

De gezondheidsrisico's van Spice-gebruik

Jan van Amsterdam¹, Raymond Niesink² en Tibor Brunt²

¹RIVM-GZB, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

²Trimbosinstituut, Da Costakade 45, 3521 VS Utrecht

1. Kennisvraag 5.9.2B van VWS over Spice

Wat zijn de relatieve risico's van dit product, hoe de sterkte te meten, hoe kan het worden gehandhaafd, hoe ziet de markt er uit (gebruikerskarakteristieken)?

De aanleiding voor deze kennisvraag was dat Spice-producten de laatste jaren regelmatig op de Europese markt verschijnen. Hoewel in Nederland nog weinig Spice-producten gebruikt worden, wil VWS graag voorbereid zijn op een eventuele opkomst in het gebruik van deze middelen.

2. Verwerking van de kennisvraag

In deze interne rapportage wordt de schadelijkheid van Spice besproken, waarbij bijzondere aandacht wordt gegeven aan de uitlokking van psychoses in vergelijking met cannabis. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van gegevens die door het Trimbosinstituut zijn verzameld over het aantreffen, de markt en het gebruik van Spice-producten in Nederland. De wettelijke aspecten van de handhaving van Spice zijn in een eerder RIVM-rapport verwoord.

Gebruikte afkorting

SCRAs: synthetische cannabinoïd-receptoragonisten.

3. Inleiding

Vanwege de vermoedelijke relatie tussen het hogere gebruik van zware wiet en de toename in het aantal cannabisafhankelijke probleemgebruikers adviseerde de commissie Garretsen in 2011 om sterke cannabis (hasj en wiet met een THC (tetrahydrocannabinol)-gehalte hoger dan 15%) op Lijst I van de Opiumwet te plaatsen (Garretsen, 2011). Naar aanleiding van deze aanbevelingen kreeg het Trimbos instituut de opdracht de laatste stand van wetenschap op dit punt te beschrijven, waarbij bijzondere aandacht gegeven moest worden aan de rol van CBD (cannabidiol).

In het Trimbos-rapport wordt de relatie tussen cannabisgebruik, het gehalte aan THC en CBD en de THC-CBD ratio versus het ontstaan van schizofrenie en de uitlokking van psychosen uitgebreid beschreven (Niesink en van Laar, 2012). Deze informatie is bij de vergelijking van de effecten van Spice ten opzichte van cannabis van belang, omdat Spice, als THC-analoog, beschouwd dient te worden als 'CBD-vrije cannabis' met een hoog THC-gehalte. Eén van de aanbevelingen van het Trimbos-rapport was: "In verband met nieuwe beleidsontwikkelingen, zoals een 15% limiet voor THC en invoering van de wietpas, is het raadzaam om de ontwikkelingen op de cannabismarkt, zoals het THC- en CBD-gehalte en een eventuele opkomst van het toevoegen van synthetische cannabinoïden (of SCRAs), nauwkeurig te (blijven) monitoren."

In elk geval mag verwacht worden dat tengevolge van de nieuwe beleidsontwikkelingen het gebruik van Spice in Nederland toe kan nemen. Gebruikers die zware wiet prefereren kunnen niet meer bij de coffeeshop terecht en kunnen mogelijk overstappen op het gebruik van de potente SCRA's, terwijl buitenlanders zijn aangewezen op de 'zwarte markt', waar mogelijk ook Spiceproducten worden aangeboden. Het huidige rapport beschrijft daarom het algehele toxiciteitsprofiel van Spice ten opzichte van cannabis, waarbij bijzondere aandacht wordt geschonken aan het aspect van de uitlokking van psychoses.

4. Spice-producten

Sinds 2004 worden op de Europese markt 'Spice'-kruidenpreparaten aangeboden. Spice producten bevatten variërende concentraties van één of meer in potentie verschillende synthetische cannabimimetica (synthetische cannabinoïd-receptoragonisten, SCRA). De eerste grote merknaam was Spice. Andere merknamen zijn "K2", "Black Mamba", "Aroma", "Synthetic marijuana", "Mr. Nice guy" en "Dream". De SCRA's worden verkocht als kruidenpreparaat. Zij bestaan uit kruiden gemengd met een SCRA of kruiden waarop de SCRA 'gesprayed' is en ook worden ze vaak als poeder verpakt in platte zakjes. Vermoedelijk worden de SCRA's in China en India gesynthetiseerd (EMCDDA, 2013). Het is gebleken dat bijvoorbeeld in Nederland en België de bulk SCRA's op de kruiden gemixed of sprayed wordt, waarna de verpakking als consumentenproduct plaatsvindt en de producten geëxporteerd worden (EMCDDA, 2013); online shops geven aan dat de producten niet in Nederland leverbaar zijn. Volgens een 'internet snapshot' van het EMCDDA (EMCDDA, 2009) waren de meeste online verkopers van drugs geregistreerd in het Verenigd Koninkrijk (37%) gevolgd door Duitsland (15%), Nederland (14%) en Roemenië (7%). Van de 115 onderzochte 'online shops' bood 48% Spice aan, waarvan de meeste zich in het Verenigd Koninkrijk (53%) bevonden, gevolgd door Roemenië, Ierland en Letland. De gemiddelde prijs voor een zakje Spice van 3 gram was 20 tot 30 euro, waarbij één zakje voldoende is voor ongeveer 7 joints (EMCDDA, 2009).

Volgens beschrijvingen op de pakjes bevatten de Spice-producten ongeveer 0,4 tot 3 gram van een mengsel van kruiden, waarvan er verschillende psychoactief zijn (EMCDDA, 2009). Hoewel dit wordt op de verpakking wordt vermeld, geven in feite de SCRA's, die aan de kruiden zijn toegevoegd, het psychoactieve effect. Bij gebruik van de Spice-zakjes wordt het poeder op de losse tabak (shag) gestrooid, waarna de joint gerold en gerookt wordt. Naar verluid (Brunt, persoonlijke mededeling) zuigt men in Rusland het poeder door een conventionele sigaret op en steekt daarna de sigaret aan. Deze handelwijze lijkt niet erg efficiënt, omdat het poeder (de SCRA) zich in de tip van de sigaret bevindt dat bij het aansteken grotendeels verbrand wordt. In tegenstelling tot cannabis waar door verhitting tijdens het roken het niet-psychoactieve THC-zuur moet worden omgezet in het psychoactieve THC, bevinden de SCRA's zich reeds in hun psychoactieve vorm. Met de routine drugs-screens zijn de SCRA's niet te detecteren (Lindigkeit et al., 2009) (zie ook paragraaf 7).

5. De SCRA's in Spice

Sinds 2008 zijn er minstens 200 SCRA's uit kruidenmengsels geïsoleerd en de lijst van SCRA's die op de markt verschijnen blijft groeien (EMCDDA, 2011; Hudson en Ramsey, 2011). Vergeleken met cannabis zijn SCRA-producten quasi-legaal, goedkoop en in de groeiende internetmarkt gemakkelijk verkrijgbaar (Barratt, 2012).

In 2005 werden 'Spice' producten in een aantal Europese landen populaire drugs en vanaf 2009 ging men deze producten ook in de Verenigde Staten gebruiken, waar ze werden verkocht als 'K2'. Ze zijn nu op grote schaal wereldwijd verkrijgbaar en worden verpakt met aantrekkelijke 'labels' die tieners, jong volwassenen en 'eerste keer drugsgebruikers'

aanspreken. Om de regelgeving te omzeilen bracht men op de verpakking typische aanduidingen aan als "Niet voor menselijke consumptie" en "geurvernevelaar; odouriser".

De SCRAs zijn (volle of partiële) agonisten van de CB₁ of CB₂ receptor of van beide receptoren. Ze zijn redelijk vluchtig en kunnen dus gerookt worden. Behalve JWH-015, zijn de meeste SCRAs potenter (werking en nevenwerking) dan THC zelf (Auwarter, 2012; EMCDDA, 2011). Dit komt omdat SCRAs voor de CB₁-receptor een hogere affiniteit en hogere intrinsieke activiteit (het zijn volle agonisten) bezitten voor de CB₁ receptor dan THC, dat een partiële agonist is (Atwood et al. et al., 2010; Pertwee et al. et al., 2010). Het werkingprofiel van SCRAs komt overeen met dat van THC, vooral met dat van een hoge-dosis THC, maar SCRAs zijn vermoedelijk schadelijker dan cannabis. CP-47,497-C8 induceert een relatief lang (5-6 uur) en JWH-018 een relatief kort effect (1-2 uur) (Auwarter et al. et al., 2009). Gebruikers van SCRAs (het type werd niet aangegeven) rapporteerden dat SCRAs in vergelijking met cannabis een kortere werking hadden ($z = 17.82$, $p < .001$) en sneller piekeffect gaven ($z = -9.44$, $p < .001$) (Winstock en Barratt, 2013a).

