CAM Quick Scan rapportage van fentanyl en fentanyl-analoga

Versie Juni 2018

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs

CAM

Bilthoven, Juni 2018

Dit rapport is een weerslag van een quick scan betreffende fentanyl en fentanyl-analoga. 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).

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs
p/a Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
GZB, Postbak 12
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Inhoudsopgave

Samenvatting **4**
1. Introductie **5**
2. Kenmerken van fentanyl en fentanyl-analoga **6**
2.1 Fysische en chemische eigenschappen *6*
Handelsnamen *12*
2.2 Legaal gebruik *12*
2.3 Werkingsprofiel van fentanyl en fentanyl-analoga *12*
2.4 Naloxon *14*
2.5 Analoga wetgeving *15*
3. Fentantyl en fentanyl-analoga in drugsmosters **15**
3.1 Drugmonsters geanalyseerd door NFI *15*
3.2 Drugmonsters geanalyseerd door Trimbos-instituut (DIMS) *16*
4. Het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga **16**
4.1 Algemeen *16*
4.2 Incidentie *17*
4.3 Onderzoek onder gebruikers van fentanyl en fentanyl-analoga *17*
4.4 Afhankelijkheid *17*
5. Intoxicaties geassocieerd met fentanyl en fentanyl-analoga **17**
5.1 Meldingen bij de Monitor Drugs Incidenten (MDI) *17*
5.2 Meldingen bij het NVIC (2006- september 2017) *17*
5.3 Overige meldingen *20*
5.4 Dosis *20*
5.5 Symptomen *21*
5.6 Meng-intoxicaties *21*
6. Risicobeoordeling **21**
7. Internationale ontwikkelingen **22**
8. Conclusies **23**
9. Aanbevelingen **23**
10. Referenties **24**

Samenvatting

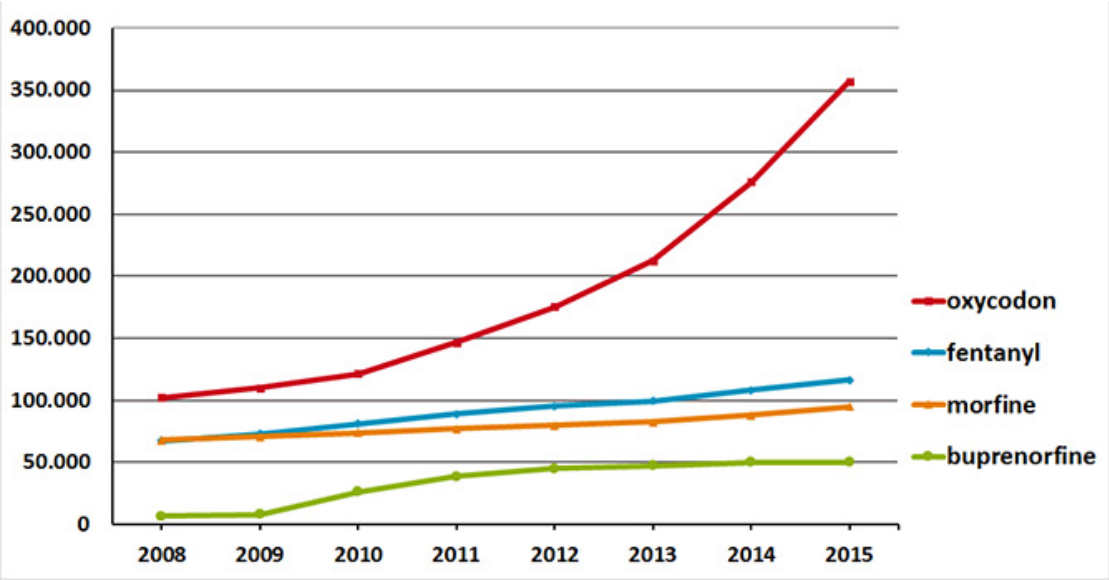
Fentanyl is ontwikkeld als anestheticum en voor pijnbestrijding. In de geneeskunde en diergeneeskunde worden fentanyl en fentanyl-analoga dan ook veelvuldig gebruikt.
In de afgelopen jaren is wereldwijd het aantal meldingen van mogelijke intoxicaties door fentanyl en fentanyl-analoga toegenomen. In Nederland is het aantal meldingen nog gering, maar in omringende landen is een stijging waar te nemen in het aantal meldingen van intoxicaties met fentanyl en fentanyl-analoga. Fentanyl en 13 fentanyl-analoga staan op lijst I van de Opiumwet, maar er verschijnen steeds meer fentantyl-analoga op de drugsmarkt. Deze fentanyl-analoga zijn vaak zeer potent en dit maakt regelgeving rondom het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga dan ook zeer belangrijk.

Gerapporteerde effecten en bijwerkingen van het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga zijn: analgesie, anxiolyse, euphorie, slaperigheid, gevoel van rust, vertraagde ademhaling, obstipatie, pupilvernauwing, misselijkheid, jeuk, onderdrukking van hoest, orthostatische hypotensie, urinaire aandrang, flauwvallen en stijfheid van de borstwand. De effecten van inname zijn te vergelijken met die van heroïne, vandaar dat fentanyl en fentanyl-analoga regelmatig versneden met heroïne worden aangetroffen.
Symptomen van intoxicatie zijn gelijk aan de effecten en bijwerkingen van fentanyl en fentanyl-analoga en gezien het feit dat deze stoffen erg potent zijn kunnen kleine hoeveelheden zeer gevaarlijk of zelfs fataal zijn. Er worden jaarlijks een tiental meldingen gedaan in Nederland van blootstelling aan fentanyl of een fentanyl-analogon. In Nederland is het aantal meldingen van verslavingen en sterfgevallen gerelateerd aan het gebruik van fentanyl of fentanyl-analoga zeer gering.

In verband met het mogelijk gezondheidsrisico dat is verbonden aan het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga beveelt de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs aan om het gebruik te blijven monitoren.

1. Introductie

Fentanyl is in 1960 door de scheikundige Paul Janssen ontworpen voor pijnbestrijding.[1] Er was direct veel belangstelling voor fentanyl gezien het feit dat het 10 keer farmacologisch actiever is in proefdiermodellen dan phenoperidine en wel 50 tot 100 keer actiever dan morfine.[2,3] Deze farmacologische activiteit vormt tegelijkertijd de kracht en het gevaar van fentanyl. Enerzijds is het dus een effectieve pijnbestrijder en aneastheticum, anderzijds kan een kleine hoeveelheid fentanyl al een overdosis zijn. Spoedig werden de fentanyl-analoga alfentanil, sufentantil en reminfentanyl ontwikkeld en vandaag de dag worden fentanyl, alfentanil, sufentantil en reminfentanyl gebruikt in de geneeskunde als anestheticum en voor (post-operatieve) pijnbestrijding.[4] Twee andere fentanyl-analoga, carfentanil en thiafentanil, worden gebruikt in de diergeneeskunde. Fentanyl en de fentanyl-analoga zijn synthetische opioiden en behoren tot de klasse der 4-anilidopiperidines. Deze klasse van opioiden grijpt aan op de μ-opioid receptor welke betrokken is bij sedatie, anxiolyse, kalmeren en euphorie.[3] In 2015 werd door apotheken in Nederland aan een half miljoen mensen opioïden uitgegeven. Tussen 2008 en 2015 is de hoeveelheid voorgeschreven fentanyl gebruikers verdubbeld, zoals te zien is in Figuur 1.[5] Opvallend in Figuur 1 is de toename van het gebruik van oxycodon. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het beschikbaar komen van meerdere toedieningsvormen en mogelijk een ruimer voorschrijvingsgebruik. Oxycodon valt buiten de scope van deze Quick scan.



