



Advies 16283A01 - Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor MDMA, metamfetamine en amfetamine

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/270101/24/DR
Dossiercode	16283
Rapportnummer	2025-1009
Datum rapportage	A00: 08-08-2025 A01: 29-01-2026
Auteur(s)	Tim Verbruggen
Toets (1), datum	Gerlienke Schuur, 24-07-2025
Goedkeuring, datum	Martine Bakker, 06-08-2025
Versie en status RIVM-advies	A00 - Getoetst volgens interne RIVM-procedure, nog niet besproken in <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> A01 - Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van rapport versie A00 zijn: extra onderbouwing voor het gebruik van een somnorm. De conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze	2
3	Informatie over amfetamine, metamfetamine en MDMA	2
3.1	Toepassing van amfetamine, metamfetamine en MDMA	2
3.2	Kenmerken van amfetamine, metamfetamine en MDMA.....	3
4	Toxicologische informatie.....	6
4.1	Beoordelingen door RIVM en andere instanties	6
4.2	Toxicologisch profiel	9
4.3	Evaluatie.....	10
5	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde	12
5.1	Amfetamine en metamfetamine.....	12
5.2	MDMA.....	12
6	Conclusies	12
7	Status van dit advies/disclaimer	12
	Referenties	14
	Bijlage 1. Afkortingen	16
	Bijlage 2. Advies 16188A00 - Indicatieve orale limietwaarde voor amfetamine en metamfetamine	17

1 Inleiding

Binnen het project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) leidt het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden af van synthetische drugsgelateerde stoffen. In onderliggend advies zijn de drinkwaterrichtwaarden afgeleid voor de stoffen amfetamine (CAS 300-62-9), metamfetamine (CAS 537-46-2) en MDMA (CAS 42542-10-9).

Voor amfetamine en metamfetamine heeft het RIVM in 2024 vanuit het bodemkader indicatieve orale limietwaarden afgeleid. Dit advies is opgenomen als Bijlage 2 bij het huidige advies. Het advies is destijds niet besproken door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht, aangezien het om een beoordeling vanuit het bodemkader ging. De drinkwaterrichtwaarden voor deze twee stoffen worden op deze indicatieve orale limietwaarden gebaseerd.

De hier afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarden zijn advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van normen (zie ook Hoofdstuk 7).

2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidskundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. Deel 5 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹ beschrijft de methodiek van afleiding van deze indicatieve risicogrenzen (RIVM, 2025).

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de indicatieve gezondheidskundige grenswaarde voor orale inname ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$). Deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen beschrijft de methodiek voor het afleiden van MTR's, zoals het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ (RIVM, 2024a). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleidingen.

3 Informatie over amfetamine, metamfetamine en MDMA

3.1 Toepassing van amfetamine, metamfetamine en MDMA

Amfetaminen stimuleren het centraal zenuwstelsel door de afgifte van dopamine en noradrenaline in het centraal zenuwstelsel te verhogen (NVIC, 2023a). Naast amfetamine en metamfetamine behoren bijvoorbeeld ook methylfenidaat, methyleendioxymetamfetamine (MDMA, ecstasy, XTC), 3,4-methyleendioxymetamfetamine (MDA) en 3,4-methylenedioxy-N-ethylamfetamine (MDEA) tot de amfetaminen.

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

In dit advies worden alleen amfetamine, metamfetamine en MDMA beoordeeld.

De toepassingen van amfetamine en metamfetamine worden genoemd in bijlage 2.

MDMA is in 1914 gepatenteerd als eetlustremmer. In de jaren '70 van de vorige eeuw werd MDMA in de VS gebruikt als adjuvans bij psychotherapie om remmingen te doorbreken. In 1985 werd MDMA verboden in de VS, in Nederland werd MDMA verboden in 1988. MDMA wordt illegaal gebruikt, vooral in discotheken, op dance-events en op festivals (NVIC, 2023b).

Bij MDMA kunnen de volgende werkingsmechanismen worden onderscheiden (NVIC, 2023b):

- MDMA verhoogt de concentratie van serotonine, noradrenaline en dopamine in het brein door remming en omkering van het transport van de serotoninetransporter, norepinefrinetransporter en (in mindere mate) de dopaminetransporter. Tevens remt MDMA het enzym monoamine-oxidase, waardoor de afbraak van serotonine, noradrenaline en dopamine wordt gereduceerd.
- Met name de verhoogde serotonineconcentraties in de hersenen zorgen voor het 'euforische' effect bij MDMA-gebruikers. Naast het optreden van de beoogde psychische effecten zoals hierboven beschreven, kan het vrijkomen van serotonine in het centrale zenuwstelsel ook resulteren in agressiviteit en psychose. In hoge doseringen heeft MDMA een hallucinogene werking.
- Een toegenomen postsynaptische noradrenalineconcentratie veroorzaakt stimulatie van het sympathische zenuwstelsel. Dit resulteert onder andere in een toegenomen hartfrequentie, verhoogde bloeddruk en mydriasis (pupilverwijding).
- De verhoging in de dopamineconcentratie veroorzaakt stimulatie van het centrale zenuwstelsel. Dit resulteert onder andere in excitatie en motorische onrust.

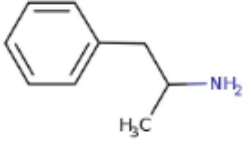
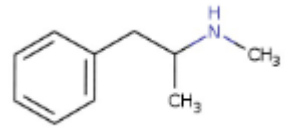
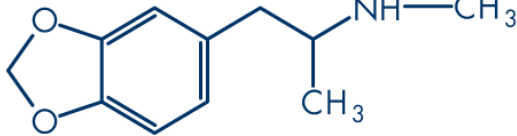
Op dit moment staat MDMA op lijst 1 van de Opiumwet (drugs met een onacceptabel risico bij gebruik)².

3.2 Kenmerken van amfetamine, metamfetamine en MDMA

In de tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van amfetamine, metamfetamine en MDMA samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit de ECHA database (ECHA 2025), NVIC stofmonografie (NVIC, 2023a, b, c) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 20-03-2025). De informatie over fysisch-chemische eigenschappen en milieuedrag is aangevuld met schattingen van het model EPI Suite (US EPA, 2000-2012).

² <https://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2023-01-01#BijlageI>

Tabel 1. Identiteit en status van amfetamine, metamfetamine en MDMA

Stofnaam	Amfetamine	Metamfetamine	MDMA
IUPAC-naam	1-phenylpropan-2-amine	methyl(1-phenylpropan-2-yl)amine	1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-methylpropan-2-amine
Synoniemen	Amphetamine	Metamphetamine	Methyleendiooxymethamfetamine
CAS-nummer	300-62-9	537-46-2	42542-10-9
Geharmoniseerde classificatie ³	Geen	Geen	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris ⁴	Acute Tox. 1 (H300); Acute Tox. 2 (H300)	Acute Tox. 2 (H300); Acute Tox. 3 (H301); STOT SE 3 (H336); Repr. 2 (H361)	Geen
(potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	Geen (p)ZZS	Geen (p)ZZS	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₉ H ₁₃ N	C ₁₀ H ₁₅ N	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂
SMILES	CC(N)CC=CC=C1	CNC(C)CC1=CC=CC=C1	CC(CC1=CC2=C(C=C1)OCO2)NC
Structuurformule			

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁴ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

⁵ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu van amfetamine, metamfetamine en MDMA. Gegevens zijn afkomstig EPI Suite (US EPA, 2012)

Eigenschap	Waarde			Referentie
	Amfetamine	Metamfetamine	MDMA	
Molecuulgewicht [g/mol]	135,21	149,24	193,25	US EPA (2012)
Oplosbaarheid in water [mg/L]	28000	13290	7034	US EPA (2012)
Dampspanning [Pa]	32,0	0,598	0,0303	US EPA (2012)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,109	0,24	0,00028	US EPA (2012)
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	1,76	2,07	2,15	US EPA (2012)

4 Toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door RIVM en andere instanties

Voor de som van amfetamine en metamfetamine is er een indicatieve MTR afgeleid van 0,05 µg/kg lg/dag. Deze is gebaseerd op de laagst aanbevolen dosering voor dexamfetamine van 3,6 mg/dag met een lichaamsgewicht van 70 kg en een AF van 1000 (10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit) (zie Bijlage 2).

