.

3.2 Analyse van bloedmonsters

Vanuit het medische circuit zijn hierover geen gegevens bekend.

In het NFI wordt regelmatig levamisol aangetoond in bloedmonsters van overledenen bij wie ook cocaïne wordt gevonden, maar de concentraties worden nooit bepaald. Bloedmonsters van personen in verkeerszaken worden niet onderzocht met een methode die levamisol kan aantonen.

In een post-mortem onderzoek beschreven in de literatuur (details van de casus ontbreken) worden levamisolconcentraties in bloed gezien van 2,2 tot 2,8 µg/ml [Ref. 11]. Deze waarden overschrijden de therapeutische range. Plasmawaarden bij patiënten die behandeld worden met levamisol liggen gewoonlijk in de range van 0,1-0,8 µg/mL (zie paragraaf 2.5 farmacokinetiek). In een serie van 14 casussen waarbij cocaïne/benzoylecgonine-positief bloed van overleden personen werd onderzocht, vonden Morley et al. levamisolwaarden van 0,005-1,6 µg/mL. In 6 van de 14 gevallen waren de concentraties cocaïne/benzoylecgonine dusdanig dat geconcludeerd kon worden dat cocaïne de dood veroorzaakt kon hebben [Ref. 13].

3.3 Bron en reden van versnijding van cocaïne met levamisol

Er wordt verondersteld dat levamisol reeds in bronlanden met cocaïne wordt vermengd. Argumenten daarvoor zijn dat levamisol in bulkpartijen aangetroffen wordt en dat het een wereldwijd fenomeen is.

Na het uitzetten van een gerichte vraag op dit punt via het END netwerk werd door Nederlandse respondenten uit politie-, douanekringen geantwoord dat levamisol nog nooit in pure vorm als versnijdingsmiddel is aangetroffen en men veronderstelt dat de versnijding in bron- of doorvoerlanden plaatsvindt. Ook Europese respondenten gaven dit te kennen. Hierbij was echter één uitzondering: In Frankrijk is onlangs een partij van 50 kg levamisol aangetroffen. Zie ook het EMCDDA rapport voor een overzicht van de Europese situatie (bijlage 2).

De reden voor versnijding is onduidelijk. Een hint voor een logische verklaring lijkt farmacologisch van aard te zijn. In een studie in ratten is gebleken dat levamisol de dopamine-afgifte in sommige hersendelen bevordert [Ref. 18]. Hierdoor zou mogelijk een cocaïne-effect nagebootst of versterkt kunnen worden. Een studie in bavianen wijst op een mogelijk stimulerend of agiterend effect [Ref. 15]. Of het effect van de doorgaans lage concentraties levamisol die in cocaïne worden aangetroffen van enige farmacologische betekenis is, is echter de vraag.

Levamisol heeft enkele overeenkomsten met cocaïne. Zowel het chloridezout als de base zijn wit of vaalwit. De smeltpunten van de basen zijn vrijwel gelijk. De aanwezigheid van levamisol zal hierdoor door de gebruiker niet opgemerkt worden.

4. Gebruikspatronen

Schattingen op basis van voorlopige gegevens uit de JODAM studie (UvA; persoonlijke communicatie Marcel Buster) tonen dat het mediane gebruik van cocaïne door crackgebruikers in Amsterdam die vaker dan 1x per week gebruiken ongeveer 10 gram/maand is, verdeeld over 200 doseringen. De bovenste kwartielgrens (P75) ligt drie keer zo hoog. Het mediane gebruik op een gebruiksday wordt geschat op 10 eenheden, ofwel 0,5 g. Ook hier ligt de P75 drie maal hoger.