Figuur 1: Weergave van het aantal therapeutische gebruikers van verschillende categorien opioiden in de periode van 2008 tot 2016 in Nederland. Bron: SFK.[5]

Sinds 2012 ontvangt het EU Early Warning System een stijgend aantal meldingen van voorvallen met fentanyl en fentanyl-analoga. Het "European drug report 2017" rapporteert dan ook een toename van fentanyl en fentanyl-analoga op de europese drugsmarkt.[6] Fentanyl en fentanyl-analoga komen als illegale producten op de markt, maar ook door herintroductie van verduisterde legale fentanyl en fentanyl-analoga.[7] Legale fentanyl en fentanyl-analoga komen op de drugsmarkt door te ruime recepten voorgeschreven door artsen, diefstal van geneesmiddelen, het doorverkopen door patiënten en medische staf en door het verzamelen van afval van ziekenhuizen en geriatrische instellingen.[7] Bovendien is er in de

Verenigde Staten ook steeds meer bewijs dat producenten van geneesmiddelen buiten het legale circuit om fentanyl en fentanyl-analoga produceren.[8-10] Illegale fentanyl wordt veelal via het internet verkocht, waarbij sociale media zoals Twitter steeds vaker gebruikt worden voor de online verkoop van fentanyl en fentanyl-analoga.[11] Vooral transdermale pleisters zijn gewild op de drugsmarkt omdat deze op verschillende manieren te verwerken zijn.[12] Fentanyl wordt aangetroffen in vervalste oxycodon tabletten. Tevens worden fentanyl en fentanyl-analoga regelmatig aangetroffen vermengd met heroïne of als heroïne-vervanger.[7] Er is geen verband gevonden in de toename van het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga en een afname in kwaliteit van heroïne.[3] Gebruikers van fentanyl en verschillende fentanyl-analoga melden dat deze een langere werkduur hebben dan heroïne, gekenmerkt door een gevoel van kalmte en sedatie, maar dat heroïne een "betere roes" veroorzaakt.[13] Een factor die het aanbieden van fentanyl en fentanyl-analoga aantrekkelijk maakt is dat er uit 1 gram duizenden doseringen voor verkoop vervaardigd kunnen worden.[3] Fentanyl en fentanyl-analoga gekocht op de drugsmarkt bevatten naast fentanyl en/of fentanyl-analoga ook vaak andere geneesmiddelen, mannitol, quinine en lactose.[14] In Nederland staan fentanyl en 13 fentanyl-analoga, namelijk acetyl-*alpha*-methylfentanyl, acetylfentanyl, *alpha*-methylfentanyl, *alpha*-methylthiofentanyl, alfentantil, *beta*-hydroxy-3-methylfentanyl, *beta*-hydroxyfentanyl, 3-methylfentanyl, methyltiofentanyl, *para*-fluorfentanyl en thiofentanyl, remifentanil en sufentanil, op lijst I van de Opiumwet.

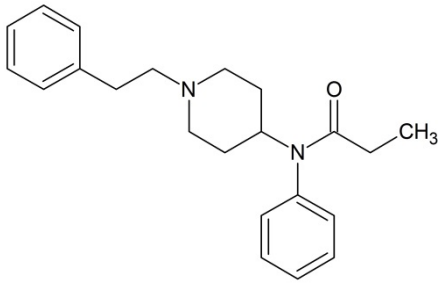
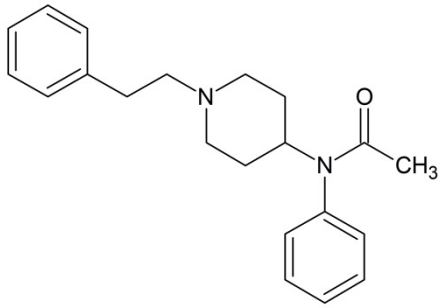
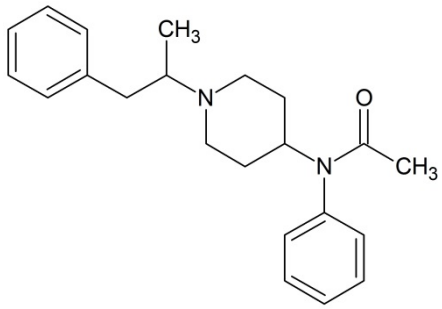
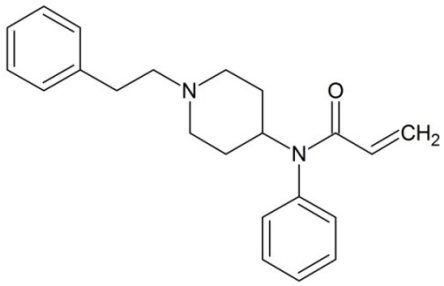
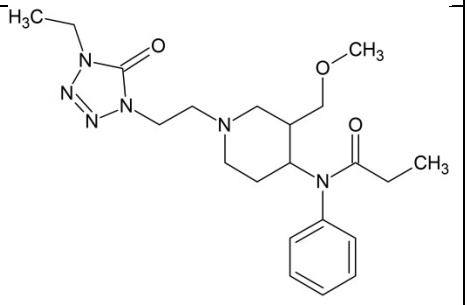
De informatie opgenomen in deze quick scan is voornamelijk afkomstig uit wetenschappelijke literatuur en informatie verstrekt door het NVIC. De website van het EMCDDA werd geraadpleegd en de verslagen die de EMCDDA recentelijk heeft gepubliceerd over verschillende fentanyl-analoga. Het concept, opgesteld door het CAM-secretariaat, is vervolgens aan de leden van de commissie ter verdere aanvulling en beoordeling voorgelegd.

2. Kenmerken van fentanyl en fentanyl-analoga

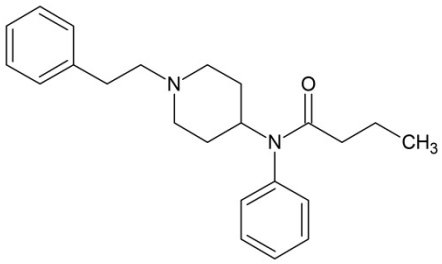
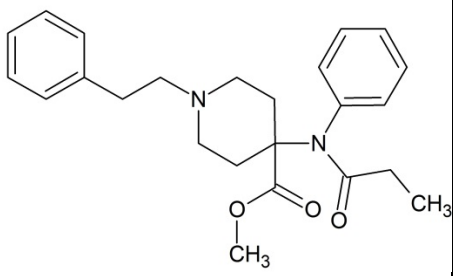
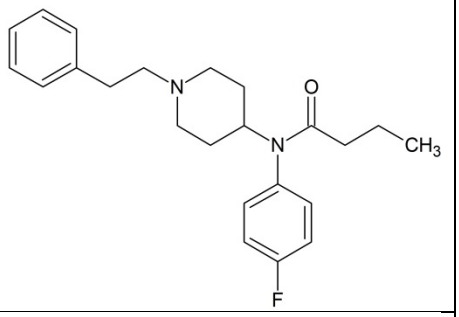
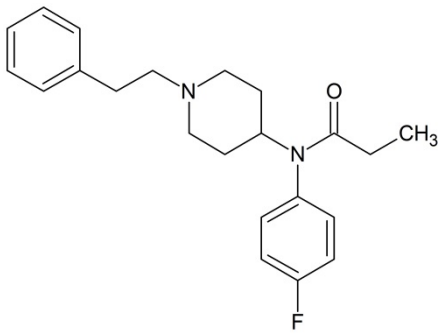
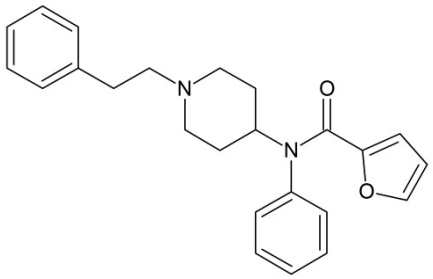
2.1 Fysische en chemische eigenschappen

In Tabel 1 zijn de eigenschappen en structuur van de therapeutisch gebruikte en meest voorkomende niet-therapeutisch gebruikte fentanyl-analoga weergegeven.