6. Variatie van het product

In een onderzoek naar de bestanddelen van meer dan 140 Spice producten werden in veel monsters JWH-018 en JWH-073 aangetroffen (Dresen et al. et al., 2010). Daarnaast werden ook vaak stoffen, zoals harmine, harmaline, cafeïne, de opiaat o-desmethyltramadol, nicotine en vitamine E in de monsters aangetroffen (Dresen et al., 2010). Deze stoffen kunnen verantwoordelijk zijn voor bepaalde bijwerkingen, zoals een sterke verhoging van de bloeddruk tengevolge van de remming van het monamine oxidase door harmaline en harmine. Een Koreaanse studie rapporteerde een zuiverheid van de bulkproducten van SCRA van 75 tot 90 procent (Choi et al. et al., 2013). Wat de Spice producten zelf betreft verschillen de verschillende merken zowel in de gebruikte combinaties van SCRA als de concentraties van de SCRA. Zelfs per batch van hetzelfde merk kan dit verschillend zijn en kunnen de actieve verbindingen binnen een 'batch' ongelijk verdeeld zijn (Dresen et al., 2010; Psychoyos en Vinod, 2013). Zo varieerde bijvoorbeeld het gehalte aan JWH-018 in Spice producten van 2 tot 30 mg/g (EMCDDA, 2009; Kikura-Hanajiri et al. et al., 2011; Uchiyama et al. et al., 2010; Wiley et al. et al., 2011). In 46 Spice producten van verschillende merken varieerde het gehalte van (\pm)-CP-47,497-C8 tussen 1-17 mg/g, van JWH-018 tussen 2 en 36 mg/g en van JWH-073 tussen 6 en 23 mg/g (Lindigkeit et al., 2009; Uchiyama et al., 2010). Ander onderzoek naar de relatieve zuiverheid van JWH-018 en JWH-073 afkomstig van drie verschillende online leveranciers toonde aan dat JWH-018 en JWH-073 een vergelijkbare zuiverheid hadden, hoewel de producten varieerden in kleur, textuur en geur (Ginsburg et al. et al., 2012). Uchiyama c.s. (Uchiyama et al., 2010) vond ook een grote variatie per product in het gehalte van SCRAs; in sommige producten was het gehalte zelfs 80 mg per gram.

Overigens is het interessant te vermelden dat 11% van frequente Spice-gebruikers variabele en onvoorspelbare effecten meldde die optraden tijdens het gebruik van hetzelfde merk Spice bij meerdere gelegenheden (Vandrey et al. et al., 2012). Dergelijke variatie in effecten variërend van licht tot sterk werden ook gemeld door drugsadviesbureaus in Oostenrijk; de Spice-effecten waren soms vergelijkbaar met die van cannabis, maar soms ook volledig anders (EMCDDA, 2009). Het is niet duidelijk of herleidbaar waarom deze verschillen in effect(en) optreden. In ieder geval verhoogt deze grote variatie in de sterkte van de Spice-producten het risico op overdosering (Dresen et al., 2010; Auwarter et al., 2009).

7. Redenen van Spice gebruik

Veel gebruikers met ervaring met beide middelen geven aan natuurlijke cannabis te preferen boven Spice-producten. In een anonieme online survey (de helft van de respondenten was Amerikaan, een kwart Engels en de rest woonde in andere landen waaronder Australië en

Canada) gaven bijvoorbeeld 2513 (17%) respondenten in 2011 aan dat zij SCRA's hadden gebruikt, waarvan 980 (41% of 2417) in het laatste jaar. Vrijwel allemaal hadden ze ook ooit natuurlijke cannabis gebruikt. Cannabis werd door 93% van de gebruikers hoger gewaardeerd dan SCRA's vanwege de aangename effecten tijdens het 'high' zijn ($t(930) = -37.1$, $p < 0,001$, $d = -1,22$) en het beter kunnen functioneren na het gebruik ($t(884) = -13.3$, $p < 0,001$, $d = -0,45$). SCRA-gebruik was ook significant sterker geassocieerd met negatieve effecten, katerachtige effecten ('hangover') en meer paranoia (Winstock en Barratt, 2013a).

Er zijn speciale redenen om Spice in plaats van cannabis te gebruiken. Spice kan bijvoorbeeld gebruikt worden om juridische vervolging van druggebruik te omzeilen. Voorbeelden hiervan zijn Zweedse gevangenen (EMCDDA, 2011), Amerikaanse soldaten (Bebarta et al. et al., 2012; Hurst et al. et al., 2011a; Johnson et al. et al., 2011; Loeffler et al. et al., 2012) en Australische mijnwerkers (Dillon en Copeland, 2012). SCRA's worden ook gebruikt om drugstesten te omzeilen (Castellanos et al. et al., 2011; Every-Palmer, 2011; Schifano et al. et al., 2009; Vandrey et al., 2012). Zodoende zijn SCRA's, zoals JWH-018 en JWH-073, in Duitsland populair, omdat de gebruiker niet bestraft kan worden voor het rijden onder invloed van cannabis (Werse, 2010). In een eerdere internet 'survey' onder volwassenen die 'ooit in hun leven' Spice hadden gebruikt, vond 21% Spice hun favoriete drug. De belangrijkste redenen om Spice te gebruiken waren nieuwsgierigheid (78%), positief effect van de drug (58%), ontspannende werking (48%), 'high' worden zonder dat men positief getest kon worden (30%) en de goed met cannabis vergelijkbare acute subjectieve effecten (85%) (Vandrey et al., 2012). Andere redenen om SCRA's te gebruiken zijn de 'legale status van het middel' (Every-Palmer, 2011), de goede beschikbaarheid (Every-Palmer, 2011; Schifano et al., 2009), een goed gewenst effect (Castellanos et al., 2011; Schifano et al., 2009; Vandrey et al., 2012) en 'spanning zoeken' (EMCDDA, 2009). In een online enquête onder 316 Australische SCRA-gebruikers (Barratt et al. et al., 2013) werden als redenen voor het SCRA-gebruik genoemd: nieuwsgierigheid (50%), legale status (39%), goede beschikbaarheid (23%), recreatieve effecten (20%), therapeutische effecten (9%), geen detectie bij drug screeningstesten (8%) en als hulp ter vermindering of stopzetting van cannabisgebruik (5%).

8. Het roken van Spice of cannabis

Elke stof (drug) bezit direct toxische effecten. Cannabis bevat naast THC een groot aantal stoffen die de toxiciteit van de drug kunnen verhogen (in een enkel geval kunnen verlagen). Bij SCRA-poeders (niet gemengd in kruiden) is dit niet het geval, want er zijn geen andere bestanddelen dan de THC-analoog. Echter, als de SCRA net als conventionele cannabis op tabak gestrooid en vervolgens gerookt wordt, is bij equivalente doses de (directe) schadelijkheid (COPD, long- en keelkanker) van de SCRA-joint vergelijkbaar met die van een cannabisjoint. Deze ziektes ontstaan immers door blootstelling aan de teerproducten die door de verbranding van tabak (en organisch plantenmateriaal) ontstaan.

9 Intoxicaties met Spice

In vergelijking met reguliere drugs is een specifiek probleem bij het gebruik van SCRA's dat de gebruiker over het gebruik (hoe en hoeveel) niet goed geïnformeerd is. Eén van de redenen hiervan is dat de producten veelal via internet worden gekocht. Nadeel van kopen via internet is dat (1) er geen persoonlijk contact is met een handelaar (verkoper) die informatie over de producten kan geven (vergelijk coffeeshophouder) en (2) de informatie op internet vaak onbetrouwbaar is.

De onervarenheid met het gebruik kan leiden tot onverwachte overdoseringen met ernstige complicaties die noodzaken tot opname op de intensive care. Ook de professionals van de SEH (Spoedeisende Eerste Hulp) die gebruikers met een SCRA-intoxicatie willen behandelen weten vaak niet welk SCRA door de patiënt gebruikt werd, of zijn onbekend met de gevolgen van gebruik van deze middelen (Simonato et al., 2013). Ten slotte zijn SCRA-producten slechts in het laboratorium (*in vitro* of in proefdieren) getest, waardoor het gezondheidsrisico van de geïnhaleerde rook onbekend is.

JWH-018 zou bijvoorbeeld op basis van structuurkenmerken mogelijk carcinogeen kunnen zijn, maar dit is niet door onderzoek bevestigd (EMCDDA, 2009).

Het gebruik van cannabisproducten of van SCRA's leidt tot gewenste effecten zoals euforie en een 'good high', maar het gebruik kan ook leiden tot een reeks acute schadelijke psychische, neurologische en cardiovasculaire symptomen. Typische psychische en neurologische effecten van cannabisproducten zijn: slaperigheid, paranoia, wanen, hallucinaties, angst, paniekaanval en duizeligheid, alsmede geheugen- en cognitieve stoornissen (Ames, 1958; D'Souza et al., 2004; Green et al., 2003; Leweke et al., 2004; Maykut, 1985; Morrison et al., 2009). Tot de ongewenste lichamelijke en psychische bijwerkingen van SCRA-gebruik behoren verhoogde hartslag/bloeddruk, hyperglykemie, misselijkheid, braken, hypokaliaemie, hallucinaties, agitatie/angst en epileptische aanvallen (Castellanos en Thornton, 2012; Forrester et al., 2012; Hoyte et al., 2012). De acute symptomen van een SCRA-intoxicatie die het meest voorkomen zijn tachycardie, extreme agitatie en hallucinaties (Every-Palmer, 2010; Muller et al., 2010b; Schneir et al., 2011; Vearrier en Osterhoudt, 2010). Bij ernstige intoxicaties met SCRA's werden supraventriculaire tachycardie en epileptische aanvallen gemeld (Lapoint et al., 2011). In een viertal patiënten traden epileptische aanvallen op na het roken van vier verschillende SCRA's (JWH-018, JWH-081, JWH-250 en AM-2201), in twee van deze gevallen werd het gebruik van SCRA bevestigd (Jerry en Collins, 2012). De langetermijneffecten van SCRA's zijn niet bekend.