In Canada werden in de periode juni 2006 – maart 2009 in totaal 60 neutropenie casussen geïdentificeerd die geassocieerd waren met versneden cocaïne (16 bevestigd, 26 waarschijnlijk en 18 door retrospectieve review). In 25 van de 27 prospectieve casussen (93%) waar informatie over de soort van cocaïneblootstelling beschikbaar was, was sprake van crackgebruik. In 18 van de 26 casussen (69%) waar informatie over de blootstellingsroute beschikbaar was, was sprake van roken, in 7 van de 26 (27%) was sprake van snuiven, en in 1 casus (4%) was sprake van injectie [Ref. 9].

5. Klinische gegevens

Internisten en haematologen in 3 Amsterdamse ziekenhuizen meldden geen gevallen van agranulocytose met verdenking op cocaïnegebruik, wanneer daar naar gevraagd werd. Vanuit de medische verslavingszorg wordt wel zorg geuit over dit fenomeen.

Het NVIC heeft geen meldingen in verband met dit issue.

In de VS is inmiddels een twintigtal casussen van agranulocytose bij cocaïnegebruikers gemeld, waarvan 2 fataal [Ref. 17].

In de Canadese studie was de meerderheid (64%) van de bevestigde en waarschijnlijke casussen een vrouw. De meeste patiënten meldden zich met bacteriële en schimmelinfecties. Onder de 42 prospectieve casussen werd 1 overlijden gerapporteerd [Ref. 9].

6. Risicoschatting

Er is een reeks variabelen van invloed op het risico op agranulocytose. Door de verschillende wijzen van toediening en doorgaans tevens verschillen in de mate van het gebruik zullen de risico's voor crackgebruikers en snuifcokegebruikers verschillend zijn. De frequentie van cocaïnegebruik onder crackgebruikers is relatief hoog, waardoor ze een groter risico lopen. Bovendien komt het gebruik van andere middelen veelvuldig voor in deze groep en is hun leefstijl vaak ongezond wat ook mogelijk eerder tot gezondheidsproblemen kan leiden. Snuifcocaïnegebruikers hebben vaker intermitterende gebruikspatronen. Echter uit de medische literatuur blijkt dat ook wekelijks toedienen van levamisol tot agranulocytose kan leiden bij daarvoor gevoelige personen.

Verlies van levamisol door pyrolyse bij crackgebruik is waarschijnlijk beperkt of misschien wel verwaarloosbaar, omdat zowel cocaïne als levamisol (in basevorm) een relatief laag smeltpunt hebben (respectievelijk 60 en 61 °C). Daardoor is het waarschijnlijk dat een groot deel van de levamisol in de dampfase komt bij het roken van crack voordat de stof gepyrolyseerd wordt.

Voor zowel de inhalatoire route als voor de intranasale route zijn geen directe gegevens beschikbaar over de mate van opname in het lichaam. Indirecte gegevens uit de literatuur leiden echter wel tot de veronderstelling dat beide routes eveneens tot een substantiële opname kunnen leiden. Bovendien zullen deze routes het first-pass effect omzeilen, waardoor de biologische beschikbaarheid zelfs hoger kan zijn dan na orale toediening.

De concentratie levamisol in cocaïnepoeders is variabel en is gemiddeld 3-4%, maar ongeveer 6% van de monsters bevat meer dan 10%. Verwacht wordt dat de meeste gebruikers bij verschillende gelegenheden telkens opnieuw kleine hoeveelheden

zullen kopen. Hierdoor zal de kans dat men langdurig cocaïne met een hoge levamisolconcentratie gebruikt vrij klein zijn. Afhankelijk van al deze variabelen zijn verschillende scenario's denkbaar en zal het risico hoger of lager ingeschat worden.

Op basis van de beschikbare gegevens achten de deskundigen het risico reëel dat er ook in Nederland zich één of meerdere gevallen van agranulocytose kunnen voordoen. Gelet op de lage incidentie die tot nu toe gerapporteerd wordt in de Verenigde Staten waar dit probleem al langer gemonitord wordt, is het waarschijnlijk dat de aantallen niet erg groot zullen zijn, mits de situatie zoals die nu gezien wordt niet verandert (dat wil zeggen wanneer de concentratie levamisol in cocaïne over het algemeen betrekkelijk laag blijft).

