Commentaar op het toevoegen van groepen stoffen aan de Nederlandse drugswetgeving (Opiumwet)

Dr. rer. nat. Leonid Pevzner

LP-Chemadvies

lp-chemadvies@protonmail.com

Samenvatting

De opkomst en de ruime beschikbaarheid van een toenemend aantal nieuwe psychoactieve stoffen (NPS) heeft geleid tot zorgen omtrent de volksgezondheid, met als gevolg dat veel landen wetten hebben aangenomen om bepaalde klassen verbindingen, of (in Groot-Brittannië) psychoactieve stoffen in het algemeen, te verbieden. Hoewel dit een voor de hand liggende reactie lijkt op de snelle opkomst van grote aantallen nieuwe, grotendeels on-onderzochte psychoactieve stoffen, is deze benadering in veel opzichten problematisch. De belangrijkste problemen hierbij zijn het begrijpen en handhaven van de nieuwe wetgeving, de remmende uitwerking op het werk van wetenschappelijke instellingen en de chemische industrie, en in het algemeen de ineffectiviteit van een verbod als instrument voor de volksgezondheid. Bovendien zijn sommige argumenten van de Nederlandse regering voor het wetsvoorstel niet goed onderbouwd, zoals hieronder nader uitgewerkt.

Op grond van de nieuwe Opiumwet wordt verwacht van degene in het bezit van een stof dat deze de juridische status van deze stof begrijpt. Voor begrip van de definitie van de chemische structuur is echter aanmerkelijke chemische kennis nodig, veel meer dan kan worden verwacht van de gemiddelde (goed-opgeleide) persoon of zelfs van een handhavingsfunctionaris. Aangezien de nieuwe wet gericht is op bezit, plaatst dit eindgebruikers van NPS in een onduidelijke situatie. Ook is het voor de handhaving van de wet nodig dat elk drugsmonster dat in beslag wordt genomen volledig door een deskundige geanalyseerd en beoordeeld wordt, en niet alleen wordt vergeleken met een lijst met geregistreerde stoffen. Daarmee wordt de werklast voor forensische laboratoria verhoogd en de behandeling van drugszaken verlengd, terwijl de meeste drugsdelicten gewoonlijk slechts het bezit van een kleine hoeveelheid drugs betreffen, waarbij het openbaar belang beperkt is.

De voorgestelde stofgroepen bevatten een groot aantal reeds bekende en gebruikte geneesmiddelen, en dat aantal kan nog verder toenemen. Ondanks inspanningen van wetgevers om wetenschappelijk werk te beschermen door verschillende mogelijkheden voor vrijstelling te creëren, is een verbod een groot struikelblok gebleken voor het verrichten van onderzoek. De bureaucratische last voor onderzoekers en het gebrek aan legale bronnen om de betrokken stof te verkrijgen, vormen al tientallen jaren een hindernis voor geneesmiddelenonderzoek.

Het belangrijkste probleem met de indeling van complete stofgroepen is misschien wel dat het bestaande verbod op de illegale productie en handel in drugs hierdoor wordt uitgebreid of voortgezet. Hoewel de wetgever beweert dat het strafbaar stellen van drugs gezien wordt als waarschuwing voor het gevaar dat ze vormen, is dat in werkelijkheid niet gebeurd. De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat een verbod als preventieve maatregel voor de volksgezondheid niet de verwachte resultaten oplevert. In veel gevallen hebben de landen met het meest restrictieve drugsbeleid ook het hoogste aantal drugsdoden en wijdverbreid problematisch drugsgebruik. Landen die een moderne, wetenschappelijk onderbouwde benadering volgen, zijn er daarentegen in geslaagd het aantal drugs-gerelateerde sterfgevallen en problematisch drugsgebruik terug te dringen. Dit nieuwe beleid is bedoeld om de schade door (onvermijdelijk) drugsgebruik te beperken door de verslaving eraan te behandelen als medisch probleem en niet als crimineel probleem. De getroffen maatregelen omvatten onder meer decriminalisering van drugsbezit, het verspreiden van betrouwbare informatie over drugs(gebruik), hulpverlening aan verslaafden en het toestaan van het testen van drugs. In zo'n omgeving is het makkelijker om mensen voor te lichten over de mogelijke risico's van de specifieke drugs die zij gebruiken in plaats van een algemene, uiterst ineffectieve waarschuwing in de trant van: '(illegale) drugs zijn slecht'.

De Nederlandse wetgever beweert ook dat de nieuwe wet bijdraagt aan bestrijding van de georganiseerde drugscriminaliteit, omdat het de politie en officieren van justitie de mogelijkheid biedt om producenten en handelaars in NPS te vervolgen. Dit argument is bedenkelijk omdat de markt voor NPS veel kleiner is en grotendeels losstaat van de zwarte markt voor gangbare drugs (zoals cocaïne en MDMA). En terwijl de meeste handelaars in NPS over een of andere vorm van kwaliteitscontrole voor hun producten beschikken en zich inspannen om op de legale leveranciers van chemische stoffen te lijken, is daar op de illegale markt voor drugs totaal geen sprake van. Met name bij heroïne en andere opioïden vormen schommelingen in het gehalte aan werkzame bestanddelen een bekende factor en mogelijke oorzaak van fatale overdoses. Een verregaand verbod

op NPS zal dezelfde drugs waarschijnlijk naar het illegale circuit verdringen om in de bestaande vraag te blijven voorzien, en daarmee de georganiseerde misdaad versterken. We moeten de nu nog legale status van NPS dan ook als een kans zien om een nieuwe aanpak te beproeven en de productie en verkoop van NPS op dezelfde manier te reguleren als de alcohol- en tabaksindustrie.

1. Inleiding

Vanaf de tweede helft van de twintigste eeuw is er voortdurend onderzoek gedaan naar nieuwe psychoactieve stoffen (NPS), zowel door officiële, wetenschappelijke of industriële instellingen als door particulieren. Alleen al Alexander Shulgin heeft - als chemicus in deze sector werkzaam, en als zelf-gefinancierd wetenschapper - meer dan 200 NPS ontdekt[1-5]. Het merendeel van deze stoffen behoort tot de groep van β-fenylethylamine (PEA), een van de voorgestelde stofgroepen die op de nieuwe lijst 1A van de Opiumwet moet komen.[6] Vanuit farmacologisch oogpunt vormt PEA een rijke en gevarieerde stofgroep. De groep bevat veel serotonine (met name $5HT_{2A}$ en $5HT_{2C}$) receptoragonisten[1,7–11], monoamine lossingsmiddelen (MRA)[12–15] en monoamine-heropnameremmers (MRI)[16–19]. Vanuit psychofarmacologisch oogpunt werken $5HT_{2A}$-agonisten gewoonlijk als zgn. bewustzijnsverruimende middelen of psychedelica. Deze (Griekse) term, in 1956 bedacht door de Britse psychiater Humphry Osmond, betekent 'geest-openbarend'[20]. Zowel MRI als MRA kunnen in grote lijnen worden gekenmerkt als psychostimulantia, hoewel hun biologische activiteiten en dus potentiële gebruiksmogelijkheden grote verschillen vertonen; dit is vooral afhankelijk van de verhouding van activiteit op de drie monoamine-neurotransmittersystemen (noradrenaline, dopamine en serotonine)[14,21]. Van zowel psychedelica als psychostimulantia is bekend dat ze voor recreatieve doeleinden worden gebruikt, waarbij vooral middelen in de tweede groep een punt van zorg zijn vanwege hun verslavende en versterkende eigenschappen[22,23]. Ondanks het risico van misbruik worden deze stoffen of nauwe analogen ervan nog steeds op grote schaal medisch gebruikt of voor mogelijke toekomstige toepassingen onderzocht. De MRA en MRI in de PEA-stofgroep worden gebruikt voor de behandeling van aandoeningen zoals aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD),[15,24,25] narcolepsie,[26,27] obesitas,[28,29] depressie[19,21,30,31] en astma,[32,33] en om de symptomen van verkoudheid te verlichten[34]. Daarnaast zijn empathogenen, een subklasse van op PEA gebaseerde MRA, veelbelovend gebleken bij de behandeling van PTSS en andere momenteel moeilijk te behandelen psychische aandoeningen[35-39]. De afgelopen jaren komen psychedelica steeds meer in de belangstelling van psychiatrisch onderzoek[40]. Na uitgebreide onderzoeken voor diverse toepassingen rond 1950[1,41-43] worden ze momenteel onderzocht als mogelijke behandeling van depressie,[40,44] alcoholisme[45–47] en angst bij terminale patiënten[48]. Bovendien blijken sommige psychedelica veelbelovend bij de behandeling van clusterhoofdpijn[49-51] en doorlopen ze nu fase II klinische studies[52].

Een andere stofgroep waarop de voorgestelde wijziging van de Opiumwet betrekking heeft zijn synthetische cannabinoïden. Deze worden gedefinieerd door hun agonistische werking voor cannabinoïde-receptoren, met name de CB1-receptor[53,54]. Vanwege de wettelijke beperkingen en de beperkte beschikbaarheid van natuurlijke cannabinoïden zijn er synthetische cannabinoïden ontwikkeld om het cannabinoïde-receptorsysteem te onderzoeken[55]. Hoewel deze stoffen momenteel niet therapeutisch worden gebruikt, zijn medische toepassingen denkbaar voor een aantal van dezelfde aandoeningen die met cannabis kunnen worden behandeld[56,57]. De afgelopen jaren zijn synthetische cannabinoïden onder recreatieve gebruikers populair geworden, als goedkope en legale vervanging voor cannabis[58,59]. De meeste synthetische cannabinoïden zijn echter krachtiger en meer acuut giftig dan THC, wat gezien het bredere gebruik ervan heeft geleid tot toenemende bezorgdheid over de volksgezondheid[53,59–61].

De derde stofgroep die in de voorgestelde wijziging van de Opiumwet wordt beoogd, zijn stoffen afgeleid van 4-aminopiperidine, die veel krachtige opioïde analgetica bevatten, afgeleid van het bekende medicijn fentanyl[62,63]. Deze stoffen zijn essentieel voor medisch en diergeneeskundig gebruik[64]; tegelijkertijd vormen ze vanwege hun krachtige werkzaamheid en het levensbedreigende karakter van een overdosering met opioïden een groot risico bij verkoop op de zwarte markt[,66].

Sinds de beginfasen van psychofarmacologisch onderzoek verschijnen er van tijd tot tijd nieuwe synthetische psychoactieve stoffen op de zwarte markt[67]. Dit betrof grotendeels een onsamenhangend proces, vaak beperkt tot een land of regio en een geringe periode - met als belangrijkste uitzondering 3,4-methyleendioxymethamfetamine

(MDMA), dat zich heeft ontwikkeld tot wereldwijd gebruikte partydrug[68]. Om de opkomst van deze synthetische psychoactieve drugs te beschrijven is de term 'designerdrugs' bedacht. Rond 2000 werd internet wijdverbreid en snel genoeg om een merkbare invloed te hebben op de samenleving. De wereld raakte steeds meer verbonden, informatie werd toegankelijker en de handel verschoof steeds meer van klassieke verkoopmethoden naar online bestellen. Dat heeft geleid tot de opkomst van online-winkels waar NPS werd verkocht, dat toen nog legaal was. De handelaars noemden hun producten 'onderzoekschemicaliën' en om zich te beschermen tegen wettelijke aansprakelijkheid voorzagen ze die gewoonlijk van een etiket met de tekst 'niet voor menselijke consumptie'[69]. Terwijl de handel in NPS als nichemarkt begon, groeiden het aantal online-verkopers en hun verkoopvolume de daaropvolgende jaren steeds sneller[69]. De toegenomen beschikbaarheid van NPS leidde ook tot een wildgroei aan 'legale roesmiddelen' ('legal highs'), meestal verkocht in lokale 'headshops'[70]. In tegenstelling tot de online verkochte onderzoekschemicaliën werden legale roesmiddelen op de markt gebracht onder een merknaam, zonder vermelding van de identiteit of hoeveelheid actieve ingrediënten; dit laatste kon zelfs variëren binnen een en hetzelfde product[59]. Veel online-verkopers van onderzoekschemicaliën probeerden de aandacht van het grote publiek te vermijden, maar sommige handelaars brachten hun winkel en hun producten op agressieve wijze op de markt. Dat gold vooral voor de vele online scammers, oplichters die beweerden dezelfde producten te verkopen als de legale handelaars, maar deze vervolgens helemaal niet opstuurden, of de verkeerde stoffen of producten van lage kwaliteit (onzuiver en/of andere actieve stoffen bevattend). Dit leidde weer tot de opkomst van online-platforms om verkopers te beoordelen (Reddit-groepen, de website SafeorScam en later Scamlogs), waarmee verkopers onder druk kwamen te staan om goede service en kwaliteitscontrole voor hun producten te bieden[71,72]. Een andere belangrijke informatiebron voor gebruikers van NPS vormden de drugsforums (bijv. Bluelight en Drugsforum) en websites met encyclopedie-achtige bibliotheken (bijv. Erowid), waar ervaringen, doseringen, geneesmiddeleninteracties en bijwerkingen werden besproken[71,73]. Deze informatie-uitwisseling verminderde tot op zekere hoogte het gevaar van de inname van onbekende chemicaliën.