Recent werden krampaanvallen in verband gebracht met het gebruik van SCRA's, krampaanvallen worden na cannabisgebruik nooit gezien (Schneir en Baumbacher, 2012). Uit Australisch onderzoek is gebleken dat de meeste Australische SCRA-gebruikers (68% van 316) ten minste één bijwerking meldden tijdens de laatste keer dat zij gebruikten, waaronder verminderde motorische coördinatie (39%), snelle of onregelmatige hartslag (33%), dissociaties (22%), duizeligheid (20%), paranoia (18%) en psychose (4%) (Barratt et al., 2013). Recent werd een ernstige rhabdomyolyse geassocieerd met het gebruik van SCRA's gemeld (Durand et al., 2013). Symptomen zoals paranoia, agitatie, angst en zelfs convulsies zijn mogelijk te verklaren door de sterkere remming van de GABA-gemedieerde neurotransmissie door JWH-018 ten opzichte van THC (Vearrier en Osterhoudt, 2010; Rodgman et al., 2011; Hoffman en Lupica, 2000).

Een retrospectief onderzoek van Hermanns c.s. (Hermanns-Clausen et al., 2013) onder patiënten (14-30 jaar) die na recreatief gebruik van SCRA's met spoed werden behandeld op de SEH liet zien dat opwinding, toevallen, hypertensie, hypokaliaemisch en emesis (naast tachycardie, hallucinaties, hypertensie, geringe verhoging van bloedglucose en braken) kenmerkend waren voor de SCRA-intoxicatie. Het blijkt dat vooral 'nieuwe gebruikers' gevoelig zijn voor de toxische effecten van SCRA's (Hermanns-Clausen et al., 2013). Mogelijk treedt er bij de meer ervaren gebruikers een zekere mate van gewenning op.

Meldingen door SEH's van klinische symptomen (zie boven) van overdoseringen na het roken van Spice of andere SCRA-bevattende kruiden zijn beschreven in een aantal casusbeschrijvingen (Muller et al., 2010a; Oluwabusi et al., 2012; Peglow et al., 2012; Schneir en Baumbacher, 2012; Vearrier en Osterhoudt, 2010; Young et al., 2012) en in een aantal artikelen waarin meerdere casussen werden behandeld (Bebarta et al., 2012; Mir et al., 2011; Schneir et al., 2011; Simmons et al., 2011a; Simmons et al., 2011b). De inname van SCRA's werd slechts in vier gevallen klinisch-chemisch bevestigd (zes urinemonsters waren positief voor metaboliëten van JWH-018 en JWH-073).

Polydruggebruik kon in deze studies niet altijd worden uitgesloten. Amerikaanse vergiftigingscentra ontvangen steeds vaker telefoontjes over SCRA-intoxicaties (7.000 in 2011) (AAPCC, 2012; Hu et al., 2011). In 2011 ging het in 60% van de gevallen om patiënten van 25 jaar of jonger. De gemelde symptomen waren tachycardie, agitatie, hallucinaties, extreme paranoia, wanen, en verhogingen van de bloeddruk, terwijl psychose bij 14% tot 40% voorkwam en ongeveer 40% van de gebruikers last had van ernstige epileptische aanvallen (AAPCC, 2012). Een vergiftigingscentrum in Texas maakte melding van 51 jongeren (17,5 jaar: 12-19 jaar) die in de periode 2010-2011 SCRA's in te hoge doseringen hadden gebruikt. Bij 74,5% van hen was de overdosering ernstig en de meest frequente bijwerkingen waren agitatie/prikkelbaarheid (43,1%), tachycardie (37,3%), slaperigheid/lethargie (13,7%), hallucinaties (9,8%), koorts (9,8%), braken (9,8%) en hypertensie (7,8%) (Forrester, 2013). De Monitor Druggerelateerde Incidenten (MDI) van het Trimbos-instituut meldde (Vogels,

persoonlijke mededeling) dat er in Nederland tot en met 2013 geen incidenten gemeld zijn die verband houden met het gebruik van Spice.

Er zijn geen fatale gevallen van overdosering met SCRA's bekend. Weliswaar zijn er twaalf sterfgevallen bekend na het gebruik van SCRA's (Faltore en Fratla, 2011; Shanks et al., 2012), maar het kon niet worden aangetoond dat het gebruik van SCRA's inderdaad de doodsoorzaak was. Polydruggebruik en het ontbreken van adequate toxicologische testprocedures beperken in grote mate het stellen van de definitieve diagnose. In voorkomende gevallen is vermoedelijk niet de toxiciteit van de drug (de SCRA) zelf de oorzaak, maar de combinatie met andere drugs of de psychiatrische complicatie (hallucinatie, paranoia, wanen). Een vaak geciteerde casus met fatale afloop betreft bijvoorbeeld een 18-jarige man die na het roken van Spice zelfmoord pleegde. Vermoedelijk zetten de ernstige hallucinaties hem tot deze daad aan (Reynaud en Strong, 2010). Een andere dodelijk incident betreft een 23-jarige man die met een grote steekwond in de hals gevonden werd. De man had eerst SCRA (AM2201) gebruikt (bevestigd via de aanwezigheid van AM2201-metabolieten in post-mortem bloed) wat vermoedelijk leidde tot psychiatrische complicaties (Patton et al. 2013). Het CDC (Centers for Disease Control and Prevention) in de VS onderzoekt momenteel het verband tussen SCRA-gebruik en acute nierbeschadiging (CDC, 2013) na het gebruik van een nieuwe gefluorideerde SCRA (XLR-11) (Bhanushali et al., 2013; Thornton et al., 2013; CDC, 2013).

Langdurig of intensief gebruik van cannabis kan leiden tot cannabisafhankelijkheid (Gunderson et al., 2012; Murray et al., 2007) en tolerantie (Zimmermann et al., 2009). Tolerantie voor SCRA's kan zich vrij snel ontwikkelen waardoor SCRA's een relatief hoog potentieel bezitten om afhankelijkheid te veroorzaken (Zimmermann et al., 2009). Drie ervaren cannabisgebruikers, die eveneens regelmatig SCRA-bevattende producten rookten, voldeden aan alle criteria voor cannabisafhankelijkheid (Gunderson et al., 2012). Een illustratief voorbeeld van tolerantie is een 20-jarige patiënt die meldde dat hij gedurende 8 maanden dagelijks 'Spice Gold' had gerookt. Door de tolerantie die zich bij hem had ontwikkeld nam de dosis snel toe tot 3 gram per dag. De ontwenningssymptomen waren waarschijnlijk het gevolg van de dagelijkse consumptie van zeer grote hoeveelheden van SCRA's (JWH-018 en CP 47497) die voorkomen in 'Spice Gold' (Zimmermann et al., 2009).

10. Jongeren als risicogroep

Intoxicaties met SCRA's treden relatief vaak op in drug-naïve gebruikers en gebruikers die weinig ervaring hebben met cannabis; in de regel zijn dit de jongere gebruikers (Hermanns-Clausen et al., 2013). In de door Hermanns c.s. onderzochte groep van 29 gebruikers met een overdosering gaf 41% aan dat zij het 'kruidenmengsel' voor de eerste keer gebruikt hadden. SCRA-gebruik lijkt vooral bij jongere gebruikers vaak aanleiding te geven tot bijwerkingen (Winstock en Barratt, 2013b). Van de 950 gebruikers rapporteerden er 23 (2,4%) dat zij na het gebruik van een SCRA dringende medische behandeling hadden gezocht. De meest voorkomende symptomen waren paniek en angst, gevolgd door paranoia en ademhalingsmoeilijkheden (Winstock en Barratt, 2013b).

Amerikaans onderzoek door het 'Drug Abuse Warning Network' (DAWN) bevestigde dat SCRA-gebruik in 2010 vaak aanleiding gaf tot een bezoek aan de SEH (DAWN, 2012). DAWN is een volksgezondheid surveillance systeem dat in de Verenigde Staten druggerelateerde SEH-opnames registreert. Om als een DAWN geval in aanmerking te komen moet bij een SEH-opname een drug betrokken zijn, hetzij als de directe oorzaak van het bezoek of als een bijdragende factor. In de DAWN-studie werden 11.406 SEH-opnames na van Spicegebruik geregistreerd (DAWN, 2012). De meeste patiënten (75%) met een SCRA-intoxicatie waren relatief jong; 12 tot 29 jaar oud en 33% was 12 tot 17 jaar oud. De gemiddelde leeftijd van de patiënt voor cannabis- en SCRA-gerelateerde SEH-opnames was 30 en 24 jaar, respectievelijk. Verder kwam polydruggebruik vaker voor bij de cannabis gerelateerde opnames in vergelijking met de SCRA-gerelateerde SEH-opnames (59% en 31%, respectievelijk). In de leeftijdsgroep van 12-29 jaar oud waren er bij mannen significant meer SEH-opnames na Spicegebruik dan na cannabisgebruik (78% en 66%, respectievelijk);

voor vrouwen was dit omgekeerd (22% en 34%, respectievelijk) (DAWN, 2012). Uit deze cijfers wordt overigens niet duidelijk of Spicegebruik een hoger risico heeft dan cannabisgebruik wat SEH-opnames betreft. In een ander Amerikaans onderzoek trad 60% van de intoxicaties op in jongeren onder de 25 jaar (AAPCC, 2012; Hu et al., 2011) en in 57,3% in jongeren onder de 20 jaar (Forrester et al., 2011). Uit een review van Papanti c.s. over psychopathologie na SCRA-gebruik blijkt dat de patiënten (N=2207) een gemiddelde leeftijd hebben van 23.0 jaar (Papanti et al., 2013).

11. Spice en psychose

In tegenstelling tot cannabis bevat Spice geen CBD. Zoals eerder uitgelegd zijn SCRAs volle CB₁-agonisten en hebben een hogere potentie in vergelijking met THC (EMCDDA, 2009; Fattore en Fratta, 2011). Vergelijkbaar met wat is beschreven voor het gebruik van (natuurlijke) cannabis (Verdoux et al., 2003; Martinotti et al., 2011; Koethe et al., 2006), kan het gebruik van SCRAs een psychose uitlokken in gevoelige of kwetsbare individuen of leiden tot de verergering van prodromale psychotische symptomen.