Onder de huidige omstandigheden kunnen zowel crack- als snuifcocaïnegebruikers potentieel aan hoeveelheden levamisol worden blootgesteld waarbij ze het risico lopen agranulocytose te ontwikkelen. Dit risico wordt groter wanneer gebruikers langdurig grote hoeveelheden gebruiken. Op basis van de beschikbare gegevens is het echter niet goed mogelijk een ondergrens aan te geven waaronder er geen risico meer is. Het is echter waarschijnlijk dat incidentele recreatieve gebruikers van cocaïne geen of een verwaarloosbaar risico lopen.

Doordat symptomen die zich voorafgaand aan de agranulocytose kunnen voordoen specifiek van aard zijn (bv. zweertjes die slecht helen, blaasjes in de mond, vaker infecties, vermoeidheid), is er een relatief grote kans dat het ziekteproces pas in een laat stadium wordt opgemerkt.

7. Aanbevelingen

Op basis van de beschikbare gegevens en de risicoschatting komt de *ad hoc* expertgroep tot de volgende aanbevelingen:

1. **Voorlichting gericht op gebruikers.** Hoewel het risico voor de totale populatie gebruikers als betrekkelijk gering wordt gezien en er dus niet direct sprake is van een volksgezondheidsrisico, vindt de expertgroep dat de gebruikers wel het recht hebben over de situatie en de risico's geïnformeerd te worden. De groepen die het grootste risico lopen zijn de veelgebruikers van crack of snuifcocaïne. De expertgroep vindt dat gerichte voorlichting hierbij het beste past. Dit zou enerzijds (gericht op crackgebruikers) via het Platform Eerste Geneeskundigen voor de Verslavingszorg en anderzijds (gericht op snuifcocaïnegebruikers) via het DIMS netwerk gerealiseerd kunnen worden.
2. **Informeren van de beroepsgroep.** De medische beroepsgroep zou breed geïnformeerd moeten worden over dit potentiële probleem en tevens gevraagd moeten worden om casussen, wanneer deze zich voordoen te melden. Dit zou het best bereikt kunnen worden door een mededeling in een breed gelezen vakblad.
3. **Monitoring.** De trends zullen continu gemonitord moeten worden om veranderingen die een bijstelling van de voorgestelde aanpak noodzakelijk maken zo vroeg mogelijk waar te nemen. Deze monitoring zou uit de volgende elementen opgebouwd moeten zijn:
 - a. **Mate van versnijding van cocaïne met levamisol.** Monitoring door DIMS en het NFI zijn adequate instrumenten om de mate van versnijding van cocaïne met levamisol op de Nederlandse markt te monitoren. Wel zou een representatief aantal monsters kwantitatief

geanalyseerd moeten worden om trends in de concentratie levamisol te kunnen waarnemen.

- b. **Monitoren van levamisolbewegingen in het economisch verkeer.** Over het algemeen wordt verondersteld dat versnijding van cocaïne in bronlanden of doorvoerlanden plaatsvindt en zijn de concentraties levamisol gemiddeld vrij laag. Toch is het goed om verdachte handel in levamisol zo goed mogelijk in de gaten te houden omdat veranderingen in dit veronderstelde patroon (in het bijzonder wanneer versnijding meer proximaal in de keten plaatsvindt) mogelijk kunnen leiden tot hogere concentraties levamisol in de cocaïne. Een oproep tot vigilantie richting douane kan uitgaan van de Inspectie voor de Gezondheidszorg.
- c. **Casuïstiek.** Een oproep aan de medische beroepsgroep in een vakblad (zie aanbeveling 2) zou er toe moeten leiden dat casussen wanneer die zich voordoen gemeld worden. Het NVIC lijkt hiervoor een geschikt meldpunt.