Tien tot vijftien jaar na de eerste online-winkels in NPS was de markt zodanig gegroeid dat het grote publiek er oog voor kreeg. Sinds het wereldwijde verbod op mephedrone en de eerste inbeslagnames van synthetische cannabinoïden in 2010 begonnen wetgevers en rechtshandhavingsinstanties - meestal eenzijdig - te reageren op de nieuwe situatie[74,75]. Jaarlijks voegden veel landen de meest wijdverbreide en de meest zorgwekkende NPS toe aan hun drugswetgeving, waardoor er telkens nieuwe, (nog) legale NPS werden ontwikkeld met een vergelijkbaar werkzaamheidsprofiel als de verboden stoffen[69,74,75]. Dat de aanpak ineffectief was werd al snel duidelijk: het gebruik van NPS - en het aantal ziekenhuisopnames - bleef toenemen, terwijl gebruikers steeds vaker hun toevlucht moesten zoeken bij nieuwe stoffen met onbekende biologische en toxicologische eigenschappen[76]. In veel landen werd daarom onder de noemer 'algemeen verbod' wetgeving aangenomen met het oogmerk om de meeste of alle reeds beschikbare of opkomende NPS te bestrijken.

De Verenigde Staten hebben al sinds 1986 de *Federal Analogue Act*, die stelt dat chemische stoffen die 'in wezen vergelijkbaar zijn met' geregistreerde stoffen, daar automatisch ook onder vallen, indien ze voor menselijke consumptie bestemd zijn[77]. Deze wet bestrijkt een breed scala aan NPS, maar een duidelijke tekortkoming is dat in de wet niet goed gedefinieerd wordt wat in wezen vergelijkbaar is. Het Verenigd Koninkrijk, dat het hoogste aantal NPS-gebruikers en NPS-gerelateerde ziekenhuisopnames in Europa telt, heeft in 2016 de *Psychoactive Substances Act* aangenomen, waardoor alle psychoactieve stoffen die niet op de witte lijst voorkomen illegaal zijn[78]. Net als zijn Amerikaanse pendant vertoont deze wet veel gebreken, omdat niet geheel duidelijk is wanneer een stof psychoactief genoemd kan worden en dit telkens afzonderlijk moet worden bewezen[79]. Andere landen zoals Duitsland hebben wetten aangenomen die complete stofgroepen indelen op basis van hun chemische structuur[80,81]. Deze aanpak is ook door de Nederlandse wetgever gehanteerd bij de voorgenomen wijziging van de Opiumwet. Hoewel een indeling in goed-gedefinieerde stofgroepen vanuit juridisch oogpunt beter is dan het hanteren van losse definities, kleven er nog altijd grote nadelen aan deze aanpak en in het algemeen aan algehele verboden. Een belangrijk argument tegen een algeheel verbod, en vooral tegen het gebruik van psychoactiviteit als criterium, is dat dit in tegenspraak is met de achterliggende gedachte van een drugsverbod, namelijk het minimaliseren van schade die door drugsgebruik wordt veroorzaakt[79]. Daarom moet er een risicoanalyse

plaatsvinden voordat een drug wordt verboden[79,82]. In een open brief aan de Britse premier, ondertekend door meer dan 40 academici, betoogt Prof. David Nutt dat de *Psychoactive Substances Act* niet alleen het totale drugsgebruik in het VK vergroot, om redenen die later worden besproken, maar ook ronduit onethisch is[83].

Dit commentaar richt zich op de verwachte gevolgen van de indeling in stofgroepen en de praktische effecten van zulke verbodsmaatregelen op de sociale schade die door drugs- en NPS-gebruik wordt veroorzaakt (de ethische kant wordt grotendeels buiten beschouwing gelaten). De drie belangrijkste onderwerpen die in deze beschouwing uitgebreid aan de orde komen zijn:

1. Moeilijkheden bij het begrijpen en handhaven van de nieuwe wet vanwege de complexiteit van de definitie ervan.
2. De remmende werking op het werk van wetenschappelijke instellingen en de chemische industrie.
3. De algemene ineffectiviteit van een verbod als instrument voor de volksgezondheid.

Voorts gaat het commentaar in op enkele argumenten van de Nederlandse regering die pleiten voor wijziging van de Opiumwet en worden de tekortkomingen hiervan belicht.

2. Gevolgen van de voorgestelde wijziging van de Opiumwet

2.1 Problemen bij het begrijpen van de definitie

De voorgestelde wijziging van de Opiumwet definieert stofgroepen op basis van hun chemische structuur. Om precies te zijn splitst de wet de relevante kernstructuur op in structurele elementen en bepaalt vervolgens welke substituenten op welke posities binnen de reikwijdte van een stofgroep vallen. De stofgroepen zijn zeer ruim gedefinieerd, om elke chemische stof van het desbetreffende type die enigszins in de buurt komt op te nemen. Doel van deze aanpak is geen onduidelijkheid te laten ontstaan over de juridische status van een stof als de chemische structuur ervan bekend is. Dit vereist echter aanmerkelijke organisch-chemische kennis van eenieder die de juridische status van een stof wil bepalen.

De beoogde wet, zoals deze nu wordt gesteld, legt de verantwoordelijkheid voor het begrip ervan bij degenen die de chemische stoffen in bezit hebben en maakt op geen enkele manier onderscheid tussen grote ondernemingen, kleine bedrijven of organisaties en particulieren. Die laatste twee groepen worden waarschijnlijk sterk getroffen door een gebrek aan de nodige deskundigheid om de stofgroepen te begrijpen, hetgeen vanuit hun standpunt ondanks de bedoeling van de wet rechtsonzekerheid creëert. Het is goed denkbaar dat stoffen die onderzocht of gebruikt worden voor iets wat absoluut niets met biologie of farmacologie te maken heeft, toch onder een van de stofgroepen vallen, en dat dit binnen een klein bedrijf of een wetenschappelijke onderzoeksgroep onopgemerkt blijft. Zo is het denkbaar dat stoffen die onder de stofgroep synthetische cannabinoïden vallen, door natuurkundigen worden onderzocht voor gebruik in organische elektronica vanwege de gekoppelde π-elektronensystemen. In dit geval is het mogelijk dat de onderzoeker, zelfs als degenen die het onderzoek verricht eraan denkt de wettelijke status van de chemische stoffen te controleren, onvoldoende kennis heeft van de reikwijdte van de stofgroepen, omdat dit niveau van organisch-chemische kennis gewoonlijk niet wordt verkregen bij een natuurkundestudie.

Aangezien de nieuwe wet ook gericht is op bezit, zullen veel gebruikers van NPS waarschijnlijk onzeker zijn over hun juridische situatie, zelfs als ze zich inspannen om geen illegale chemische stoffen aan te schaffen. Bovendien ligt de definitie van stofgroep buiten de kennissfeer van de meeste politieambtenaren. Voor de handhaving van de wet is het nodig om elk in beslag genomen drugsmonster volledig door een deskundige geïdentificeerd en beoordeeld wordt, en niet alleen wordt vergeleken met een lijst met geregistreerde stoffen. Tot op heden kan een zaak worden geseponeerd als de geanalyseerde stof niet overeenkomt met een geregistreerde stof. De analyse is relatief eenvoudig en wordt meestal uitgevoerd met behulp van chromatografische methoden, vaak gekoppeld

aan een massaspectrometer (bijv. GC-MS of HPLC-MS). Volgens de gewijzigde wet moet de stof worden geanalyseerd met aanvullende methoden zoals 2D NMR-technieken. Het identificeren van nieuwe structuren vraagt om hoogopgeleide specialisten in plaats van laboranten die forensische routing-analyses kunnen uitvoeren. Als gevolg hiervan krijgen forensische laboratoria te maken met extra werkdruk en zullen zij ofwel langere wachttijden hebben ofwel de capaciteit moeten vergroten (waarvoor meer financiering nodig is). Daardoor neemt ook de verwerkingstijd van drugszaken hoogstwaarschijnlijk toe. Aangezien de meeste drugsdelicten betrekking hebben op het bezit van kleine tot middelgrote hoeveelheden, en dus slechts een beperkt openbaar belang kennen, zou dit een verspilling van overheidsgeld zijn.

Kortom, slechts weinig mensen zonder scheikundige achtergrond kunnen de reikwijdte van de drie stofgroepen volledig begrijpen. Dat leidt tot onzekerheid onder eindgebruikers, producenten en distributeurs van chemische stoffen en vergt van zowel henzelf als forensische laboratoria extra inspanningen.

2.2 Remmende werking op onderzoek

Zoals in de inleiding besproken, bevatten twee van de drie stofgroepen een veelheid aan al gebruikte geneesmiddelen en vele andere psychoactieve stoffen met mogelijke therapeutische toepassingen. Het lijkt aannemelijk dat er in de toekomst meer stoffen met nuttige biologische activiteiten worden ontdekt, vooral onder de uiteenlopende categorie PEA.

Sterker nog: waarschijnlijk worden er in de toekomst ook medische toepassingen gevonden bij sommige NPS die voor recreatieve doeleinden worden verkocht, aangezien de meeste NPS juist zijn gesynthetiseerd om de effecten van psychoactieve farmaceutische geneesmiddelen na te bootsen. Nu al zijn er voorbeelden van therapeutische toepassingen van bekende NPS, zoals het gebruik van methoxetamine (MXE) voor de behandeling van fantoompijn en depressie zónder het 'ketamine-blaassyndroom'[84,85] of 3-methylmethcathinone psychotherapie[86]. Ook is het mogelijk dat stoffen die in een van de categorieën vallen niet-medisch worden gebruikt of tussenproducten zijn bij de synthese van werkzame stoffen.

De wetgever heeft getracht te voorkomen dat het werk van de chemische industrie en onderzoeksinstellingen wordt verstoord door mogelijke vormen van vrijstelling in te bouwen en licenties te verlenen voor de productie van en het werken met NPS en andere geregistreerde drugs. Andere landen, zoals de VS, het VK en Duitsland, hebben vergelijkbaar beleid. In het verleden zijn er echter verschillende gevallen geweest waarin een verbod onderzoek heeft belemmerd, ondanks mogelijkheden om het recht te verkrijgen om legaal met gereguleerde stoffen te werken[87]. Een voorbeeld is het - slecht gedocumenteerde - onderzoek naar psychotherapie met behulp van MDMA, die in de jaren zeventig en tachtig op grote schaal en met succes werd toegepast[1,88–90]. Recente placebogecontroleerde klinische onderzoeken tonen veelbelovende resultaten voor MDMA-psychotherapie bij de behandeling van posttraumatische stressstoornis (PTSS)[36] en sociale angst bij autistische patiënten[91]. Er werd jaren gesproken over de behoefte aan deze onderzoeken, maar ze werden pas in 2018 gepubliceerd[92]. Een van de redenen voor die vertraging waren belangrijke obstakels als gevolg van een verbod[92,93]. Voor fase III-onderzoeken is MDMA van GMP-niveau wettelijk verplicht. MDMA met een hoge zuiverheid is op de illegale markt weliswaar goedkoop en algemeen verkrijgbaar, maar er zijn nauwelijks legale bronnen voor niet-analytische hoeveelheden legale MDMA vanwege de regelgeving en de kosten in verband met het verkrijgen van een vergunning en opslagfaciliteiten voor gereguleerde stoffen[87,94]. Dit vereist productie op maat door bronnen die over een licentie beschikken, wat de toch al aanzienlijke extra kosten in verband met vergunningen, opslag en veiligheidseisen nog eens verhoogt[87,94]. Het feit dat alle instellingen (zoals ziekenhuizen en onderzoekslaboratoria) én alle betrokkenen (artsen, onderzoekers, laboranten) over een vergunning en certificering moeten beschikken, drijft de kosten verder op en zorgt voor nog meer vertraging[95]. In het Verenigd Koninkrijk is voor onderzoek naar drugs op lijst I jaren aan bureaucratische voorbereiding nodig, en dat kost naar schatting ongeveer het tienvoudige van een vergelijkbaar

onderzoek met 'legale' drugs[87,93]. De financiering van dergelijke dure onderzoeken vormt een uitdaging op zich. Vanwege het stigma dat aan illegale drugs kleeft, kan het lastig zijn om de financiering van onderzoek rond te krijgen, vooral uit publieke middelen[96]. Een veelvoorkomende manier om onderzoek met geregistreerde drugs te financieren is via de *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), een op donaties drijvende non-profitorganisatie[93,96].