Gunderson c.s. (Gunderson et al., 2012) voerden een systematisch review uit naar de klinische effecten van SCRAs en rapporteerden inderdaad acute angst en psychose als de twee meest prominente effecten van SCRA-gebruik. Aanwijzingen dat psychopathologie, zoals hallucinaties en wanen tijdens acuut of chronisch SCRA-gebruik kunnen optreden bleek ook uit een recent systematisch review van 41 artikelen (Papanti et al., 2013). De 41 studies betroffen 25 case reports, 11 studies uitgevoerd in een psychiatrische instelling, 15 studies uitgevoerd op SEH-afdelingen, en 9 rapportages van vergiftigingscentra (Papanti et al., 2013). De gereviewde studies beschreven verschillende vormen van psychose, zoals een acute voorbijgaande psychose (Vearrier en Osterhoudt, 2010; Rodgman et al., 2011; Peglow et al., 2012; Hurst et al., 2011a; Hermanns-Clausen et al., 2013; Bebartha et al., 2012), een persistente psychose (Benford en Caplan, 2011; Hurst et al., 2011c; Van der Veer en Friday, 2011), en relapse (recidief) en verergering van een reeds bestaande psychose (Every-Palmer, 2011; Hermanns-Clausen et al., 2013; Muller et al., 2010b; Tung et al., 2012). Vele verschillende psychiatrische symptomen worden in de 25 case studies beschreven, waarvan agitatie, angst, hallucinaties, verwardheid, paranoia en wanen het meest werden vermeld. In de drie grotere retrospectieve reviews (464 tot 1898 patiënten) (Forrester et al., 2012; Forrester et al., 2011; Hoyte et al., 2012) worden agitatie, hallucinaties en wanen als de meest frequent optredende symptomen gerapporteerd.

Verstorende factoren (confounders) in de gereviewde onderzoeken waren ADHD, post-traumatische stress-stoornis, en polydruggebruik (vooral alcohol- en cannabisgebruik). Interessant was dat de SEH-studies en de studies waarin SCRA-gebruik klinisch-chemisch bevestigd waren een hoger percentage psychotische stoornissen vermeldden (18-41%) (Hermanns-Clausen et al., 2013; Lonati et al., 2012) dan de studies die op interviews waren gebaseerd (9,4-11%) (Forrester et al., 2012; Hoyte et al., 2012).

Forrester c.s. (Forrester et al., 2012) toonden aan dat een cannabis-geassocieerd psychopathologisch syndroom (geïdentificeerd als het ervaren van hallucinaties en wanen) bij cannabisgebruikers (2%) minder waarschijnlijk was dan bij SCRA-gebruikers (11,2%). In vergelijking met de psychotische episodens in cannabisgebruikers, komen de aan Spicegebruik gerelateerde psychotische episodens (gepaard met agitatie, gedragsproblemen en controleverlies) vaker voor of zijn heftiger (Brakoulias, 2012). Een ernstige psychose kan ook uitgelokt worden door een chronische blootstelling aan SCRAs (Every-Palmer, 2010; Every-Palmer, 2011).

In de 'case' serie van Hermanns-Clausen c.s. (Hermanns-Clausen et al., 2013) trad bij een jonge vrouw een acute (toxische) psychose op na herhaald gebruik van JWH-081 gedurende 6 dagen, maar zij had daarnaast ook nog cannabis gebruikt. Een enkele casus is afkomstig van

een SEH waar een acute psychose bij de patiënt werd uitgelokt door SCRA's (Muller et al., 2010b). Bij tien patiënten van een psychiatrische afdeling, die nog nooit eerder een psychose hadden ervaren, werd een 'nieuwe-onset' psychose geconstateerd na herhaald SCRA-gebruik (Hurst et al., 2011b). Het ontstaan van de psychotische symptomen varieerde van na vier keer gebruik tot na meer dan 1 jaar gebruik van SCRA's. Het exacte risico op een psychose na SCRA-misbruik, zoals na het gebruik van cannabis (Arseneault et al., 2002), kan niet worden ingeschat, omdat goede vergelijkende studies (cannabis vs. Spice) in de literatuur ontbreken.

12. Gebruik van Spice als zelfmedicatie bij schizofrenie

Schizofrene patiënten ('life-time' prevalentie van 97%, en laatste jaar prevalentie van 49%) gebruiken meer en vaker cannabis dan de algemene bevolking (Moore et al., 2012). Mogelijk komt dit omdat veel schizofrene patiënten cannabis als zelfmedicatie gebruiken. Onlangs bleek dat psychiatrische patiënten vaak ook synthetische cannabinoïden te gebruiken (Dresen et al., 2011).

Hoewel verschillende studies bevestigden dat cannabisgebruik de symptomen en het beloop van de ziekte bij psychotische patiënten negatief beïnvloedt (Degenhardt et al., 2007; D'Souza et al., 2009), kan cannabisgebruik ook een gunstig effect hebben. Zelfrapportages van subjectieve effecten geven aan dat schizofreniepatiënten cannabis als zelfmedicatie gebruiken ter verlichting van negatieve symptomen, depressie, negatief affect (angst, agitatie en depressie) en de bijwerkingen van antipsychotica. Andere redenen voor gebruik zijn verdrijving van verveling, verbetering van de slaap, sociale stimulatie, het verkrijgen van een "goed gevoel" of om "high" of "ontspand" te geraken (Addington en Duchak, 1997; Dekker et al., 2009; Dixon et al., 1991; Green et al., 2004; Henquet et al., 2010; Peralta en Cuesta, 1992; Schaub et al., 2008; Schneier en Siris, 1987; Schofield et al., 2006).

Vermoedelijk is Spice als alternatief voor cannabis niet geschikt voor deze vorm van zelfmedicatie. Hoewel Spice wel het gewenste 'high' en 'feel good' effect geeft, leidt het gebruik van Spice mogelijk sneller tot een negatief effect op de symptomen en het beloop van schizofrenie. Spice bevat bijvoorbeeld geen CBD, waarvan wordt verondersteld dat het dergelijke symptomen onderdrukt (Niesink en van Laar, 2012). Gegevens over het relatieve risico op psychose van Spicegebruik ten opzichte van cannabisgebruik ontbreken in de literatuur.

13. Omvang van het gebruik

Het is niet bekend hoe hoog de gebruiksprevalentie van Spice-gebruik is, maar er zijn aanzienlijke verschillen. In bijvoorbeeld de Oost-Europese landen lijkt men relatief vaak Spice te gebruiken, terwijl het in Nederland nauwelijks gebruikt wordt (van Amsterdam et al., 2013). Tussen de Verenigde Staten en Europa werden ook opmerkelijke verschillen in het gebruik van Spice waargenomen. In 2011 was het jaarlijkse gebruik van Spice onder middelbare scholieren in Michigan 11,4% (Univ Michigan, 2011). Twee enquêtes in het Verenigd Koninkrijk rapporteerden een prevalentie voor volwassenen van slechts 0,1% in 2011/2012 (ONS, 2012). In Spanje was het 'laatste maand gebruik' onder 25.000 studenten (14 tot 18 jaar oud) 0,4% (Clinical Committee, 2011). Bij bepaalde groepen (clubbers, internet-gebruikers) werd echter een hoger gebruik van Spice gemeld (10,3% ooit gebruik en 2,2% 'laatste jaar gebruik' (Mixmag, 2012).

14. Onderzoek naar het voorkomen, handel en gebruik van SCRA's in Nederland (Niesink et al., 2013)

Gezien de ontwikkelingen in het Nederlandse cannabisbeleid, kan verwacht worden dat cannabis moeilijker beschikbaar komt, en dat synthetische cannabis (Spice, SCRA's) zijn intrede zal doen op de Nederlandse markt.

In Nederland worden SCRA's zowel door het NFI als door het Douanelaboratorium aangetroffen maar (nog) niet bij het DIMS ingeleverd. Dit doet vermoeden dat er in Nederland wel sprake is van handel in deze producten, maar dat deze producten vooral voor de buitenlandse markt bedoeld zijn. Toch zijn er signalen dat er ook in Nederland gebruikers van "Spice" zijn. Om in kaart te brengen hoeveel en wie deze groep gebruikers zijn is door het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) van het Trimbos-instituut een eerste inventarisatie gemaakt van de omvang van het Spice-gebruik in Nederland.

De inventarisatie bestond uit de volgende onderdelen:

1. Onderzoek smartshops. Door medewerkers van het DIMS-bureau van het Trimbos-instituut is een vijftal smartshops bezocht om informatie in te winnen over de mogelijke verkoop van SCRA's en/of Spice.
2. Onderzoek verkoop Spice via internetsites. Van een aantal verkoopsites voor NPS is geïnventariseerd of ook SCRA's worden aangeboden en zo ja, of deze ook in Nederland worden geleverd.
3. Onderzoek gebruik Spice via websurvey. Aan een bestaande Trimbos-websurvey onder gebruikers van recreatieve drugs zijn vragen toegevoegd over mogelijk gebruik van Spice of SCRA's.
4. Onderzoek gebruikersgroepen op discussiefora. Er is geïnventariseerd op welke van de belangrijkste Nederlandse drugsfora discussies over SCRA's plaatsvinden, en waarover wordt gediscussieerd.
5. Analyse data m.b.t. SCRA's van NFI, DIMS, en het Douanelaboratorium. De data die door het DIMS, NFI en Douanelaboratorium in het kader van het meldpunt nieuwe drugs zijn aangeleverd over de periode 1 januari 2012 tot 1 juli 2013 zijn geanalyseerd op SCRA's.