Referenties

1. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. MICROMEDEX® Healthcare Series . 2008.
2. The Merck Index. The Merck Index . 2009.
3. Amery WK, Butterworth BS. The dosage regimen of levamisole in cancer: is it related to efficacy and safety? *Int J Immunopharmacol* 1983; 5(1):1-9.
4. Chrisp P, McTavish D. Levamisole/fluorouracil. A review of their pharmacology and adjuvant therapeutic use in colorectal cancer. *Drugs Aging* 1991; 1(4):317-337.
5. Diez RA. HLA-B27 and agranulocytosis by levamisole. *Immunol Today* 1990; 11(8):270.
6. EMEA Committee for Veterinary Medicinal Products. Levamisole (2) Summary report. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/levamisole2.pdf> . 2008.
7. Gwilt P, Tempero M, Kremer A, Connolly M, Ding C. Pharmacokinetics of levamisole in cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45(3):247-251.
8. Heykants J, Meuldermans W, Van Peer A. Levamisole pharmacokinetics in healthy volunteers and in cancer patients. A review of the data available until January 1990. 1990. Janssen Research Foundation.
9. Knowles L, Buxton JA, Skuridina N, Achebe I, Legatt D, Fan S *et al*. Levamisole tainted cocaine causing severe neutropenia in Alberta and British Columbia. *Harm Reduct J* 2009; 6:30.
10. Lavonas E, American College of Emergency Physicians (ACEP). Levamisole Contaminated Cocaine: A New Epidemic? Toxicology Section Newsletter - March 2009, Vol 16, #1 . 2009.
11. Lintemoot J. Levamisole: an unusual finding in a cocaine-related fatality. <http://www.soft-tox.org/> . 2005. Society of Forensic Toxicologists Inc.
12. Luyckx M, Rousseau F, Cazin M, Brunet C, Cazin JC, Haguenoer JM *et al*. Pharmacokinetics of levamisole in healthy subjects and cancer patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1982; 7(4):247-254.
13. Morley S, Forrest A, Galloway JH. Levamisole as a contaminant of illicit cocaine. <http://www.tiaft2006.org/proceedings/pdf/PT-p-06.pdf> Proceedings of the 44th International Meeting. 2006. International Association of Forensic Toxicologists.
14. Reiss W, Burstein A, Lee P, Pesco-Koplowitz L, Ouyang P, Woestenborghs R *et al*. The pharmacokinetics of levamisole in patients with hepatic impairment. *Clin.Pharmacol.Ther.* 61[2], 155. 1997.
15. Roberts G. Levamisole. JECFA Monograph. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je02.htm> . 2003.
16. Rose MD, Argent LC, Shearer G, Farrington WH. The effect of cooking on veterinary drug residues in food: 2. levamisole. *Food Addit Contam* 1995; 12(2):185-194.

17. SAMHSA. Nationwide Public Health Alert Issued Concerning Life-Threatening Risk Posed by Cocaine Laced with Veterinary Anti-Parasite Drug. Contact Media Services 240[276], 2130. 21-9-2009. SAMHSA News Release.
18. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19(5):417-427.
19. Thompson JS, Herbick JM, Klassen LW, Severson CD, Overlin VL, Blaschke JW *et al.* Studies on levamisole--induced agranulocytosis. *Blood* 1980; 56(3):388-396.
20. Zhu NY, Legatt DF, Turner AR. Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole. *Ann Intern Med* 2009; 150(4):287-289.

