

CAM Quick Scan rapportage van phenibut

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



CAM

Bilthoven, november 2018

Dit rapport is een weerslag van een quick scan betreffende phenibut (4-amino-3-fenylbutaanzuur). De quick scan werd uitgevoerd door het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), daarbij bijgestaan door leden van de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs. Het CAM is ondergebracht bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

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

Inhoudsopgave

Samenvatting	4
1. Introductie	5
2. Kenmerken van phenibut	5
2.1 Fysische en chemische eigenschappen	5
2.2 Structurele verwantschap van phenibut	6
2.3 Handelsnamen	6
2.4 Legitiem gebruik	6
2.5 Werkingsprofiel	6
2.6 (Klinische) effecten van phenibut	7
3. Phenibut in drugsmonsters	7
4. Het gebruik van phenibut	7
4.1 Algemeen	7
4.2 Incidentie	8
4.3 Gebruik van phenibut	8
4.3.1 Gebruik van phenibut door GHB-gebruikers	8
4.4 Afhankelijkheid	9
4.5 Tolerantie	9
5. Intoxicaties geassocieerd met phenibutgebruik	9
5.1 Meldingen bij het NVIC (2011- 2018)	9
5.2 Meldingen bij de Monitor Drugs Incidenten (MDI)	10
5.3 Meldingen in de literatuur	10
5.4 Extra informatie over intoxicaties	10
5.4.1 Dosis	10
5.4.2 Symptomen	10
5.4.3 Meng-intoxicaties	11
6. Risicobeoordeling	11
7. Internationale ontwikkelingen	12
8. Conclusies	12
9. Aanbevelingen	12
10. Referenties	12
11. Bijlagen	14

Samenvatting

Phenibut is in de jaren zestig ontwikkeld door Russische wetenschappers als geneesmiddel, en werd/wordt in Rusland voorgeschreven bij neurologische en psychiatrische aandoeningen. In Nederland en de meeste andere Westerse landen is phenibut niet geregistreerd als geneesmiddel, maar online verkrijgbaar als voedings- en sportsupplement. Phenibutgebruik wordt op de webshops o.a. aangeprezen tegen angst, als slaapmiddel, voor een pre-workout en als noötropicum. De structuur van phenibut is verwant aan die van de verslavend drug GHB. Phenibut wordt ook gebruikt als drug en ter vervanging van GHB. Het is mogelijk dat er in een korte tijd afhankelijkheid en/of tolerantie kan optreden voor phenibut.

In de afgelopen jaren is de interesse in het gebruik van phenibut toegenomen. In Nederland is het aantal meldingen van verslaving, ontwenningsverschijnselen en intoxicaties door phenibutgebruik ook toegenomen. Het aantal van deze meldingen is vooralsnog gering. Bij veel van de intoxicaties werden veel hogere doses phenibut genomen dan bij klinische studies. Ook waren er in bijna de helft van de gevallen naast phenibut ook andere middelen ingenomen. Verder kwam er bij de meldingen van intoxicaties naar voren dat phenibut relatief vaak gebruikt werd als vervanging van GHB.

In verband met het mogelijke gezondheidsrisico dat is verbonden aan het gebruik van phenibut beveelt de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs op dit moment aan om het gebruik te blijven monitoren. Verder baart het de commissie zorgen dat phenibut makkelijk verkrijgbaar is in supplementen op internet, terwijl de webshops niet waarschuwen voor de bijwerkingen, afhankelijkheid en/of tolerantie die kan optreden bij phenibutgebruik. Daarom adviseert de commissie om een waarschuwingscampagne te starten, om de gebruikersgroep te waarschuwen voor de negatieve kanten van het middel.

1. Introductie

Phenibut is in de jaren zestig ontwikkeld door Russische wetenschappers als geneesmiddel voor de reductie van angst.¹ In tegenstelling tot in Rusland is phenibut in Nederland en de meeste andere Westerse landen niet geregistreerd als geneesmiddel, maar online verkrijgbaar als voedings- en sportsupplement. Phenibut is een synthetisch analoog van de neurotransmitter GABA en de structuur is onder andere verwant aan die van de verslavende drug GHB en het geregistreerde geneesmiddel baclofen.

In 2016 werd Novadic-Kentron geconfronteerd met personen die zich melden vanwege afhankelijkheid aan het middel phenibut. Daarnaast kwamen er bij de afdeling voor Advies en Informatie van Novadic-Kentron meer vragen over phenibut binnen, maar getallen worden niet genoemd. Bijvoorbeeld over de mogelijkheden van phenibut bij het afkicken van GHB, of over het afbouwen van gebruik van cliënten die phenibut gebruiken. Het verhoogde gebruik en het verslavingspotentieel van phenibut is een reden tot zorg. Na de veld- en literatuurverkenning naar het gebruik van phenibut door GHB-gebruikers van Novadic-Kentron uit juli 2018, is de vraag ontstaan of er maatregelen omtrent phenibut getroffen dienen te worden.² Om op basis van de beschikbare informatie deze vraag te beoordelen is besloten tot het uitvoeren van deze quick scan, conform de Basisnotitie van het CAM.

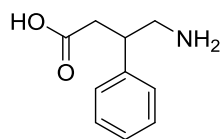
De informatie opgenomen in deze quick scan werd voornamelijk door enkele nauw bij deze materie betrokken organisaties (Novadic-Kentron, NVIC) aangeleverd. Daarnaast is er gebruik gemaakt van informatie uit de wetenschappelijke literatuur en openbaar beschikbare informatie van het internet. Ook de website van het EMCDDA werd geraadpleegd voor verdere informatie. Het concept, opgesteld door het CAM-secretariaat, is vervolgens aan de leden van de commissie ter verdere aanvulling en beoordeling voorgelegd.

2. Kenmerken van phenibut

2.1 Fysische en chemische eigenschappen

Chemische naam: 4-amino-3-fenylbutaanzuur

Synoniem: 4-amino-3-fenylboterzuur; β -fenyl- γ -aminobutaanzuur; β -fenyl- γ -aminoboterzuur; β -fenyl-GABA; PhGABA; PGABA; aminofenylbutaanzuur; aminofenylboterzuur; phenibut; fenibut; phenybut; phenigam; fenigam; phenygam; phenylgamma; phenigamma en PHG.