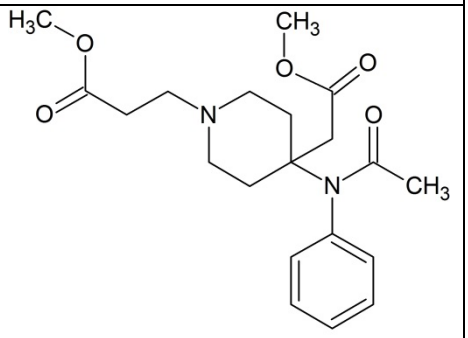
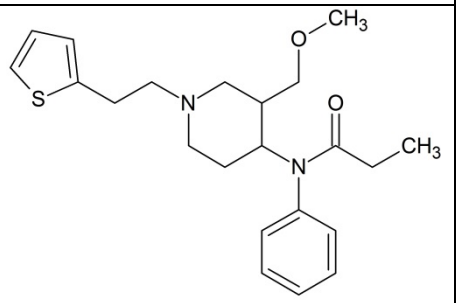
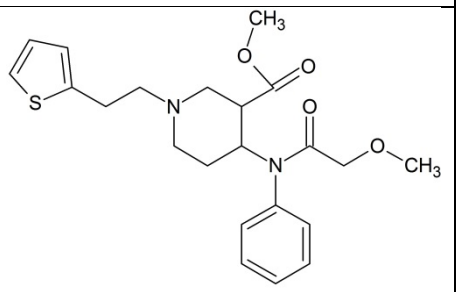
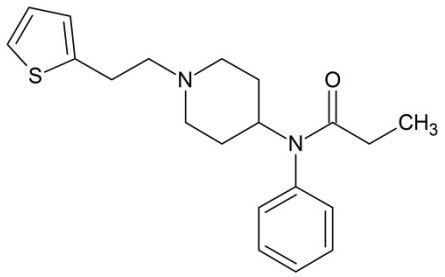
Tabel 1: Namen en structuren van de therapeutisch gebruikte en meest voorkomende niet-therapeutisch gebruikte fentanyl-analoga. De bijbehorende molecuulformule, het molecuulgewicht, CAS-nummer en moleculaire structuur zijn tevens weergegeven.

Naam/ Chemische naam	Molecuulformule/ Molecuulgewicht	Cas nummer	Structuur
Fentanyl/ N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] propanamide	$C_{22}H_{28}N_2O$/ 336.479 g/mol	437-38-7	
Acetylfentanyl/ *N*-phenyl-*N*-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] acetamide	$C_{21}H_{26}N_2O$/ 322.44 g/mol	3258-84-2 (vrij amine) 117332-89-5 (hydrochloride zout) 638689-63-0 (citraat zout)	
Acetyl-*alpha*-methylfentanyl/ N-phenyl-N-[1-(1-phenyl propan-2-yl) piperidin-4-yl] acetamide	$C_{22}H_{28}N_2O$/ 336.479 g/mol	101860-00-8	
Acryloylfentanyl (acrylfentanyl)/ *N*-(1-phenethyl piperidin-4-yl)-*N*-phenylacrylamide	$C_{22}H_{26}N_2O$/ 334.463 g/mol	79729-03-1 (hydrochloride zout) 82003-75-6 (vrij amine)	
Alfentanil/ N-[1-[2-(4-ethyl-5-oxotetrazol -1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl) piperidin-4-yl]-N-phenylpropanamide	$C_{21}H_{32}N_6O_3$/ 416.526 g/mol	71195-58-9	

Alpha-methylfentanyl/ N-phenyl-N-[1-(1phenylpropan-2-yl)piperidin-4-yl]propanamide	$C_{23}H_{30}N_2O$/ 350.506 g/mol	79704-88-4	
Alpha-methyl-thiofentanyl/ N-phenyl-N-[1-(1-thiophen-2-ylpropan-2-yl) piperidin-4-yl] propanamide	$C_{21}H_{28}N_2OS$/ 356.528 g/mol	103963-66-2	
Benzylfentanyl *N*-phenyl-*N*-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-propanamide	$C_{21}H_{26}N_2O$/ 322.444 g/mol	1474-02-8	
Beta-hydroxy-thiofentanyl/ N-[1-(2-hydroxy-2-thiophen-2-ylethyl) piperidin-4-yl]-N-phenylpropanamide	$C_{20}H_{26}N_2O_2S$/ 358.5 g/mol	1474-34-6	
Beta-hydroxy-3-methyl fentanyl (Ohmefentanil)/ N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-3-methylpiperidin-4-yl]-N-phenyl propanamide	$C_{23}H_{30}N_2O_2$/ 366.505 g/mol	78995-14-9	

Butyryl-fentanyl N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] butanamide	$C_{23}H_{30}N_2O$/ 350.506 g/mol	1169-70-6	
Carfentanyl/ methyl 1-(2-phenylethyl)-4-(N-propanoyl anilino) piperidine-4-carboxylate	$C_{24}H_{30}N_2O_3$/ 394.515 g/mol	59708-52-0 (vrije base) 60645-15-0 (vrije base, alternatief CAS RN) 61380-27-6 (citraat zoutt) 61086-44-0 (oxalaat zout)	
4-Fluoro-butyrfentanyl/ N-(4-fluorophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] butanamide	$C_{23}H_{29}FN_2O$/ 368.496 g/mol	244195-31-1	
4-Fluorofentanyl/ N-(4-fluorophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] propanamide	$C_{22}H_{27}FN_2O$/ 354.469 g/mol	90736-23-5	
Furanyl-fentanyl/ N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-yl] furan-2-carboxamide	$C_{24}H_{26}N_2O_2$/ 374.484 g/mol	101345-66-8	

Lofentantil/ methyl (3R,4S)-3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-(N-propanoylanilino)piperidine-4-carboxylate	$C_{25}H_{32}N_2O_3$/ 350.506 g/mol	61380-40-3	
4-Methoxy-butyrylfentanyl/ N-(4-methoxyphenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]butanamide	$C_{24}H_{32}N_2O_2$/ 380.532 g/mol	None	
3-Methylfentanyl (Mefentanyl)/ N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-N-phenylpropanamide	$C_{23}H_{20}N_2O$/ 350.506 g/mol	42045-86-3	
3-Methylbutyryl fentanyl N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]-N-phenylbutanamide	$C_{24}H_{32}N_2O$/ 364.533 g/mol	97605-09-9	
3-Methylthio fentanyl N-[3-methyl-1-(2-thiophen-2-ylethyl)piperidin-4-yl]-N-phenylpropanamide	$C_{21}H_{28}N_2OS$/ 356.528 g/mol	86052-04-2	
Ocfentanyl/ N-(2-fluorophenyl)-2-methoxy-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]	$C_{22}H_{27}FN_2O_3$/ 370.468 g/mol	101343-69-5	

acetamide			
Remifentanil/ methyl 1-(3-methoxy-3-oxopropyl)-4-(N-propanoylanilino) piperidine-4-carboxylate	$C_{20}H_{28}N_2O_5$/ 376.453 g/mol	132875-61-7	
Sufentanil/ N-[4-(methoxymethyl)-1-(2-thiophen-2-ylethyl)piperidin-4-yl]-N-phenylpropanamide	$C_{22}H_{30}N_2O_2S$/ 386.554 g/mol	56030-54-7	
Thiafentanil methyl 4-(N-(2-methoxyacetyl)anilino)-1-(2-thiophen-2-ylethyl)piperidine-4-carboxylate	$C_{22}H_{28}N_2O_4S$/ 416.536 g/mol	101345-60-2	
Thiofentanyl/ N-phenyl-N-[1-(2-thiophen-2-ylethyl)piperidin-4-yl]propanamide	$C_{20}H_{26}N_2OS$/ 342.501 g/mol	1165-22-6	

Handelsnamen

Fentanyl en een aantal analoga zijn op de markt gebracht met een therapeutische toepassing. De handelsnamen van deze geneesmiddelen zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: De handelsnamen van de op de markt gebrachte fentanyl-analoga.