Bijlage 1 Deelnemers *ad hoc* expert meeting

Dhr dr L.A.G.J.M. van Aerts, RIVM (coördinator CAM)

Dhr dr J.G.C. van Amsterdam, RIVM (farmacoloog)

Dhr drs W. Best, IGZ

Mw dr M.W. van Laar, Trimbos-instituut (voorzitter commissie risicobeoordeling
nieuwe drugs)

Dhr dr E.J.M. Pennings (toxicoloog)

Dhr. drs. G. van Santen, GGD Amsterdam (Eerste hulp geneeskundige
Verslavingszorg)

Mw drs I. de Vries, NVIC (internist, toxicoloog)

Bijlage 2 EMCDDA rapportage



Levamisole found as a cocaine adulterant in EU – Results of the brief questionnaire to the Member States –

Recent reports of the British and the Dutch National Focal Points have informed on the increased presence of Levamisole in about half of cocaine samples seized in 2009. Following this information, the EMCDDA Early warning system issued a warning and launched a questionnaire to the Member States to collect information on this phenomenon. Furthermore, in the USA, Levamisole was recently detected in over 70% of cocaine samples analysed on July 2009 – the public health alert issued by SAMHSA [1] forwarded to the EWS network can be consulted for more information.

Levamisole is a veterinary anti-parasitic agent and in the past it was also used in human medicine as an immunostimulant. A number of adverse effects of Levamisole have been reported, of which the most alarming is agranulocytosis – a haematologic condition that involves severe leukopenia (decrease in the number of white blood cells) that can lead to rapidly-developing life threatening infections. Although it is unclear what is the toxic dose for Levamisole, agranulocytosis appears to occur in continuous dose regimens [2].

Although Levamisole has been regularly encountered as an adulterant in Europe earlier (for example, in December 2004, it was reported in cocaine seizures to the Early warning system in Belgium, France and the Netherlands) now there seems to be increasingly found. In view of the associated health risks and fatalities reported in the USA [3]–[4], the following questionnaire was launched on 23 September 2009:

1. Are the adulterants of cocaine analysed?
2. In what percentage of cocaine samples has Levamisole been found?
3. What is the quantification of Levamisole in cocaine samples?
4. Is there any information on health risks, reported toxicity or fatalities associated with the use of cocaine adulterated with Levamisole?

The questionnaire was completed with the collaboration of national toxicology, forensic science and custom services where possible and reported to the EMCDDA by the National Focal Points. By 20 October 2009, 18 of the 28 countries had completed the questionnaire (Austria, Belgium, Bulgaria, Czech Republic, Finland, France, Greece, Hungary, Ireland, Malta, the Netherlands, Portugal, Romania, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom, and Norway). See the data summarised in Table 1 for more information.

[¹] SAMHSA public health alert issued on 21 September 2009

<http://www.samhsa.gov/newsroom/advisories/090921vet5101.aspx>

[²] <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v27je04.htm>

[³] Kinzie E. 'Levamisole Found in Patients Using Cocaine', *Annals of Emergency Medicine* 2009 (53), 545-546.

[⁴] Zhu NY *et al.* 'Agranulocytosis After Consumption of Cocaine Adulterated With Levamisole', *Annals of Internal Medicine* 2009 (150) 287-289.

Although the answers are difficult to present in an harmonised way due to different sources consulted, varying quality, and nature of the data (quantitative/qualitative), some general observations can be made:

- Levamisole has already been reported in the past as a cocaine adulterant
- Although cocaine adulterants are usually analysed, Levamisole is not routinely identified in all Member States. In some cases, it is identified but not quantified
- In the last years, an increase in the percentage of cocaine samples adulterated with Levamisole has been observed. Three countries report percentages for comparison for different years: in Belgium, the percentage of Levamisole in cocaine samples has increased from 3,9% in 2006 to 29,5% in 2008; in France, a similar trend is observed with an increase from 12% in 2007 to 29% in 2008; and, in the Netherlands, the percentage of Levamisole (reported since 2004) has increased from 1,5% in 2004 to about 50% in the first half of 2009. The last number is consistent with the percentage of Levamisole observed in the UK for cocaine seized at importation and in Ireland, whether other countries report slightly lower percentages for 2009, e.g. Sweden (35%) and Slovenia (22%)
- The concentration of Levamisole in cocaine samples often is not quantified. An increase in the concentration of Levamisole is observed in Belgium, that reports an average concentration of 6,3% in 2008, *versus* 3,8% in 2006. This is consistent with the concentration of 6,6% reported by France in 2008. In other countries, such as the Netherlands and Romania, the rough estimation of concentration of Levamisole in cocaine samples is about 20%.
- So far, there have been no reported acute toxicity nor chronic toxicity effects

Table 1. Answers to the questionnaire for the 27 Member States and Norway.