Figuur 1. Chemische structuur van 4-amino-3-fenylbutaanzuur.

Molecuulformule: $C_{10}H_{13}NO_2$

Molecuulgewicht: 179,2

CAS nummer: 1078-21-3 (vrij aminozuur) en 3060-41-1 (HCl zout)

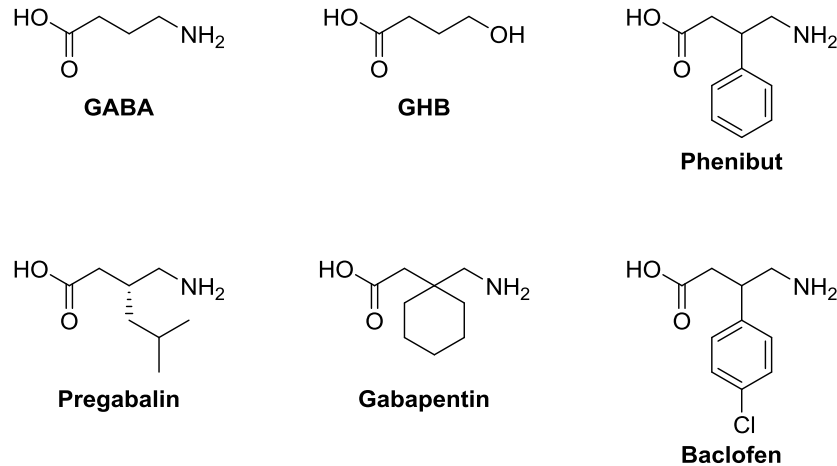
Uiterlijk: wit poeder (vrij aminozuur en HCl zout)

Phenibut is verkrijgbaar als racemisch mengsel, dat bestaat uit zowel het R- als S-enantiomeer. Het is op markt als vrije amino zuur (Phenibut F.A.A. (Free Amino Acid)) en als hydrochloride zout (Phenibut HCl). Het hydrochloride zout lost goed op in water en is daarom geschikt voor orale toediening. Voor sublinguale toediening (onder de tong) is het vrije aminozuur beter geschikt.

Phenibut wordt verkocht als poeder en in capsules.

2.2 Structurele verwantschap van phenibut

Phenibut is een synthetisch analoog van de neurotransmitter GABA en de structuur is verwant aan die van de verslavende drug GHB en het geregistreerde geneesmiddelen baclofen, pregabalin en gabapentin (Figuur 2). Baclofen wordt gebruikt als spierverslapper voor de behandeling van spierspasmen.³ In Frankrijk is baclofen ook tijdelijk geregistreerd voor de behandeling van alcoholisme. Pregabalin en gabapentin worden gebruikt als anti-epileptica en bij neuropathische pijn.⁴



Figuur 2. Chemische structuren van GABA, GHB, phenibut, pregabalin, gabapentin en baclofen.

2.3 Handelsnamen

Volgens de Engelstalige wetenschappelijk literatuur is phenibut enkel in Rusland en Letland als geneesmiddel geregistreerd.^{1,5,6} Volgens openbare websites op internet is phenibut onder de namen Anvifen, Fenibut en Noofen op de markt in Rusland, Oekraïne, Georgië en Letland.

2.4 Legitiem gebruik

Phenibut is in Rusland¹ en Letland^{6,7}, en mogelijk in Oekraïne en Georgië, toegelaten op de markt voor medicinale toepassingen. In de VS en meeste landen in Europa, waaronder Nederland, is phenibut niet toegelaten als geneesmiddel, maar wordt het verkocht op internet als een voedings- of sportsupplement, of als noötropicum (een stof die de cognitieve functies verbetert).^{1,5} In Australië is phenibut sinds 2018 geassocieerd als verboden stof, na meldingen van significante toxiciteit bij scholieren.⁸

2.5 Werkingsprofiel

Phenibut is een fenyl-derivaat van de natuurlijk voorkomende neurotransmitter GABA, die in het lichaam bindt op beide klassen van de GABA receptoren, GABA_A en GABA_B.¹ Phenibut is voornamelijk een agonist van de GABA_B-receptor, en enkel in lichte mate van de GABA_A-receptor.⁹ Ten tijde dat dit werd aangetoond, waren de verschillende subtypes van de GABA_A- en GABA_B-receptoren niet bekend.

In de literatuur worden de effecten van phenibut voornamelijk toegeschreven aan de werking van phenibut als agonist op de GABA_B-receptor.¹ Phenibut is o.a. structureel vergelijkbaar met het geneesmiddel baclofen (β -(4-chlorophenyl-GABA)), dat ook een agonist van de GABA_B-receptor is.⁹ Baclofen wordt als geneesmiddel voorgeschreven als spierverslapper.³ In afkickklinieken wordt baclofen gebruikt bij afkicken van GHB. Baclofen

is veel potenter dan phenibut, zo wordt bijvoorbeeld bij afkicken 1 g phenibut vervangen door 0,010 gram baclofen.^{9,10}

Recenter onderzoek heeft laten zien dat phenibut ook affiniteit heeft voor de $\alpha 2-\delta$ subunit van voltage-afhankelijke calcium-kanalen (VDCC).^{11,12} Dit is de farmacologische target van gabapentin en pregabalin. De bindingsaffiniteit van gabapentin is echter wel twee ordes van grootte sterker dan die van phenibut. In farmacologisch onderzoek is gebleken dat phenibut pijnprikkels kan onderdrukken, wat overeenkomt met de werking van gabapentin en pregabalin. Daarentegen heeft phenibut in tegenstelling tot gabapentin en pregabalin geen anti-epileptische activiteit.¹ Er is ook bekend dat phenibut de dopamine receptoren in het lichaam stimuleert.¹

Belangrijk om op te merken is dat phenibut een racemisch mengsel is, met een gelijke hoeveelheid van het R-isomeer en het S-isomeer. Onderzoek naar het verschil in deze isomeren liet zien dat enkel het R-isomeer een agonist van de GABA_B-receptor is.^{6,13} (ook Bowery et al., 1983). De binding aan de $\alpha 2-\delta$ subunit van de VDCC van beide enantiomeren is vergelijkbaar.^{11,12}

Meer onderzoek naar de farmacologische werking is nodig om het werkingsprofiel van phenibut volledig te begrijpen.