Het is begrijpelijk dat de meeste farmaceutische bedrijven zich niet wagen aan de ontwikkeling van nieuwe psychoactieve medicijnen met vergelijkbare farmacologische eigenschappen als illegale drugs. Ze vrezen dat de nieuwe medicijnen vóór hun definitieve goedkeuring op de verboden lijst terecht komen, waarmee nieuwe bureaucratische obstakels worden opgeworpen, de ontwikkelingskosten stijgen en het nieuwe medicijn een negatief imago krijgt. Er zijn veel voorbeelden waarbij onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe medicijnen is stopgezet omdat ze in NPS-winkels opdoken en vervolgens werden verboden[97]. Een daarvan, dissociatief anestheticum MXE, is hiervoor al genoemd als behandelingsmogelijkheid voor fantoompijn en depressie[84,85]. Het enige legale geneesmiddel met een vergelijkbaar werkingsmechanisme (voornamelijk als NMDA-receptorantagonist) is ketamine. Als behandelingsmogelijkheid voor beide aandoeningen is het ook veelbelovend[98–100], maar er zijn wel enkele ernstige bijwerkingen, waaronder het 'ketamine-blaassyndroom'[101,102].

Ketamine is ontwikkeld als dissociatief anestheticum ter vervanging van fencyclidine (PCP), waardoor de werkingsduur voor deze toepassing geoptimaliseerd is en relatief kort is[103]. Dat is uiteraard een nadeel wanneer dit medicijn wordt gebruikt voor de behandeling van chronische pijn, omdat patiënten dan regelmatig grote hoeveelheden nodig hebben en vanwege de bijwerkingen. Helaas bemoeilijken een algeheel verbod en de angst voor een nader verbod elk onderzoek naar NMDA-receptorantagonisten, met name arylcyclohexylamines, waarvan sommige beter kunnen worden afgestemd op een aantal verschillende toepassingen van ketamine en waarschijnlijk ook minder bijwerkingen en een betere orale biologische beschikbaarheid hebben dan ketamine. Een ander voorbeeld van onderzoek dat door een verbod op NPS werd stopgezet, is de ontwikkeling van (voorheen legale) MDMA-analogen als behandeling voor dyskinesie bij de ziekte van Parkinson[97]. Ook hier zou een van deze stoffen waarschijnlijk beter geschikt zijn geweest om de aandoening te behandelen dan MDMA, dat sterke bijwerkingen heeft. In weer een ander geval liet een klinisch onderzoek van psilocybine voor de behandeling van patiënten met OCS veelbelovende resultaten zien[104]. Teleurstellend genoeg kon er vanwege de buitensporige kosten van het verkrijgen van de (in licentie gegeven en legale) psilocybine geen vervolgonderzoek worden uitgevoerd[105].

Een andere drempel die een verbod opwerpt is de bureaucratie die gepaard gaat met de verzending van gereguleerde stoffen, voornamelijk als gevolg van in- en uitvoervoorschriften. Deze voorschriften verschillen per land en houden geen rekening met hoeveelheden, hetgeen betekent dat zelfs voor de minuscule hoeveelheden die voor analytische doeleinden en in veel onderzoeksgebieden nodig zijn, dezelfde strenge regels gelden[87]. Dit bemoeilijkt samenwerking tussen instellingen en is onnodig beperkend voor onderzoek waarvoor hoeveelheden onder de drempel voor biologische activiteit nodig zijn (het meeste preklinische in-vitro-onderzoek, beeldvormingsstudies).

Op wetenschappelijk gebied reiken de gevolgen van een verbod veel verder dan de medische toepassingen van drugs, met directe gevolgen voor onderzoeksgebieden als neurowetenschappen en onderzoek naar het schadepotentieel van verschillende drugs, hetgeen immers cruciaal is om weloverwogen beleidskeuzes te maken. Voor neurowetenschappers die het bewustzijn bestuderen is het van groot belang om de rol en functie van de door psychedelica geactiveerde $5HT_{2A}$-receptor te begrijpen[105]. Aangezien bewustzijn een menselijke eigenschap is, is uit dieronderzoek beschikbare informatie slechts beperkt toepasbaar. Anderzijds worden bij mensen uitgevoerde onderzoeken beperkt door de eerdergenoemde moeilijkheden bij onderzoek met geregistreerde stoffen en het ontbreken van veiligheidsgegevens over nog niet ingedeelde psychedelica[105]. Een indeling van alle psychedelica of zelfs alle PEA zou alle N-(2-methoxybenzyl) PEA (NBOMe-stoffen) bevatten; die laatste zijn ontwikkeld als zeer krachtige en selectieve $5HT_{2A}$-agonisten om het receptorsysteem in kaart te brengen en te

bestuderen[106]. Bovendien verkleint een snelle of zelfs proactieve indeling van opkomende NPS de mogelijkheid om hun toxicologische eigenschappen en schadepotentieel te onderzoeken[105].

Ten slotte kan geconcludeerd worden dat de voorzieningen om psychoactieve drugs in groepen in te delen grotendeels ontoereikend zijn om de impact op de wetenschap te verminderen[105]. De voorschriften verschillen per land, maar zijn over het algemeen dusdanig streng dat wetenschappelijk onderzoek en betrokkenheid van de bedrijfstak ernstig belemmerd worden.

2.3 Verbod is ineffectief en schadelijk

Misschien wel het belangrijkste argument tegen de voorgenomen omvangrijke uitbreiding van het toepassingsgebied van de Opiumwet is de algemene ineffectiviteit van een verbod als preventieve maatregel voor de volksgezondheid.

Intuïtief lijkt het een logische stap om de productie, de handel en het bezit van alles wat gevaarlijk is strafbaar te stellen en overtredingen zwaar te bestraffen. Dat beleid richt zich op het beperken of - idealiter - elimineren van de beschikbaarheid van gevaarlijke stoffen met een duidelijke boodschap over de specifieke gevaren. Helaas verschillen de feitelijke gevolgen van dit beleid hemelsbreed van de intuïtief verwachte gevolgen, zoals in dit hoofdstuk wordt uitgewerkt.

Waarom een verbod niet aan de verwachte resultaten voldoet komt vooral omdat het de vraag niet wegneemt[107]. Waar de vraag naar bepaalde gevaarlijke goederen (zoals wapens of giftige brandstofadditieven) geëlimineerd of aanzienlijk verminderd kan worden, geldt dit niet voor psychoactieve drugs. Sinds mensenheugenis gebruiken mensen psychoactieve drugs[108–111]. Drugs werden en worden door priesters of sjamanen gebruikt bij religieuze ceremonies, als medicijnen bij ziekte en op grote schaal voor recreatieve doeleinden, meestal op een sociaal geaccepteerde manier[108,110]. Bij drugs in rituelen, religieuze ceremonies, bij spirituele genezing en in andere religieuze situaties gaat het voornamelijk om cannabis[112,113], psychedelica en andere hallucinogenen[114–116] die niet of slechts licht verslavend zijn. Medicinaal gebruikte drugs (opium en andere papaverbereidingen, cocabladeren) en cultureel aanvaarde verdovende middelen (alcohol, tabak, cocabladeren, qat) bevatten daarentegen wel verslavende stoffen. Verschillende categorieën drugs (zoals stimulerende middelen, kalmerende middelen, psychedelische middelen, dissociatieve middelen) zijn in verschillende situaties doelmatig en spreken verschillende mensen aan. Daarom kunnen algemeen aanvaarde legale middelen zoals alcohol, nicotine en cafeïne de vraag naar andere psychoactieve middelen onvoldoende wegnemen. Ook zijn de drugskeuze en het specifieke drugsgebruik sterk afhankelijk van de culturele achtergrond van de gebruiker[82,117]. Voor de hand liggende voorbeelden zijn het gebruik van LSD en andere psychedelica door de pacifistische aanhangers ('hippies') tegen het beleid in de jaren zestig[118] en het gebruik van MDMA en stimulerende middelen in de elektronische muziekscene[119].

Al in de 19e eeuw zien we geïsoleerde gevallen van voorschriften en verboden ten aanzien van verslavende drugs, maar de effecten daarvan zijn destijds niet goed vastgelegd en onderzocht[67]. Het eerste goed gedocumenteerde experiment op voldoende grote schaal is het verbod op alcohol in Amerika dat gold tussen 1920 en 1933. Weliswaar daalde het alcoholgebruik per hoofd van de bevolking aan het begin van het verbod sterk, maar van een langdurig effect was nauwelijks sprake[120–122]. Aangezien de vraag vrijwel hetzelfde bleef, namen criminele organisaties de alcoholproductie over en ontstond er een gigantische zwarte markt[123]. Naast het feit dat de drooglegging het alcoholgebruik op lange termijn niet significant wist terug te dringen, waren er ook een aantal ongewenste en schadelijke effecten. Als eerste de opkomst of steviger positie van de georganiseerde misdaad[123,124]. Verder hadden veel mensen last van vergiftiging door het drinken van illegaal gestookte drank van slechte kwaliteit of gedenatureerde industriële alcohol die methanol, pyridine en benzeen bevatte[125,126]. Ook vermeldenswaardig zijn de maatschappelijke kosten van wetshandhaving, vervolging en opsluiting en de

misgelopen belastinginkomsten; niet voor niets was de economische ineenstorting gevolgd door de Grote Depressie een belangrijke reden voor opheffing van de drooglegging[127].

Een volgende mijlpaal in de (Amerikaanse) geschiedenis van prohibitief beleid is de zogenaamde *War on Drugs*, voor het eerst uitgeroepen door president Richard Nixon in 1971, een jaar na de goedkeuring van de *Controlled Substances Act* (CSA)[128,129]. Praktische maatregelen van de regering onder Nixon waren onder andere toekenning van meer federale middelen aan drugsbestrijdingsinstanties, de oprichting van de *Drug Enforcement Administration* (DEA) en de oplegging van harde straffen voor drugs-gerelateerde misdrijven (zelfs voor bezit van kleine hoeveelheden)[128].

Critici hebben herhaaldelijk opgemerkt dat de toenmalige Amerikaanse drugswetgeving en de wijze van handhaving waren ingegeven door politieke en racistische motieven en niet door het streven naar terugdringing van de schade en maatschappelijke kosten van drugsgebruik[105,128,130]. Onder Nixon hebben de Verenigde Staten de inhoud van het VN Verdrag inzake psychotrope stoffen (1971)[131], een aanpassing van het Enkelvoudig Verdrag inzake verdovende middelen (1961), sterk beïnvloed[132]. In de daaropvolgende decennia bleven de VS andere landen economisch, politiek en zelfs militair onder druk zetten om een harde aanpak te hanteren en verboden krachtig te handhaven[131,133,134]. Het is lastig om de effecten van de *War on Drugs* op de mate van drugsgebruik kwantitatief te beoordelen, omdat er geen gegevens zijn voor drugsgebruik in een hypothetisch scenario zonder streng wereldwijd verbod. Wel lijkt uit Amerikaanse en wereldwijde statistieken over drugsgebruik van de afgelopen vijftig jaar duidelijk dat de *War on Drugs* niet doeltreffend is geweest[135–137]. Integendeel zelfs: de aanhoudende opioïdencrisis in de VS is een overtuigende illustratie van falend beleid[138]. Ondanks alle inspanningen zijn de VS keer op keer het land met het hoogste illegale drugsgebruik[139].

Het lijkt misschien contra-intuïtief, maar het opleggen van zware straffen, zoals lange gevangenisstraffen of zelfs de doodstraf, schrikt niet af en heeft nauwelijks effect op het drugsgebruik gehad[140,141]. Tegelijkertijd zijn de kosten van de *War on Drugs* immens. In vijftig jaar tijd hebben de VS meer dan een biljoen dollar uitgegeven aan vergeefse pogingen om de drugsproductie, -handel en het gebruik in bedwang te houden door een strafrechtelijke benadering.[142–144]. Bijna de helft van deze kosten gaat naar het opsluiten van drugsovertreders, die bovendien meestal worden aangehouden voor bezit van een kleine hoeveelheid[143,145]. Mede door de *War on Drugs* hebben de VS verreweg de grootste gevangenisbevolking ter wereld, 2,3 miljoen mensen (2008); dit komt neer op ongeveer 1% van de volwassen Amerikaanse bevolking of 24,7% van het totale aantal gevangenen wereldwijd[146]. Los van het feit dat deze situatie de samenleving schaadt, heeft het opsluiten van drugsgebruikers ook geen objectieve voordelen. Het heeft weinig effect op de mate van drugsgebruik[138], het leidt tot een drastische toename van sterfgevallen door overdosis onder degenen die net uit de gevangenis komen[147] en het effect op de openbare veiligheid is verwaarloosbaar[148]. De gevolgen van een veroordeling wegens drugsgebruik zijn vaak schadelijker en ingrijpender voor betrokkenen dan het drugsgebruik zelf[149]. Om dit te staven is kennis van de volgende feiten belangrijk. Wie in de VS en veel andere landen veroordeeld wordt voor een drugsmisdrijf loopt, zelfs met een lage straf, allerlei kansen in het leven mis. Zo is het voor iemand met een strafblad bijna onmogelijk om fatsoenlijke huisvesting of een goede en goedbetaalde baan te vinden[95,150,151]. Wie minder kans heeft om ambitieuze levensdoelen te bereiken en legaal geld te verdienen, zal eerder weer zijn toevlucht nemen tot drugsgebruik en -handel en tot andere criminele activiteiten, waardoor er een vicieuze cirkel ontstaat[151].