Country		1	2	3	4	Observations	
Austria	AT	Yes	2009: 2 seizures (in Innsbruck)	Purity: 45% and 43-47% Adulterants were identified but not quantified: Levamisole, diltiazem, lidocain and lactose resp. coffein	No	Source: Institute of legal medicine (Tyrol)	
Belgium	BE	Yes	2008: 29,5% of 50 samples 2007: 5,7% of 27 samples 2006: 3,9% of 11 samples	2008: 6,32% [0,3 - 15,5] 2007: 5,87% [0,6 - 25,6] 2006: 3,81% [0,5 - 8,0]	No	Question 1: Not always	
Bulgaria	BG	Yes	2009: 2 seizures of cocaine adulterated with Levamisole and Pyramem. The percentage of adulterated cocaine is 7.7% 2006: 2 cases of adulterated amphetamines with Levamisol	Not quantified	No	Source: National Institute of Criminology	
Cyprus	CY						
Czech Republic	CZ		The presence of Levamisole in cocaine has not been detected - there is no information on this substance	-	-	Source: General Customs	
Denmark	DK						
Estonia	EE						
Finland	FI	Yes	Criminal laboratory: 2 samples out of 10. In a rough estimate it is found in 10% of samples	Criminal laboratory: Not quantified due to lack of reference material and the low peak of Levamisole compared to other peaks in the cocaine chromatogram 6,6% [0,2 - 60,8]	No	Sources: Criminal laboratory and Customs Question 1: Customs (no), Criminal laboratory (yes)	
France	FR	Yes	2008: 29% 2007: 12%		No	Question 1: Quantification is performed over 10% samples of the total seized	
Germany	DE						
Greece	EL	Yes	When the seized amount of cocaine is over 500 gr - the percentage of samples adulterated with Levamisole is 55% When the seized amount of cocaine is less than 500 gr - the percentage of samples adulterated with Levamisole is 80%	Not quantified, samples are quantified only for scheduled substances and Levamisole is not a scheduled substance	No	Source: General Chemical State Laboratory - 3rd Chemical Service of Athens, Department of Narcotics	
Hungary	HU	Yes	2009 (VPVI): few cases 2008 (BSZKI): 20% - BSZKI identifies Levamisole in cocaine since 2005	BSZKI: Not quantified - rough estimate of few percentage points VPVI: Not quantified -preliminary estimate around 5-30%	No	Sources: The analysis of seized drugs is carried out by the Institute for Forensic Sciences (BSZKI) and (since 1 January 2009) by the Chemical Institute of Hungarian Customs and Finance Guard (VPVI)	
Ireland	IE	Yes	B- 2009: Levamisole present in about 40-50% of randomly selected cocaine samples (only qualitative information is available for previous years) D: 40%	B- Only qualitative information from past cases - Levamisole will be included as a quantitative analyte for future cases	-	Sources: The Drug Treatment Centre Board responses (A), the State Laboratory's responses (B), and the Medical Bureau of Road Safety (C) and the Forensic Science Laboratory Question 1: A does not analyse the adulterants of cocaine; B analyses Lignocaine and Phenacetin; and C analyses Benzocaine, Bupivacaine, Lignocaine, Prilocaine, Ropivacaine; and D analysed Levamisole. Only B is able to answer the questions 2-4, and D answers question 2.	
Italy	IT						
Latvia	LV						
Lithuania	LT						
Luxembourg	LU						