2.6 (Klinische) effecten van phenibut

In Rusland wordt phenibut gebruikt als geneesmiddel tegen neurologische en psychiatrische aandoeningen.¹ In de wetenschappelijke literatuur zijn geen Engelstalige rapporten gevonden van klinische studies met phenibut. In de uit het Russisch vertaalde literatuur worden aan phenibut sedatieve, verdoovende en noötropische activiteiten toegekend.¹⁴ Het anxiolytische effect van phenibut is lager dan dat van benzodiazepines.¹⁵ Volgens een Engelstalige review van Russische klinische studies activeert phenibut intellectuele functies, versterkt het fysieke kracht, zet het aan tot activiteit en reduceert het vermoeidheid.¹

De bewijsvoering van de klinische effecten is dus summier. De reden waarom er internationaal weinig belangstelling is voor phenibut is onduidelijk. Het kan te maken hebben met de lage potentie ten opzichte van andere stoffen zoals baclofen en diazepam, die gebruikt kunnen worden voor dezelfde indicaties.

3. Phenibut in drugsmonsters

De commissie verwacht niet dat phenibut regelmatig in drugsmonsters aanwezig is, aangezien het legaal als supplement verkrijgbaar is. Voor zover bekend, zijn er geen drugsmonsters geanalyseerd door het NFI en het Trimbos-instituut waarin phenibut is aangetroffen.

4. Het gebruik van phenibut

4.1 Algemeen

Phenibut wordt omschreven als een kalmeringsmiddel en als een noötropisch middel. In Rusland is phenibut als geneesmiddel voor verschillende aandoeningen voorgeschreven, zoals angst, slapeloosheid, depressie, posttraumatische stressstoornis, spasticiteit en stotteren.¹ Er is ook gerapporteerd dat phenibut het geheugen en de intellectuele functies verbeterd.

In Nederland vindt phenibut een toepassing in diverse typen supplementen. Een korte zoektocht op webshops (tientallen) laat zien dat phenibut wordt aangeprezen om verschillende redenen, namelijk:

- Voor een betere nachtrust
- Als sportsupplement, voor een pre workout
- Om het kalmerende effect, tegen stress en angst
- Om af te kicken van alcohol of GHB
- Voor een beter gevoel van geluk, blijdschap en welzijn
- Verbeteren leervermogen/tegen geheugenverlies

4.2 Incidentie

Over de omvang en aard van het gebruik van phenibut in Nederland is op dit moment niet veel bekend. Novadic-Kentron heeft opgemerkt dat de interesse in phenibut de afgelopen jaren is toegenomen. Bij de instelling zijn zowel meer vragen over phenibut binnengekomen als meer personen die afhankelijk waren van phenibut (getallen zijn onbekend). Ook het NVIC ziet sinds 2011 een stijging van het aantal meldingen over patiënten die phenibut hadden gebruikt (zie 5.1).

4.3 Gebruik van phenibut

Een uitgebreid onderzoek van informatie over phenibutgebruik op o.a. internetfora meldt dat de twee meest gemelde gewenste effecten het verdwijnen van sociale angst en het gevoel van euforie waren.⁵ Ook vinden de gebruikers het een sterk slaapmiddel, als het 's nachts wordt ingenomen.⁵ In de wetenschappelijke literatuur zijn bij een aantal casestudies de redenen voor het gebruik van phenibut beschreven, zoals tegen angst¹⁶, verbeteren van de concentratie¹⁶, tegen rusteloze benen (restless legs syndrome)¹⁷ en verlichting van onthouding van alcohol en benzodiazepines¹⁰. Ook is gerapporteerd dat phenibut gebruikt wordt omdat het nog niet in de urine aangetoond kan worden.^{2,18}

Bij de phenibut-gerelateerde meldingen aan het NVIC (zie 5.1) zijn ook de redenen van gebruik beschreven, namelijk: ter vervanging van GHB (7x), als drug (3x), om stress te verminderen/rustiger te worden (2x), om te slapen (2x), tijdens het uitgaan (2x), om negatieve effecten van alcoholmisbruik te onderdrukken (1x) en bij spieropbouw (1x). Ook werd er tweemaal een melding gedaan aan het NVIC van een suïcidepoging met een mengsel van verschillende drugs waaronder phenibut. Het gebruik van phenibut als vervanging van GHB is door Novadic-Kentron in 2018 onderzocht.

4.3.1 Gebruik van phenibut door GHB-gebruikers

De 18 phenibutgebruikers waarmee Novadic-Kentron diepte-interviews heeft gehouden, hadden allemaal primair een GHB-verslaving.² Deze GHB-gebruikers zijn phenibut gaan gebruiken om de negatieve bijwerkingen van GHB tegen te gaan. De meest voorkomende reden om phenibut te gebruiken was om 's nacht door te kunnen slapen. Bij een GHB-afhankelijkheid worden gebruikers elke 2 à 3 uur wakker met ontwenningsklachten en kunnen zij pas verder slapen na opnieuw GHB in te nemen. Na het gebruik van phenibut hebben zij hier minder last van. Er zijn echter aanwijzingen dat dit effect na verloop van tijd minder kan worden.

Een andere reden voor de GHB-gebruikers om phenibut te gebruiken was om zelf af te kicken van de GHB of om het GHB-gebruik af te bouwen naar een acceptabel niveau. De respondenten gaven aan dat het lastig is om dagelijks een vaste onderhoudsdosis GHB te gebruiken; men heeft steeds meer nodig voor hetzelfde effect. Een hoge dosis GHB leidt tot een afname aan energie. Hierdoor wordt ook de behoefte aan amfetamine-gebruik groter wat vervolgens weer leidt tot nog meer GHB-gebruik. Phenibut wordt soms gebruikt om deze spiraal te doorbreken. Meestal lukte het niet om met behulp van phenibut helemaal af te bouwen van GHB. De keren dat het wel lukte duurt de periode van GHB-abstinentie doorgaans één tot enkele weken.