In tabel 4 staan de beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidkundige grenswaarden van MDMA samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Onder de tabel staat een korte samenvatting van de beschikbare evaluaties.

Tabel 3. Beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidkundige grenswaarden van MDMA

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Van der Aa et al. (RIVM), 2010	Indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,05 mg/L gebaseerd op een indicatieve ADI: 17 µg MDMA/kg lg per dag	i-ADI gebaseerd op de gebruikelijke effectieve orale farmacologische dosis (100 mg) van 1,7 mg/kg lg met een lichaamsgewicht van 60 kg met een AF van 100 (niet gespecificeerd) De gebruikte allocatie voor drinkwater is 10%.
Khan en Nicell, 2015	Provisional ADI (p-ADI): 0,40 µg MDMA/kg lg per dag	Gebaseerd op een 4-maanden studie met doodshoofdapen waarin tweemaandelijks 2,5 mg/kg lg MDMA werd gedoseerd. Omgerekend naar een voorspelde human NOAEL van 0,4 mg/kg en gedeeld door een AF van 1000 (niet gespecificeerd)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM-RIKILT, 2015	ADI: 8,3 µg MDMA/kg lg per dag	Gebaseerd op een dosering waarbij effecten verwacht worden (50 mg/dag) van 0,83 mg/kg lg/dag met een lichaamsgewicht van 60 kg en een AF van 100 (10 voor LOEL naar NOEL en 10 voor intraspecies verschillen). Hierbij wordt opgemerkt dat het om acute effecten gaat, dus dat het meer als een Acute Reference Dose (ARfD) gezien kan worden.
	ADI: 12,5 µg MDMA/kg lg per dag	Gebaseerd op effecten op bloedparameters in mannelijke muizen in een 1-generatiestudie met een NOAEL van 1,25 mg/kg lg/dag en een AF van 100 (10 voor interspecies en 10 voor intraspecies verschillen)
RIVM-RIKILT, 2017	ADI: 12,5 µg MDMA/kg lg per dag	Er is sinds 2015 geen nieuwe literatuur beschikbaar gekomen die het mogelijk maakt de in 2015 afgeleide grenswaarde voor zowel mens als dier te verfijnen.
	ADI: 8,3 µg MDMA/kg lg per dag	

^a : zie tabel 14 in bijlage 2 voor een overzicht van bestaande gezondheidskundige grenswaarden voor amfetamine en metamfetamine van erkende (inter)nationale instanties

4.1.1 *Samenvatting van beschikbare drinkwaterrichtwaarden en gezondheidskundige grenswaarden*

4.1.1.1 *MDMA*

Het RIVM heeft in 2010 een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor MDMA afgeleid op basis van een indicatieve ADI van 0,017 mg/kg lg. (Van der Aa et al., 2010). Er werd uitgegaan van de gebruikelijke orale farmacologische dosering van 100 mg. Deze dosering werd gedeeld door een lichaamsgewicht van 60 kg en een standaard AF van 100 die niet is gespecificeerd.

Khan en Nicell (2015) hebben voor MDMA een provisional ADI van 0,40 µg MDMA/kg lg per dag afgeleid. Deze is gebaseerd op een 4-maanden studie met doodshoofdapen waarin tweemaandelijks 2,5 mg/kg lg MDMA werd gedoseerd. Er werden geen veranderingen in serotonine of 5-HIAA levels geobserveerd. Daarom werd de concentratie MDMA omgerekend naar een voorspelde human NOAEL van 0,4 mg/kg lg. Opgemerkt wordt dat de resultaten van deze studie niet gepubliceerd zijn. Vervolgens werd nog een standaard AF van 1000 toegepast (niet gespecificeerd).

Het RIVM heeft in het kader van een Frontoffice-vraag in 2015 twee voorlopige ADI's afgeleid voor MDMA (RIVM-RIKILT, 2015). De eerste ADI van 8,3 µg/kg lg per dag is gebaseerd op een gebruikelijke effectieve orale farmacologisch actieve dosis van 0,83 mg/kg lg/dag. Om tot deze dosering te komen werd 50 mg MDMA (waarbij merkbare effecten optreden) gedeeld door een lichaamsgewicht van 60 kg en daarop werd een totale AF van 100 toegepast (10 voor LOEL naar NOEL en 10 voor intraspecies verschillen). Hierbij wordt opgemerkt dat deze ADI meer als een Acute Reference Dose (ARfD) gezien moet worden dan als een gezondheidkundige grenswaarde voor langduriger blootstelling. De tweede ADI van 12,5 µg/kg lg per dag is gebaseerd op een 1-generatie reproductietoxiciteitsstudie in muizen. Het uitgangspunt was een NOAEL van 1,25 mg/kg lg/dag voor effecten op bloedparameters in mannelijke dieren (na 28 dagen blootstelling). Daarop werd een AF toegepast van 100 (10 voor interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen).

Het RIVM heeft in het kader van een Frontoffice-vraag in 2017 de twee voorlopige ADI's afgeleid in 2015 opnieuw beoordeeld (RIVM-RIKILT, 2017). Geconcludeerd werd dat er sinds 2015 geen nieuwe literatuur beschikbaar gekomen is die het mogelijk maakt de in 2015 afgeleide grenswaarde voor zowel mens als dier te verfijnen.

4.1.2 *Nieuwe, relevante studies*

Er zijn geen nieuwe relevante studies beschikbaar gekomen sinds de afleiding van de $i\text{-MTR}_{\text{humaaan}}$ in 2024 voor amfetamine en metamfetamine en de ADI's in 2015/2017 voor MDMA. Hiervoor zijn de bronnen uit deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen gebruikt (RIVM, 2024a) en is gezocht op gezondheidkundige grenswaarden in de literatuur.

4.1.3 *Genotoxiciteit*

Er zijn geen aanwijzingen voor genotoxiciteit voor MDMA. Daarom zal bij de afleiding van de gezondheidkundige grenswaarde uitgegaan worden van niet-genotoxiciteit.

4.1.4 *Conclusie over bruikbaarheid van bestaande gezondheidkundige grenswaarden*

4.1.4.1 *MDMA*

Bij de in 2010 door het RIVM afgeleide $i\text{-ADI}$ voor MDMA werd uitgegaan van een gebruikelijke orale humane dosering van 100-150 mg (1,7 – 2,5 mg/kg lg) (RIVM, 2010). Voor MDMA bestaat er geen therapeutische dosering (geen gebruik als medicijn), maar de laagste gebruikelijke orale dosering van 100 mg kan (vergelijkbaar met een therapeutische dosis bij medicijnen) gebruikt worden voor de afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$. Volgens de handleiding moeten wel andere AFs toegepast worden.