Fentanyl	Alfentanil	Sufentanil	Remifentanil	Carfentanil	Thiafentanil
Abstral	Alfenta	Sufenta	Ultiva	Wildnil	Thianil
Actiq	Rapifen	Sufenta Forte			
Breakyl		Sufentantil			
Durogesic		Zalviso			
Effentora					
Fentanyl					
Fentora					
Instanyl					
Ionsys					
Lazanda					
Onsolis					
Pecfent					
Recivit					
Sublimaze					
Subsys					

Niet-therapeutisch toegepaste fentanyl-analoga worden op de drugsmarkt zonder duidelijk onderscheid verkocht onder de volgende namen: “China White”, “Apache”, “China Girl”, “Dance Fever”, “Friend”, “Goodfella”, “Jackpot”, “Murder 8”, “TNT”, “Tango and Cash”, “Synthetic Heroin “, “Drop Dead”, “Lethal Injection” en “Get High or Die Trying”, “White Heroin”, “Heroin”.[3,7,13,15]

2.2 Legaal gebruik

Fentanyl, alfentanil, sufentantil en remifentanyl worden gebruikt in de geneeskunde als pijnbestrijdingsmiddelen. Alle vier deze geneesmiddelen zijn in Nederland op recept te verkrijgen. Carfentanil en thiafentanil worden in het buitenland gebruikt in de diergeneeskunde. In Rusland is in 2002 carfentanil en remifentanil gebruikt door het leger om een gijzeling in een theater te beeindigen. De fentanyl-analoga zijn via de ventilatie de ruimte in geblazen waarbij 125 dodelijke slachtoffers zijn gevallen, wier dood wordt gerelateerd aan het binnenkrijgen van de fentanyl-analoga en onvoldoende aanwezigheid van nalaxon, een antidotum.[16] Het hoge aantal overlijdensgevallen laat zien hoe potent deze fentanyl-analoga zijn en de mogelijkheden om deze te gebruiken voor militaire doeleinden.

2.3 Werkingsprofiel van fentanyl en fentanyl-analoga

Fentanyl is een synthetische agonist van de μ-opioid receptor.[3] Fentanyl-analoga grijpen ook als agonist aan op de μ-opioid receptor en gebruik van deze analoga zorgt dus voor dezelfde effecten na gebruik. Een vergelijking van de farmacologische activiteit van fentanyl en fentanyl-analoga is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Een weergave van de relatieve farmacologische activiteit van de therapeutische en meest voorkomende niet therapeutisch toegepaste fentanyl-analoga en hun legale status in Nederland en in de Verenigde Staten. Deze figuur is overgenomen en aangepast uit Suzuki et al.[3]

Naam	**Activiteit t.o.v. morfine**	**Activiteit t.o.v. fentanyl**	**Legale status Nederland**	**Legale status VS**
Acetylfentanyl	15.7	0.29	Lijst 1	Tijdelijk op schedule I (2015)
Acetyl-*alpha*-methylfentanyl	3.1	0.06	Lijst 1	Schedule I
Alfentanil	Onbekend	0.1-0.2	Lijst 1	Schedule II
Alpha-methylfentanyl	56.9	1.1	Lijst 1	Schedule I
Alpha-methyl-thiofentanyl	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Schedule I
Acryloylfentanil	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Schedule I
Beta-hydroxyfentanyl	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Schedule I
Beta-hydroxy-thiofentanyl	Onbekend	Onbekend	Geen status	Tijdelijk op schedule I (2016)
Beta-hydroxy-3-methyl fentanyl	6300	28	Lijst 1	Schedule I
Butyryl-fentanyl	1.5–7.0	0.03-0.13	Lijst 1	Tijdelijk op schedule I (2016)
Carfentanil	10000	100	In 2018 zal een besluit genomen worden over plaatsing op de Opiumwet.	Schedule II
4-Fluoro-butyr-fentanyl	Onbekend	Onbekend	In 2018 zal een besluit genomen worden over plaatsing op de Opiumwet.	Geen status
4-Fluoro-fentanyl	15.7	0.29	Lijst 1	Schedule I
Furanyl-fentanyl	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Geen status
Lofentanil	Onbekend	>100	Geen status	Geen status
4-Methoxy-butyryl-fentanyl	Onbekend	Onbekend	Geen status	Geen status
3-Methyl-butyryl-fentanyl	Onbekend	Onbekend	Geen status	Geen status
3-Methyl-fentanyl	48.5-569	0.9-10.5	Lijst 1	Schedule I
3-Methyl-thio-fentanyl	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Schedule I
Ocfentantil	Onbekend	0.04	In 2018 zal een besluit genomen worden over plaatsing op de Opiumwet.	Geen status
Remifentanil	Onbekend	2.0-20	Lijst 1	Schedule II
Sufentanil	500-1000	5.0-10	Lijst 1	Schedule II
Thiafentanil	>Carfentanil	>Carfentanil	Geen status	Geen status
Thio-fentanyl	Onbekend	Onbekend	Lijst 1	Schedule I

Het stimuleren van de μ-opioid receptor zorgt voor activiteit in het centrale zenuwstelsel en veroorzaakt daardoor onder andere vermoeidheid, misselijkheid en verlies van bewustzijn bij hogere concentraties fentanyl.[2]
Het werkingstijd en de plasmaconcentraties zijn afhankelijk van de toedieningswijze en dosis.[2,17-22] Herhaalde dosering zorgt voor een ophoping van fentanyl en een langere effectsduur.[23] De hoge lipofiliteit van fentanyl-analoga zorgt voor snelle diffussie door membranen, waaronder de bloedhersenbarriere. Na intraveneuze toediening worden effecten merkbaar na 1 tot 2 minuten, bij gebruik van sprays voor in de mond of neus na 5 tot 10 minuten en na transmucosale toediening na 10 tot 15 minuten.[19,21,22,24,25] Deze en andere toedieningsmethoden en de bijbehorende biologische beschikbaarheid en opname en werkingsduur zijn weergegeven in Figuur 2.

STORY OF FENTANYL: Rapid Onset Opioids (ROOs)

Formulation	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Compressed Powder	FENTANYL CITRATE Nasal Solution	FREE FENTANYL Oral Solution
Route of Administration	Buccal Lozenge	Buccal Tablet	Buccal Film	Sublingual Tablet	Intranasal Spray	Sublingual Spray
Administration Time Requirements	Consumed over 15 min	Disintegration takes 14 – 25 min	Dissolves within 15 – 30 min	1 – 5 min	Seconds	Seconds
Bioavailability	50%	65%	71%	54%	Est 60%	76%
Onset of Action (mins)	10-15	15 minutes	15 minutes	10 minutes	10 minutes	5 minutes
Dosage Strengths (mcgs)	6 strengths	5 strengths	5 strengths	6 strengths	4 strengths	7 strengths

Figuur 2: Verschillende toedieningsvormen van fentanyl en de daarbijbehorende toedieningstijd, biologische beschikbaarheid, tijd voordat het middel begint te werken en de relatieve dosering. Deze figuur is overgenomen uit Stanley et al.[2]

Na intraveneuze toediening van fentanyl is 98.6% van de dosis uit plasma binnen 60 minuten geelimineerd en de eliminatie halfwaardetijd is 219 minuten.[3,26] Plasmaconcentraties vormen een piek of plateau concentratie na 8-16 uur na toediening van een transdermale pleister.[27-29] De halfwaardetijd van fentanyl in plasma na het gebruik van transdermale pleisers is 17± 2.3 uur.[2]

Fentanyl-analoga worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en inname van andere medicijnen of drugs die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zoals ritonavir, kunnen zorgen voor interacties. Alle metabolieten van fentanyl zijn farmacologisch inactief en minder dan 6% wordt ongemetaboliseerd uitgescheiden.[30]

2.4 Naloxon

Na opname wegens overdosering van fentanyl-analoga wordt 2 mg/kg naloxon, een inverse agonist voor de μ-opioid receptor, toegediend.[3,31] Naloxon neemt de

plaats van fentanyl of een andere opioïde in op de de μ-opioid receptor, waardoor de opioïde geen effect meer heeft op het lichaam. Na intramusculaire toediening begint de bezetting van de receptor al na een aantal minuten plaats te vinden en daardoor is naloxon een zeer effectief en vaak gebruikt middel om toe te dienen na intoxicatie.[32]

Inspecteurs en onderzoekers betrokken bij inbeslagnames en analyses van fentanyl en fentanyl-analoga worden aangeraden een hoog gedoseerde naloxon formulering beschikbaar hebben, alsmede een behandelplan voor het geval van accidentele blootstelling.