Malta	MT	Yes	Never detected	-	Email communication: Some months ago Levamisole was encountered in body fluids of a patient admitted to the main hospital. Clinicians at the time could not understand its origin until Cocaine contamination was first reported some weeks later.	Reports in Malta: A Spanish national, residing in Holland, was caught by Customs Officials at the Malta International Airport. The man was carrying 39 capsules containing cocaine (about 400 gr). A patient (32 year old male) was admitted to the Intensive Care Unit in May 2009 with a suspected overdose. Toxicology laboratory findings gave positive for cocaine and its metabolites including cocaethylene (in urine), although blood alcohol was less than 10mg/100ml); positive for opiates, confirmed as heroin (6-MAM positive); GC/MS screening confirmed the presence of Levamisole in urine	
Netherlands	NL	Yes	DIMS 2009: 50% 2008: 32% 2007: 12% 2006: 5% 2005: 1%	Stichting Adviesburo Drugs 2009: 49.4% of 156 samples 2008: 27.1% of 181 samples 2007: 8.1% of 209 samples 2006: 7.7% of 182 samples 2005: 0.5% of 191 samples 2004: 1.5% of 133 samples 2003: 0% of 95 samples	Not known yet (rough estimation is 20% but quantification of samples had not yet been done)	No	Source: DIMS and Stichting Adviesburo Drugs
Poland	PL						
Portugal	PT	Yes	Although Levamisole is not analysed systematically: 2009: 1 case 2008: 2 cases	-	-	Question 1: some cocaine adulterants are analysed but Levamisole is not in the list so far	
Romania	RO	Yes	10%	The concentration of cocaine in samples adulterated with Levamisole is 20%, the concentration of Levamisole usually is not analysed	No	Source: Laboratory of Drug Analysis from Romanian Police Inspectorate	
Slovakia	SK						
Slovenia	SI	Yes	May 2008 - May 2009: 22% of 181 samples	The average quantity of Levamisole was 3.2%, maximal 9.1%, No and minimal 0,1%.		Source: Centre for Forensic Science (Ljubljana, Slovenia)	
Spain	ES	Yes	The presence of Levamisole in cocaine is not quantified exactly - in a rough estimate it is found in more than 70% of samples analysed	Not quantified	No - dossier on health risks attached	Source: Laboratory of Narcotics of the Spanish Medicines and Health Products Agency	
Sweden	SE	Yes	15 Jan 2009 - 23 Sep 2009: 34% of 49 analysed samples. The total amount of cocaine powder analysed during this period is 22,6 kg, of which 7,9 kg contain Levamisole (35%)	-	-	Source: Forensic toxicology laboratory (A), forensic science laboratory (B), Swedish customs laboratory (C) Question 1: A does not search for Levamisole or other adulterants; B have not found any Levamisole in cocaine samples (but another extraction method than the one currently used might give different results); and C provides answers	
United Kingdom	UK	Yes	Oct 2008 - Jun 2009: 49% of cocaine seized at importation - 30% of all cocaine samples (627) 34% of cocaine seized inland by Police - 26% of all cocaine samples (6583)	Not quantified	No	Source: Data based on all the cases from England and Wales submitted to forensic science laboratories Question 2: Analysis of Cocaine samples where at least one adulterant was present Analysis of Levamisole (or Tetramisole) - no stereochemical analysis was done	
Norway	NO	Yes	Levamisole has been encountered regularly over the past two years; however, quantitative data on the prevalence is lacking. The prevalence of the various adulterants has been growing for several years, resulting in an almost 50 per cent drop in the content of cocaine in cocaine-based combinations over a ten-year period. In the 1990s, the content of cocaine was over 70%; by 2008 the share had fallen to an average of 37%	Not quantified	-	Source: National Criminal Investigation Service - Kripos	