Voor de afleiding van een $p\text{-ADI}$ van 0,40 µg/kg lg per dag door Khan en Nicell (2015) is gebruik gemaakt van een (niet gepubliceerde) studie waarin een enkele dosering van 2,5 mg/kg lg MDMA gebruikt wordt. Door het gebruik en een enkele dosering, het gebrekkige aantal eindpunten,

het ontbreken van effecten en omdat de observaties niet gepubliceerd zijn kan deze p-ADI niet overgenomen worden.

In 2015 zijn door het RIVM twee ADI's afgeleid (RIVM-RIKILT, 2015). Bij de eerste afgeleide ADI van 0,83 mg/kg lg/dag is uitgegaan van een humane dosering van 50 mg waarbij effecten verwacht worden. Omdat er geen therapeutische dosering voor MDMA is, kan deze humane dosering van 50 mg gebruikt worden voor de afleiding van een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$. De afleiding van de tweede ADI van 12,5 mg/kg lg/dag is gebaseerd op effecten op bloedparameters in mannelijke dieren. Uit de onderliggende publicatie (Kwack et al., 2014) blijkt echter dat de effecten op bijvoorbeeld alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) klein zijn, het levergewicht iets verlaagd, en er geen andere effecten gevonden en/of onderzocht zijn (histopathologie in lever en nier) om deze effecten op bloedparameters te onderbouwen. Wel is er een significant verlaagd vruchtbaarheidscijfer te zien bij alle concentraties (56-60%) ten opzichte van de controle groep (80%), echter is dit effect niet statistisch significant. Door de geringe rapportage kan deze ADI niet overgenomen worden.

In 2024 heeft het RIVM geconcludeerd dat het passend is om voor amfetamine en metamfetamine een somnorm te gebruiken in plaats van individuele $i\text{-MTR}$'s (zie Bijlage 2). Omdat amfetamine, metamfetamine en MDMA tot dezelfde groep van amfetaminen behoren is het mogelijk ook passend om voor MDMA uit te gaan van een additief effect en MDMA in deze somnorm mee te nemen. Om dit te bepalen wordt het metabolisme van MDMA vergeleken met amfetamine en metamfetamine.

4.2 Toxicologisch profiel

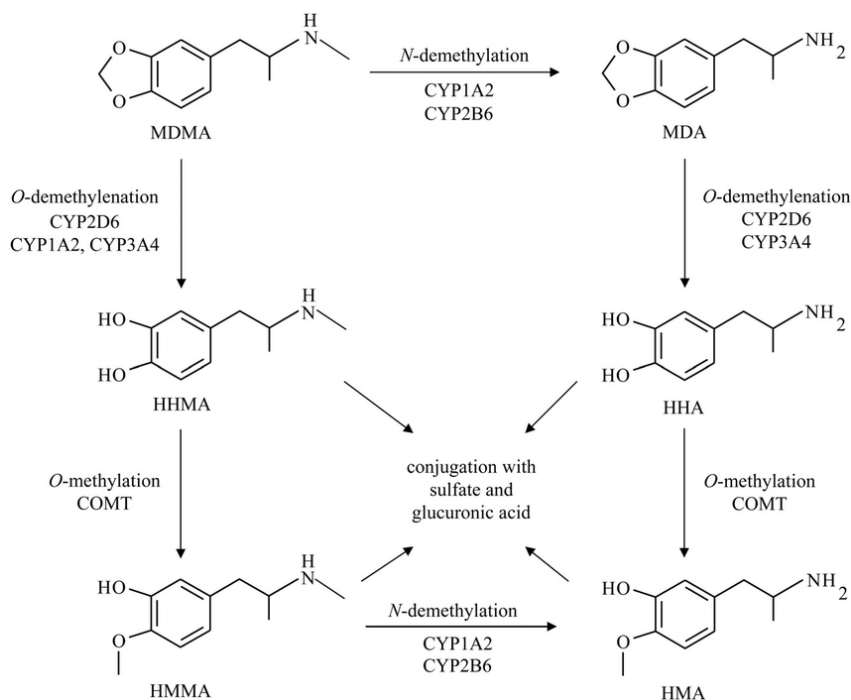
4.2.1 *Metabolisme*

De onderstaande informatie over het metabolisme van MDMA is overgenomen uit de stofmonografie van het NVIC (NVIC, 2023b).

MDMA wordt voor het grootste gedeelte door O-demethylering gemetaboliseerd tot 3,4-dihydroxymethamfetamine (HHMA), voornamelijk via het cytochroom P450 subenzym CYP2D6 (en in mindere mate via CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4). HHMA wordt vervolgens door methylering via catechol-O-methyltransferase (COMT) omgezet tot 4-hydroxy-3-methoxymethamfetamine (HMMA).

Een kleiner gedeelte van MDMA wordt via N-demethylering voornamelijk door CYP2B6 omgezet in 3,4-methylenedioxyamfetamine (MDA). MDA wordt vervolgens door O-demethylering omgezet tot 3,4-dihydroxyamfetamine (HHA) en uiteindelijk via COMT in 4-hydroxy-3-methoxyamfetamine (HMA).

De metaboliet HHMA lijkt meer hepato- en neurotoxisch te zijn dan MDMA, MDA en HMA. HHMA, HMMA, HHA en HMA kunnen verder gemetaboliseerd worden via conjugatie met glucuronide, sulfaat en glutathion (fase II metabolisme). Vanuit HHMA en HHA kunnen reactieve metabolieten gevormd worden (zogenaamde quinonen), die potentieel neurotoxisch zijn.



Figuur 1. Metabolisme van MDMA (Mueller et al., 2011).

4.2.2 Klinisch beeld

De onderstaande informatie over de effecten van MDMA is overgenomen uit de stofmonografie van het NVIC (NVIC, 2023b).

Een ingenomen XTC-pil of -capsule begint na 20 tot 60 minuten te werken (gemiddeld 30 minuten) en uit zich in eerste instantie in effecten op het centrale zenuwstelsel zoals euforie, gevoel van welbehagen, opwinding, angst, agitatie, verwardheid en motorische onrust. Hallucinaties en psychose kunnen voorkomen. Verdere sympathische klachten zijn toegenomen zweetproductie, mydriasis, ataxie, vasoconstrictie, hypertensie en aritmieën waaronder (supra)ventriculaire tachycardie. Droge mond, bruxisme, kaakklem (trismus), misselijkheid, braken, hyperreflexie, hartkloppingen, tachypnoe, en dehydratie kunnen optreden. Hyperthermie kan optreden bij een intoxicatie met MDMA door onder andere hyperactiviteit van de spieren (waaronder hypertonie, tremoren en spiertrekkingen), toegenomen metabole activiteit, rigiditeit en convulsies. Mogelijk heeft MDMA ook een direct effect op de thermoregulatie. Hierdoor kunnen rhabdomyolyse, leverfunctiestoornissen, nierfunctiestoornissen, stollingsstoornissen en acidose ontstaan. In ernstige gevallen kan myocardinfarct en coma optreden. Ook kan het serotonine syndroom ontstaan. De ernst van de effecten kan sterk variëren. Ernstige gevallen kunnen zeer snel fataal verlopen.

4.3 Evaluatie

Alhoewel MDMA ook tot de groep van amfetaminen behoort en substraat is voor CYP2D6, wordt MDMA niet omgezet in amfetamine of metamfetamine en heeft MDMA ook geen overeenkomstige

farmacologische actieve metabolieten met amfetamine en metamfetamine. Ook worden de effecten bij MDMA voornamelijk veroorzaakt via serotoninetransporters. De effecten van amfetamine en metamfetamine worden daarentegen voornamelijk veroorzaakt via dopamine transporters (NVIC, 2023a, b, c). Daarom is het niet passend om MDMA mee te nemen in de somnorm die reeds voor amfetamine en metamfetamine afgeleid is en zal een afzonderlijke $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid worden. Voor amfetamine en metamfetamine zal wel een somnorm gebruikt worden.