Volgens het VN Bureau voor drugs- en misdaadbestrijding (UNODC) zijn er wereldwijd ongeveer 230 miljoen gebruikers van illegale drugs, van wie 90% niet als problematisch wordt beschouwd[135,142]. Het lijkt evident dat deze ruime meerderheid meer last zou hebben van de gevolgen van een overtreding van de drugswetgeving dan van hun niet-problematische drugsgebruik. Ter onderbouwing is het belangrijk te vermelden dat de juridische status van een drug of de plaatsing op een lijst geen goed criterium is voor het schadepotentieel ervan. In een onderzoek, dat in 2010 in het gerenommeerde medische tijdschrift *The Lancet* is gepubliceerd, werd met behulp van wetenschappelijke criteria een kwantitatieve beoordeling gegeven van de schade door verschillende legale en illegale drugs aan gebruikers en anderen. Van de twintig besproken drugs werd alcohol als gevaarlijkste

aangemerkt en kwam tabak op de zesde plaats, terwijl Lijst I-drugs als MDMA, LSD en psilocine-houdende paddenstoelen (paddo's) onderaan de ranglijst eindigden[152]. Wereldwijd sterven jaarlijks naar schatting 3 miljoen mensen aan aandoeningen veroorzaakt door veelvuldig alcoholgebruik[153] en meer dan 8 miljoen mensen aan ziekten ten gevolge van roken, waarvan 1,2 miljoen niet-rokers die worden blootgesteld aan meeroken[154].

Dit komt overeen met resp. ongeveer 5% en >14% van het totale aantal sterfgevallen en vormt een duidelijke illustratie van de omvang van de schade door legale drugs. Het is bovendien bekend dat deze twee legale drugs zeer verslavend zijn en zowel psychologische als fysieke afhankelijkheid veroorzaken[155–157]. Het verslavend effect van nicotine is vergelijkbaar met dat van de verslavendste illegale drugs[158], terwijl alcoholontwenning zelfs dodelijk kan zijn[159]. Daarentegen zijn illegale psychedelica zoals LSD en psilocybine verslavend noch toxisch[160,161] en veroorzaken zij bij gebruikers minder schade dan alcohol en tabak.[152]

Een ander gevolg van de *War on Drugs* en prohibitief beleid in het algemeen is het ontstaan van een zwarte markt, waardoor de productie en distributie grotendeels in handen van de georganiseerde misdaad komen, net als tijdens de drooglegging in de jaren twintig. Deze ontwikkeling gaan gepaard met talrijke sociale problemen, met misschien wel als ernstigste het geweld door criminele organisaties (zoals drugskartels of bendes). Vooral in Latijns-Amerika, waar alle cocaïneproductie ter wereld plaatsvindt, tieren karteloorlogen en brute geweldsmisdrijven door drugskartels welig[134,162]. De afgelopen jaren heeft met name Mexico het zwaar te verduren na de pogingen in 2006 om de drugskartels met geweld te ontmantelen. In totaal zijn 115.000 moorden in Mexico tussen 2007 en 2018 aan de georganiseerde misdaad toegeschreven[163]. Een ander nadelig effect van rijke en machtige criminele organisaties is dat het corruptie in de hand werkt[164,165]. Invloedrijke mensen binnen verschillende instellingen op de loonlijst zetten is voor criminele organisaties een voor de hand liggende en gemakkelijke manier om hun invloed uit te breiden en inmenging in hun praktijken te voorkomen.

Het feit dat drugsgebruikers op de zwarte markt toegewezen zijn is eveneens nadelig voor hun veiligheid en welzijn, met name vanwege het gebrek aan kwaliteitscontrole. Op straat gekochte drugs bevatten vaak additieven of synthetische bijproducten, waarvan sommige schadelijk of zelfs gevaarlijk zijn[166–169]. Gebruikers hebben geen zekerheid over de identiteit en kwaliteit van de door hen gekochte drugs en dat leidt vaak tot potentieel gevaarlijke ongevallen en overdoses[170,171]. Opioïden met variërende werkzaamheid die zogenaamd afkomstig zijn van dezelfde drug (voornamelijk heroïne) zijn bijzonder gevaarlijk en hebben al veel dodelijke slachtoffers door een overdosis veroorzaakt[172,173].

Een verbod, vooral in combinatie met anti-drugspropaganda, stigmatiseert drugsgebruikers en maakt het voor mensen die aan een verslaving lijden moeilijk om hulp te krijgen. Er wordt erkend dat verslaving aan drugs en/of alcohol - en verslaving in het algemeen - een ziekte is en niet het gevolg van slechte keuzes[174,175]. Bij de ontwikkeling of herziening van drugsbeleid moeten verslaving en problematisch middelengebruik dan ook als volksgezondheidsprobleem worden gezien, en niet als strafrechtelijk probleem. De afgelopen twintig jaar hebben sommige landen, waaronder Portugal, Tsjechië en verschillende Latijns-Amerikaanse landen, erkend dat een louter prohibitieve aanpak tekortschiet; zij zijn overgegaan op empirisch onderbouwde (evidence-based) strategieën en maatregelen, onder meer door het bezit van kleine hoeveelheden drugs te decriminaliseren[176]. De term decriminalisering betekent dat lichte drugsovertredingen (gebruik, bezit en handel in kleine hoeveelheden) niet langer strafrechtelijk vervolgd worden of daarvoor slechts een administratiefrechtelijke straf (zoals een boete) wordt opgelegd. Het onderscheidt zich van volledige legalisatie, waarbij productie en distributie gelegaliseerd en belast zijn - een beleid dat sinds kort in verschillende Amerikaanse staten, Canada en Uruguay voor cannabis geldt. Nederland kent, naast de bekende semilegale status van cannabis, ook voor andere drugs een vorm van decriminalisering. Dit maakt geen deel uit van de Opiumwet, maar betreft reeds lang bestaand beleid om mensen niet voor het bezit van een kleine hoeveelheid te vervolgen[176].

Overal waar decriminaliseringsbeleid wordt toegepast is het succesvol[145,177]. Het heeft geen significante invloed op het aantal drugsgebruikers, maar levert wel aanzienlijk minder schade in verband met drugsgebruik op[145,176,177]. Naast bovengenoemde voordelen om af te zien van aanhouding en opsluiting, vertonen de schadebeperkende

maatregelen ook nog andere positieve trends. Mensen met problemen als gevolg van drugsgebruik worden gestimuleerd om hulp te zoeken, waardoor meer mensen therapie gaan volgen[176]. Sterfgevallen als gevolg van overdosering nemen aanmerkelijk af wanneer drugs op recept worden aangeboden en er sprake is van toezicht[177]. Ook het ter beschikking stellen van naloxon aan opioïde-gebruikers en leken-hulpverleners draagt hieraan bij[178,179]. Het uitdelen van gratis naalden/spuiten en andere drugsattributen heeft het aantal besmettingen met hiv en andere ziekten verminderd[180]. Het eerder beschreven gevaar van een gebrekkige kwaliteitscontrole wordt aangepakt door het testen van drugs toe te staan[181]. Een andere goedkope en belangrijke schadebeperkende maatregel die vaak wordt gecombineerd met drugstestdiensten, is voorlichting: het verstrekken en verspreiden van wetenschappelijk nauwkeurige en onpartijdige informatie over drugs, de interactie tussen verschillende drugs en technieken voor veiliger gebruik. Deze benadering staat in schril contrast met de meeste eerdere voorlichtingscampagnes over drugs zoals 'Zeg gewoon nee'. In die campagnes met een simpele boodschap werden de gevaren voor potentiële gebruikers alleen op emotioneel niveau aangestipt zonder onderscheid te maken tussen verschillende soorten drugs, en zonder veel bruikbare informatie te verstrekken.

Uit het in dit hoofdstuk gepresenteerde bewijsmateriaal komt duidelijk naar voren dat een verbod ineffectief is om het gebruik/misbruik van middelen te voorkomen, en bovendien kostbaar en schadelijk voor drugsgebruikers. Door de aanhoudende vraag ontstaat er een zwarte markt en krijgt de georganiseerde misdaad een sterkere positie, hetgeen talloze ernstige problemen creëert. Liberalere, empirisch-onderbouwde beleidsmaatregelen gericht op schadebeperking zijn daarentegen wel alom succesvol geweest.

3. Tegenargumenten

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de motivering van de Nederlandse wetgever vóór de voorgestelde wijzigingen van de Opiumwet en worden tegenargumenten opgeworpen. Het eerste aangevoerde argument is dat de indeling in groepen stoffen dient als waarschuwing voor de mogelijke gevaren van deze stoffen, waarmee - in combinatie met de dreiging van straf - het gebruik van deze drugs moet worden ontmoedigd[6]. Zoals uitgebreid in het vorige hoofdstuk aan de orde is geweest, is de kans op dit beoogde effect, althans op de lange termijn, zeer klein. NPS-gebruikers zullen deze blijven gebruiken of (weer) omwisselen naar nu al op de zwarte markt beschikbare illegale analogen. Dat is bijvoorbeeld in het Verenigd Koninkrijk gebeurd, waar het ministerie van Binnenlandse Zaken toegaf dat geen van de gestelde schadebeperkende doelstellingen was gehaald[78].

Het tweede argument ten gunste van de wetswijziging is dat het politie en justitie in staat zou stellen de georganiseerde drugscriminaliteit effectiever te bestrijden en een maas in de wetgeving zou dichten waarvan criminelen nu profiteren[6]. Dit zal naar verwachting echter precies het tegenovergestelde effect teweegbrengen. Zoals hiervoor vermeld creëert een verbod slechts een zwarte markt waarvan criminele organisaties profiteren.

Louter vanuit economisch oogpunt is duidelijk dat de hoogste winsten te behalen zijn waar de vraag het aanbod overtreft. Daarom richten de meeste criminele organisaties zich op die illegale drugs waarbij veel meer vraag dan aanbod is en dan bij voorkeur ook met verslavende eigenschappen, om de toekomstige vraag veilig te stellen. Alleen al de handel in heroïne (100-110 miljard dollar) en cocaïne (110-130 miljard dollar) beslaat naar schatting tussen de helft en twee derde van de wereldwijde illegale drugsmarkt (goed voor ongeveer 360 miljard dollar)[182]. Het marktaandeel van synthetische drugs (60 miljard dollar) bedraagt slechts 17%, waarvan NPS maar een fractie uitmaakt. Zoals in de inleiding vermeld is het merendeel van de handel in NPS niet in handen van de gebruikelijke georganiseerde misdaad geweest. Integendeel, de meeste online-handelaars en groothandelaars in NPS zorgden ervoor zoveel mogelijk als legale leveranciers van chemische stoffen te opereren, onder andere door belasting te betalen en door pogingen om het risico van juridische vervolging te minimaliseren. In China worden de meeste NPS legaal geproduceerd en hebben ze vooral de afgelopen jaren een of andere vorm van kwaliteitscontrole

ondergaan[69]. De meeste online NPS-verkopers zorgden er ook voor dat zij geen stoffen verkochten (bijv. krachtige opioïden) met een hoog risico op dodelijke ongevallen; drugs (bijv. 5-IT en 4,4'-DMAR) die naar verluidt betrokken zijn bij dodelijke ongevallen werden zelfs snel uit de roulatie gehaald[70]. De markt voor NPS was en is nog steeds gedeeltelijk zelfregulerend, vormt een aantoonbaar lagere bedreiging voor gebruikers dan de alternatieven - de zwarte markt of verkoop via het zgn. darknet - en draagt tevens bij aan de economie. Dat doet afbreuk aan het argument van de wetgever voor een algeheel verbod. In plaats daarvan verdient het overweging om de bestaande markt te reguleren door de invoering van een vorm van controle, vergelijkbaar met de regels die van toepassing zijn op de alcohol- en tabaksindustrie. In het volgende hoofdstuk wordt een globaal voorstel besproken voor de invulling van dergelijke regelgeving.