De kans op afhankelijkheid werd door de gebruikers gezien als het grootste nadeel (risico) van het gebruik van phenibut. De meeste respondenten ervaarden echter na het stoppen

met phenibut geen ontwenningverschijnselen doordat zij slechts enkele dagen phenibut en aansluitend GHB gebruiken. Als ze ontwenningverschijnselen rapporteerden dan kwamen die overeen met ontwenningverschijnselen van GHB, zoals angstklachten, slaapproblemen, trillen en zweten. Out-gaan werd, in tegenstelling tot GHB, niet ervaren tijdens gebruik van phenibut. De meeste respondenten gaven aan in de toekomst weer phenibut te willen gebruiken of dit te overwegen; deze behoefte zou er alleen zijn in tijden dat zij GHB-afhankelijk zijn.

4.4 Afhankelijkheid

Er zijn geen proefdieronderzoeken of klinische studies gepubliceerd over de vraag of het gebruik van phenibut kan leiden tot afhankelijkheid van deze stof. Maar zowel het onderzoek van Novadic-Kentron als het onderzoek van Owen *et al.* rapporteren dat op internetfora enkele phenibutgebruikers vermelden dat ze in korte tijd verslaafd raakten.^{2,5} Er wordt gemeld dat er al ontwenningverschijnselen ontstaan na een paar dagen van phenibutgebruik (zie 5.4.2). In een Canadese casestudie is beschreven dat een 35-jarige man afhankelijkheid ontwikkelde voor phenibut.¹⁰ De man had aanzienlijke ontwenningverschijnselen 3 tot 4 uur na het laatste gebruik. In een verslavingskliniek is de man met behulp van Baclofen afgekickt van de phenibut.

4.5 Tolerantie

Er is nog niet veel onderzoek gedaan naar het ontstaan van tolerantie bij het gebruik van phenibut. In enkele wetenschappelijke artikelen wordt beschreven dat een noodzakelijk toename van dosering binnen enkele weken nodig is om hetzelfde effect te kunnen bereiken.^{1,10} Ook op internetfora wordt door enkele phenibutgebruikers vermeld dat er in enkele dagen tolerantie optreedt.⁵ Dosisverhoging kan leiden tot een toename van bijwerkingen.¹⁶ Gebruikers raden daarom aan om twee weken tijd tussen de doses te laten.

Novadic-Kentron beschrijft dat de tolerantie kan verschillen per persoon en afhankelijk is van zowel dosering als frequentie van gebruik.² Ook kan het zijn dat de tolerantie voor een bepaald effect eerder ontstaat of langer blijft bestaan dan voor een ander effect. Dit vergroot de kans op negatieve gezondheidseffecten als gevolg van overdosering.

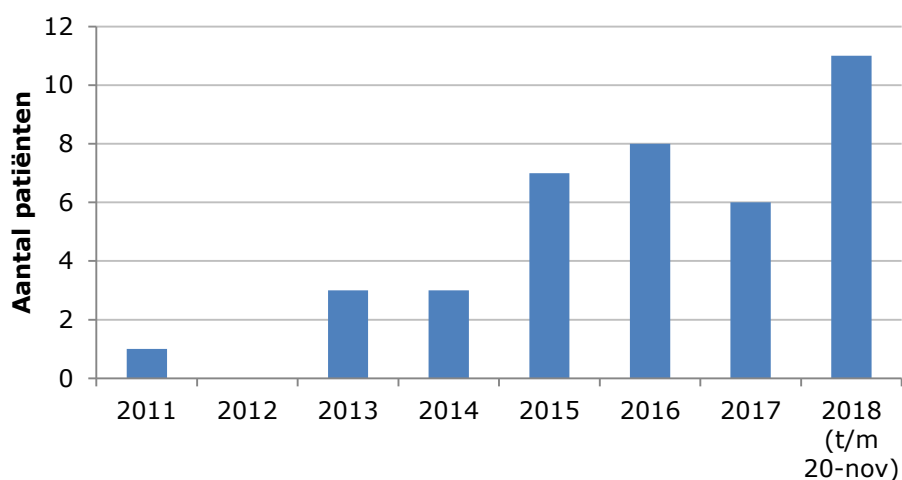
5. Intoxicaties geassocieerd met phenibutgebruik

5.1 Meldingen bij het NVIC (2011- 2018)

Het NVIC werd in december 2011 voor het eerst geraadpleegd over een patiënt die phenibut had gebruikt. Daarna steeg het aantal meldingen naar zo'n 7 patiënten per jaar waarover het NVIC geraadpleegd werd (Figuur 3).¹⁹ In 2018 is een (lichte) stijging te zien, met al 11 meldingen die binnen zijn gekomen t/m 20 november. De details van de meldingen zijn nader omschreven in tabel 1, toegevoegd als bijlage. De meldingen over phenibut worden sinds 2015 extra uitgevraagd (waar gekocht / reden van gebruik etc.) ten behoeve van de signaleringsfunctie. In totaal zijn er 39 meldingen (17-85 jaar) binnen gekomen van een mogelijke intoxicatie met phenibut, in 18 gevallen was er sprake van combinatiegebruik met andere drugs.

Bij de meldingen aan het NVIC kwam naar voren dat de voornaamste reden van phenibutgebruik is als de vervanging van GHB, als drug, of als sedatief middel (zie 4.3). Het is bij het NVIC bekend dat phenibut in (Nederlandse) webshops wordt verkocht als voedings-/sportsupplement; dit was in 9 van de in totaal 39 gevallen beschreven in de casuïstiek. Echter correleert de plaats van verkoop en de reden van gebruik niet altijd met elkaar. Zo werd phenibut bijvoorbeeld in de sportschool verkregen, maar werd het in het uitgaansleven gebruikt. Of werd phenibut bijvoorbeeld via een website voor voedingssupplementen gekocht, maar de gebruiker verklaarde dat hij het nam ter

vervanging van GHB. Het NVIC ontving slechts 1 melding waarbij is aangegeven dat phenibut werd gebruikt als supplement (voor opbouw van de spieren). Bij ruim 40% van de gevallen was de reden van gebruik en de plaats van aanschaf onbekend.



Figuur 3. Het aantal patiënten per jaar dat phenibut had gebruikt en waarover het NVIC is geraadpleegd.

5.2 Meldingen bij de Monitor Drugs Incidenten (MDI)

Aangezien phenibut legaal als supplement verkrijgbaar is, verwacht de commissie niet dat het regelmatig in drugsmonsters aanwezig is. Voor zover bekend, zijn er geen meldingen bij het MDI aangetroffen over incidenten met phenibut.