4.3.1 *Amfetamine en metamfetamine*

Het RIVM heeft in 2024 (RIVM, 2024b) een oraal $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ afgeleid voor de som van amfetamine en metamfetamine. Dit $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ wordt overgenomen voor de huidige $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afleiding. In de afleiding is uitgegaan van de laagste therapeutische dosis met een AF van 1000 (10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit). Dit komt overeen met de huidige methodiek en daarom voldoet het afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ aan de huidige methodiek en zal deze $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ van $0,05 \mu\text{g}/\text{kg lg}/\text{dag}$ overgenomen worden als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$.

4.3.2 *MDMA*

Voor MDMA lijkt geen geschikte dierstudie aanwezig te zijn. Uit de informatie van het NVIC lijken de effecten op het zenuwstelsel het meest van belang. Ook na een meer chronische blootstelling (Kelly 2000) worden neurotoxische effecten geobserveerd. Zoals eerder door het RIVM(-RIKILT) (2010; 2015; 2017) toegepast, kan de effectieve dosis bij de mens, toegepast om de gewenste effecten te krijgen, gebruikt worden op een vergelijkbare manier als bij medicijnen de therapeutische dosis (Handleiding, pagina 13; RIVM, 2025).

Volgens die methode kan een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid worden op basis van de laagste therapeutische dosis. Voor MDMA bestaat geen laagste therapeutische dosis, omdat het geen medicijn is, daarom kan in dit geval enkel gekeken worden naar de laagste gebruikelijke dosering.

In de eerdere afleidingen zijn doseringen van $100 \text{ mg}/\text{dag}$ (RIVM, 2010) of $50 \text{ mg}/\text{dag}$ (RIVM-RIKILT, 2015) gebruikt. Hier wordt nu de laagste dosering gekozen. Dit betreft de door RIVM in 2015 afgeleide ADI van $8,3 \mu\text{g}/\text{kg lg}$ per dag. Deze is gebaseerd op een humane dosering van 50 mg , waarbij effecten verwacht worden, met een lichaamsgewicht van 60 kg en een AF van 100. Om te voldoen aan de huidige methodiek zal de humane dosering van 50 mg gedeeld moeten worden door een lichaamsgewicht van 70 kg en zal vervolgens een AF van 1000 toegepast worden (10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de gebruikelijke dosis, en 10 vanwege mogelijke reproductietoxiciteit).

De berekening voor de orale $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ is als volgt:

$$\frac{50 \text{ mg}}{1000 \times 70 \text{ kg}} = 0,7 \mu\text{g}/\text{kg lg per dag}$$

Deze 0,7 µg/kg lg per dag wordt gekozen als i-MTR_{oraal} voor MDMA.

5 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

5.1 Amfetamine en metamfetamine

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-MTR_{oraal} van 0,05 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{\text{i-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \times 0,2}{2} = 0,35 \text{ µg/L}$$

Deze i-drinkwaterrichtwaarde geldt voor de som van amfetamine en metamfetamine.

5.2 MDMA

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-MTR_{oraal} van 0,7 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{\text{i-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \times 0,2}{2} = 5,0 \text{ µg/L}$$

6 Conclusies

In onderstaande tabel worden de geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarden weergegeven.

Tabel 4. Geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarden

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarden
Som van amfetamine (CAS 300-62-9) en metamfetamine (CAS 537-46-2)	0,35 µg/L
MDMA (CAS 42542-10-9)	5,0 µg/L

7 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld in het kader van project Bescherming drinkwater en -bronnen, onderdeel Chemische stoffen bij drugsdumpingen en drinkwaterrichtwaarden (M/270101/25/DR) waarin het RIVM in opdracht van het ministerie van IenW indicatieve drinkwaterrichtwaarden afleidt van synthetische drugsgelateerde stoffen.

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De genoemde indicatieve drinkwaterrichtwaarden zijn advieswaarden. Het ministerie kan het RIVM-

advies gebruiken om indicatieve milieukwaliteitsnormen vast te stellen.
Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009. RIVM Report 703719064/2010.

ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar via https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353935239897

ECHA. 2025. ECHACHEM, ECHA chemicals database. Beschikbaar via: <https://chem.echa.europa.eu/>, bezocht maart 2025.

Kelly PA. 2000. Does recreational ecstasy use cause long-term cognitive problems? *The Western journal of medicine*, 173(2), 129–130.

Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. *AAPS J* 17(3): 558-85

Kwack SJ, Yoon KS, Lim SK, Gwak H-m, Kim JY, Um YM, Lee JD, Hyeon JH, Kim YJ, Kim HS, Lee B-M. 2014. A One-Generation Reproductive Toxicity Study of 3,4-methylenedioxy-N-Methamphetamine (MDMA, Ecstasy), an Amphetamine Derivative, in C57BL/6 Mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 77; 1431-1442.

Mueller M, Goodwin AK, Ator NA, McCann UD & Ricaurte GA. 2011. Metabolism and disposition of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") in baboons after oral administration: comparison with humans reveals marked differences. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 338(1), 310–317.

NVIC. 2023a. Monografie Methamfetamine. Versie 15-08-2023. Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht maart 2025.

NVIC. 2023b. Monografie MDMA. Versie 15-08-2023. Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht maart 2025.

NVIC. 2023c. Monografie (Dex)amfetamine. Versie 15-08-2023. Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht maart 2025.

RIVM-RIKILT. 2015. Front Office Voedsel- en Productveiligheid: Beoordeling 3,4-methylenedioxy-n-methamphetamine (MDMA) in maïs. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/beoordeling-mdma-in-mais-07-12-2015>

RIVM-RIKILT. 2017. Front Office Voedsel- en Productveiligheid: Risicobeoordeling 3,4-methylenedioxy-n-methamphetamine (MDMA) in

mais. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/risicobeoordeling-mdma-in-mais-12-12-2017>

RIVM. 2024a. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3. Humane toxiciteit – Toelichting <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

RIVM. 2024b. Indicatieve orale limietwaarde voor amfetamine en metamfetamine. (zie bijlage 2 van het huidige advies).