Het laatste en best onderbouwde argument ten gunste van de wetswijziging is dat de Nederlandse politie en justitie dan effectief kan samenwerken met andere landen waar NPS op de verboden lijst staan en die in Nederland nog legaal zijn[6]. Hoewel dit ongetwijfeld waar is, is het de vraag of deze samenwerking iemand ten goede zou komen. Zoals hiervoor uitgelegd is het hoogst onwaarschijnlijk dat het drugsgebruik wordt teruggedrongen, aangezien de handel in NPS eenvoudigweg verplaatst wordt naar andere EU-landen. Het levert de Nederlandse staat alleen maar minder belastinginkomsten op zonder enig gunstig effect op de volksgezondheid, in eigen land of wereldwijd. Bovendien zijn er diverse voorbeelden van verboden die leiden tot een toenemend gebruik van schadelijker drugs, zoals het switchen van cannabis naar synthetische cannabinoïden, van gerookte opium naar geïnjecteerde heroïne of van MDMA naar de zeer gevaarlijke amfetaminen PMA en PMMA[76]. Daarnaast is een verbod op NPS niet de enige manier om te voorkomen dat ze worden verzonden naar landen waar ze op de verboden lijst staan. In plaats daarvan zou een wet kunnen worden aangenomen die verzending naar landen waar het product verboden is of een twijfelachtige wettelijke status heeft uitdrukkelijk verbiedt. Een nog betere oplossing zou een (registratie)systeem zijn waarbij de productie en verkoop van NPS legaal maar gereglementeerd zijn. In dat scenario kunnen dan in de licentievoorwaarden voor producenten en verkopers verzendregels en -beperkingen worden opgenomen. Daarmee zou de handhaving van de regels voor verzending makkelijker worden en de autoriteiten meer controle krijgen over de handel in NPS, zoals in het volgende hoofdstuk wordt uitgewerkt.

4. Legalisering en regulering van de markt voor NPS

Zoals vermeld in paragraaf 2.3, beseffen steeds meer overheden wereldwijd dat de *War on Drugs* een verloren zaak is: verbieden heeft het probleem van drugsgebruik niet opgelost en heeft de schade zelfs vergroot[149,183]. Er is een algemene wereldwijde tendens naar liberalisering van het drugsbeleid in de vorm van decriminalisering, empirisch onderbouwde schadebeperking en legalisering van medisch en recreatief gebruik van cannabis in steeds meer landen[176,184]. Tegelijkertijd is de meest voorkomende reactie bij de aanpak van het groeiende marktaandeel en het aantal NPS steevast het opleggen van een algeheel verbod[69,82,185]. Deze paradoxale gang van zaken kunnen we verklaren aan de hand van de verklaring van verslavingsdeskundige Mark Haden voor het feit dat cannabis tot nu toe als enige drug is gelegaliseerd: 'angst voor leiderschap', zoals hij het in een interview in 2017 noemde. Politici zijn huiverig om omstreden beleid te ontwikkelen waar volgens de peilingen geen meerderheidssteun voor te vinden is, ook al zijn ze ervan overtuigd dat dit beleid de samenleving ten goede zou komen[186]. Het is begrijpelijk dat na decennia van anti-drugspropaganda in de vorm van bangmakerij en oorlogsretoriek[187] een ommekeer in of radicale hervorming van het beleid moeilijk aan kiezers te verkopen is. Desalniettemin bestaan er vele objectieve argumenten voor een volledige (her)legalisatie, zelfs in vergelijking met het relatief succesvolle decriminaliseringsbeleid. Legaliseren zou de zwarte markt doen krimpen of zelfs doen verdwijnen en daarmee de georganiseerde misdaad een voorname bron van inkomsten afnemen. Het zou kwaliteitscontrole van de drugsverkoop mogelijk maken en daarmee de schade voor gebruikers beperken. Ook zou legalisering het

wetenschappelijk onderzoek aanzienlijk vergemakkelijken en versnellen (zie paragraaf 2.2), en bovendien veel extra belastinginkomsten genereren. Die zouden gedeeltelijk ingezet kunnen worden voor het vergroten van de mogelijkheden om mensen te behandelen die problemen hebben als gevolg van drugsgebruik en om hulp vragen.

Als gezegd zijn wetgevers overal terughoudend, beducht om tegen de publieke opinie in te gaan en vooral om als eerste land over te gaan tot legalisering van drugs die eerder nog als harddrugs golden, zonder rekening te houden met bewijsmateriaal. Daar komt bij dat internationale drugsverdragen verplichtingen scheppen die moeilijk te negeren zijn en die als excuus kunnen worden gebruikt om radicale beleidswijzigingen achterwege te laten. Maar aangezien de opkomende NPS niet op de verboden lijst in de verdragen zijn opgenomen[129,188], bieden ze een uitstekende kans om te experimenteren met empirisch onderbouwd beleid door de markt te reguleren[70,189]. Nederland staat bekend om zijn voortrekkersrol als het gaat om verstandig en progressief beleid, ook als dit wereldwijd op tegenstand stuit - met euthanasie[190], decriminalisering van cannabis[191] en het homohuwelijk[192] als bekendste voorbeelden. Daarmee heeft Nederland de weg vrijgemaakt voor soortgelijke ontwikkelingen in andere landen. Gereglementeerde legalisering van NPS zal, mits goed opgesteld en goed uitgevoerd, waarschijnlijk een even groot succes zijn en kan op termijn op internationale erkenning rekenen.

Tot op heden is er slechts één poging geweest om toe te werken naar een legaal, gereglementeerd verkoopsysteem voor NPS. De *Psychoactive Substances Act* 2013 (PSA13) in Nieuw-Zeeland verbiedt de verkoop van psychoactieve stoffen, tenzij kan worden aangetoond dat ze bij mensen een gering risico vormen[193,194]. Na goedkeuring zijn er nog extra regels die gelden voor reclame, minimumleeftijd, verkooplocaties en het melden van bijwerkingen. De aanvraagkosten bedragen 180.000 NZD (ongeveer € 97.500) per stof, naast de kosten van de verplichte experimenten, die worden geschat op ruim 1 miljoen NZD (€ 542.000)[185]. Het lastige proces en de hoge kosten van een aanvraag voor een productievergunning, in combinatie met de relatief kleine marktomvang in Nieuw-Zeeland, staan praktisch gezien in de weg aan het aanvragen van een productievergunning, waardoor NPS feitelijk illegaal is[185].

Om in Nederland een systeem op te zetten dat de verkoop van NPS aan eindgebruikers reglementeert, zou eerst de verkoop aan particulieren van organische chemische stoffen met bekende biologische activiteit of onvoldoende toxicologische gegevens aan banden kunnen worden gelegd. Tegelijkertijd krijgen verkopers de mogelijkheid om een distributievergunning aan te vragen. De licentiëring moet de distributeur een regelgevingskader bieden, zoals:

- duidelijke etikettering van producten, met inbegrip van de beschikbare informatie en relevante waarschuwingen.
- kwaliteitscontrole van elke partij door een neutraal extern laboratorium of een openbare instelling.
- het bijhouden van de volledige order- en verzendgeschiedenis, met inbegrip van partijnummers en productiegegevens.
- geen verzending naar landen waar het product verboden is of waarvan men kan vermoeden dat het illegaal is.
- geen verkoop aan klanten onder een bepaalde leeftijd (18 jaar of ouder), identiteitsbewijs vereist.

De hier gepresenteerde regelgeving kan worden gewijzigd of uitgebreid naargelang de doelstellingen van de beleidsmakers. Denk bijvoorbeeld aan koppeling met beleid gericht op de volksgezondheid en op preventie. Dit kan worden bereikt door een overzicht van binnenlandse klanten en hun aankopen bij te houden, zodat patronen van problematisch middelengebruik kunnen worden vastgesteld. Zodra deze mensen zijn geïdentificeerd, kunnen ze worden uitgenodigd voor een consult met een verslavingsdeskundige en kunnen ze hulp krijgen. Een andere schadebeperkende maatregel zou kunnen zijn om een vergunningsprocedure in het systeem op te zetten. Klanten zouden dan een korte basiscursus farmacologie van psychoactieve stoffen, drugsinteracties en veiligheidsmaatregelen moeten volgen om de risico's van drugsgebruik te verminderen. Vergelijk het met het behalen van een rijbewijs. Zo'n kader biedt potentiële NPS-gebruikers voorlichting en vermindert de risico's van de

drugs, en het maakt nauwgezette monitoring van gebruikspatronen en -motieven mogelijk, evenals van de gezondheidseffecten van de gebruikte drugs op de middellange en lange termijn. De gegevens die hierdoor worden verzameld zouden zeer nuttig zijn gezien de schaarste van toxicologische gegevens over de meeste NPS, en kunnen ingezet worden voor toekomstige schadebeperkende maatregelen. Dit registratiesysteem zou het eerste in zijn soort zijn en biedt nieuwe inzichten in de voordelen en valkuilen van legalisering van NPS. Deze kennis kan dan weer door andere landen worden gebruikt om vergelijkbaar beleid door te voeren, hetgeen uiteindelijk zou kunnen leiden tot harmonisatie van de Europese respons op de problemen die NPS stellen.

Met legalisering en regulering/registratie van de verkoop van NPS voor menselijke consumptie wordt het ook mogelijk om, net als bij alcohol- en tabaksbelasting, extra belastinggeld binnen te halen. Het belastingtarief voor deze drugs kan variëren naargelang de farmacologische groep, de werkzaamheid en verslavende eigenschappen van de drug en andere bekende gevaren. Op deze manier kan het gebruik van grote hoeveelheden verslavende en gevaarlijke NPS worden ontmoedigd. De hierdoor gegenereerde inkomsten kunnen worden ingezet voor het volgen van de markt en NPS-verkopers en voor het creëren van meer mogelijkheden om mensen die aan middelenmisbruik lijden te behandelen.

5. Conclusie

De gegevens en argumenten die in dit commentaar worden gepresenteerd, tonen onomstotelijk aan dat een algeheel verbod in het algemeen en de voorgestelde wetswijziging in het bijzonder niet effectief zijn om de schade als gevolg van drugsgebruik te minimaliseren. Door de aanhoudende en zelfs groeiende vraag naar nieuwe psychoactieve stoffen en legale alternatieven voor drugs op de verboden lijst staan in de weg aan succesvolle maatregelen om het aanbod op lange termijn te beperken. Het proactief indelen van een breed scala aan chemische stoffen in groepen is ethisch twijfelachtig en creëert allerlei nieuwe problemen, vergelijkbaar met de problemen die het verbod op drugs zoals we dat kennen veroorzaakt. De ernstigste problemen hierbij zijn een toename van de georganiseerde misdaad en het bijbehorende geweld, schade door vervalste of verkeerd geïdentificeerde drugs en barrières voor onderzoek, waaronder de beoordeling van de risico’s en schade door NPS. Tegen deze achtergrond is een liberale, empirisch onderbouwde benadering voor marktregulering van NPS aanbevolen, met de nadruk op schadebeperking en mensenrechten. De uitvoering van dit beleid vereist een moediger opstelling om de problemen van de snel groeiende markt voor nieuwe psychoactieve stoffen het hoofd te bieden en kansen te grijpen, en niet, in plaats daarvan, toe te geven aan de internationale druk en uit wanhoop een algeheel verbod door te voeren. Nederland kan het goede voorbeeld geven en zijn imago als ethisch vooruitstrevend en pragmatisch land (opnieuw) bevestigen, en tegelijkertijd economisch profiteren en de valkuilen van een achterhaald drugsbeleid vermijden.

6. Literatuur

(1) Shulgin, A.; Shulgin, A. Pihkal: A Chemical Love Story; Transform Press, U.S.: Berkeley, Calif, 1995.

(2) Shulgin, A.; Shulgin, A. Tihkal: A Continuation, First Edition.; Transform Press: Berkeley, CA, 2002.

(3) Shulgin, A. T. 3-Methoxy-4 5-Methylenedioxy Amphetamine, a New Psychotomimetic Agent. Nature 1964, 201 (4924), 1120–1121. https://doi.org/10.1038/2011120a0.

(4) Shulgin, A. T.; Sargent, T. Psychotropic Phenylisopropylamines Derived from Apiole and Dillapiole. Nature 1967, 215 (5109), 1494–1495. https://doi.org/10.1038/2151494b0.

(5) Shulgin, A. T.; Sargent, T.; Naranjo, C. Role of 3,4-Dimethoxyphenethylamine in Schizophrenia. Nature 1966, 212 (5070), 1606–1607. https://doi.org/10.1038/2121606a0.

(6) Overheid.nl | Consultatie Wijziging Opiumwet vanwege nieuwe psychoactieve stoffen https://www.internetconsultatie.nl/opiumwet_nps (accessed Mar 16, 2020).

(7) Blaazer, A. R.; Smid, P.; Kruse, C. G. Structure–Activity Relationships of Phenylalkylamines as Agonist Ligands for 5-HT2A Receptors. ChemMedChem 2018, 3 (9), 1299–1309. https://doi.org/10.1002/cmdc.200800133.

(8) Braun, U.; Braun, G.; Jacob, P.; Nichols, D. E.; Shulgin, A. T. Mescaline Analogs: Substitutions at the 4-Position. NIDA Res. Monogr. 1978, No. 22, 27–37.

(9) Monte, A. P.; Waldman, S. R.; Marona-Lewicka, D.; Wainscott, D. B.; Nelson, D. L.; Sanders- Bush, E.; Nichols, D. E. Dihydrobenzofuran Analogues of Hallucinogens. 4. Mescaline Derivatives. J. Med. Chem. 1997, 40 (19), 2997–3008. https://doi.org/10.1021/jm970219x.