In de paragrafen 14.1 t/ 14.4 wordt in plaats van de term 'SCRA' de term 'synthetische cannabinoïden' gebruikt, omdat gebruikers deze term goed kennen en op de websites gebruiken.

14.1 Onderzoek smartshops

In augustus 2013 zijn door een medewerker van het Dims-bureau van het Trimbos-instituut 5 smartshops in Amsterdam bezocht, alsmede 1 in Utrecht en 1 in Haarlem. Aan de verkoper is gevraagd of ze 'Spice' verkochten of een vergelijkbaar product. Als de verkoper de term 'Spice' niet kende is gevraagd naar 'synthetische cannabinoïden'.

De meeste smartshopverkopers kenden de term wel, maar gaven aan het product niet te hebben. Vaak gevolgd door de opmerking dat er in Nederland geen vraag naar is vanwege de makkelijke verkrijgbaarheid van cannabis. Enkele verkopers kenden de term niet en wisten niet van het bestaan van synthetische cannabinoïden. Nadat ze aangegeven hadden Spice niet te hebben, raadde een aantal van hen vergelijkbare producten aan zoals dagga, wild lettuce en kratom.

Het is mogelijk dat andere smartshops (in andere delen van het land) het product Spice wel verkopen. Maar dit is niet erg waarschijnlijk. In de grote steden is de vraag naar dergelijke middelen waarschijnlijk het grootst, in ieder geval groter dan in andere steden, en dan is te verwachten dat ook het aanbod daar het grootst zal zijn. Onder de bezochte smartshops zijn enkele van de grootste en meest bekende smartshops. Van hen zou je verwachten dat ze het, indien er vraag naar is, in hun assortiment hebben opgenomen. Anderzijds is misschien te verwachten dat producten die in het grijze gebied tussen legaal en illegaal vallen, vooral in kleinere smartshops in kleinere steden verkocht worden die niet zo bekend zijn en minder in de gaten gehouden worden dan de grote bekende smartshops. Ook een aantal van deze

smartshops is bezocht en ook hier werd Spice niet verkocht. Het lijkt er op dat SCRA's niet in Nederland via smartshops verkocht worden.

14.2 Onderzoek naar verkoop Spice via internetsites

Van een aantal verkoopsites voor NPS is geïnventariseerd of er ook SCRA's ('synthetische cannabinoïden') werden aangeboden en zo ja, of deze ook in Nederland worden geleverd (peildata 23/9 en 8/10). Verschillende *Nederlandstalige webshops* bieden Spice of synthetische cannabinoïden aan. Om dit te onderzoeken is gebruik gemaakt van de zoekmachine google.nl, en zijn termen ingevoerd als 'Spice kopen', 'synthetische cannabinoïden kopen', 'JWH-018 kopen'.

- ◆ De-gekko.nl
De site [www.de-gekko.nl](http://de-gekko.nl/spice-legale-wiet-kruiden-kopen-buy-bestellen/) biedt Spice aan (<http://de-gekko.nl/spice-legale-wiet-kruiden-kopen-buy-bestellen/>), maar de link naar het daadwerkelijk bestellen werkt niet (meer). Op 8 oktober nog eens geprobeerd, met hetzelfde resultaat.
- ◆ Drsmart.nl
Op een andere Nederlandse site www.drsmart.nl worden JWH-018 poeder en Spice aangeboden, maar verdere informatie ontbreekt en de middelen kunnen niet daadwerkelijk besteld worden. Op 8 oktober kan Spice wel besteld worden, maar is JWH-018 van het menu verdwenen. Daarvoor in de plaats is er nu JWH-122. De Spice wordt verkocht als Spice JWH-122 en kost 7 euro per gram. JWH-122 wordt ook apart verkocht en kost dan 15 euro per gram.
- ◆ The-temple.nl
De site <http://www.the-temple.nl/> is fysiek gelokaliseerd in Nederland en biedt JWH-122 en Spice aan. Hier werken de links wel en kan er gewoon besteld worden. Op 8 oktober blijkt de site down, en wordt verwezen naar [drsmart.nl](http://www.drsmart.nl).
- ◆ Azarius.nl
Azarius (www.azarius.nl) verkoopt Spice (Gold), maar vermeldt erbij dat niet binnen Nederland geleverd kan worden. Op 8 oktober wordt er helemaal geen Spice meer via de site aangeboden. Andere SCRA's worden niet aangeboden, al blijkt uit de zoekopdracht met google.nl dat er wel naar gevraagd wordt.

Verder zijn er nog diverse, mogelijk *buitenlandse sites* die Spice of SCRA's aanbieden. Een aantal worden hieronder vermeld:

- ◆ Sensearomatics.net
Op www.sensearomatics.net worden veel NPS aangeboden, waaronder Spice-producten en SCRA's. Er is geen restrictie voor leveringen binnen Nederland. De site wordt volgens webspyspytraffic.com fysiek vanuit Tsjechië gehost. Verzending geschiedt volgens de site vanuit Portugal of Nederland.
- ◆ Spice-gold-direct.com
De site <http://spice-gold-direct.com> biedt ook diverse Spice-producten aan, de site is 'physically located' in Duitsland, en levert wereldwijd, waaronder Europa (geen vermelding dat aan NL niet zou worden geleverd). Op 8 oktober is deze situatie ongewijzigd en worden er veel Spice-producten en andere SCRA's aangeboden.
- ◆ Rcnederland.eu
De site www.rcnederland.eu biedt diverse SCRA's aan, maar de site is (volgens websitetrafficspy.com) 'physically located' in Duitsland. Het op de site aangegeven contactadres is een industriepark in Shanghai, China. Het is onduidelijk of deze vendor Nederlands is of niet. Wel worden er verschillende AM varianten aangeboden, en JWH-122 en nog wat andere SCRA's. Spice wordt niet aangeboden. De site levert aan

Nederland (Amsterdam, Den Haag). Ook op 8 oktober worden nog verschillende synthetische cannabinoïden aangeboden.

◆ Chemicalservices.net

De site <http://www.chemicalservices.net> is 'physically located' in Groot Brittannië. Ook hier worden diverse SCRA's aangeboden, en er wordt ook in Nederland geleverd. Op 8 oktober is dit nog steeds het geval.

Naast bovengenoemde sites zijn er talloze Nederlandstalige marktplaats-achtige sites, waar geadverteerd wordt met research chemicals, waaronder Spice en vele soorten SCRA's. De adverteerders lijken vooral uit Nederland, België of Duitsland te komen.

Voorbeelden hiervan:

- <http://www.tekoopgezet.nl/ur144-am2201-5fur144-ketamine-jwh4-fa-50789.html> \
- <http://antiek.koopjespullen.nl/lampen/664455/ur-144-1-4mec-4mmc-jwh-203-4-mec-am2201.html>
- <http://www.zoekertjes.net/tuin-en-tuinmachines/overige-tuin/700876/am-2201-4-mec-jwh-methylone-a-pvp-ur-144-apvp-4-dmmc-mdpv-te-koop.html>
- <http://www.verkopen.nl/bouwen-en-tuin/jwh-071018--mdpv--tcb-2-4-aco-dmt/>

De conclusie is dat er via internet ook in Nederland Spice te koop wordt aangeboden. De sites die dit aanbieden wisselen vaak snel van naam. Soms worden de producten al snel weer via een andere site aangeboden, mogelijk door dezelfde aanbieder.

14.3 Onderzoek naar het gebruik Spice via een websurvey.

Aan een bestaande Trimbos-websurvey onder gebruikers van recreatieve drugs zijn enkele vragen toegevoegd over mogelijk gebruik van Spice of SCRA's ('synthetische cannabinoïden'). Aan deze Trimbos-websurvey hebben 3337 personen meegedaan. De meeste van de respondenten zijn geworven via de website Partyflock. 2828 personen hebben de vraag over Spice beantwoord, het betreft respondenten die in het afgelopen jaar minimaal 1 keer een party of een club hebben bezocht.

Tabel 1. Gebruik van Spice door 3.337 uitgaanders, die online zijn geworven.

Gebruik ooit	Gebruik afgelopen 12 maanden	Gebruik afgelopen 30 dagen
2,3%	1,3%	0,6%

Van alle respondenten geven er 67 (2,3%) aan ooit wel eens Spice of synthetische cannabinoïden te hebben gebruikt, 37 respondenten beweren het afgelopen jaar Spice of synthetische cannabinoïden te hebben gebruikt en 16 respondenten (0,6%) geeft aan in de laatste maand nog Spice of synthetische cannabinoïden te hebben gebruikt. Het percentage respondenten dat beweert Spice of synthetische cannabinoïden te hebben gebruikt is bijzonder laag. Het is niet na te gaan of zij daadwerkelijk producten met synthetische cannabinoïden hebben gebruikt, het is zeer wel mogelijk dat zij op Spice lijkende producten zoals dagga, wild lettuce en kratom (zie vraag 1) hebben gebruikt. Andere gegevens over het gebruik van Spice of SCRA's in Nederland zijn niet bekend.