2.5 Analoga wetgeving

Fentanyl en de fentanyl-analoga hebben een gelijke basisstructuur en een gelijk werkingsmechanisme middels het aangrijpen op de μ-opioid receptor. Dit zou de mogelijkheid kunnen bieden om fentanyl en fentanyl-analoga onder dezelfde wetgeving te laten vallen op basis van gelijkheid. Op dit moment echter worden de lijsten van de Opiumwet aangevuld met individuele stoffen. Door het vaststellen van een basisstructuur en alle analoga van deze basisstructuur onder een bepaalde wetgeving te laten vallen, zou het eenvoudeiger zijn om de strijd aan te gaan met nieuwe, nog niet geregistreerde analoga van bestaande stoffen. Verschillende Europese landen hebben dergelijke wetgeving waarbij nieuwe psychoactieve stoffen aan de hand van een basisstructuur geklassificieerd worden. Analoga van de geregistreerde basisstructuur vallen door deze wetgeving direct onder de geldende drugswetten.[33] In Europa hebben Duitsland, Ierland, het Verenigd Koninkrijk, Oostenrijk, Italïe, Zwitserland, Noorwegen, Cyprus, Luxemburg, België, Polen, Hongarije, Bulgarije, Malta, Letland en Litouwen een variant van dergelijke “generieken wetgeving”.[34] De Verenigde Staten hebben sinds 1986 dergelijke wetgeving over analogen van stoffen die op schedule I, de Amerikaanse tegenhanger van de Opiumwet, vermeld staan.[35]

3. Fentantyl en fentanyl-analoga in drugsmosters

3.1 Drugmonsters geanalyseerd door NFI

Het NFI heeft enige keren fentanyl en fentanyl-analoga aangetroffen in de afgelopen jaren:

2005 1,12 gram fentanylcitraat
2013 1 kg coffeïne/paracetamol met ocfentanyl
2014 3x fentanylpleisters “Durgesic”
2017 zie Tabel 4

Tabel 4. Fentanyl-analoga aangetroffen bij Darkweb distributeur

Omschrijving	**Opschrift (volgens opgave)**	**Aangetoonde NPS**
crèmekleurige kristallijne brokken in een gripzak, bruto 55 gram	4-FBF	NPS aangetoond, bevat vnl. 4-fluorisobutyrylfentanyl (4-FIBF)
witte kristallijne brokjes en poeder in een gripzak, bruto 36 gram	4 FIBF	bevat vermoedelijk een mengsel van benzoylfentanyl en 4-FIBF of 4FBF
wit poeder in een gripzakje, bruto 341 gram	4 HO BF	4-hydroxy-butyrylfentanyl (4-HO-BF), conform etiket
crèmekleurig geklonterd poeder in een gripzak, bruto 477 gram	MAF	past bij methoxyacetylfentanyl (MAF), conform opschrift
wit poeder in een gripzak, bruto 1005 gram	FUF	vermoedelijk cyclopropylfentanyl
crèmekleurig poeder in een gripzak, bruto 458 gram	ACRYLFENTANYL	bevat vermoedelijk een mengsel van despropionyl-para-fluorfentanyl, een fluoracrylfentanyl en FUB-AMB/ AMB-FUBINACA
crèmekleurig poeder in een gripzak, bruto 28 gram	ISOBUTYLFENTANYL	bevat butyrylfentanyl
crèmekleurig poeder in een gripzak, bruto 103 gram	FURANYLFENTANYL	bevat 2-furanylfentanyl (FU-F), conform etiket

3.2 Drugmonsters geanalyseerd door Trimbos-instituut (DIMS)

Bij het DIMS worden hoofdzakelijk drugs ingeleverd vanuit de groep recreatieve gebruikers, dit is een andere groep dan de gemarginaliseerde opiaatgebruikers. Daardoor ziet het DIMS relatief weinig heroïnesamples en komen andere opioïden ook zéér sporadisch voorbij. Er is in ruim 25 jaar slechts tweemaal een monster ingeleverd waar fentanyl in zat, dat was in 2006 en in 2008 op een papertrip.

4. Het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga

4.1 Algemeen

Fentanyl is ontwikkeld als anestheticum en voor pijnbestrijding. In de geneeskunde en diergeneeskunde worden fentanyl-analoga daar dan ook veelvuldig voor gebruikt. Fentanyl is het meest gebruikte intraveneuze anestheticum/analgeticum gedurende operaties en het gebruik van transdermale fentanyl pleisters in de palliatieve zorg is hoog.[2,7] Fentanyl is een krachtig

geneesmiddel en overdosering zorgt regelmatig voor een fatale afloop.[3] Deze fatale afloop is vaak te wijden aan de snelle opname van fentanyl en bij toediening van hoge doseringen overlijden patienten al voordat metabolieten gevormd worden.[36-38]

Niet therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga heeft rustgevende effecten en sedatie als doel. De roes is vergelijkbaar met het gebruik van heroïne en heroïnegebruikers geven aan heroïne te kunnen vervangen door fentanyl of fentanyl-analoga.[13,39]

4.2 Incidentie

Over de omvang en aard van het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga in Nederland is niet veel bekend. Het Landelijke Drugs en Informatiesysteem van de verslavingszorg rapporteert ca. 3 patiënten per jaar met een fentanyl verslaving.[40]

4.3 Onderzoek onder gebruikers van fentanyl en fentanyl-analoga

Er is voor zover bekend geen enkele vorm van onderzoek gedaan onder gebruikers van fentanyl en fentanyl-analoga.

4.4 Afhankelijkheid

Fentanyl heeft net zoals de meeste opiaten de eigenschap verslavend te werken.[41] Abrupt stoppen met toediening van fentanyl en fentanyl-analoga zorgt voor ontwenningsverschijnselen zoals maagkrampen, zweten, een verhoogde hartslag en een verhoogde bloeddruk.[42] Belangrijk te vermelden is echter dat patiënten die fentanyl en fentanyl-analoga op recept gebruiken zelden verslaafd raken door de lage doseringen, de pijn associatie en de begeleide afbouw.[43] Herhaalde injecties van fentanyl laten zien dat steeds grotere doses nodig zijn om dezelfde farmacologische effecten te bereiken.[44] Er is dus sprake van een verschoven tolerantiegrens.[41]

5. Intoxicaties geassocieerd met fentanyl en fentanyl-analoga

5.1 Meldingen bij de Monitor Drugs Incidenten (MDI)[1]

Er zijn geen gegevens bekend over meldingen bij de MDI.

5.2 Meldingen bij het NVIC (2006- september 2017)

Vanaf 2006 tot september 2017 zijn er 133 meldingen gedaan bij het NVIC over blootstelling aan fentanyl en fentanyl-analoga. Deze meldingen zijn weergegeven in Tabel 5.

[1] De Monitor Drugsincidenten (MDI) houdt sinds 2009 actuele gegevens bij over aard en omvang van drugsgerelateerde gezondheidsincidenten in Nederland.

Tabel 5: Aantal door het NVIC-geregistreerde meldingen over blootstelling aan fentanyl en aanverwante verbindingen (2006 t/m september 2017).

Jaar	**Aantal meldingen**	**Misbruik**
2006	4	-
2007	4	-
2008	5	1
2009	4	-
2010	8	-
2011	11	-
2012	13	3
2013	18	1
2014	13	1
2015	19	2
2016	17	-
2017 (t/m september)	17	2

In Tabel 6 zijn het aantal gemelde gevallen van misbruik van fentanyl en fentanyl-analoga weergegeven, aangevuld met informatie over de dosis, het klinische beeld, co-blootstelling en informatie over degene die de fentanyl tot zich heeft genomen.