(10) Jacob, P.; Shulgin, A. T. Sulfur Analogues of Psychotomimetic Agents. Monothio Analogs of Mescaline and Isomescaline. J. Med. Chem. 1981, 24 (11), 1348–1353. https://doi.org/10.1021/jm00143a017.

(11) Jacob, P.; Shulgin, A. T. Sulfur Analogs of Psychotomimetic Agents. 30. Ethyl Homologs of Mescaline and Their Monothioanalogs. J. Med. Chem. 1984, 27 (7), 881–888. https://doi.org/10.1021/jm00373a013.

(12) Wee, S.; Anderson, K. G.; Baumann, M. H.; Rothman, R. B.; Blough, B. E.; Woolverton, W. L. Relationship between the Serotonergic Activity and Reinforcing Effects of a Series of Amphetamine Analogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. https://doi.org/10.1124/jpet.104.080101.

(13) Nagai, F.; Nonaka, R.; Satoh Hisashi Kamimura, K. The Effects of Non-Medically Used Psychoactive Drugs on Monoamine Neurotransmission in Rat Brain. Eur. J. Pharmacol. 2007, 559 (2), 132–137. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.075.

(14) Miller, G. M. The Emerging Role of Trace Amine-Associated Receptor 1 in the Functional Regulation of Monoamine Transporters and Dopaminergic Activity. J. Neurochem. 2011, 116 (2), 164–176. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07109.x.

(15) Bidwell, L. C.; McClernon, F. J.; Kollins, S. H. Cognitive Enhancers for the Treatment of ADHD. Pharmacol. Biochem. Behav. 2011, 99 (2), 262–274. https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.05.002.

(16) Simmler, L.; Buser, T.; Donzelli, M.; Schramm, Y.; Dieu, L.-H.; Huwyler, J.; Chaboz, S.; Hoener, M.; Liechti, M. Pharmacological Characterization of Designer Cathinones in Vitro. Br. J. Pharmacol. 2013, 168 (2), 458–470. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02145.x.

(17) Arnsten, A. F. T.; Li, B.-M. Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions. Biol. Psychiatry 2005, 57 (11), 1377–1384. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.019.

(18) Stahl, S. M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications; Cambridge University Press, 2013.

(19) Johnston, M. F. A. J. R. M. E. T. A. C. S. M. S. J. F. P. J. A. Prim Care Companion/15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL. Prim. Care Companion CNS Disord. 2005, 7 (3), 106–113. https://doi.org/10.4088/PCC.v07n0305.

(20) Rosen, W.; Weil, A. T. From Chocolate to Morphine: Everything You Need to Know About Mind-Altering Drugs, Revised and Upd.; Mariner Books: Boston, 2004.

(21) Tatsumi, M.; Groshan, K.; Blakely, R. D.; Richelson, E. Pharmacological Profile of Antidepressants and Related Compounds at Human Monoamine Transporters. Eur. J. Pharmacol. 1997, 340 (2–3), 249–258. https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)01393-9.

(22) Dwoskin, L. P. Emerging Targets and Therapeutics in the Treatment of Psychostimulant Abuse; Academic Press, 2014.

(23) Drugs of Abuse; Giannini, A. J., Slaby, A. E., Eds.; Medical Economics Books: Oradell, N.J, 1989.

(24) Advokat, C. Literature Review: Update on Amphetamine Neurotoxicity and Its Relevance to the Treatment of ADHD. J. Atten. Disord. 2007, 11 (1), 8–16. https://doi.org/10.1177/1087054706295605.

(25) Research, C. for D. E. and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Safety Review Update of Medications used to treat Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm279858.htm (accessed Jun 5, 2018).

(26) Center for Drug Evaluation and Research (CDER); U.S. Food and Drug Administration (FDA). The Voice of the Patient - Narcolepsy; CDER, FDA.

(27) Heal, D. J.; Smith, S. L.; Gosden, J.; Nutt, D. J. Amphetamine, Past and Present – a Pharmacological and Clinical Perspective. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 2013, 27 (6), 479–496. https://doi.org/10.1177/0269881113482532.

(28) Kaplan, L. M. Pharmacological Therapies for Obesity. Gastroenterol. Clin. North Am. 2005, 34 (1), 91–104. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2004.12.002.

(29) Palamara, K. L.; Mogul, H. R.; Peterson, S. J.; Frishman, W. H. Obesity: New Perspectives and Pharmacotherapies. Cardiol. Rev. 2006, 14 (5), 238–258. https://doi.org/10.1097/01.crd.0000233903.57946.fd.

(30) Stotz, G.; Woggon, B.; Angst, J. Psychostimulants in the Therapy of Treatment-Resistant Depression Review of the Literature and Findings from a Retrospective Study in 65 Depressed Patients. Dialogues Clin. Neurosci. 1999, 1 (3), 165–174.

(31) Stahl, S. M. Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology; Cambridge University Press, 2017.

(32) Doig, R. L. Epinephrin; Especially in Asthma. Calif. State J. Med. 1905, 3 (2), 54–55.

(33) Chu, E. K.; Drazen, J. M. Asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005, 171 (11), 1202–1208. https://doi.org/10.1164/rccm.200502-257OE.

(34) Chambers, M. ChemIDplus - 90-82-4 - KWGRBVOPPLSCSI-WCBMZHEXSA-N - Pseudoephedrine [INN:BAN] - Similar structures search, synonyms, formulas, resource links, and other chemical information. https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/90-82-4 (accessed Mar 16, 2020).

(35) Edwards, G. Ecstasy: The Complete Guide. A Comprehensive Look at the Risks and Benefits of MDMA. Addiction 2018, 97 (7), 920–921. https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.t01-3-00202.x.

(36) Mithoefer, M. C.; Mithoefer, A. T.; Feduccia, A. A.; Jerome, L.; Wagner, M.; Wymer, J.; Holland, J.; Hamilton, S.; Yazar-Klosinski, B.; Emerson, A.; Doblin, R. 3,4- Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder in Military Veterans, Firefighters, and Police Officers: A Randomised, Double-Blind, Dose- Response, Phase 2 Clinical Trial. Lancet Psychiatry 2018, 5 (6), 486–497. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4.

(37) Sessa, B.; Nutt, D. Making a Medicine out of MDMA. Br. J. Psychiatry 2015, 206 (1), 4–6. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751.

(38) Sessa, B.; Higbed, L.; Nutt, D. A Review of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)- Assisted Psychotherapy. Front. Psychiatry 2019, 10. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00138.

(39) Stolaroff, M. J.; Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. The Secret Chief Revealed; Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies: Sarasota, Fl, 2004.

(40) dos Santos, R. G.; Osório, F. L.; Crippa, J. A. S.; Riba, J.; Zuardi, A. W.; Hallak, J. E. C. Antidepressive, Anxiolytic, and Antiaddictive Effects of Ayahuasca, Psilocybin and Lysergic Acid Diethylamide (LSD): A Systematic Review of Clinical Trials Published in the Last 25 Years. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2016, 6 (3), 193–213. https://doi.org/10.1177/2045125316638008.

(41) Das, S.; Barnwal, P.; Ramasamy, A.; Sen, S.; Mondal, S. Lysergic Acid Diethylamide: A Drug of 'Use'? Ther. Adv. Psychopharmacol. 2016, 6 (3), 214–228. https://doi.org/10.1177/2045125316640440.

(42) Lattin, D.; Spirituality, from; Health. Medicinal Uses for Psychedelic Drugs - Mind & Body - Utne Reader https://www.utne.com/mind-and-body/psychedelic-drugs-zm0z13mjzlin (accessed Jun 8, 2018).

(43) Tupper, K. W.; Wood, E.; Yensen, R.; Johnson, M. W. Psychedelic Medicine: A Re-Emerging Therapeutic Paradigm. CMAJ Can. Med. Assoc. J. 2015, 187 (14), 1054–1059. https://doi.org/10.1503/cmaj.141124.

(44) Carhart-Harris, R. L.; Bolstridge, M.; Rucker, J.; Day, C. M. J.; Erritzoe, D.; Kaelen, M.; Bloomfield, M.; Rickard, J. A.; Forbes, B.; Feilding, A.; Taylor, D.; Pilling, S.; Curran, V. H.; Nutt, D. J. Psilocybin with Psychological Support for Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Feasibility Study. Lancet Psychiatry 2016, 3 (7), 619–627. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7.

(45) Bogenschutz, M. P. Studying the Effects of Classic Hallucinogens in the Treatment of Alcoholism: Rationale, Methodology, and Current Research with Psilocybin http://www.eurekaselect.com/111921/article (accessed May 14, 2018).

(46) Chwelos, N.; Blewett, D. B.; Smith, C. M.; Hoffer, A. Use of D-Lysergic Acid Diethylamide in the Treatment of Alcoholism. Q. J. Stud. Alcohol 1959, 20, 577–590.

(47) Krebs, T. S.; Johansen, P.-Ø. Lysergic Acid Diethylamide (LSD) for Alcoholism: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. Psychopharmacol. (Oxf.) 2012, 26 (7), 994–1002. https://doi.org/10.1177/0269881112439253.

(48) Gasser, P.; Holstein, D.; Michel, Y.; Doblin, R.; Yazar-Klosinski, B.; Passie, T.; Brenneisen, R. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-Threatening Diseases. J. Nerv. Ment. Dis. 2014, 202 (7), 513. https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113.

(49) Sewell, R. A.; Halpern, J. H.; Pope, H. G. Response of Cluster Headache to Psilocybin and LSD. Neurology 2006, 66 (12), 1920–1922. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219761.05466.43.

(50) Andersson, M.; Persson, M.; Kjellgren, A. Psychoactive Substances as a Last Resort—a Qualitative Study of Self-Treatment of Migraine and Cluster Headaches. Harm. Reduct. J. 2017, 14. https://doi.org/10.1186/s12954-017-0186-6.

(51) Tepper, S. J.; Stillman, M. J. Cluster Headache: Potential Options for Medically Refractory Patients (When All Else Fails). Headache J. Head Face Pain 2013, 53 (7), 1183–1190. https://doi.org/10.1111/head.12148.

(52) Matthias Liechti. Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as Treatment for Cluster Headache (LCH) - Clinical trial https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781128 (accessed Mar 17, 2020).

(53) Cannaert, A.; Storme, J.; Franz, F.; Auwärter, V.; Stove, C. P. Detection and Activity Profiling of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites with a Newly Developed Bioassay. Anal. Chem. 2016, 88 (23), 11476–11485. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b02600.

(54) Rao S. Rapaka; Alexandros Makriyannis. Structure-Activity Relationships of the Cannabinoids, 79; Monograph; NIDA, 1987; p 226.

(55) Pertwee, R. G. Cannabinoid Pharmacology: The First 66 Years. Br. J. Pharmacol. 2006, 147

(S1), S163–S171. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406.

(56) Lynch, M. E.; Campbell, F. Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain; a Systematic Review of Randomized Trials. Br. J. Clin. Pharmacol. 2018, 72 (5), 735–744. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03970.x.

(57) Wissel, J.; Haydn, T.; Müller, J.; Brenneis, C.; Berger, T.; Poewe, W.; Schelosky, L. D. Low Dose Treatment with the Synthetic Cannabinoid Nabilone Significantly Reduces Spasticity-Related Pain. J. Neurol. 2006, 253 (10), 1337–1341. https://doi.org/10.1007/s00415-006-0218-8.

(58) Diao, X.; Huestis, M. A. Approaches, Challenges, and Advances in Metabolism of New Synthetic Cannabinoids and Identification of Optimal Urinary Marker Metabolites. Clin. Pharmacol. Ther. 2017, 101 (2), 239–253. https://doi.org/10.1002/cpt.534.

(59) Seely, K. A.; Lapoint, J.; Moran, J. H.; Fattore, L. Spice Drugs Are More than Harmless Herbal Blends: A Review of the Pharmacology and Toxicology of Synthetic Cannabinoids. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012, 39 (2), 234–243. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.017.

(60) Fantegrossi, W. E.; Moran, J. H.; Radominska-Pandya, A.; Prather, P. L. Distinct Pharmacology and Metabolism of K2 Synthetic Cannabinoids Compared to Δ9-THC: Mechanism Underlying Greater Toxicity? Life Sci. 2014, 97 (1), 45–54. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.09.017.

(61) Vardakou, I.; Pistos, C.; Spiliopoulou, Ch. Spice Drugs as a New Trend: Mode of Action, Identification and Legislation. Toxicol. Lett. 2010, 197 (3), 157–162. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.002.

(62) Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. Fentanyl-Related Compounds and Derivatives: Current Status and Future Prospects for Pharmaceutical Applications. Future Med. Chem. 2014, 6 (4), 385–412. https://doi.org/10.4155/fmc.13.215.