RIVM. 2025. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 5. Afleiding van risicogrenzen per compartiment <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

US EPA. 2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Bijlage 1. Afkortingen

ADI	Acceptabele Dagelijkse Inname
AF	Assessment Factor
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOEL	Lowest Observed Effect Level
(i)-MTR	(indicatieve) Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOEL	No Observed Effect Level
ZZS	Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 2. Advies 16188A01 - Indicatieve orale limietwaarde voor amfetamine en metamfetamine

Advies 16188A01 - Indicatieve orale limietwaarde voor amfetamine en metamfetamine

Projectnummer RIVM	E/124049/01/AA V/093130/24/VO
Stof	Amfetamine (CAS 300-62-9) en Metamfetamine (CAS 537-46-2)
Datum aanvraag	17-1-2024
Datum rapportage	A00: 9-2-2024 A01: 29-01-2026
Auteur(s)	Gaby Eliesen
Toetsers(s)	Liesbeth Geraets Marja Pronk
Datum toetsing	7-2-2024
Versie en status advies	A00 - Getoetst volgens interne RIVM-procedure A01 - Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> . De wijzigingen ten opzichte van rapport versie A00 zijn: extra onderbouwing voor het gebruik van een somnorm. De conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Vraagstelling	2
1.2	Werkwijze	2
2	Informatie over de stof.....	2
2.1	Kenmerken van de stof	2
2.2	Toepassing van de stof.....	4
3	Toxicologische informatie.....	5
3.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	5
3.2	Relevante toxicologische informatie	6
3.3	Evaluatie.....	11
4	Conclusies	12
	Referenties bijlage 2.....	14

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

In het kader van een aanvraag voor een ad hoc-interventiewaarde heeft RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor orale humane blootstelling (oraal i-MTR_{humanaan}) afgeleid voor de stoffen:

- Amfetamine (CAS 300-62-9)
- Metamfetamine (CAS 537-46-2)

1.2 Werkwijze

De afleiding van de orale i-MTR_{humanaan} is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

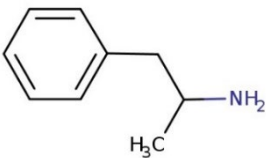
2 Informatie over de stof

2.1 Kenmerken van de stof

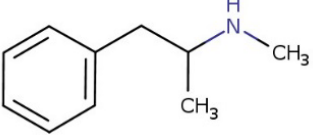
Amfetamine is een mengsel van dexamfetamine (ook wel aangeduid als d-amfetamine of S-(+)amfetamine) en levamfetamine (ook wel aangeduid als l-amfetamine of R-(-)amfetamine) (NVIC 2023a). Metamfetamine is een mengsel van d-metamfetamine (ook wel aangeduid als S-(+)-metamfetamine) en l-metamfetamine (ook wel als R-(-)metamfetamine aangeduid) (NVIC 2023b).

In de tabellen 10 en 11 staan de kenmerken van de stof samengevat zoals overgenomen uit de ECHA database (ECHA 2024). In de tabellen 12 en 13 staan enkele stoffeigenschappen weergegeven.

Tabel 1. Identiteit en status van amfetamine

Stofnaam	Amfetamine
IUPAC-naam	1-phenylpropan-2-amine
Synoniemen	Amphetamine
CAS-nummer	300-62-9
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidseffecten)	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris (gezondheidseffecten)	Acute Tox. 1 (H300); Acute Tox. 2 (H300)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ¹	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₉ H ₁₃ N
Smiles	CC(N)CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

Tabel 2: Identiteit en status van metamfetamine

Stofnaam	Metamfetamine
IUPAC-naam	methyl(1-phenylpropan-2-yl)amine
Synoniemen	Metamphetamine
CAS-nummer	537-46-2
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidseffecten)	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris (gezondheidseffecten)	Acute Tox. 3 (H301); Repr. 2 (H361)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof	Geen (p)ZZS
Molecuulformule	C ₁₀ H ₁₅ N
Smiles	CNC(C)CC1=CC=CC=C1
Structuurformule	

¹ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstysteem.rivm.nl/>

Tabel 3: Stofeigenschappen en gedrag in het milieu van amfetamine

Parameter	Waarde	Eenheid	Bron
molmassa	135,21	g/mol	US EPA (2012)
log K_{ow}	1,76	-	US EPA (2012)
Wateroplosbaarheid	28000	mg/L	US EPA (2012)
Dampspanning V_p	32,0	Pa (20 °C)	US EPA (2012)
Henry coëfficiënt	0,109	Pa m ³ /mol	US EPA (2012)
pK _a	9,9 10,13		PubChem (2024a)

Tabel 4: Stofeigenschappen en gedrag van het milieu van metamfetamine

Parameter	Waarde	Eenheid	Bron
molmassa	149,24	g/mol	US EPA (2012)
log K_{ow}	2,07	-	US EPA (2012)
Wateroplosbaarheid	13290	mg/L	US EPA (2012)
Dampspanning V_p	0,598	Pa (25 °C)	US EPA (2012)
Henry coëfficiënt	0,24	Pa m ³ /mol	US EPA (2012)
pK _a	9,99 9,87		PubChem (2024b)

2.2 Toepassing van de stof

Amfetaminen stimuleren het centraal zenuwstelsel door de afgifte van dopamine en noradrenaline in het centraal zenuwstelsel te verhogen (NVIC, 2023a). Naast amfetamine en metamfetamine behoren bijvoorbeeld ook methylfenidaat, methyleendioximetamfetamine (MDMA, ecstasy), 3,4-methyleendioxyamfetamine (MDA) en 3,4-methylenedioxy-N-ethylamfetamine (MDEA) tot de amfetaminen. Deze stoffen zijn qua structuurformule wel verschillend van amfetamine en metamfetamine, in die zin dat ze ook andere groepen in de structuur bevatten. De indicatieve MTR-afleiding beperkt zich tot amfetamine en metamfetamine. Of andere amfetaminen een soortgelijke werking en metabolisme hebben als amfetamine en metamfetamine valt buiten de scope van deze indicatieve MTR-afleiding en is daarom niet verder onderzocht.

Zowel amfetamine als metamfetamine worden in Nederland gebruikt als recreatieve drug en zijn opgenomen op de lijst van harddrugs in de Opiumwet². Dexamfetamine wordt in Nederland gebruikt als geneesmiddel bij de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar en off-label bij kinderen vanaf 3 jaar (Farmacotherapeutisch Kompas 2024a). Ook lisdexamfetamine, de inactieve prodrug van dexamfetamine, wordt gebruikt bij de behandeling van ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar (Farmacotherapeutisch Kompas 2024b). Metamfetamine is in Nederland niet in gebruik als geneesmiddel. In het buitenland wordt metamfetamine incidenteel toegepast bij de behandeling van ADHD, obesitas en narcolepsie (NVIC 2023b).

² <https://wetten.overheid.nl/BWBR0001941/2023-01-01#Bijlagel>

Dexamfetamine (d-amfetamine) heeft een sterker stimulerend effect dan l-amfetamine op het centrale zenuwstelsel en een zwakkere werking op het perifere zenuwstelsel; l-amfetamine heeft een iets sterker cardiovasculaire stimulerend effect dan d-amfetamine (NVIC 2023a). D-metamfetamine heeft de sterkste werking op het centrale zenuwstelsel in vergelijking tot de l-variant, en is de isomeer in therapeutische producten voor o.a. ADHD (niet in Nederland verkrijgbaar) en in illegale producten (NVIC 2023b). L-metamfetamine heeft een minder sterke werking op het centrale zenuwstelsel, mogelijk maar 10-20% van de activiteit van d-amfetamine (NVIC 2023b). Metamfetamine is meer lipofiel dan amfetamine, waardoor het in grotere mate het centrale zenuwstelsel bereikt; bij een vergelijkbare dosis zal metamfetamine dus meer of sterkere effecten op het centrale zenuwstelsel veroorzaken dan amfetamine (NVIC 2023b).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 14 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Er is geen toxicologische beoordeling door de registrant uit het REACH registratiedossier beschikbaar.