Tabel 6: Aantal door het NVIC-geregistreerde gevallen van misbruik van fentanyl en aanverwante verbindingen (2006 t/m september 2017).

Jaar	Geslacht	Leeftijd	Verbinding	Route	Dosis	Co-blootstellingen	Klinisch beeld	Opmerkingen
2008	M	17	Fentanyl	Oraal	1x 100 µg/uur	-	-	
2012	M	39	Fentanyl	Huid	3x75 mg µg /uur	-	Coma	Gestolen van andere patiënt. Mogelijk misbruik
2012	M	24	Fentanyl	Nasaal	-	-	Coma, braken	Tabletten opgelost in water en als neusspray gebruikt
2012	M	24	Fentanyl	Nasaal	100 µg / 100 mL water	-	Coma, spierrigiditeit, versnelde hartslag (tachycardie)	Zelfde patiënt als hierboven
2013	M	volw.	Fentanyl	Oraal/buccaal	1x 75 µg /uur	-	Coma	Op gesabbeld gedurende 2 uur. Ter behandeling ontwenningsverschijnselen andere drugs
2014	M	18	Fentanyl	Nasaal	40 doses (100 mcg/dosis)	Diazepam, rizatript	Kleine pupillen (miosis), agitatie/ agressie, slaperigheid	Patient bekend met verslavingsproblematiek. Doodswens
2015	M	58	Fentanyl	Nasaal	4 mL (0,05 mg/mL)	-	Slaperigheid	-
2015	V	27	Fentanyl	Oraal/buccaal	1x 50 µg /uur	Lorazepam	-	Pleister een tijd in mond gehouden. Patient bekend met verslavingsproblematiek. Doodswens
2017	V	26	Fentanyl	Huid/nasaal/sublinguaal	1x 12 µg /uur & 40 doses (0,1 µg /dosis) & 7	Ketamine	Pijn op de borst (Angina pectoris)	Gedurende 2 dagen gebruikt
2017	M	volw.	Fentanyl	Huid	2-4 stuks (sterkte onbekend)	Oxycodon	Bewustzijns verlies, koorts, overleden	Patient bekend met oxycodonverslaving

5.3 Overige meldingen

Er zijn een aantal intoxicaties met fatale afloop gemeld door de GGD Amsterdam, zie Tabel 7. In alle gevallen is er sprake van blootstelling aan meerdere werkzame stoffen. De laatste casus wijst op het gebruik van fentanyl of fentanyl analoga als designer drugs.

Tabel 7: Fentanyl-gerelateerde intoxicaties gemeld door GGD Amsterdam.

Jaar	Slachtoffer	Omschrijving	Co-blootstelling
2013	Man; 35-39 jaar,	Fentanylpleisters, toedracht intentioneel.	Benzodiazepine
2016	Man; 30-34 jaar	Fentanyl-neusspray, toedracht onbepaald.	Benzodiazepine
2016	Man; <25 jaar	Toediening onbekend, toedracht accidenteel.	MDMA, amfetamine, cocaine
2016	Vrouw; 30-34 jaar	Toediening onbekend, toedracht accidenteel.	MDMA, amfetamine, cocaine
2017	Man; <25 jaar	Fentanylpleister, toedracht waarschijnlijk accidenteel.	methadon, alcohol
2017	Man; 45-49 jaar	Fentanylpleister, toedracht onbepaald	Psychofarmaca, andere opiaten
2017	Man; <25 jaar	Poeder, toedracht onbepaald	MDMA, antidepressiva

5.4 Dosis

Fentanyl en fentantanyl-analoga behoren tot de meest potente farmacologisch actieve stoffen, met effecten waar te nemen vanaf sub-100 µg doseringen.[3]
Bij plasma concentraties van 0.2-1.2 ng/ml is significante analgesie waar te nemen en voor operatieve analgesie wordt 2-5 ng/ml fentanyl toegediend.[30] Bij gebruik van transdermale pleisters worden maximale serum concentraties van 0.3-2.5 ng/ml gemeten afhankelijk van de dosering. [3] Op straat worden doseringen van 0.15 mg verkocht.[3]
Bij overdoseringen met fatale afloop zijn concentraties in het bloed van 3 ng/ml tot 383 ng/ml aangetroffen.[45,46] Door de verschillen in potentie tussen de verschillende fentanyl-analoga zijn de effectieve doses, maar ook de doses waarbij gevaarlijke neven-effecten optreden uiteenlopend. Dit maakt bij onoordeelkundig gebruik en gebruik van een analogon waarvan de feitelijke identiteit onbekend is, het risoco op overdosering groter.

5.5 Symptomen

Symptomen die geassocieerd worden met een opïodenintoxicatie, waaronder dus intoxicatie met fentanyl en fentanyl-analoga, hebben hun oorsprong in verschillende orgaansystemen, zoals weergegeven in Tabel 8. Daarnaast kunnen hoofdpijn, verwardheid, jeuk en spierspasmen voorkomen. Bij kinderen zijn er ook convulsies waargenomen.[47]

Tabel 8: De fysiologische effecten van een opioïdenintoxicatie ingedeeld per orgaansysteem.[47]

Centraal zenuwstelsel	**Respiratoir**	**Cardiovasculair**	**Gastro-intestinaal**
Analgesie Sedatie Misselijkheid en braken Miosis Dysforie Hypothermie Urineretentie Hypreflexie	Ademhalingsdepressie of onregelmatig ademhalingspatroon	Bradycardie Hypotensie	Obstipatie

Gerapporteerde effecten en bijwerkingen van het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga zijn: analgesie, anxiolyse, euphorie, slaperigheid, gevoel van rust, vertraagde ademhaling, obstipatie, pupilvernauwing, misselijkheid, jeuk, onderdrukking van hoest, orthostatische hypotensie, urinaire aandrang, flauwvallen en stijfheid van de borstwand.[3,48]

Fentanyl zorgt in tegenstelling tot andere stoffen die op de μ-opioid receptor aangrijpen, zoals morphine en meperedine, niet voor een stijging in histamine plasma concentraties. Dit leidt tot minder bijwerkingen na gebruik van fentanyl dan na inname van bijvoorbeeld morphine.

5.6 Meng-intoxicaties

In veel landen worden fentanyl en fentanyl-analoga verkocht als heroïne. In landen met een heroïnetekort, zoals Slowakije en Bulgarije, wordt heroïne regelmatig vermengd met fentanyl-analoga aangetroffen.[7]

6. Risicobeoordeling

Fentanyl en de fentanyl-analoga behoren tot de klasse der 4-anilidopiperidines, welke aangrijpt op de μ-opioid receptor die betrokken is bij analgesie, sedatie, anxiolyse, kalmeren en euphorie. Fentanyl en fentanyl-analoga worden in de moderne geneeskunde dan ook zeer vaak gebruikt voor deze pijn-bestrijdende en kalmerende werking. Het gevaar van fentanyl en de fentanyl-analoga ligt in hoe potent deze middelen zijn. Enerzijds zijn het zeer effectieve middelen, anderzijds kunnen enkele microgrammen van de meest potente fentanyl-analoga zorgen voor een intoxicatie. De hoeveelheid voorgeschreven opioïden, waaronder dus fentanyl en de analoga daarvan, is sterk toegenomen de afgelopen tien jaar.[5] Naast de op recept te verkrijgen fentanyl en fentanyl-analoga duiken er ook nieuwe analoga op van fentanyl op de drugsmarkt. Fentanyl en 13 analoga staan op lijst I van de Opiumwet, maar de steeds nieuw verschijnende analoga vallen

(nog) niet onder de regelgeving van de Opiumwet. In Nederland zijn er jaarlijks een tiental meldingen bij het NVIC van blootstellingen aan fentanyl en/of fentanyl analoga en in enkele gevallen is er sprake van misbruik gerelateerd aan fentanyl of een analoog daarvan. In de verslavingszorg zijn er jaarlijks ca. drie meldingen van patiënten die kampen met een fentanyl(-analoog)verslaving. De GGD Amsterdam heeft sinds 2013 drie sterfgevallen gerapporteerd, die gerelateerd worden aan een fentanyl of fentanyl-analoga intoxicatie.
In Nederland lijkt het probleem met fentanyl en fentanyl-analoga dus beperkt, maar goed zicht op het illegaal gebruik en gebruikersgroepen ontbreekt. In Noord-Amerika zijn de problemen met fentanyl en fentanyl-analoga het grootst en sterven er jaarlijks meer dan duizend mensen aan fentanyl of fentanyl-analoga intoxicaties in de Verenigde Staten en Canada. In een aantal EU-lidstaten, waaronder Estland en Zweden, is er een duidelijke stijging waar te nemen in het aantal fentanyl en/of fentanyl-analoga intoxicaties, vaak met fatale afloop.[7] Het is dus zaak in Nederland de cijfers rondom intoxicaties, illegale vangsten en verslavingen van fentanyl en fentanyl-analoga te blijven monitoren.