14.4 Onderzoek naar gebruikersgroepen op discussiefora

Op websites is geanalyseerd of er discussies over synthetische cannabinoïden plaatsvinden. (Peildatum 23 september 2013). Daarvoor werden de onderstaande vier op de Nederlandse markt gerichte drugsfora gedurende de periode 1 januari 2013- 15 september 2013 geanalyseerd:

1. het drugsforum op Partyflock,

2. drugsforum.info,
3. drugsforum.nl
4. dhpforum.nl

Op *drugsforum.info* is een topic over JWH-018 en andere synthetische cannabinoïden', gestart in februari 2011, het topic heeft 141 berichten en is 3952 keer bekeken (peildatum 23 september). Het meest recente bericht dateert van juni 2013 en de meeste berichten zijn van voor 2013. Het gaat hier onder meer over synthetische cannabinoïden als vervanger voor THC voor mensen die daar niet tegen kunnen, werking en effecten, efficiënte dosering, tolerantie, en over specifieke synthetische cannabinoïden zoals AM2201, AKB48, UR144 en MAM2201, en de verschillen met cannabis. Een tweede topic gaat over 5F-AKB48 met 4 berichten, het topic is 180 keer bekeken en het laatste bericht dateert van maart 2013. Al met al geen populair topic. Op 8 oktober is in beide topics het aantal berichten hetzelfde gebleven.

Op *Drugsforum.nl* is er een topic 'synthetische cannabinoïden', maar met slechts 3 posts en 81 keer gelezen is dit geen erg populair onderwerp. De laatste post dateert van mei 2013. Op het forum van de Hollandse Psychonaut en het drugsforum van Partyflock is er dit jaar tot nu toe geen enkele post geweest die betrekking heeft op Spice of op synthetische cannabinoïden. Kortom, Spice en synthetische cannabinoïden zijn geen populaire discussieonderwerpen onder bezoekers van de belangrijkste Nederlandstalige drugsfora.

15 Analyse data SCRA's van NFI, DIMS en het Douanelaboratorium (Niesink et al., 2013)

De data van de SCRA's, zoals gemeld door NFI, Douanelab en DIMS werden geanalyseerd. In de periode 1 januari 2012 t/m 31 juni 2013 werden zowel door het Nederlands Forensisch Instituut (NFI) als door het Douanelaboratorium diverse SCRA's aangetroffen. In deze periode zijn er geen SCRA's bij het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) aangeboden (Tabel 1). Een groot deel van de SCRA's die door het Douanelaboratorium zijn geanalyseerd zijn afkomstig van ingevoerde partijen. Uit de gegevens van het DIMS, en uit signalen uit het DIMS-netwerk, blijkt dat het niet waarschijnlijk is dat SCRA's op dit moment in Nederland op de gebruikersmarkt een rol van betekenis spelen. De relatief gemakkelijke beschikbaarheid van cannabis, de goede kwaliteit en het feit dat het gebruik van cannabis niet strafbaar is maakt dat er bij de Nederlandse consument nauwelijks behoefte bestaat om in plaats van cannabis over te gaan op synthetische varianten.

Het feit dat SCRA's wel door het NFI en het Douanelaboratorium worden aangetroffen doet vermoeden dat er in Nederland wel sprake is van handel in deze producten. Het is opvallende dat de door de douane onderschepte invoerpartijen over het algemeen veel groter zijn dan de onderschepte uitvoerpartijen. De door de douane aangetroffen invoerpartijen bestaan bijna altijd uit poeders terwijl bij het NFI ook vaak kruidenmengsels worden aangetroffen. Waarschijnlijk worden partijen SCRA's in Nederland ingevoerd, omgezet in kleinere consumenteneenheden, en al dan niet via internet verkocht of geëxporteerd naar landen waar wel SCRA's worden gebruikt.

De SCRA's uit de JWH-groep die door het NFI werden aangetroffen komen grotendeels overeen met die welke door het Douanelaboratorium zijn gevonden. Daarnaast werden, met name door het door het Douanelaboratorium, nog diverse andere cannabinoïden aangetroffen.

Tabel 1. SCRA's gemeld door NFI¹ en het Douanelaboratorium.

Drug	Fysieke vorm	NFI		Douanelaboratorium	
		Aantal	Gewicht *	Aantal	Gewicht *
AM-1220	"Car perfume"	-	-	1	8 g
AM-2201	Poeder	-	-	16	17,3 g

AM-2201	Poeder	-	-	3	51 g
AM-2201	Kruidentmengsel	4	?	-	-
AM-2201/JWH-	Kruidentmengsel	3	?	-	-
AM-2201/JWH-	Poeder	2	?	-	-
JWH-015 ²	Kruidentmengsel	1	2,7 g	-	-
JWH-015/073/250	Kruidentmengsel	1	2,7 g	-	-
JWH-015/203	Kruidentmengsel	1	2,8 g	-	-
JWH-015/250	Kruidentmengsel	1	2,5 g	-	-
JWH-018	Poeder	-	-	8	20,3 g
JWH-018	Poeder	1	3,1 g	-	-
JWH-018/073	Kruidentmengsel	1	10,4 g	-	-
JWH-073	Poeder	2	26,4 g	-	-
JWH-073	Kruidentmengsel	1	2,6 g	-	-
JWH-073/200	Kruidentmengsel	2	5,5 g	-	-
JWH-122	“Car perfume”	-	-	1	8 g
JWH-122	Poeder	2	? ³	6	5,25 g
JWH-200	Poeder	2	23,0 g	-	-
JWH-203	Kruidentmengsel	1	3 g	-	-
JWH-210	Poeder	-	-	1	0,5 g
JWH-210	“Car perfume”	-	-	1	5 g
JWH-210	Poeder	2	0,01 g	-	-
JWH-210/ amfetamine	Poeder+plant aardige deeltjes	1	0,01 g	-	-
JWH-250	Kruidentmengsel	1	2,5 g	-	-
JWH-251	Kruidentmengsel	1	2,9 g	-	-
UR-144	Poeder	-	-	1	100 g
XLR-11	Poeder	-	-	3	18 kg
MAM2201	Poeder	-	-	1	1 kg
5F-AKB48	Poeder	-	-	11	12,1 kg
5F-PB22	Poeder	-	-	1	2 kg
PB-22	Poeder	-	-	1	2 kg

¹ Nederlands Forensisch Instituut; ² JWH: afkorting van John W. Huffman, chemicus die deze cannabinoïden voor het eerst synthetiseerde; ³ grootte oorspronkelijke monster niet bekend; * het totale gewicht.

16. Incidentie van negatieve symptomen

In Duitsland wordt in vergelijking met Nederland relatief veel Spice gebruikt. Zoals aangegeven in paragraaf 12 zou dit hogere gebruik van Spice mogelijk leiden tot een hogere incidentie van psychoses bij Spice-gebruikers. Binnen het netwerk werd daarom onderzocht of men in Duitsland beschikte over relevante data.

Navraag bij Gerhard Bühringer, Jürgen Rehm en Hans-Ulrich Wittchen van de Technische Universiteit Dresden (Epidemiological Research Unit, Technische Universität Dresden, Klinische Psychologie & Psychotherapie, Dresden, Duitsland) leert dat deze Duitse collega's evenmin beschikken over dergelijke gegevens met betrekking tot een toename van de incidentie van psychosen tengevolge van een toename in het gebruik van Spice in Duitsland. Dit thema wordt in 2014 door het RIVM nader uitgewerkt.

17. Wet- en regelgeving

Met veelal generieke wetgeving proberen de autoriteiten in diverse Europese landen (zoals bijvoorbeeld het Verenigd Koninkrijk, Zwitserland, Ierland, Italië en Luxemburg) het gebruik

van deze producten te reduceren (van Amsterdam, 2013), maar druggebruikers blijven ondanks dergelijke verboden (van een bepaalde SCRA of een groep van SCRA's) op zoek naar (andere) SCRA's (Vandrey et al., 2012). In Nederland is het gebruik van of de handel in de SCRA's (Spice producten) wettelijk niet verboden. Zoals vermeld op hun websites, worden Spice-producten niet afgeleverd bij Nederlandse adressen.

18. Conclusies

Spiceproducten bevatten SCRA's die vaak veel potenter zijn dan THC, terwijl het werkingprofiel van de SCRA's overeenkomt met dat van THC. Er zijn verschillende redenen om Spice in plaats van cannabis te gebruiken. Voorbeelden zijn de 'legale status' van het middel, men kan vervolging vanwege druggebruik omzeilen, het goede met cannabis vergelijkbare gewenste effect en nieuwsgierigheid naar het middel. SCRA-gebruik lijkt vooral bij jongere gebruikers vaak aanleiding te geven tot intoxicaties. De meest voorkomende acute symptomen van een SCRA-intoxicatie zijn tachycardie, extreme agitatie en hallucinaties. Bij ernstige intoxicaties met SCRA's werden supraventriculaire tachycardie en epileptische aanvallen gemeld. Er zijn weliswaar een aantal fatale gevallen na het gebruik van SCRA's beschreven, maar de causaliteit werd nooit aangetoond. Mogelijk speelden hallucinaties, paranoia- of paniekaanvallen of onbedoelde overdosering een rol bij enkele fatale ongevallen na SCRA-gebruik. Onbekend zijn met het gebruik van het middel, het ontbreken van kennis over de lange-termijn-effecten en het ontbreken van ervaring rondom het gebruik bij de SEH verhogen het risico van Spicegebruik ten opzichte van dat van cannabis. In Nederland zijn tot nog toe geen incidenten in verband met het gebruik van Spice bij het MDI gemeld. Hoewel Nederland een belangrijke rol inneemt in de internationale handel in SCRA's, worden deze consumentenproducten niet/nauwelijks afgeleverd (lees verkocht) in Nederland zelf.

In de literatuur wordt melding gemaakt van de uitlokking van psychoses na het gebruik van Spice. Toch wordt cannabis door schizofreniepatiënten regelmatig gebruikt als zelfmedicatie ter verlichting van negatieve symptomen, depressie, negatief affect (angst, agitatie en depressie) en de bijwerkingen van antipsychotica. Het is onbekend in hoeverre Spice-producten in staat zijn negatieve symptomen van schizofrenie tegen te gaan en daardoor mogelijk gebruikt zouden kunnen worden als zelfmedicatie door psychiatrische patiënten.