(63) Llama, E. F.; Campo, C. D.; Capo, M. New Heteroaryl Derivatives of Fentanyl. J. Pharm. Pharmacol. 1991, 43 (1), 68–69. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb05456.x.

(64) WHO | WHO Model Lists of Essential Medicines http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/ (accessed Mar 17, 2020).

(65) 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), 626–631. https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.04.003.

(66) Zawilska, J. B. An Expanding World of Novel Psychoactive Substances: Opioids. Front. Psychiatry 2017, 8. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00110.

(67) Colson, R. N. Harmonizing NPS Legislation Across the European Union: An Utopia. In Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Corazza, O., Roman-Urrestarazu, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 143–153. https://doi.org/10.1007/978-3-319- 60600-2_11.

(68) The Rise and Risk of Research Chemicals https://dualdiagnosis.org/rise-risk-research- chemicals/ (accessed Apr 5, 2020).

(69) Corazza, O.; Roman-Urrestarazu, A. Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Springer, 2017.

(70) Andy Extance6 September 2017. The rising tide of “legal highs” https://www.chemistryworld.com/features/the-rising-tide-of-legal-highs/3007738.article (accessed Apr 3, 2020).

(71) McCandless, D. New Designer Drugs Are Just a Click Away. The Guardian. February 16, 2004.

(72) Power, M. Drugs Unlimited: The Web Revolution That’s Changing How the World Gets High; Macmillan, 2014.

(73) Drapalova, E.; Belackova, V. Monitoring of Discussion Forums on New Psychoactive Substances in the Czech Republic – Content and Trends. Adiktologie 2016, 16, 130–142.

(74) Collins, J. Regulation as Global Drug Governance: How New Is the NPS Phenomenon? In Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Corazza, O., Roman-Urrestarazu, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 23–41. https://doi.org/10.1007/978-3-319- 60600-2_3.

(75) Tettey, J. N.; Levissianos, S. The Global Emergence of NPS: An Analysis of a New Drug Trend. In Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Corazza, O., Roman- Urrestarazu, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 1–12. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60600-2_1.

(76) Nutt, D. New Psychoactive Substances: Pharmacology Influencing UK Practice, Policy and the Law. Br. J. Clin. Pharmacol. 2020, 86 (3), 445–451. https://doi.org/10.1111/bcp.14209.

(77) Erowid Psychoactive Vaults : Federal Analogue Act. https://www.erowid.org/psychoactives/law/law_fed_analog_act.shtml (accessed Apr 5, 2020).

(78) Great Britain; Home Office. Review of the Psychoactive Substances Act 2016; 2018.

(79) Reuter, P.; Pardo, B. Can New Psychoactive Substances Be Regulated Effectively? An Assessment of the British Psychoactive Substances Bill. Addiction 2017, 112 (1), 25–31. https://doi.org/10.1111/add.13439.

(80) New Psychoactive Substances in Europe: Legislation and Prosecution - Current Challenges and Solutions; Europäische Kommission, Europäische Union, Eds.; Publications Office of the European Union: Luxembourg, 2016.

(81) Das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/n/npsg.html (accessed Apr 5, 2020).

(82) Corazza, O.; Chan, H. Y.; Roman-Urrestarazu, A. NPS: Moving from Blanket Prohibition to a Functionalist Approach. In Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Corazza, O., Roman-Urrestarazu, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 125–137. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60600-2_9.

(83) David Nutt. Former government drugs adviser Professor David Nutt writes to PM arguing against banning legal highs http://www.independent.co.uk/news/uk/home-news/former- government-drugs-adviser-professor-david-nutt-writes-to-pm-arguing-against-banning-legal- 10374433.html (accessed Apr 5, 2020).

(84) Morris, H. Interview with a Ketamine Chemist. Vice, 2011.

(85) Botanas, C. J.; Bryan de la Peña, J.; Custodio, R. J.; Joy dela Peña, I.; Kim, M.; Woo, T.; Kim, H. J.; Kim, H. I.; Chang Cho, M.; Lee, Y. S.; Cheong, J. H. Methoxetamine Produces Rapid and Sustained Antidepressant Effects

Probably via Glutamatergic and Serotonergic Mechanisms. Neuropharmacology 2017, 126, 121–127. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.038.

(86) Haden, M.; Van Wettum, R.; Golan, E. Use of 3-Methylmethcathinone, February 7, 2019.

(87) Nutt, D. Illegal Drugs Laws: Clearing a 50-Year-Old Obstacle to Research. PLoS Biol. 2015, 13 (1). https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002047.

(88) Greer, G.; Tolbert, R. Subjective Reports of the Effects of MDMA in a Clinical Setting. J. Psychoactive Drugs 1986, 18 (4), 319–327. https://doi.org/10.1080/02791072.1986.10472364.

(89) Bennett, D. Dr. Ecstasy. The New York Times. January 30, 2005.

(90) Magazine, A. E. B. E. B. Professor X https://www.wired.com/2002/09/professorx/ (accessed Jun 8, 2018).

(91) Danforth, A. L.; Grob, C. S.; Struble, C.; Feduccia, A. A.; Walker, N.; Jerome, L.; Yazar-Klosinski, B.; Emerson, A. Reduction in Social Anxiety after MDMA-Assisted Psychotherapy with Autistic Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. Psychopharmacology (Berl.) 2018, 235 (11), 3137–3148. https://doi.org/10.1007/s00213-018-5010-9.

(92) Sessa, B.; Nutt, D. J. MDMA, Politics and Medical Research: Have We Thrown the Baby out with the Bathwater?: J. Psychopharmacol. (Oxf.) 2016. https://doi.org/10.1177/0269881107084738.

(93) Roadmaps to Regulation: MDMA - Executive Summary https://beckleyfoundation.org/mdma- executive-summary/ (accessed Mar 23, 2020).

(94) Solon, O. 'My Therapist Gave Me a Pill': Can MDMA Help Cure Trauma? The Guardian. September 16, 2016.

(95) Couch, C. MDMA researcher is fixing the bad science that sent him to prison https://www.theverge.com/2020/1/9/21035472/mdma-ecstasy-drug-misconceptions-science-bad- research-effects-columbia-prison (accessed Mar 23, 2020).

(96) Mission https://maps.org/about/mission (accessed Mar 23, 2020).

(97) Nutt, D. J.; King, L. A.; Nichols, D. E. New Victims of Current Drug Laws. Nat. Rev. Neurosci.

2013, 14 (12), 877–877. https://doi.org/10.1038/nrn3530-c2.

(98) Yang, Y.; Cui, Y.; Sang, K.; Dong, Y.; Ni, Z.; Ma, S.; Hu, H. Ketamine Blocks Bursting in the Lateral Habenula to Rapidly Relieve Depression. Nature 2018, 554 (7692), 317–322. https://doi.org/10.1038/nature25509.

(99) Ketamine and MDARs in the treatment of neuropathic pain https://neuropathie.nu/medicatie/ketamine-and-mdars-in-the-treatment-of-neuropathic-pain.html (accessed Apr 6, 2018).

(100) Chong, C.; Schug, S. A.; Page-Sharp, M.; Jenkins, B.; Ilett, K. F. Development of a Sublingual/Oral Formulation of Ketamine for Use in Neuropathic Pain: Preliminary Findings from a Three-Way Randomized, Crossover Study. Clin. Drug Investig. 2009, 29 (5), 317–324. https://doi.org/10.2165/00044011-200929050-00004.

(101) Srirangam, S.; Mercer, J. Ketamine Bladder Syndrome: An Important Differential Diagnosis When Assessing a Patient with Persistent Lower Urinary Tract Symptoms. BMJ Case Rep. 2012, 2012. https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006447.

(102) Strayer, R. J.; Nelson, L. S. Adverse Events Associated with Ketamine for Procedural Sedation in Adults. Am. J. Emerg. Med. 2008, 26 (9), 985–1028. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.12.005.

(103) Oduntan, S. A.; Gool, R. Y. Clinical Trial of Ketamine (Ci-581): A Preliminary Report. Can. Anaesth. Soc. J. 1970, 17 (4), 411. https://doi.org/10.1007/BF03004705.

(104) Moreno, F. A.; Wiegand, C. B.; Taitano, E. K.; Delgado, P. L. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. J. Clin. Psychiatry 2006, 67 (11), 1735– 1740.

(105) Nutt, D. J.; King, L. A.; Nichols, D. E. Effects of Schedule I Drug Laws on Neuroscience Research and Treatment Innovation. Nat. Rev. Neurosci. 2013, 14 (8), 577–585. https://doi.org/10.1038/nrn3530.

(106) Heim, R. Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT2A-Rezeptoragonisten mit N-2 - Methoxybenzyl-Partialstruktur: Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts. 2004. http://dx.doi.org/10.17169/refubium-16193.

(107) Baumohl, J. Forces of Habit: Drugs and the Making of the Modern World. By David T. Courtwright. (Cambridge: Harvard University Press, 2001. x, 277 Pp. $24.95, ISBN 0-674-00458-2.). J. Am. Hist. 2002, 89 (1), 261–262. https://doi.org/10.2307/2700873.

(108) Withington, P. Introduction: Cultures of Intoxication. Past Present 2014, 222 (suppl_9), 9–33. https://doi.org/10.1093/pastj/gtt027.

(109) Vetulani, J. Drug Addiction. Part I. Psychoactive Substances in the Past and Presence. Pol. J. Pharmacol. 2001, 53 (3), 201–214.

(110) Crocq, M.-A. Historical and Cultural Aspects of Man's Relationship with Addictive Drugs. Dialogues Clin. Neurosci. 2007, 9 (4), 355–361.

(111) Seddon, T. Inventing Drugs: A Genealogy of a Regulatory Concept. J. Law Soc. 2016, 43 (3), 393–415. https://doi.org/10.1111/j.1467-6478.2016.00760.x.

(112) Russo, E. Cannabis in India: Ancient Lore and Modern Medicine. In Cannabinoids as Therapeutics; Mechoulam, R., Ed.; Milestones in Drug Therapy MDT; Birkhäuser-Verlag: Basel, 2005; pp 1–22. https://doi.org/10.1007/3-7643-7358-X_1.

(113) The History of the Intoxicant Use of Marijuana https://web.archive.org/web/20050813080240/http://www.skunked.co.uk/articles/history- intoxicant.htm (accessed Mar 26, 2020).

(114) Buhner, S. H.; Eagle, B. M. Sacred Plant Medicine: The Wisdom in Native American Herbalism, New Ed.; Bear & Company: Rochester, Vt, 2006.

(115) Rios, M. D. D. Visionary Vine: Psychedelic Healing in the Peruvian Amazon; San Francisco, CA: Chandler Pub., Co. 1972, 1972.

(116) 5 of the world's most mind-bending drug cultures https://www.nationalgeographic.com/travel/features/drug-culture-around-the-world/ (accessed Mar 26, 2020).

(117) Kanayama, G.; Kanayama, G.; Hudson, J. I.; Jr, H. G. P. Culture, Psychosomatics and Substance Abuse: The Example of Body Image Drugs. Psychother. Psychosom. 2012, 81 (2), 73–78. https://doi.org/10.1159/000330415.

(118) Williams, H. How LSD influenced Western culture http://www.bbc.com/culture/story/20181016-how-lsd-influenced-western-culture (accessed Apr 5, 2020).

(119) Tossmann, P.; Boldt, S.; Tensil, M.-D. The Use of Drugs within the Techno Party Scene in European Metropolitan Cities. Eur. Addict. Res. 2001, 7, 2–23. https://doi.org/10.1159/000050709.

(120) Dills, A. K.; Jacobson, M.; Miron, J. A. The Effect of Alcohol Prohibition on Alcohol Consumption: Evidence from Drunkenness Arrests. Econ. Lett. 2005, 86 (2), 279–284. https://doi.org/10.1016/j.econlet.2004.07.017.

(121) Burnham, J. C. New Perspectives on the Prohibition "Experiment" of the 1920's. J. Soc. Hist. 1968, 2 (1), 51–68.

(122) Hall, W. What Are the Policy Lessons of National Alcohol Prohibition in the United States, 1920–1933? Addiction 2010, 105 (7), 1164–1173. https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02926.x.

(123) Morgan, J. P. Prohibition Is Perverse Policy: What Was True in 1933 Is True Now. In Searching for alternatives: drug-control policy in the United States; Hoover Institution Press, Stanford: Stanford, 1990.

(124) Peck, G. Prohibition in Washington, D.C.:: How Dry We Weren't; The History Press: Charleston, SC, 2011.

(125) Blum, D. The Chemist's War - The little-told story of how the U.S. government poisoned alcohol during Prohibition. https://slate.com/technology/2010/02/the-little-told-story-of-how-the-u- s-government-poisoned-alcohol-during-prohibition.html (accessed Mar 27, 2020).

(126) Blum, D. The Poisoner's Handbook: Murder and the Birth of Forensic Medicine in Jazz Age New York, Reprint.; Penguin Books, 2011.