7. Internationale ontwikkelingen

Al in de jaren 80 zijn er 112 meldingen geweest van doden door niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga in Californië.[37,49] In 2005-2007 was er in de Verenigde Staten een golf van meer dan 1000 fatale overdoseringen door niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga.[8,50-52] Jaarlijks komen daar honderden doden bij door niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga. Een overzicht van deze sterfgevallen is weergegeven door Suzuki et al.[3] De VS besteden veel aandacht aan voorlichting en aan het reguleren van het gebruik van fentanyl-analoga. Dit wordt echter bemoeilijkt door het feit dat er telkens nieuwe fentanyl-analoga verschijnen.[3] Naast de Verenigde Staten heeft Canada ook te kampen met groeiende fentanyl-problematiek. Sinds 2010 is het aantal sterfgevallen gerelateerd aan fentanyl vertienvoudigd (van 150 in 2010 tot 1500 in 2016).[53]

In Europa lijkt Estland het meest te kampen te hebben met problematiek door niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga, waarbij 1100 doden zijn gemeld tussen 2005-2013.[39,54,55] Estland heeft de meest strenge regulering voor het gebruik van opiaten, maar door een permanent heroïnetekort en door productie in aangrenzende niet EU-landen zijn fentanyl en fentanyl-analoga relatief makkelijk te verkrijgen.[56] Tussen 2010 en 2012 waren er ook heroïnetekorten in Bulgarije en Slowakije en dit resulteerde in een flinke toename in het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga.[7] In 2011 zijn er ook toenames in het niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga gemeld door Zweden en Finland onder drugsgebruikers die injecteren.[7] Verder zijn er meldingen bij de EMCDDA uit Groot-Britannie (70 doden tussen 2007-2012), Griekenland (5 doden tussen 2005-2011), Finland (40 doden tussen 2008-2010), Zweden (180 doden tussen 2006-2013) en Duitsland (160 doden tussen 2007-2011) over het niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga met dodelijke afloop.[7] Sinds 2015 is in België een toename in het aantal fentanyl en fentanyl-analoga overdoses gemeld en er zijn in de eerste helft van 2017 twee doden gerapporteerd door het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga.[57] Figuur 3 toont de fentanyl consumptie van verschillende Europese landen in mg/capita gemonitord door de EMCDDA. Hieruit is af te leiden dat de gerapporteerde hoeveelheid verbruikt fentanyl geen correlatie heeft met de grootte van de fentanyl-problematiek in het betrefffende land.[7]

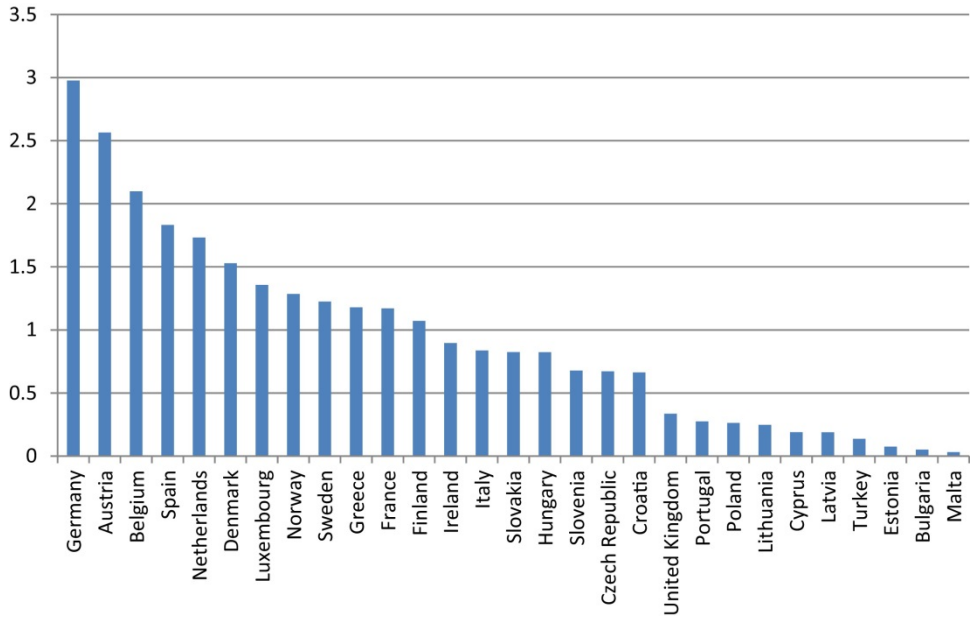


Figure 3: Fentanyl consumptie per capita in verschillende Europese landen gemonitord door de EMCDDA.[7]

8. Conclusies

1. Fentanyl en een aantal fentanyl-analoga zijn veelgebruikte geneesmiddelen in Nederland voor sedatie en pijnbestrijding.
2. De effecten van het gebruik van fentanyl en analoga daarvan zijn vergelijkbaar met die van heroïne. Fentanyl en analoga daarvan worden dan ook regelmatig vermengd met heroïne aangetroffen.
3. Het gevaar van het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga zit in het feit dat kleine hoeveelheden een fatale overdosis kunnen veroorzaken.
4. Er worden steeds meer analoga van fentanyl gevonden op drugsmarkten.
5. Niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga wordt in Europese landen gesignaleerd. In de Verenigde Staten en een aantal EU-lidstaten zijn al veel incidenten, vaak met dodelijke afloop, gemeld.
6. In Nederland lijken de problemen gerelateerd aan niet-therapeutisch gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga vooralsnog beperkt, maar goed zicht op het illegaal gebruik en gebruikersgroepen ontbreekt.
7. Er wordt in toenemende mate handel vanuit Nederland gesignaleerd.

9. Aanbevelingen

De Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs beveelt aan om het gebruik van fentanyl en fentanyl-analoga te blijven monitoren omdat het aantal intoxicaties lijkt toe te nemen maar het totaal aantal gevallen vooralsnog gering is. De Commissie adviseert meer onderzoek te doen naar de effecten van dit middel, naar de gebruikersgroepen, gebruikspatronen en gebruikersmotieven. Tevens roept de commissie op tot analytisch chemische bevestiging van vermoedelijke intoxicaties en het publiceren van casuïstiek in de wetenschappelijke literatuur. De Commissie zal eind 2018 vaststellen of er aanleiding is voor het actualiseren van deze quick scan.