5.3 Meldingen in de literatuur

In de wetenschappelijk literatuur is een aantal casestudies beschreven van patiënten die problemen ervaren na het gebruik van phenibut. De informatie komt van ziekenhuisopnames, vergiftigingscentra en verslavingsklinieken. Er worden zowel verslavingen, intoxicaties als ontweningsverschijnselen beschreven. De informatie uit de artikelen is hieronder in 5.4 verwerkt.

5.4 Extra informatie over intoxicaties

5.4.1 Dosis

Orale doses in de klinische studie variëren van 0,75 gram tot 1,5 gram per dag.¹ Een uitgebreid onderzoek van informatie over phenibutgebruik op internetfora meldt dat gebruikers tussen 0,5 gram en 9 gram gebruiken, met een gemiddelde van $2,43 \pm 1,62$ gram.⁵ Dit is in overeenstemming met wat gerapporteerd is over wat een verslaafde heeft gebruikt, namelijk 8 gram per dag.¹⁰ De ingenomen hoeveelheid phenibut bij de phenibut-gerelateerde meldingen aan het NVIC variëren van 0,6 gram tot 20 gram (gemiddeld $\sim 5,5$ gram). Bij 30% van de gevallen was de ingenomen hoeveelheid onbekend, of was er niet bekend hoeveel phenibut er in de ingenomen tabletten zat.

5.4.2 Symptomen

In de casestudies in de Engelstalig wetenschappelijke literatuur werden een aantal symptomen van de intoxicaties vermeld, zoals: irritatie/agitatie (3x)^{10,17,20}, verminderd bewustzijn (2x)^{18,21}, visuele hallucinaties (2x)^{16,20}, craving (1x)²², desoriëntatie (1x)²⁰ en lethargie (1x)¹⁸. Verder werden er in deze artikelen de volgende ontweningsverschijnselen geregistreerd: angst (5x)^{10,16,20,22,23}, trillen/tremoren (4x)^{16,20,22,23}, agitatie (3x)^{17,18}, slapeloosheid (3x)^{16,17,20}, hallucinaties (1x)¹⁸, hartkloppingen (1x)¹⁷, hypertensie (1x), misselijkheid (1x)¹⁷, nervositeit (1x)¹⁷, slechte eetlust (1x)¹⁷, tachycardie (1x)¹⁸ en zweten (1x)¹⁶.

Bij de phenibut-gerelateerde meldingen (zonder combinatiegebruik met andere middelen) aan het NVIC zijn de meest voorkomende symptomen: (motorische) onrust (7x), braken (5x), tremoren (4x), duizeligheid (3x), verwardheid/delier (4x), misselijkheid (3x), angst (3x), agitatie (2x), agressie (2x), miosis (2x), mydriasis (2x), slaperigheid/afwisselend slaperig en alert (2x), tachycardie (2x) en transpireren (2x). Verder werden de volgende symptomen één maal geregistreerd: anorexie, amnesie, bradycardie, bradypnoe, dyspne, epileptische insulten, gejaagd gevoel, hypertensie, hypoglykemie, hypothermie, insomnie, koorts, nystagmus, omneveld (veranderd bewustzijn, geringe onrust), psychose, rechterbundeltakblok, slecht aanspreekbaar, sopor, spiertrekkingen en trekkingen mondhoeken.

5.4.3 Meng-intoxicaties

De GHB-gebruikers die Novadic-Kentron heeft geïnterviewd over hun phenibutgebruik, hebben phenibut in combinatie met meerdere verschillende drugs geprobeerd. Alle 18 geïnterviewden hebben GHB en phenibut gecombineerd. Verder wordt de combinatie met speed (16x), benzodiazepines/kalmeringsmiddelen (13x), cannabis (9x), alcohol (5x), cocaïne (3x), xtc (2x) en ketamine (1x) vermeld.

Bij de phenibut-gerelateerde meldingen aan het NVIC is phenibut in bijna de helft van de gevallen (18/39) gecombineerd met andere drugs. Acht gevallen betroffen gelijknamige inname van alcohol, waarvan er in 3 gevallen nog een andere drug hadden ingenomen, namelijk fenazepam, anabole steroïden of dexamfetamine. Verder zijn er meldingen binnen gekomen van co-ingesties met speed, refusal, lyrica (pregabaline), omeprazol of kratom. Meldingen van phenibutgebruik in combinatie met meerdere andere drugs zijn met de combinatie van diazepam en baclofen, de combinatie van ketamine, LSD en cocaïne, de combinatie van 4-FA en kratom, de combinatie van Accacia en Arnold-3 tabletten, of de combinatie van GHB en cocaïne.

Het gevaar van co-ingesties van phenibut met andere middelen is niet onderzocht.

6. Risicobeoordeling

Phenibut is als supplement in Nederland verkrijgbaar op webshops. Het middel wordt om veel verschillende redenen aanbevolen en gebruikt. Phenibut is qua structuur sterk gerelateerd aan baclofen en in iets mindere mate aan GHB en wordt zowel om zijn eigen (psychoactieve) effecten als ter vervanging van GHB gebruikt. Andere redenen om phenibut te gebruiken zijn o.a. als kalmeringsmiddel, als slaapmiddel, tegen angst, voor spieropbouw en voor verlichting van onthouding van alcohol. Het baart zorgen dat gebruikers vermelden dat er in vrij korte tijd afhankelijkheid van phenibut kan optreden. Ook treden er hevige ontweningsverschijnselen op bij het afkicken van phenibut. Verder kan er vrij snel tolerantie optreden voor phenibut. Dosisverhoging kan leiden tot een toename van bijwerkingen.¹⁶ Daarom wordt er op internetfora aangeraden twee weken tijd tussen de verschillende doses te laten.