Tabel 14 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell, 2015	Provisional ADI (p-ADI): 0,05 µg amfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op een OEL van 0,035 mg/m ³ vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8 uur (10 m ³) en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd).
Khan en Nicell, 2015	p-ADI: 0,0071 µg metamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op de laagste orale farmacologisch actieve dosis (5 mg/d = 0,071 mg/kg lg/d, gebaseerd op 70 kg) met een AF van 10000 (niet gespecificeerd)
Khan en Nicell, 2015	p-ADI: 0,011 µg dexamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op een OEL van 0,008 mg/m ³ vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8 uur (10 m ³) en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd)

Van der Aa et al. (RIVM), 2010	Indicatieve ADI: 5 µg metamfetamine /kg lg per dag	Gebaseerd op de gebruikelijke effectieve orale farmacologisch actieve dosis (20 mg/dag = 0,5 mg/kg lg/d, gebaseerd op 40 kg) met een AF van 100.
--------------------------------	---	--

AF: Assessment Factor; OEL: Occupational Exposure Limit

Khan en Nicell (2015) hebben voor amfetamine, dexamfetamine en metamfetamine een provisional ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) afgeleid. Voor amfetamine en dexamfetamine is deze afgeleid op basis van een, door de industrie vastgestelde, OEL (Occupational Exposure Limit) van respectievelijk 0,035 en 0,008 mg/m³. De OEL's zijn eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een assessment factor (AF) van 100 (de opbouw hiervan is niet gespecificeerd). Voor metamfetamine is de provisional ADI gebaseerd op de laagste orale farmacologische actieve dosis van 5 mg/dag. Deze dosering wordt gedeeld door 70 (standaard gewicht volwassene) en een AF van 10000 (niet gespecificeerd).

Het RIVM heeft in 2010 een indicatieve drinkwater richtwaarde voor metamfetamine afgeleid op basis van indicatieve ADI die gebaseerd is op de laagste orale farmacologisch actieve dosering (Van der Aa et al., 2010). Daarvoor werd de gebruikelijke effectieve dosering (de onderhoudsdosering) van 20-25 mg per dag bij kinderen vanaf 6 jaar genomen. Deze is gedeeld door een lichaamsgewicht van 40 kg en een standaard AF van 100 die niet is gespecificeerd.

4 Relevante toxicologische informatie

De stoffen amfetamine en metamfetamine, zijn onder REACH geregistreerd als intermediair. De REACH registratiedossiers bevatten geen toxicologische informatie (ECHA 2024).

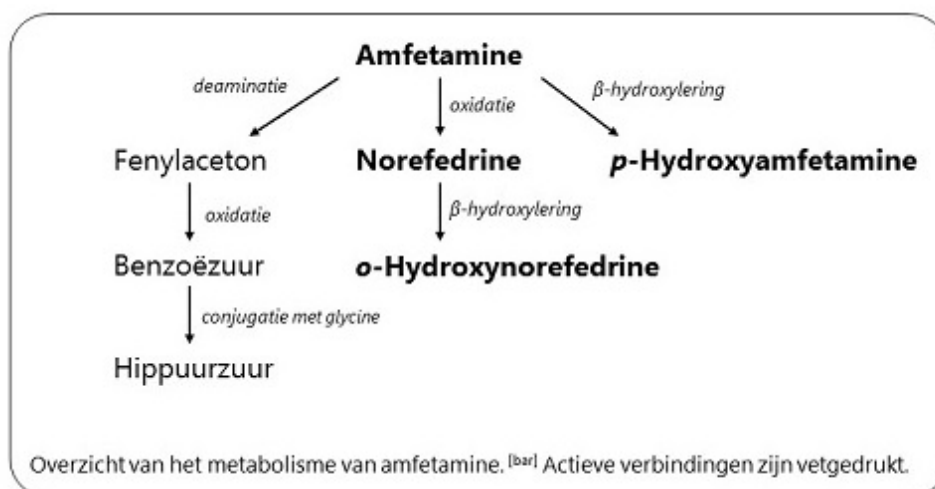
Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. Voor geneesmiddelen, zoals dexamfetamine, zijn de toelatingsdossiers niet openbaar beschikbaar, dus ook niet de toxicologische informatie daarin. Wel beschikbaar zijn de gebruiksvoorschriften en openbare informatie in de SmPC (Samenvatting van de productkenmerken), registratieteksten en het Farmacotherapeutisch Kompas. Daarnaast is ook gebruik gemaakt van informatie van het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC).

4.1 Metabolisme

De onderstaande informatie over het metabolisme van (dex)amfetamine en metamfetamine is rechtstreeks overgenomen uit de stofmonografieën van het NVIC over deze stoffen (NVIC 2023a+b).

(Dex)amfetamine wordt in de lever gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, oxidatie en deaminatie (zie figuur hieronder, waar amfetamine staat kan ook dex- of levo-amfetamine staan). De enzymen CYP1A2, CYP2D6 en CYP3A4 spelen hierbij mogelijk een rol.

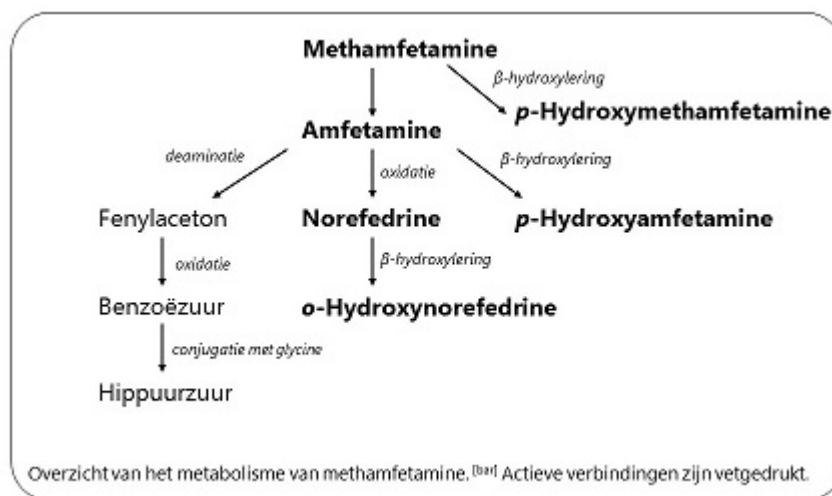
- Het grootste deel van amfetamine wordt tot inactieve metabolieten omgezet; eerst via deaminatie tot fenylaceton, vervolgens via oxidatie tot benzoëzuur en via conjugatie to hippuurzuur.
- Na hydroxylering (via CYP2D6) of oxidatie ontstaan de actieve metabolieten norefedrine, o-hydroxynorefedrine en p-hydroxyamfetamine (= 4-hydroxyamfetamine); deze werden in zeer kleine hoeveelheden in urine teruggevonden. De actieve metabolieten worden vervolgens via conjugatiereacties met glucuronide of sulfaat geïnactiveerd.
- De metabolisatie van dexamfetamine tot dex-norefedrine verloopt sneller dan de metabolisatie van levo-amfetamine tot levo-norefedrine; Er zijn in de geraadpleegde literatuur geen aanwijzingen gevonden dat dit verschil in metabolisatie tussen de enantiomeren het ontstaan van het klinisch beeld en de behandeling beïnvloedt.



Metamfetamine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering, N-dealkylering und deaminatie (zie figuur hieronder); de enzymen CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4 spielen hierbij mogelijk eine rol. CYP2D6 is mogelijk betrokken bij hydroxylerings- und demethyleringsreacties, van de andere CYP enzymen is niet beschreven waarbij ze betrokken zijn.

- De eerste stap in de biotransformatie van metamfetamine is de omzetting tot p-hydroxymetamfetamine und amfetamine (beide zijn actieve metabolieten). Andere bronnen vermelden dat p-hydroxymetamfetamine eine inactieve metaboliet is. Vermoedelijk spielen diese actieve metabolieten eine relativ kleine rol bij de toxiciteit van metamfetamine; 15% van de dosis wordt als p-hydroxymetamfetamine und 2-7% als amfetamine in de urine ausgescheiden.