Uit de door Trimbos aangeleverde data blijkt dat het in Nederland niet moeilijk is om via het internet, SCRA's, bijvoorbeeld in de vorm van Spice, te kopen. Momenteel is hier onder gebruikers en smartshopexploitanten weinig belangstelling voor. Omdat het in Nederland niet moeilijk is om via de coffeeshop aan natuurlijke cannabis van een goede kwaliteit te komen lijkt het fenomeen tot nu toe min of meer aan Nederland voorbij te gaan.

Gezien de ontwikkelingen in het Nederlandse cannabisbeleid, bestaat de mogelijkheid dat cannabis voor sommige groepen van gebruikers moeilijker beschikbaar komt, en dat synthetische cannabis (Spice) ook zijn intrede zal doen op de Nederlandse markt. Het is daarom aan te bevelen om de markt van SCRA's vooralsnog zo goed mogelijk te monitoren.

19. Literatuur

- AAPCC. (2012). American Association of Poison Control Centers (AAPCC). Synthetic marijuana data. <http://www.aapcc.org/dnn/Portals/0/Synthetic%20Marijuana%20Data%20for%20Web%20site%201.12.2012.pdf>.
- Addington, J, Duchak, V. (1997). Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 96, 329-333.
- Ames, F. (1958). A clinical and metabolic study of acute intoxication with Cannabis sativa and its role in the model psychoses. *J Ment Sci* 104, 972-999.

- Arseneault, L, Cannon, M, Poulton, R, Murray, R, Caspi, A, Moffitt, TE. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212-1213.
- Atwood, BK, Huffman, J, Straiker, A, Mackie, K. (2010). JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 160, 585-593.
- Auwarter, V. (2012). First International Conference on Toxicity, Risk Profiles, Legal Control and Prevalence of Synthetic Cannabinoids, Conference Handout - Conference on SPICE Prevention Issues. <http://www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/live/SpiceConference/ConferenceHandout.pdf>.
- Auwarter, V, Dresen, S, Weinmann, W, Muller, M, Putz, M, Ferreiros, N. (2009). 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 44, 832-837.
- Barratt, MJ. (2012). Silk Road: eBay for drugs. *Addiction* 107, 683.
- Barratt, MJ, Cacic, V, Lenton, S. (2013). Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev* 32, 141-146.
- Bebarta, VS, Ramirez, S, Varney, SM. (2012). Spice: a new "legal" herbal mixture abused by young active duty military personnel. *Subst Abus* 33, 191-194.
- Benford, DM, Caplan, JP. (2011). Psychiatric sequelae of Spice, K2, and synthetic cannabinoid receptor agonists. *Psychosomatics* 52, 295.
- Bhanushali, GK, Jain, G, Fatima, H, Leisch, LJ, Thornley-Brown, D. (2013). AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 523-526.
- Brakoulias, V. (2012). Products containing synthetic cannabinoids and psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 46, 281-282.
- Castellanos, D, Singh, S, Thornton, G, Avila, M, Moreno, A. (2011). Synthetic cannabinoid use: a case series of adolescents. *J Adolesc Health* 49, 347-349.
- Castellanos, D, Thornton, G. (2012). Synthetic cannabinoid use: recognition and management. *J Psychiatr Pract* 18, 86-93.
- CDC. (2013). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use - multiple States, Morbidity and mortality weekly report 62, pp. 93-8.
- Choi, H, Heo, S, Choe, S, Yang, W, Park, Y, Kim, E, Chung, H, Lee, J. (2013). Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Anal Bioanal Chem* 405, 3937-3944.
- Clinical Committee. (2011). Clinical Committee of the Government Delegation for the National Plan on Drugs (Clinical Committee), Emerging drugs. Report 6 of the Clinical Committee, Ministry of Health, Madrid.
- D'Souza, DC, Perry, E, MacDougall, L, Ammerman, Y, Cooper, T, Wu, YT, Braley, G, Gueorguieva, R, Krystal, JH. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 29, 1558-1572.
- D'Souza, DC, Sewell, RA, Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, 413-431.
- DAWN. (2012). Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (December 4, 2012). The DAWN Report: Drug-Related Emergency Department Visits Involving Synthetic Cannabinoids. Rockville, MD. www.samhsa.gov/.../SR105-synthetic-marijuana.pdf.
- Degenhardt, L, Hall, WD, Roxburgh, A, Mattick, RP. (2007). UK classification of cannabis: is a change needed and why? *Lancet* 370, 1541.

- Dekker, N, Linszen, DH, De Haan, L. (2009). Reasons for cannabis use and effects of cannabis use as reported by patients with psychotic disorders. *Psychopathology* 42, 350-360.
- Dillon, P and Copeland, J. (2012). Synthetic Cannabinoids: The Australian experience. *NCPIC Bulletin Series* 13, 1-10.
- Dixon, L, Haas, G, Weiden, PJ, Sweeney, J, Frances, AJ. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148, 224-230.
- Dresen, S, Ferreiros, N, Putz, M, Westphal, F, Zimmermann, R, Auwarter, V. (2010). Monitoring of herbal mixtures potentially containing synthetic cannabinoids as psychoactive compounds. *J Mass Spectrom* 45, 1186-1194.
- Dresen, S, Kneisel, S, Weinmann, W, Zimmermann, R, Auwarter, V. (2011). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom* 46, 163-171.
- Durand, D, Durand, D, Delgado, LL, Delgado, LL, de la Parra-Pellot, DM, de la Parra-Pellot DM, Nichols-Vinueza, D, Nichols-Vinueza, D. (2013). Psychosis and Severe Rhabdomyolysis Associated with Synthetic Cannabinoid Use. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 1-13.
- EMCDDA. (2009). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Thematic paper. Understanding the Spice Phenomenon. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20-%20final%20version.pdf.
- EMCDDA. (2011). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Responding to new psychoactive substances. Briefing of the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Drugs in focus*. 2nd issue. www.emcdda.europa.eu/publications/drugs-in-focus/responding-to-newpsychoactive-substances. Lisbon.
- EMCDDA. (2013). Perspectives on drugs. Synthetic cannabinoids in Europe (update May 2013). http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_212361_EN_EMCCDDA_POD_2013_Synthetic%20cannabinoids.pdf.
- Every-Palmer, S. (2011). Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend* 117, 152-157.
- Every-Palmer, S. (2010). Warning: legal synthetic cannabinoid-receptor agonists such as JWH-018 may precipitate psychosis in vulnerable individuals. *Addiction* 105, 1859-1860.
- Fattore, L, Fratta, W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci* 5, 60.
- Forrester, MB, Kleinschmidt, K, Schwarz, E, Young, A. (2012). Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol* 31, 1006-1011.
- Forrester, MB. (2013). Adolescent synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Pediatr Emerg Care* 29, 151-155.
- Forrester, MB, Kleinschmidt, K, Schwarz, E, Young, A. (2011). Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis* 30, 351-358.
- Garretsen, H. (2011). Expertcommissie Lijstensystematiek Opiumwet (voorzitter H. Garretsen). *Drugs in lijsten: rapport Expertcommissie Lijstensystematiek Opiumwet*. Universiteit van Tilburg, Tilburg.
- Ginsburg, BC, McMahon, LR, Sanchez, JJ, Javors, MA. (2012). Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *J Anal Toxicol* 36, 66-68.

- Green, B, Kavanagh, D, Young, R. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug Alcohol Rev* 22, 453-460.
- Green, B, Kavanagh, DJ, Young, RMCD. (2004). Reasons for cannabis use in men with and without psychosis. *Drug Alcohol Rev* 23, 445-453.
- Gunderson, EW, Haughey, HM, it-Daoud, N, Joshi, AS, Hart, CL. (2012). "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict* 21, 320-326.
- Henquet, C, van Os, J, Kuepper, R, Delespaul, P, Smits, M, Campo, JA, Myin-Germeys, I. (2010). Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry* 196, 447-453.
- Hermanns-Clausen, M, Kneisel, S, Szabo, B, Auwarter, V. (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 108, 534-544.
- Hoffman, AF, Lupica, CR. (2000). Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci* 20, 2470-2479.
- Hoyte, CO, Jacob, J, Monte, AA, Al-Jumaan, M, Bronstein, AC, Heard, KJ. (2012). A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med* 60, 435-438.
- Hu, X, Primack, BA, Barnett, TE, Cook, RL. (2011). College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 6, 16.
- Hudson, S, Ramsey, J. (2011). The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal* 3, 466-478.
- Hurst, D, Loeffler, G, McLay, R. (2011a). Synthetic cannabinoid agonist induced psychosis a case series. APA poster. Naval Medical Centre, San Diego. <http://www.ncis.navy.mil/PI/CRP/Documents/Spice%20APA%20poster.pdf>.
- Hurst, D, Loeffler, G, McLay, R. (2011b). Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=178271>. *Am J Psychiatry* 168, 1119.
- Hurst, D, Loeffler, G, McLay, R. (2011c). Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=178271>. *Am J Psychiatry* 168, 1119.
- Jerry, JM and Collins, GB. (2012). Synthetic legal intoxicating drugs (in reply to comments). *Cleve Clin J Med* 79, 534.
- Johnson, LA, Johnson, RL, Alfonzo, C. (2011). Spice: a legal marijuana equivalent. *Mil Med* 176, 718-720.
- Kikura-Hanajiri, R, Uchiyama, N, Goda, Y. (2011). Survey of current trends in the abuse of psychotropic substances and plants in Japan. *Leg Med (Tokyo)* 13, 109-115.
- Koethe, D, Gerth, CW, Neatby, MA, Haensel, A, Thies, M, Schneider, U, Emrich, HM, Klosterkotter, J, Schultze-Lutter, F, Leweke, FM. (2006). Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophr Res* 88, 142-150.
- Lapoint, J, James, LP, Moran, CL, Nelson, LS, Hoffman, RS, Moran, JH. (2011). Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 49, 760-764.
- Leweke, FM, Gerth, CW, Klosterkotter, J. (2004). Cannabis-associated psychosis: current status of research. *CNS Drugs* 18, 895-910.
- Lindigkeit, R, Boehme, A, Eiserloh, I, Luebbecke, M, Wiggermann, M, Ernst, L, Beuerle, T. (2009). Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int* 191, 58-63.