Sinds 2011 zijn er meldingen bij het NVIC binnengekomen van intoxicaties door phenibut. De hoeveelheid meldingen lijkt toe te nemen, maar het aantal is vooralsnog gering (11 in 2018 t/m november). Bij de meldingen van intoxicaties kwam naar voren dat phenibut relatief vaak gebruikt werd als vervanging van GHB. Ook Novadic-Kentron heeft opgemerkt dat de afgelopen jaren er interesse is in phenibut door GHB-gebruikers. Verder was bij bijna de helft van de intoxicaties naast phenibut ook nog een of meerdere andere middelen ingenomen. Verder was er bij veel van de meldingen een erg hoge dosis phenibut ingenomen (gemiddeld ~5,5 gram) ten opzichte van de dosis die in klinische studies werd gebruikt (tussen de 0,75 gram en 1,5 gram). Er zijn bij het NVIC pas twee meldingen binnen gekomen van intoxicaties na het gebruik zonder co-ingesties van andere middelen.

7. Internationale ontwikkelingen

Het gebruik van phenibut is ook buiten Nederland de afgelopen jaren toegenomen.^{5,18} De afgelopen jaren zijn er ook meerdere casestudies gepubliceerd van phenibutgebruikers uit o.a. Noord-Amerika en Europa met acute intoxicatie of ontwenningssverschijnselen. In Australië is het gebruik van phenibut begin 2018 in het nieuws geweest, nadat zeven scholieren op de intensive care waren beland na het gebruik van phenibut.⁸ Zij lieten een beeld zien van duizeligheid, misselijkheid en afgenomen bewustzijn. Na dit incident is phenibut in Australië geïdentificeerd als verboden stof. Binnen de EU is phenibut alleen in Hongarije sinds november 2018 een verboden stof.²⁴

8. Conclusies

1. Phenibut is een synthetisch analoog van de neurotransmitter GABA. De structuur is verwant aan die van het spasmolyticum baclofen de verslavende drug GHB.
2. Phenibut is in Nederland verkrijgbaar op webshops als voedingssupplement.
3. In Nederland wordt phenibut voornamelijk gebruikt als vervanging van GHB, als drug, of als kalmerend/slaapmiddel.
4. In de afgelopen jaren is de interesse in phenibut toegenomen. Ook het aantal meldingen van verslaving, ontwenningssverschijnselen en intoxicaties zijn toegenomen. Het aantal meldingen is vooralsnog gering.
5. De toename van phenibutgebruik wordt ook buiten Nederland gesignaleerd.

9. Aanbevelingen

De Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs beveelt aan om het gebruik van phenibut te blijven monitoren, omdat het gebruik van phenibut lijkt toe te nemen, hoewel het aantal gevallen van intoxicatie vooralsnog gering is. Tevens roept de commissie op tot het publiceren van casuïstiek in de wetenschappelijke literatuur.

Het baart de commissie zorgen dat phenibut makkelijk verkrijgbaar is in supplementen op internet terwijl de webshops niet waarschuwen voor de bijwerkingen, afhankelijkheid en/of tolerantie die kunnen optreden bij phenibutgebruik. Op de webshops wordt phenibut niet enkel aanbevolen voor zijn psychoactieve effecten, maar ook voor onschuldiger redenen zoals het verbeteren van de nachtrust en het kalmerende effect. De gebruikers die om laatstgenoemde redenen phenibut willen gebruiken, zouden dit middel mogelijk niet kiezen als ze beter op de hoogte waren van de negatieve bijwerkingen en de kans op verslaving. Daarom adviseert de commissie om een waarschuwingscampagne te starten, om de gebruikersgroep te waarschuwen voor de negatieve kanten van het middel.

De commissie zal begin 2020 vaststellen of er aanleiding is voor het actualiseren van deze quick scan.

10. Referenties

1. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS drug reviews* 2001; **7**(4): 471-81.
2. van Dongen A, Dijkstra B. Inventarisatie van het gebruik van phenibut door GHB-gebruikers: Novadic Kentron, 2018.
3. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *Journal of rehabilitation medicine* 2017; **49**(3): 193-203.
4. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2017; **27**(12): 1185-215.
5. Owen DR, Wood DM, Archer JR, Dargan PI. Phenibut (4-amino-3-phenyl-butyric acid): Availability, prevalence of use, desired effects and acute toxicity. *Drug and alcohol review* 2016; **35**(5): 591-6.
6. Dambrova M, Zvejniece L, Liepinsh E, et al. Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut. *European journal of pharmacology* 2008; **583**(1): 128-34.

7. State Agency of Medicines Republic of Latvia - List of active substances. <https://www.zva.gov.lv/en/healthcare-professionals-and-institutions/medicines/list-active-substances?q=phenibut>. (accessed 20-12-2018).
8. Leclere M, Moore C. Russian designer drug linked to mass overdose at elite \$11,000-a-year school is so rare Australian doctors don't know how to treat the five boys clinging to life. 22-02-2018.
9. Ong J, Kerr DIS, Doolette DJ, et al. R(-)-beta-phenyl-GABA is a full agonist at GABA_B receptors in brain slices but a partial agonist in the ileum. *European journal of pharmacology* 1993; **233**(1): 169-72.
10. Samokhvalov AV, Paton-Gay CL, Balchand K, Rehm J. Phenibut dependence. *BMJ case reports* 2013; **2013**.
11. Zvejniece L, Vavers E, Svalbe B, et al. R-phenibut binds to the alpha2-delta subunit of voltage-dependent calcium channels and exerts gabapentin-like anti-nociceptive effects. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2015; **137**: 23-9.
12. Belozertseva I, Nagel J, Valastro B, Franke L, Danyasz W. Optical isomers of phenibut inhibit [H(3)]-Gabapentin binding in vitro and show activity in animal models of chronic pain. *Pharmacological reports : PR* 2016; **68**(3): 550-4.
13. Bowery NG, Hill DR, Hudson AL. Characteristics of GABA_B receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. *British journal of pharmacology* 1983; **78**(1): 191-206.
14. Rago L, Kiivet RA, Adojaan A, Harro J, Allikmets L. Stress-protection action of beta-phenyl(GABA): involvement of central and peripheral type benzodiazepine binding sites. *Pharmacology & toxicology* 1990; **66**(1): 41-4.
15. Zyablitseva EA, Pavlova IV. Effects of the GABA receptor agonist phenibut on behavior and respiration in rabbits in emotionally negative situations. *Neuroscience and behavioral physiology* 2008; **38**(6): 555-62.
16. Ahuja T, Mgbako O, Katzman C, Grossman A. Phenibut (beta-Phenyl-gamma-aminobutyric Acid) Dependence and Management of Withdrawal: Emerging Nootropics of Abuse. *Case reports in psychiatry* 2018; **2018**: 9864285.
17. Magsalin RM, Khan AY. Withdrawal symptoms after Internet purchase of phenibut (beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid HCl). *Journal of clinical psychopharmacology* 2010; **30**(5): 648-9.
18. Marraffa JM, Nacca NE, Stork CM, Hogman MJ. Phenibut: One poison center's experience. Informa Healthcare USA, Inc.: New Orleans, La, 2014.
19. Koppen A, Riel A, Roelen C, Vries I, Meulenbelt J. 2015 Annual Meeting of the North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT) - Reports of phenibut usage to the Dutch Poisons Information Center (DPIC). *Clin Toxicol* 2015; **53**(7): 716-7.
20. Joshi YB, Friend SF, Jimenez B, Steiger LR. Dissociative Intoxication and Prolonged Withdrawal Associated With Phenibut: A Case Report. *Journal of clinical psychopharmacology* 2017; **37**(4): 478-80.
21. O'Connell CW, Schneir AB, Hwang JQ, Cantrell FL. Phenibut, the appearance of another potentially dangerous product in the United States. *The American journal of medicine* 2014; **127**(8): e3-4.
22. Brunner E, Levy R. Case Report of Physiologic Phenibut Dependence Treated With a Phenobarbital Taper in a Patient Being Treated With Buprenorphine. *Journal of addiction medicine* 2017; **11**(3): 239-40.
23. Rod W, Kudryk A, Brunetti L, Sun N, Nguyen M. Phenibut withdrawal management in the setting of concomitant kratom and alcohol dependence. 2018; **46**(1): 451.
24. lapja Mh. 39/2018. (XI. 8.) EMMI rendelet. Az új pszichoaktív anyaggá minősített anyagokról vagy vegyületcsoportokról szóló 55/2014. (XII. 30.) EMMI rendelet módosításáról. 2018. november 8. p. 31259.