- Het grootste deel van amfetamine wordt vervolgens tot inactieve metabolieten omgezet; eerst via deaminatie tot fenylaceton, vervolgens via oxidatie tot benzoëzuur en via conjugatie tot hippuurzuur.
- Amfetamine wordt ook omgezet tot norefedrine, o-hydroxynorefedrine en p-hydroxyamfetamine (= 4-hydroxyamfetamine); dit zijn actieve metabolieten die in zeer kleine hoeveelheden in urine zijn teruggevonden. De actieve metabolieten worden vervolgens via conjugatiereacties met glucuronide of sulfaat geïnactiveerd.



Lisdexamfetamine, de inactieve prodrug van dexamfetamine, wordt eerst door erythrocyten gehydrolyseerd tot dexamfetamine en l-lysine (Farmacotherapeutisch Kompas 2024b), waarna dexamfetamine verder gemetaboliseerd wordt zoals boven beschreven.

4.2 Informatie uit preklinische dierstudies

Onderstaande informatie is rechtstreeks overgenomen uit de SmPCs van de geneesmiddelen dexamfetamine (SmPC Tentin 2022) en lisdexamfetamine (SmPC Elvanse 2023).

Algemene toxiciteit

Dierstudies naar algemene toxiciteit, veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit van dexamfetamine toonden geen bijwerkingen die niet reeds bekend waren bij de mens (SmPC Tentin 2022).

Uit niet-klinisch onderzoek naar verslaving blijkt dat lisdexamfetamine-dimesylaat bij ratten en apen subjectieve effecten kan veroorzaken die vergelijkbaar zijn met dexamfetamine, een stimulant van het centrale zenuwstelsel, maar die vertraagd op gang komen en van voorbijgaande aard zijn, terwijl de belonende effecten, zoals vastgesteld in zelftoedieningsonderzoeken geringer zijn dan die van methylfenidaat of cocaïne.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering waren de belangrijkste bevindingen veranderingen in gedrag zoals een verhoogde activiteit die kenmerkend is voor het gebruik van stimulantia, in combinatie met een vermindering van de gewichtstoename, de groei en de voedselinname, hetgeen wordt beschouwd als een gevolg van een overdreven farmacologische respons (SmPC Elvanse 2023).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Lisdexamfetaminedimesylaate was niet genotoxisch wanneer het in vitro getest werd met behulp van de Amestest en de lymfoomtest bij muizen of in vivo met de micronucleustest in beenmerg van muizen. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de carcinogeniteit van lisdexamfetaminedimesylaate. Er werden geen aanwijzingen van carcinogeniteit gevonden in onderzoek waarin d-, l-amfetamine (enantiomeerratio van 1:1) gedurende 2 jaar in het voedsel van muizen en ratten werd toegediend in doses tot 30 mg/kg/dag bij mannelijke muizen, 19 mg/kg/dag bij vrouwelijke muizen en 5 mg/kg/dag bij mannelijke en vrouwelijk ratten (SmPC Elvanse 2023).

Reproductietoxiciteit

In studies naar reproductietoxiciteit van dexamfetamine bij de muis werd een verhoogd risico van misvormingen waargenomen, maar slechts bij doses die 41 maal zo hoog waren als de humane dosis. Bij ratten die behandeld werden met een dosis die overeenkwam met 12,5 maal de humane dosis en konijnen die behandeld werden met doses dexamfetamine die 7 maal de humane dosis waren werden geen embryotoxische effecten gezien.

Gedragsstudies bij knaagdieren toonden een vertraagde ontwikkeling, gedragssensitatie alsmede verhoogde motorische activiteit in het nageslacht na prenatale blootstelling aan dexamfetamine op met humane therapeutische dosisniveaus vergelijkbare dosisniveaus. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend (SmPC Tentin 2022).

Lisdexamfetaminedimesylaate had geen effect op de embryonale/foetale ontwikkeling of overleving bij orale toediening aan drachtige ratten in doses tot 40 mg/kg/dag en bij drachtige konijnen in doses tot 120 mg/kg/dag. Amfetamine (d- tot l-enantiomeerratio van 3:1) had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij de rat in doses tot 20 mg/kg/dag. Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (d- of d,l-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen.

Bij acute toediening van hoge doses amfetamine (d- of d,l-) zijn bij knaagdieren langdurige neurotoxische effecten aangetoond, waaronder onomkeerbare beschadiging van de zenuwvezels. In afgesloten juveniele toxiciteitsonderzoeken met lisdexamfetaminedimesylaate bij ratten en honden werden echter geen nadelige veranderingen in het centrale

zenuwstelsel waargenomen. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

Amfetamine (d- tot l-enantiomeerratio van 3:1) had geen nadelig effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij de rat in doses tot 20 mg/kg/dag.

Een aantal onderzoeken met knaagdieren tonen aan dat prenatale of vroege postnatale blootstelling aan amfetamine (d- of d,l-) in doses die vergelijkbaar zijn met de klinische doses, kan leiden tot langdurige neurochemische en gedragsgerelateerde veranderingen. Vergelijkbaar onderzoek is niet uitgevoerd met lisdexamfetaminedimesylaat. Een beoordeling van de vruchtbaarheid na het staken van de behandeling met lisdexamfetaminedimesylaat werd echter uitgevoerd in een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten. Daarbij werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (SmPC Elvanse 2023).

4.3 Informatie over het gebruik bij mensen

Therapeutische doseringen

In Nederland wordt dexamfetamine (als dexamfetamine sulfaat) bij kinderen van 6-17 jaar gebruikt in een begindosering van 5 mg/dag 1-2 keer per dag eventueel te verhogen tot maximaal 20 mg/dag en in uitzonderlijke gevallen 40 mg/dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a). Off-label wordt in kinderen vanaf 3 jaar een onderhoudsdosering van 0,15-0,5 mg/kg lg per dag toegepast met een maximum van 1 mg/kg lg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a). Het aandeel d-amfetamine base in de dexamfetamine sulfaat tabletten in Nederland is ongeveer 75% op basis van het molecuulgewicht; 5 mg dexamfetamine sulfaat komt overeen met 3,6 mg dexamfetamine.

Lisdexamfetamine (als lisdexamfetaminedimesylaat) wordt in Nederland gebruikt bij kinderen vanaf 6 jaar met een startdosering van 20-30 mg/dag en indien nodig kan dit opgehoogd worden tot maximaal 70 mg/dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2023b).

Lisdexamfetaminedimesylaat 20 mg komt overeen met 5,9 mg dexamfetamine (SmPC Elvanse 2023).

Metamfetamine (als metamfetaminehydrochloride) wordt in de Verenigde Staten gebruikt bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen. De startdosering is 5 mg/dag en de gewoonlijk effectieve dosis is 20-25 mg/dag (NVIC 2023b). Het aandeel metamfetamine in de formuleringen is ongeveer 80% op basis van het molecuulgewicht; 5 mg metamfetaminehydrochloride komt overeen met 4 mg metamfetamine.

Bijwerkingen

Bij het gebruik van dexamfetamine en lisdexamfetamine treden er soms bijwerkingen op (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a+b). Vaak voorkomende bijwerkingen (>10%) zijn verminderde eetlust, verminderde gewichtstoename of gewichtsverlies, slapeloosheid en nervositeit. Daarnaast komen onder andere effecten op het hartritme

(o.a. tachycardie), buikpijn, hoofdpijn, misselijkheid, duizeligheid, gewrichtspijn en abnormaal gedrag vaak voor (1-10%).