(127) Blocker, J. S. David E. Kyvig. Repealing National Prohibition. Chicago: University of Chicago Press. 1979. Pp. Xix, 274. $21.00. Am. Hist. Rev. 1980, 85 (5), 1274–1274. https://doi.org/10.1086/ahr/85.5.1274.

(128) Editors, H. com. War on Drugs https://www.history.com/topics/crime/the-war-on-drugs (accessed Mar 27, 2020).

(129) Convention on Psychotropic Substances, 1971; Vienna, Austria, 1971.

(130) Bonnie, R. J.; Whitebread, C. H. The Marijuana Conviction: A History of Marijuana Prohibition in the United States, 1st ed.; Bookworld Services: New York, 1999.

(131) Influence of the United States on World Drug Policy via the UN.

(132) The UN Drug Control Conventions https://www.tni.org/en/publication/the-un-drug-control- conventions (accessed Mar 27, 2020).

(133) Friesendorf, C. US Foreign Policy and the War on Drugs: Displacing the Cocaine and Heroin Industry; Routledge, 2007.

(134) Huey, D. The US War on Drugs and Its Legacy in Latin America. The Guardian. February 3, 2014.

(135) United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). UNODC Annual Report //www.unodc.org/unodc/en/about-unodc/annual-report.html (accessed Mar 27, 2020).

(136) National Institute on Drug Abuse (NIDA). Resources - Where to find nationwide trends and statistics https://www.drugabuse.gov/publications/media-guide/resources (accessed Mar 27, 2020).

(137) Ritchie, H.; Roser, M. Opioids, Cocaine, Cannabis and Illicit Drugs. Our World Data 2018.

(138) Hyperakt. The State of Opioids https://www.vera.org/state-of-justice-reform/2017/the-state- of-opioids (accessed Mar 27, 2020).

(139) Degenhardt, L.; Chiu, W.-T.; Sampson, N.; Kessler, R. C.; Anthony, J. C.; Angermeyer, M.; Bruffaerts, R.; Girolamo, G. de; Gureje, O.; Huang, Y.; Karam, A.; Kostyuchenko, S.; Lepine, J. P.; Mora, M. E. M.; Neumark, Y.; Ormel, J. H.; Pinto-Meza, A.; Posada-Villa, J.; Stein, D. J.; Takeshima, T.; Wells, J. E. Toward a Global View of

Alcohol, Tobacco, Cannabis, and Cocaine Use: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. PLOS Med. 2008, 5 (7), e141. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050141.

(140) Drugs: International Comparators. 59.

(141) Penalties “do Not Stop” Drug Use. BBC News. October 30, 2014.

(142) CNN, R. B., Special to. War on drugs a trillion-dollar failure https://www.cnn.com/2012/12/06/opinion/branson-end-war-on-drugs/index.html (accessed Mar 27, 2020).

(143) AP IMPACT: After 40 years, $1 trillion, US War on Drugs has failed to meet any of its goals https://www.foxnews.com/world/ap-impact-after-40-years-1-trillion-us-war-on-drugs-has-failed-to- meet-any-of-its-goals (accessed Mar 27, 2020).

(144) Pearl, B. Ending the War on Drugs: By the Numbers https://www.americanprogress.org/issues/criminal-justice/reports/2018/06/27/452819/ending-war- drugs-numbers/ (accessed Mar 28, 2020).

(145) Drug Decriminalization http://www.drugpolicy.org/issues/drug-decriminalization (accessed Apr 1, 2020).

(146) Liptak, A. U.S. Prison Population Dwarfs That of Other Nations. The New York Times. April 23, 2008.

(147) Binswanger, I. A.; Stern, M. F.; Deyo, R. A.; Heagerty, P. J.; Cheadle, A.; Elmore, J. G.; Koepsell, T. D. Release from Prison — A High Risk of Death for Former Inmates. N. Engl. J. Med. 2007, 356 (2), 157–165. https://doi.org/10.1056/NEJMsa064115.

(148) Hyperakt. The Prison Paradox https://www.vera.org/publications/for-the-record-prison- paradox-incarceration-not-safer (accessed Mar 28, 2020).

(149) Avenue, H. R. W. | 350 F.; York, 34th Floor | New; t 1.212.290.4700, N. 10118-3299 U. |. Rethinking the War on Drugs https://www.hrw.org/blog-feed/rethinking-war-drugs (accessed Apr 2, 2020).

(150) Letters. High Prisoner Numbers Create a Vicious Cycle | Letters. The Guardian. February 19, 2017.

(151) Prisoners of Politics — Rachel Elise Barkow https://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674919235 (accessed Mar 29, 2020).

(152) Nutt, D. J.; King, L. A.; Phillips, L. D. Drug Harms in the UK: A Multicriteria Decision Analysis. The Lancet 2010, 376 (9752), 1558–1565. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6.

(153) Alcohol https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol (accessed Mar 29, 2020).

(154) Tobacco https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco (accessed Mar 29, 2020).

(155) Mehta, A. J. Alcoholism and Critical Illness: A Review. World J. Crit. Care Med. 2016, 5 (1), 27– 35. https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.27.

(156) Benowitz, N. L. Nicotine Addiction. N. Engl. J. Med. 2010, 362 (24), 2295–2303. https://doi.org/10.1056/NEJMra0809890.

(157) Markou, A. Neurobiology of Nicotine Dependence. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. 2008, 363

(1507), 3159–3168. https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0095.

(158) Angeles, S. B. S. B. I. A. F. W. L. I. L. Nicotine: Harder to Kick...than Heroin. The New York Times. March 29, 1987.

(159) Trevisan, L. A.; Boutros, N.; Petrakis, I. L.; Krystal, J. H. Complications of Alcohol Withdrawal. Alcohol Health Res. World 1998, 22 (1), 61–66.

(160) Elsey, J. W. B. Psychedelic Drug Use in Healthy Individuals: A Review of Benefits, Costs, and Implications for Drug Policy. Drug Sci. Policy Law 2017, 3, 2050324517723232. https://doi.org/10.1177/2050324517723232.

(161) Nichols, D. E. Psychedelics. Pharmacol. Rev. 2016, 68 (2), 264–355. https://doi.org/10.1124/pr.115.011478.

(162) McVeigh, K. 'Without Drug Traffickers, We'd Have Peace': Colombian Villagers Flee New Killings. The Guardian. September 22, 2018.

(163) Laura Y. Calderón; Kimberly Heinle; Octavio Rodríguez Ferreira; David A. Shirk. Organized Crime and Violence in Mexico. Dep. Polit. Sci. Int. Relat. Univ. San Diego 2019.

(164) Examining the Links between Organised Crime and Corruption. Trends Organ. Crime 2010, 13 (4), 326–359. https://doi.org/10.1007/s12117-010-9113-x.

(165) Morris, S. Drug Trafficking, Corruption, and Violence in Mexico: Mapping the Linkages. Trends Organ. Crime 2013, 16. https://doi.org/10.1007/s12117-013-9191-7.

(166) Johannessen, J. N.; Markey, S. P. Assessment of the Opiate Properties of Two Constituents of a Toxic Illicit Drug Mixture. Drug Alcohol Depend. 1984, 13 (4), 367–374. https://doi.org/10.1016/0376-8716(84)90004-8.

(167) Davis, G. C.; Williams, A. C.; Markey, S. P.; Ebert, M. H.; Caine, E. D.; Reichert, C. M.; Kopin, I. J. Chronic Parkinsonism Secondary to Intravenous Injection of Meperidine Analogues. Psychiatry Res. 1979, 1 (3), 249–254. https://doi.org/10.1016/0165-1781(79)90006-4.

(168) Shesser, R.; Jotte, R.; Olshaker, J. The Contribution of Impurities to the Acute Morbidity of Illegal Drug Use. Am. J. Emerg. Med. 1991, 9 (4), 336–342. https://doi.org/10.1016/0735- 6757(91)90053-M.

(169) Pope, J. D.; Drummer, O. H.; Schneider, H. G. The Cocaine Cutting Agent Levamisole Is Frequently Detected in Cocaine Users. Pathology (Phila.) 2018, 50 (5), 536–539. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.03.006.

(170) Counterfeit and Laced Drug Use | Health Risks of Drug Abuse https://drugabuse.com/addiction/counterfeit-drugs/ (accessed Mar 31, 2020).

(171) How Pure Are Street Drugs? DrugWise, 2015.

(172) Mars, S. G.; Ondocsin, J.; Ciccarone, D. Sold As Heroin: Perceptions and Use of an Evolving Drug in Baltimore, MD. J. Psychoactive Drugs 2018, 50 (2), 167–176. https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1394508.

(173) Staff, E. What to Know About Heroin Purity: Effect, Overdose & Addiction https://americanaddictioncenters.org/heroin-treatment/purity (accessed Mar 31, 2020).

(174) Is Addiction a Disease? | Center on Addiction https://www.centeronaddiction.org/what-addiction/addiction-disease (accessed Mar 31, 2020).

(175) Volkow, N. D.; Poznyak, V.; Saxena, S.; Gerra, G. Drug Use Disorders: Impact of a Public Health Rather than a Criminal Justice Approach. World Psychiatry 2017, 16 (2), 213–214. https://doi.org/10.1002/wps.20428.

(176) Approaches to Decriminalizing Drug Use & Possession; Drug Policy Alliance: New York City, 2015.

(177) Jesseman, R. Decriminalization: Options and Evidence. 18.

(178) McDonald, R.; Lorch, U.; Woodward, J.; Bosse, B.; Dooner, H.; Mundin, G.; Smith, K.; Strang, J. Pharmacokinetics of Concentrated Naloxone Nasal Spray for Opioid Overdose Reversal: Phase I Healthy Volunteer Study: Concentrated Naloxone Nasal Spray Pharmacokinetics. Addiction 2018, 113 (3), 484–493. https://doi.org/10.1111/add.14033.

(179) Unick, G. J.; Rosenblum, D.; Mars, S.; Ciccarone, D. Intertwined Epidemics: National Demographic Trends in Hospitalizations for Heroin- and Opioid-Related Overdoses, 1993–2009. PLoS ONE 2013, 8 (2), e54496. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054496.

(180) Wodak, A.; Cooney, A.; World Health Organization. Effectiveness of Sterile Needle and Syringe Programming in Reducing HIV/AIDS among Injecting Drug Users; World Health Organization: Geneva, 2004.

(181) Drug checking as a harm reduction tool for recreational drug users: opportunities and challenges | www.emcdda.europa.eu http://www.emcdda.europa.eu/document-library/drug- checking-pill-testing-harm-reduction-tool-recreational-drug-users-opportunities-and-challenges_en (accessed Apr 1, 2020).

(182) Drug Statistics - Worldometer https://www.worldometers.info/drugs/ (accessed Apr 2, 2020).

(183) CNN, J. G. and H. C. Report says the UN's global "war on drugs" has been a failure https://www.cnn.com/2018/10/21/health/drug-report-un-failure-intl/index.html (accessed Apr 2, 2020).

(184) Global Legalized Cannabis Market Top Players 2020-2025: Growth, Trends, Demand Analysis And Outlook. Bandera County Courier.

(185) Wilkins, C.; Rychert, M.; Byrska, B.; Van Hout, M. C.; Corazza, O.; Roman-Urrestarazu, A. Exploring Innovative Policy Responses to NPS and 'Legal Highs' in New Zealand, Poland, Republic of Ireland and the UK. In Novel Psychoactive Substances: Policy, Economics and Drug Regulation; Corazza, O., Roman-Urrestarazu, A., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 57–74. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60600-2_5.

(186) Jang, T. Addictions expert Mark Haden: "It's not a fentanyl crisis — it's a policy crisis" https://thediscourse.ca/hidden/addictions-mark-haden-fentanyl-crisis (accessed Mar 24, 2020).

(187) Peniche, C. M. The War on Drugs: An Analysis of the Rhetoric According to Richard Weaver's Theory of Ultimate Terms. Master of Arts Thesis, Liberty University School of Communication and Creative Arts, 2015.

(188) Single Convention on Narcotic Drugs, 1961; New York City, USA, 1961; p 44.

(189) Meacher, B. M. C. Drug Policy Reform – the Opportunity Presented by 'legal Highs''.' The Psychiatrist 2013, 37 (8), 249–252. https://doi.org/10.1192/pb.bp.113.043711.

(190) Dutch "mercy Killing Law" Passed. April 11, 2001.

(191) Korf, D. J. Dutch Treat: Formal Control and Illicit Drug Use in the Netherlands; Thesis Publishers, 1995.

(192) Gay Marriage Goes Dutch - CBS News https://web.archive.org/web/20160128181758/http://www.cbsnews.com/news/gay-marriage-goes- dutch/ (accessed Apr 3, 2020).

(193) New regulatory regime for psychoactive substances https://www.health.govt.nz/about-ministry/information-releases/regulatory-impact-statements/new-regulatory-regime-psychoactive- substances (accessed Apr 3, 2020).

(194) Psychoactive Substances Act 2013; 2013.