11. Bijlagen

Tabel 1. Phenibut-gerelateerde meldingen aan het NVIC

Datum	Ingenomen hoeveelheid	Co-ingesties	M/V	Lft (jaar)	Symptomen	Waar verkregen	Reden van gebruik / Opmerkingen
12-nov-18	40 zakjes van 250 mg (10 gram)	-	V	65	Braken, slaperigheid, duizeligheid	In Rusland gekregen voor de behandeling van een eetstoornis	TS
*18-sep-18	mogelijk 3 zakjes van 25 gram	alcohol	M	85	Verwardheid, psychose	www.rawpowders.co.uk	Reden van gebruik: Mogelijk om stress te verminderen. Verkregen als voedingssupplement. Eerste keer gebruik
15-sep-18	4 tabletten	alcohol	M	Volw	Geen	Onbekend	TS
*13-sep-18	onbekend	-	V	80	Trekkingen mondhoeken, mydriasis, moeilijk wekbaar (EMV 4-3-1)	www.sportpoeders.nl	Verslaafd aan GHB
09-sep-18	600 mg	-	M	35	Misselijkheid, braken, duizeligheid, anorexie, transpireren, verwardheid, dyspneu	Onbekend	Reden van gebruik: om te slapen. Het was de eerste keer van gebruik
*20-jul-18	Onbekend	-	M	29	Slecht aanspreekbaar, omneveld, mydriasis	www.vitaplanet.nl	Reden van gebruik: Waarschijnlijk ter vervanging GHB
23-jun-18	3 gram	-	V	29	Veelvuldig braken, amnesie	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
20-jun-18	Chronisch, tot 11 gram/dag	-	M	29	Onrust, agressiviteit	Onbekende internetsite	Reden van gebruik: waarschijnlijk als drugs. De vrouw is opgenomen op de I.C.
*2-mei-18	Onbekend	Speed, onbekende hoeveelheid	V	Volw	Motorische onrust, mydriasis, euforisch, choreoathetose, anurie	Vitalio Voedingssupplementen (www.vitalio.nl)	Reden van gebruik: onbekend. Chronische Phenibut gebruiker. Na een periode niet meer gebruikt hebben, nu ineens heel veel.

Datum	Ingenomen hoeveelheid	Co-ingesties	M/V	Lft (jaar)	Symptomen	Waar verkregen	Reden van gebruik / Opmerkingen
26-mrt-18	Patiënt zegt zelf niets ingenomen te hebben	-	V	24	Nystagmus, afwisselend slaperig en alert, tremoren in handen	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend. Patiënt heeft GHB-verslaving in de voorgeschiedenis
11-feb-18	Onbekend	Refusal, onbekende hoeveelheid	O	60	Intoxicatie met overlijden	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend. De man was bekend met drugs en alcohol misbruik
23-dec-17	20 gram	Diazepam, 5 mg Baclofen, onbekende hoeveelheid	M	41	Opwinding, onrust	Onbekend	Reden van gebruik: suicide poging
23-jul-17	Onbekend	-	V	47	Verwardheid	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
30-apr-17	Onbekend	-	M	Volw	Sopor	Onbekende internetsite	Reden van gebruik: onbekend
5-feb-17	10 gram/dag gedurende 10 dagen	Bier, 1 blik/glas	M	27	Mydriasis, tachycardie	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
15-jan-17 + 16-jan-17	Onbekend	-	V	37	Angst, delier, verwardheid, agressie, motorische onrust, hypothermie (34°C), miosis, bradypnoe, hypertensie (148/60 mmHg), bradycardie (50/min)	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
1-jan-17	4 gram	-	M	Volw	Angst, motorische onrust, tremoren, misselijkheid, braken	Onbekend	Reden van gebruik: om rustiger van te worden
*3-dec-16	6 schepjes (waarschijnlijk 600 mg)	Alcohol, onbekende hoeveelheid	M	21	Soporeus, niet aanspreekbaar	Sportschool	Reden van gebruik: tijdens het uitgaan
25-nov-16	1,5 gram	Ketamine, onbekende hoeveelheid, LSD, 0,15 mg, cocaïne, 1,5 gram	M	24	Psychose	Onbekende internetsite	Reden van gebruik: suicide poging