Gebruik tijdens de zwangerschap en borstvoedingsperiode

Het advies uit het Farmacotherapeutisch Kompas is als volgt (Farmacotherapeutisch Kompas 2023a+b):

In Nederland is het advies om dexamfetamine niet te gebruiken in het 2^e en 3^e trimester. In het 1^e trimester is het waarschijnlijk veilig. Voor lisdexamfetamine wordt gebruik tijdens de zwangerschap ontraden. Uit onderzoek bij meer dan 7000 zwangerschappen met gebruik van dexamfetamine tijdens het 1^e trimester van de zwangerschap is geen vergroot risico op aangeboren afwijkingen of hartafwijkingen gebleken. Over andere effecten op de zwangerschap of het ongeboren kind kan geen uitspraak gedaan worden. Wanneer dexamfetamine tot het eind van de zwangerschap wordt gebruikt, kunnen er mogelijk onthoudingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. In studies over recreatief gebruik van amfetamine, wordt een grotere kans op vroeggeboorte en effect op de groei en geboortegewicht gezien. Dit risico is groter bij een hoge dosis. Amfetamine komt in de moedermelk en het wordt afgeraden borstvoeding te geven of het middel tijdens lactatie te gebruiken.

In de Verenigde Staten heeft de Food and Drug Administration (FDA) geneesmiddelen met metamfetamine of amfetamine geregistreerd onder zwangerschaps categorie C (Label Adderall 2017 en Label Desoxyn 2015). Dat wil zeggen dat er effecten in dierstudies gevonden zijn, maar er geen adequate humane studies zijn.

5 Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een orale $i\text{-MTR}_{\text{huiaan}}$ afgeleid voor amfetamine. Voor metamfetamine is er eerder wel een indicatieve ADI afgeleid (Van der Aa et al., 2010). Deze indicatieve ADI wordt niet overgenomen voor de huidige $i\text{-MTR}$ -afleiding, omdat deze niet conform de huidige methodiek is afgeleid (er is bijvoorbeeld uitgegaan van de gemiddelde effectieve dosering in plaats van de laagste farmacologisch actieve dosering).

Khan en Nicell (2015) hebben voor amfetamine en dexamfetamine een provisional ADI afgeleid van respectievelijk 0,05 en 0,011 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag, op basis van inhalatoire grenswaarden voor de werkplek (zie paragraaf 3.1). De afleidingswijze van deze grenswaarden voor de werkplek is niet gerapporteerd. Daarnaast hebben Khan en Nicell (2015) voor metamfetamine een provisional ADI afgeleid van 0,0071 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lg per dag, gebaseerd op de laagste orale farmacologisch actieve dosis, maar is de keuze voor de assessment factor van 10000 niet toegelicht. Deze provisional ADIs worden vanwege de beperkte rapportage niet overgenomen voor de huidige $i\text{-MTR}$ -afleiding.

Op basis van de beschikbare gegevens lijken amfetamine en metamfetamine een gelijk werkingsmechanisme te hebben (zie paragraaf 2). Daarnaast wordt metamfetamine deels omgezet naar

amfetamine, zijn ze beide een substraat voor CYP2D6 en hebben ze dezelfde farmacologisch actieve metabolieten (zie paragraaf 3.2.1) Ook werken amfetamine en metamfetamine voornamelijk via dezelfde dopamine transporter. Daarom kan worden aangenomen dat er een additief effect is en moet er in de af te leiden orale i-MTR_{humaan} rekening worden gehouden met het totaal aan amfetamine en metamfetamine.

Voor dexamfetamine geldt dat het een sterker stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel heeft dan levamfetamine, terwijl levamfetamine een sterkere werking heeft op het perifere zenuwstelsel. Ook heeft levamfetamine een iets sterker cardiovasculair stimulerend effect dan dexamfetamine. De laagste gebruikelijke dosering van levamfetamine komt overeen met 5,9 mg/dag dexamfetamine. Een somnorm gebaseerd op dexamfetamine ondervangt dus ook de effecten van levamfetamine wanneer deze lager is dan 5,9 mg/dag. Voor d-metamfetamine geldt dat het een sterker effect heeft dan l-metamfetamine. Daarom zal een somnorm gebaseerd op d-metamfetamine ook de effecten van l-metamfetamine ondervangen.

De afwezigheid van informatie over de toxicologie van metamfetamine en de summiere gegevens daarover voor amfetamine laten het niet toe deze data te gebruiken als uitgangspunt voor de afleiding van de somnorm. Daarom wordt de laagste orale therapeutische dosis als uitgangspunt genomen. De laagst aanbevolen dosering voor dexamfetamine is 3,6 mg/dag, tegen 4 mg/dag voor metamfetamine. Dit geldt voor kinderen van 6-17 jaar. Om tot de laagste farmacologisch actieve dosis te komen, wordt deze dagdosering gedeeld door het standaard lichaamsgewicht van 70 kg (aangenomen wordt dat een kind van 17 ongeveer evenveel weegt als een volwassene). Vervolgens wordt er een assessment factor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit. De berekening voor de orale i-MTR_{humaan} is als volgt:

$$\frac{3,6 \text{ mg/dag}}{1000 \times 70 \text{ kg}} = 0,05 \text{ } \mu\text{g/kg lg per dag}$$

Deze orale i-MTR_{humaan} geldt voor de som van amfetamine en metamfetamine.

6 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof het afgeleide orale i-MTR_{humaan} weergegeven.

Stof	Oraal i-MTR _{humaan}
Som van amfetamine (CAS 300-62-9) en metamfetamine (CAS 537-46-2)	0,05 $\mu\text{g/kg lg per dag}$

Opgemerkt wordt dat de groep van amfetaminen meer stoffen omvat. Het is niet onderzocht of deze somnorm van toepassing is op meer stoffen dan alleen amfetamine en metamfetamine. Dit valt buiten de scope van de huidige opdracht.

Referenties bijlage 2

De Poorter L, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057. RIVM Bilthoven.

ECHA. 2024. ECHACHEM, ECHA chemicals database. Beschikbaar via: <https://chem.echa.europa.eu/>, bezocht februari 2024.

Farmacotherapeutisch Kompas. 2024a. Preparaattekst Dexamfetamine. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/dexamfetamine>, bezocht februari 2024.

Farmacotherapeutisch Kompas. 2024b. Preparaattekst Lisdexamfetamine. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lisdexamfetamine>, bezocht februari 2024.

Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85

Label Adderall. 2017. Beschikbaar via: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/011522s043lbl.pdf, bezocht februari 2024.

Label Desoxyn. 2015. Beschikbaar via: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/005378s028lbl.pdf, bezocht februari 2024

NVIC. 2023a. Monografie (Dex)amfetamine. Versie 15-08-2023. Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht februari 2024.

NVIC. 2023b. Monografie Methamfetamine. Versie 15-08-2023. Beschikbaar via: www.vergiftigingen.info, bezocht februari 2024.

Pubchem. 2024a. Amphetamine. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007>, bezocht februari 2024.

Pubchem. 2024b. Methamphetamine. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836>, bezocht februari 2024.

SmPC Elvanse. 2023. Samenvatting van de productkenmerken van Elvanse (lisdexamfetamedimesylaat). Beschikbaar via: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h124498_smpc.pdf, bezocht februari 2024.

SmPC Tentin. 2022. Samenvatting van de productkenmerken van Tentin (dexamfetaminesulfaat). Beschikbaar via:

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h126113_smpc.pdf, bezocht februari 2024.

US EPA. 2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11 United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009. RIVM Report 703719064/2010.