- Loeffler, G, Hurst, D, Penn, A, Yung, K. (2012). Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonists and cathinones in the U.S. Armed Forces. *Mil Med* 177, 1041-1048.
- Lonati, D, Buscaglia, E, Vecchio, S et al. (2012). Lonati D, Buscaglia E, Vecchio S, et al. 2012. Cannabinoidi e catinoni sintetici: aspetti clinici. Abstract presented at 16th Congresso Società Italiana Tossicologia 21–23 March 2012, Messina, Italy. http://www.sitox.org/congresso_12/congresso_abs_view.php?id=132.
- Martinotti, G, Di Iorio, G, Tedeschi, D, De Berardis, D, Niolu, C, Janiri, L, Di Giannantonio, M. (2011). Prevalence and intensity of basic symptoms among cannabis users: an observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 37, 111-116.
- Maykut, MO. (1985). Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9, 209-238.
- Mir, A, Obafemi, A, Young, A, Kane, C. (2011). Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 128, e1622-e1627.
- Mixmag. (2012). The Mixmag/Guardian drug survey.
- Moore, E, Mancuso, SG, Slade, T, Galletly, C, Castle, DJ. (2012). The impact of alcohol and illicit drugs on people with psychosis: the second Australian National Survey of Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 46, 864-878.
- Morrison, PD, Zois, V, McKeown, DA, Lee, TD, Holt, DW, Powell, JF, Kapur, S, Murray, RM. (2009). The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med* 39, 1607-1616.
- Muller, H, Huttner, HB, Kohrmann, M, Wielopolski, JE, Kornhuber, J, Sperling, W. (2010a). Panic attack after spice abuse in a patient with ADHD. *Pharmacopsychiatry* 43, 152-153.
- Muller, H, Sperling, W, Kohrmann, M, Huttner, HB, Kornhuber, J, Maler, JM. (2010b). The synthetic cannabinoid Spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophr Res* 118, 309-310.
- Murray, RM, Morrison, PD, Henquet, C, Di Forti, M. (2007). Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 8, 885-895.
- Niesink, R and van Laar, M. (2012). THC, CBD en de gezondheidseffecten van hasj en wiet. Trimbos instituut, Utrecht.
- Niesink, RJM, Koning, R, van der Gouwe, D. (2013). Spice in Nederland. Onderzoek naar voorkomen, handel en gebruik van synthetische cannabinoïden in Nederland. Onderzoek uitgevoerd door het Trimbos Instituut in opdracht van het RIVM.
- Oluwabusi, OO, Lobach, L, Akhtar, U, Youngman, B, Ambrosini, PJ. (2012). Synthetic cannabinoid-induced psychosis: two adolescent cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22, 393-395.
- ONS. (2012). Office for National Statistics (ONS). Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales. Home Office, London.
- Papanti, D, Schifano, F, Botteon, G, Bertossi, F, Mannix, J, Vidoni, D, Impagnatiello, M, Pascolo-Fabrizi, E, Bonavigo, T. (2013). "Spicephrenia": a systematic overview of "Spice"-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol* 28, 379-389.
- Patton, AL, Patton, AL, Chimalakonda, KC, Chimalakonda, KC, Moran, CL, Moran, CL, McCain, KR, McCain, KR, Radomska-Pandya, A, Radomska-Pandya, A, James, LP, James, LP, Kokes, C, Kokes, C, Moran, JH, Moran, JH. (2013). K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure. *J Forensic Sci*.
- Peglow, S, Buchner, J, Briscoe, G. (2012). Synthetic cannabinoid induced psychosis in a previously nonpsychotic patient. *Am J Addict* 21, 287-288.

- Peralta, V, Cuesta, MJ. (1992). Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 85, 127-130.
- Pertwee, RG, Howlett, AC, Abood, ME, Alexander, SPH, Di Marzo, V, Elphick, MR, Greasley, PJ, Hansen, HS, Kunos, G, Mackie, K, Mechoulam, R, Ross, RA. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB(1) and CB(2). *Pharmacol Rev* 62, 588-631.
- Psychoyos, D, Vinod, KY. (2013). Marijuana, Spice 'herbal high', and early neural development: implications for rescheduling and legalization. *Drug Test Anal* 5, 27-45.
- Reynaud, C and Strong, J. (2010). Indianola teen's tragic death blamed on incense. *Des Moines Register* 2010. <http://www.bluelight.ru/vb/threads/509136-Indianola-teen-s-tragic-death-blamed-on-incense>.
- Rodgman, C, Kinzie, E, Leimbach, E. (2011). Bad Mojo: use of the new marijuana substitute leads to more and more ED visits for acute psychosis. *Am J Emerg Med* 29, 232.
- Schaub, M, Fanghaenel, K, Stohler, R. (2008). Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. *Aust N Z J Psychiatry* 42, 1060-1065.
- Schifano, F, Corazza, O, Deluca, P et al. (2009). Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products. *Int J Culture Ment Health* 2, 137-144.
- Schneier, FR, Siris, SG. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 175, 641-652.
- Schneir, AB, Baumbacher, T. (2012). Convulsions associated with the use of a synthetic cannabinoid product. *J Med Toxicol* 8, 62-64.
- Schneir, AB, Cullen, J, Ly, BT. (2011). "Spice" girls: synthetic cannabinoid intoxication. *J Emerg Med* 40, 296-299.
- Schofield, D, Tennant, C, Nash, L, Degenhardt, L, Cornish, A, Hobbs, C, Brennan, G. (2006). Reasons for cannabis use in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 40, 570-574.
- Shanks, KG, Dahn, T, Terrell, AR. (2012). Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood casework. *J Anal Toxicol* 36, 145-152.
- Simmons, J, Cookman, L, Kang, C, Skinner, C. (2011a). Three cases of "spice" exposure. *Clin Toxicol (Phila)* 49, 431-433.
- Simmons, JR, Skinner, CG, Williams, J, Kang, CS, Schwartz, MD, Wills, BK. (2011b). Intoxication from smoking "spice". *Ann Emerg Med* 57, 187-188.
- Simonato, P, Corazza, O, Santonastaso, P, Corkery, J, Deluca, P, Davey, Z, Blaszkowski, U, Schifano, F. (2013). Novel psychoactive substances as a novel challenge for health professionals: results from an Italian survey. *Hum Psychopharmacol* 28, 324-331.
- Thornton, SL, Wood, C, Friesen, MW, Gerona, RR. (2013). Synthetic cannabinoid use associated with acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 51, 189-190.
- Tung, CK, Chiang, TP, Lam, M. (2012). Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong. *East Asian Arch Psychiatry* 22, 31-33.
- Uchiyama, N, Kikura-Hanajiri, R, Ogata, J, Goda, Y. (2010). Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* 198, 31-38.
- Univ Michigan. (2011). University of Michigan News Service. (2011). Marijuana use continues to rise among U.S. teens, while alcohol use hits historic lows. <http://www.monitoringthefuture.org/pressreleases/11drugpr.pdf>.
- van Amsterdam, JGC. (2013). Wettelijke mogelijkheden om het gebruik van 'designer drugs' te reguleren. RIVM rapport, Bilthoven.
- van Amsterdam, JGC, Korf, DJ, Nabben, ALWM. (2013). Designer drugs in Europa. RIVM rapport 340011004.

- Van der Veer, N, Friday, J. (2011). Persistent psychosis following the use of Spice. *Schizophr Res* 130, 285-286.
- Vandrey, R, Dunn, KE, Fry, JA, Girling, ER. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug Alcohol Depend* 120, 238-241.
- Vearrier, D, Osterhoudt, KC. (2010). A teenager with agitation: higher than she should have climbed. *Pediatr Emerg Care* 26, 462-465.
- Verdoux, H, Gindre, C, Sorbara, F, Tournier, M, Swendsen, JD. (2003). Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 33, 23-32.
- Werse, B. (2010). Spice, Smoke, Sence & Co. - herbal mixtures containing cannabinoids: use and motivation for use against the backdrop of changing laws. Report from the German Federal Ministry of Health Division 125: Addiction and Drugs.
- Wiley, JL, Marusich, JA, Huffman, JW et al. (2011). Hijacking of basic research: The case of synthetic cannabinoids. Research report. Research Triangle Institute Press publication OP-0007-1111. <http://www.rti.org/pubs/op-0007-1111-wiley.pdf>.
- Winstock, AR, Barratt, MJ. (2013b). The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum Psychopharmacol* 28, 390-393.
- Winstock, AR, Barratt, MJ. (2013a). Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug Alcohol Depend* 131, 106-111.
- Young, AC, Schwarz, E, Medina, G, Obafemi, A, Feng, SY, Kane, C, Kleinschmidt, K. (2012). Cardiotoxicity associated with the synthetic cannabinoid, K9, with laboratory confirmation. *Am J Emerg Med* 30, 1320-1327.
- Zimmermann, US, Winkelmann, PR, Pilhatsch, M, Nees, JA, Spanagel, R, Schulz, K. (2009). Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int* 106, 464-467.