Datum	Ingenomen hoeveelheid	Co-ingesties	M/V	Lft (jaar)	Symptomen	Waar verkregen	Reden van gebruik / Opmerkingen
16-nov-16	20 tabletten 250 mg	Fenazepam, 2 tabletten onbekende dosering, Port, 2 flessen	V	48	Misselijkheid, braken	Waarschijnlijk in Rusland	Reden van gebruik: om negatieve effecten van alcoholmisbruik te onderdrukken
30-okt-16	3,5 + 2,5 gram	4-FA 270 mg, kratom (drugs)	M	21	Misselijkheid, braken	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend. De jongen had ongeveer 24 uur voor ziekenhuisopname de 4-FA, kratom en 3,5 gram phenibut gebruikt. Op de dag van opname nogmaals 2,5 gram phenibut
1-jun-16	Onbekend	Onbekende hoeveelheid wodka, onbekende hoeveelheid anabole steroïden	M	25	Onrust, agitatie, mydriasis, verhoogd CK (464 U/L), metabole alkalose (pH 7,49), mild verhoogde leverwaardes (ASAT 47, ALAT 50, LD 307 mmol/L)	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend. De man is 36 uur op de IC geobserveerd. De behandeling bestond alleen uit het geven van Diazepam
6-mei-16	3 gram	Bier, 3 glazen	M	21	Bradyfrenie, gevoel va flauwte, geringe verhoging hartslag (99/min), buikpijn, misselijkheid, braken	Onbekende internetsite	Reden van gebruik: Relaxed uitgaan. De man gebruikt normaliter 1 x per week 2,5 gram poeder, opgelost in water. Hij drinkt er dan meestal geen alcohol bij. Heeft na inname regelmatig klachten van buikpijn en misselijkheid
*26-apr-16	Onbekend	-	V	Volw	Motorische onrust	Voorheen bij www.XXLnutrition.com. Ditmaal is het via een onbekende internetsite verkregen	Reden van gebruik: vervanging GHB
*26-apr-16	Onbekend	GHB, onbekende hoeveelheid, cocaïne, onbekende hoeveelheid	M	Volw	Reagerend op aanspreken maar geeft geen antwoorden	Voorheen bij www.XXLnutrition.com. Ditmaal is het via een onbekende internetsite verkregen	Reden van gebruik: vervanging GHB

Datum	Ingenomen hoeveelheid	Co-ingesties	M/V	Lft (jaar)	Symptomen	Waar verkregen	Reden van gebruik / Opmerkingen
*30-11-15	4-6 tabletten onbekende sterkte	Onbekende hoeveelheden Accacia tabletten, Arnold-3 tabletten, Onbekende hoeveelheid	M	32	Gejaagd, motorische onrust	In een (supplementen?) winkel waar hij zelf werkt	Reden van gebruik: onbekend Arnold-3 zou een voedingssupplement zijn van Arnold Schwarzenegger
16-okt-15	2 tabletten onbekende sterkte	-	M	17	Misselijkheid	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
9-aug-15	Ongeveer 10 tabletten van 500 mg	-	V	21	Aanhoudend braken, duizeligheid	Onbekend	Reden van gebruik: als vervanging van benzo's om te slapen
26-jun-15	Sinds 2 dagen 2,5 gram per dag	-	M	38	Hypoglykemie	Onbekend	Reden van gebruik: vervanging GHB
*12-apr-15	5 gram	Kratom (drugs), 4 mg, 5 rauwe eieren	M	20	Onrust, buikpijn, misselijkheid, braken, verhoogd CK (1054 U/L), ongeremd/opgewonden gedrag, agitatie, hoofdpijn	Onbekende internetsite	Reden van gebruik: voor spieropbouw
*2-apr-15	2,5 gram in 2 dagen	-	M	41	Agitatie	www.vitalio.nl (stond op de verpakking)	Reden van gebruik: vervanging van GHB omdat het sterker zou werken
11-mrt-15 + 14 mrt-15	9 gram + 10 gram	Alcohol, therapeutisch dexamfetamine 3x5mg per dag -	M	34	Onrust, spiertrekkingen (myoclonieën/dystonie), verlies van besef van tijd/plaats en realiteit, coma. Delier, agressie, transpireren, mydriasis, schuim op de mond, spierpijn, verhoogd CK (500 U/L), milde metabole acidose, diuretisch en laxerend effect, misselijkheid	Onbekend	Reden van gebruik: als drug. Het NVIC is 2x geraadpleegd over deze man, maar hij is in totaal 5x opgenomen in dezelfde maand i.v.m. ernstige verschijnselen na gebruik van phenibut. (informatie verkregen vanuit ontslagbrief) Bij de laatste 2 opnames was de motorische onrust en agressie zodanig dat de man gesedeerd en geïntubeerd moest worden met opname op de IC

Datum	Ingenomen hoeveelheid	Co-ingesties	M/V	Lft (jaar)	Symptomen	Waar verkregen	Reden van gebruik / Opmerkingen
18-dec-14	1 gram	-	V	Volw	Onrust, tachycardie, gejaagd gevoel, koorts	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
8-okt-14	Ontwenning – twee weken 80 gram gebruikt, nu gestopt	-	M	23	Tremoren, angst, transpireren, insomnia	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend
7-mrt-14	10-15 gram per dag, gedurende een maand	Lyrica, 2 -3 gram per dag, gedurende een maand	M	26	Pijn in buik en rug streek, tremoren, gevoel van krachtsverlies en moeite met plassen	Onbekend	Reden van gebruik: als drug
19-dec-13	Ontwenning – 4 dagen terug gestopt	-	M	29	Psychose, tachycardie (110/min), tremoren, rechterbundeltakblock, epileptische insulsten	Onbekend	Reden van gebruik: vervanging GHB
12-dec-13	15-20 capsules 200 mg	Omeprazol, 240 mg	M	24	Onrust, pijn op de borst, buikpijn	Onbekend	Reden van gebruik: onbekend.
12-okt-13	Onbekend	-	M	27	Onrust, agitatie, spiertrekkingen	www.vitaplanet.nl	Reden van gebruik: onbekend
10-dec-11	Onbekend	-	M	29	Onrust, miosis	Onbekend	Reden van gebruik: waarschijnlijk ter vervanging GHB