10. Referenties

1. Stanley TH, Egan TD, Van Aken H. A tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth Analg* 2008; **106**(2): 451-62, table of contents.
2. Stanley TH. The fentanyl story. *J Pain* 2014; **15**(12): 1215-26.
3. Suzuki J, El-Haddad S. A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls. *Drug Alcohol Depend* 2017; **171**: 107-16.
4. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem* 2014; **6**(4): 385-412.
5. Kengetallen SF. Aantal oxycodon-gebruikers in drie jaar tijd verdubbeld 2016. https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2016/aantal-oxycodon-gebruikers-in-drie-jaar-tijd-verdubbeld.
6. (EMCDDA) EMCfDaDa. European Drug Report: Trends and Developments, 2017.
7. Mounteney J, Giraudon I, Denissov G, Griffiths P. Fentanyls: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe. *Int J Drug Policy* 2015; **26**(7): 626-31.
8. Hempstead K, Yildirim EO. Supply-side response to declining heroin purity: fentanyl overdose episode in New Jersey. *Health Econ* 2014; **23**(6): 688-705.
9. Gladden RM, Martinez P, Seth P. Fentanyl Law Enforcement Submissions and Increases in Synthetic Opioid-Involved Overdose Deaths - 27 States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**(33): 837-43.
10. Peterson AB, Gladden RM, Delcher C, et al. Increases in Fentanyl-Related Overdose Deaths - Florida and Ohio, 2013-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**(33): 844-9.
11. Mackey TK, Kalyanam J. Detection of illicit online sales of fentanyls via Twitter. *F1000Res* 2017; **6**: 1937.
12. Griffiths P, Evans-Brown M, Sedefov R. The (mis)use of psychoactive medicines: getting the balance right in complex systems. *Addiction* 2014; **109**(2): 182-3.
13. LaBarbera M, Wolfe T. Characteristics, attitudes and implications of fentanyl use based on reports from self-identified fentanyl users. *J Psychoactive Drugs* 1983; **15**(4): 293-301.
14. Henderson GL. Designer drugs: past history and future prospects. *J Forensic Sci* 1988; **33**(2): 569-75.
15. Gibson G. Fentanyl Is Deadly Mix: Laced Heroin Blamed for Boost in Fatal Overdoses in U.S. *Baltimore Sun* 2006.
16. Riches JR, Read RW, Black RM, Cooper NJ, Timperley CM. Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *J Anal Toxicol* 2012; **36**(9): 647-56.
17. Ashburn MA, Lind GH, Gillie MH, de Boer AJ, Pace NL, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1993; **76**(2): 377-81.
18. Becker LD, Paulson BA, Miller RD, Severinghaus JW, Eger EI, 2nd. Biphasic respiratory depression after fentanyldroperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976; **44**(4): 291-6.
19. Rauck R, Reynolds L, Geach J, et al. Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2012; **28**(5): 859-70.
20. Nilsson C, Rosberg B. Recurrence of respiratory depression following neurolept analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; **26**(3): 240-1.

21. Parikh N, Goskonda V, Chavan A, Dillaha L. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl sublingual spray and oral transmucosal fentanyl citrate in healthy volunteers: a randomized crossover study. *Clin Ther* 2013; **35**(3): 236-43.
22. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; **22**(9): 805-11.
23. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; **31**(4): 275-92.
24. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D, Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study G. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010; **151**(3): 617-24.
25. Rauck RL, Tark M, Reyes E, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009; **25**(12): 2877-85.
26. Hug CC, Jr., Murphy MR. Fentanyl disposition in cerebrospinal fluid and plasma and its relationship to ventilatory depression in the dog. *Anesthesiology* 1979; **50**(4): 342-9.
27. Anderson DT, Muto JJ. Duragesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *J Anal Toxicol* 2000; **24**(7): 627-34.
28. Bulow HH, Linnemann M, Berg H, Lang-Jensen T, LaCour S, Jonsson T. Respiratory changes during treatment of postoperative pain with high dose transdermal fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**(6): 835-9.
29. Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS. Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth* 1988; **60**(6): 614-8.
30. Poklis A. Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; **33**(5): 439-47.
31. Maryanoff BE, Simon EJ, Gioannini T, Gorissen H. Potential affinity labels for the opiate receptor based on fentanyl and related compounds. *J Med Chem* 1982; **25**(8): 913-9.
32. Jauncey ME, Nielsen S. Community use of naloxone for opioid overdose. *Aust Prescr* 2017; **40**(4): 137-40.
33. Koninklijk besluit houdende regeling van verdovende middelen, psychotrope stoffen. 2017. http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&table_name=wet&cn=2017090603.
34. Amsterdam J, Pennings EJM. Wettelijke mogelijkheden om het gebruik van designer drugs tegen te gaan, RIVM rapport 050921001 Bilthoven, 2013.
35. TREATMENT OF CONTROLLED SUBSTANCE ANALOGUES. 1986. https://www.gpo.gov/fdsys/granule/USCODE-2010-title21/USCODE-2010-title21-chap13-subchapI-partB-sec813.
36. Burns G, DeRienz RT, Baker DD, Casavant M, Spiller HA. Could chest wall rigidity be a factor in rapid death from illicit fentanyl abuse? *Clin Toxicol (Phila)* 2016; **54**(5): 420-3.
37. Henderson GL. Fentanyl-related deaths: demographics, circumstances, and toxicology of 112 cases. *J Forensic Sci* 1991; **36**(2): 422-33.
38. McClain DA, Hug CC, Jr. Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980; **28**(1): 106-14.
39. Talu A, Rajaleid K, Abel-Ollo K, et al. HIV infection and risk behaviour of primary fentanyl and amphetamine injectors in Tallinn, Estonia: implications for intervention. *Int J Drug Policy* 2010; **21**(1): 56-63.
40. Instituut T. Europees Drugsrapport 2017 verschenen. 2017. https://www.trimbos.nl/actueel/nieuws/bericht/?bericht=2412 (accessed 04-10-2017.

41. Morgan MM, Christie MJ. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *Br J Pharmacol* 2011; **164**(4): 1322-34.
42. Cushman P, Dole VP. Detoxification of rehabilitated methadone-maintained patients. *JAMA* 1973; **226**(7): 747-52.
43. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1992; **8**(2): 77-85.
44. Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology* 1995; **82**(5): 1226-36.
45. Martin TL, Woodall KL, McLellan BA. Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *J Anal Toxicol* 2006; **30**(8): 603-10.
46. Thompson JG, Baker AM, Bracey AH, et al. Fentanyl concentrations in 23 postmortem cases from the hennepin county medical examiner's office. *J Forensic Sci* 2007; **52**(4): 978-81.
47. Toxicologie NVvZ--CAe, RIVM NVICvh. Toxicologie behandelinformatie - Opioïden. 2007. http://bepalingen.umcg.nl/lcimages/referentiefiguren/dextromoramide.pdf .
48. Coruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest* 2013; **143**(4): 1145-6.
49. Smialek JE, Levine B, Chin L, Wu SC, Jenkins AJ. A fentanyl epidemic in Maryland 1992. *J Forensic Sci* 1994; **39**(1): 159-64.
50. Denton JS, Donoghue ER, McReynolds J, Kalelkar MB. An epidemic of illicit fentanyl deaths in Cook County, Illinois: September 2005 through April 2007. *J Forensic Sci* 2008; **53**(2): 452-4.
51. Algren DA, Monteilh CP, Punja M, et al. Fentanyl-associated fatalities among illicit drug users in Wayne County, Michigan (July 2005-May 2006). *J Med Toxicol* 2013; **9**(1): 106-15.
52. Schumann H, Erickson T, Thompson TM, Zautcke JL, Denton JS. Fentanyl epidemic in Chicago, Illinois and surrounding Cook County. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; **46**(6): 501-6.
53. Fischer B, Vojtila L, Rehm J. The 'fentanyl epidemic' in Canada - Some cautionary observations focusing on opioid-related mortality. *Prev Med* 2017.
54. Tuusov J, Vals K, Tonisson M, Riikoja A, Denissov G, Vali M. Fatal poisoning in Estonia 2000-2009. Trends in illegal drug-related deaths. *J Forensic Leg Med* 2013; **20**(1): 51-6.
55. Uuskula A, Rajaleid K, Talu A, Abel-Ollo K, Des Jarlais DC. A decline in the prevalence of injecting drug users in Estonia, 2005-2009. *Int J Drug Policy* 2013; **24**(4): 312-8.
56. Griffiths P, Mounteney J, Laniel L. Understanding changes in heroin availability in Europe over time: emerging evidence for a slide, a squeeze and a shock. *Addiction* 2012; **107**(9): 1539-40.
57. Head of Belgian national focal point LG,
Scientific Institute for Public Health (WIV-ISP). . NPS-related death cases in Belgium : overview. 2017.