Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

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

KvK Utrecht 30276683

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

RIVM-VSP advies 14767A00

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Oxipurinol (CAS 2465-59-0).
Opdrachtgever	Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) via Monique van der Aa (RIVM-DMG)
Projectnummer RIVM	M/451003/01/FA
Datum opdracht	18-03-2019
Datum rapportage	04-06-2019
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP
Toetser(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP), Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	16-05-2019
Status	Definitief

Inhoud

1 Inleiding 3
2 Werkwijze 3
3 Resultaten en discussie 3
4 Conclusie 6
5 Literatuur 6

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een ontheffingsaanvraag voor de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding is door ILT aan RIVM gevraagd om een drinkwaterrichtwaarde af te leiden voor de stof oxipurinol (CAS 2465-59-0).

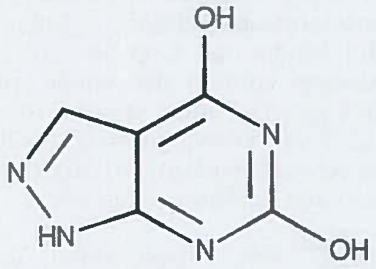
2 Werkwijze

De standaard methode voor de afleiding van drinkwaterrichtwaarden is op basis van een toxicologische norm voor levenslange blootstelling (TDI) (Toelaatbare Dagelijkse Inname) in mg/kg lichaamsgewicht (lg)/dag, waarvan een deel wordt gealloceerd aan drinkwater. Dit allocatiepercentage wordt gekozen rekening houdend met de te verwachten mate van blootstelling via andere routes zoals voedsel en het milieu. De selectie of afleiding van een geschikte toxicologische norm voor levenslange blootstelling, die als basis kan dienen voor een ad hoc-richtwaarde voor drinkwater, is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al. 2017).

3 Resultaten en discussie

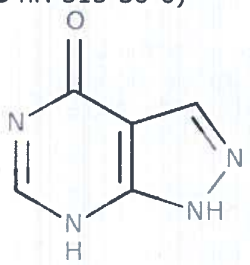
Oxipurinol (CAS 2465-59-0) is vooral bekend als belangrijkste metaboliet van een geneesmiddel tegen jicht, allopurinol (CAS nr. 315-30-0). Allopurinol wordt na inname snel binnen 2 uur omgezet in een actieve metaboliet het oxipurinol (Day et al. 2007). De halfwaardetijd van deze metaboliet in het menselijk lichaam is 18 tot 30 uur; de werkzaamheid van allopurinol komt grotendeels tot stand via zijn omzettingsproduct. Oxipurinol remt de vorming van urinezuur door remming van het enzym xanthineoxidase. Oxipurinol wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden (Day et al. 2007).

Structuurformule oxipurinol



Synoniemen:
- 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4,6-diol
- 4,6-Dihydroxypyrazolo(3,4-d)pyrimidine

Structuurformule allopurinol (CAS nr. 315-30-0)



Oxipurinol en allopurinol hebben geen geharmoniseerde classificatie volgens Annex VI van EU-Regulering (EC) No 1272/2008 (CLP Verordening). Voor beide stoffen is geen REACH registratiedossier beschikbaar.

Oxipurinol is door de industrie zelf geclassificeerd als 'Veroorzaakt huidirritatie' (Skin Irrit. 2), 'Veroorzaakt ernstige oogirritatie' (Eye Irrit. 2) en 'Kan irritatie van de luchtwegen veroorzaken' (STOT SE 3) (https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/92319). Allopurinol is door de industrie zelf geclassificeerd als 'Giftig bij inslikken' (Acute Tox. 3), 'Kan een allergische huidreactie veroorzaken' (Skin Sens. 1), Zeer giftig voor in het water levende organismen (Aquatic Acute 1), 'Zeer giftig voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen' (Aquatic Chronic 1) en 'Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden' (Repr. 1B) (https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/88832).

Gebruik van allopurinol
In behandeling van jicht wordt allopurinol bij volwassenen oraal gegeven in doseringen vanaf 100 mg/dag (CBG 2019). Toediening aan kinderen wordt zelden vermeld, behalve bij bepaalde vormen van kanker (vooral leukemie) en bepaalde enzymaandoeningen zoals het Lesch-Nyhan syndroom (zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte). Bij kinderen en jongeren tot 15 jaar is de orale dosis 10-20 mg/kg lg/dag (CBG 2019) of gelijk als bij volwassenen beginnend met dosering vanaf 100 mg/dag (CBG 2018). De frequentst voorkomende bijwerking van allopurinol is volgens de productinformatie huiduitslag welke voorkomt bij minder dan 1 op de 10 gebruikers (CBG 2018; CBG 2019). Ernstige huiduitslag (overgevoeligheidssyndroom (DRESS-syndroom), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) komt voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers (CBG 2018; CBG 2019). Deze ernstige huidreacties kunnen zich vaker voordoen bij dragers van het HLA-B*5801-allel. Dit HLA-B*5801-allel komt voor bij tot 20% van Han-Chinezen, bij 8-15% van de Thai, bij ca. 12% van Koreanen en bij 1–2% van mensen van Japanse of Europese afkomst (Kaukasische bevolking) (Yu 2017). Voorts worden misselijkheid en braken en het uitlokken van een jichtaanval gemeld.

Van allopurinol wordt ongeveer 90% uitgescheiden, voornamelijk via de nieren: ongeveer 70% van een dagelijkse dosis wordt uitgescheiden in de urine als actieve metaboliet oxipurinol en tot 10% als allopurinol; de rest van de dosis wordt uitgescheiden in de feces als allopurinol (Van der Aa 2008; HSDB 2019). Op basis van EPIwin (US EPA 2014) wordt geschat dat oxipurinol niet gemakkelijk biologisch afbreekbaar is, hetgeen mogelijk verklaart waarom deze stof in het oppervlaktewater wordt aangetroffen.

Beschikbare reviews van allopurinol
Bannink en Slootweg (2018)
CBG (2019)
CBG (2018)
HSDB (2019)
Khan en Nicell (2015)

HSDB (2019) beschrijft de resultaten van met allopurinol uitgevoerd proefdieronderzoek. In een orale carcinogeniteitsproef in muis en rat, werden geen aanwijzingen voor een carcinogene werking gevonden (dosering tot 20 mg/kg lg/dag). In teratogeniteitsonderzoek met een eenmalige intraperitoneale dosis van 50 of 100 mg/kg lg allopurinol op dag 10 of 13 van de dracht, was het aantal foetale sterfgevallen en teratogene effecten (gespleten gehemelte, hazenlip en digitale defecten) verhoogd. Het is onzeker of deze bevindingen een foetaal effect of een secundair effect van maternale toxiciteit vertegenwoordigen. In de rat en konijn werden bij orale doses tot 200 mg/kg lg/dag en 100 mg/kg lg/dag, respectievelijk, geen foetotoxiciteit of teratogeniteit gevonden. In genotoxiciteitsonderzoek in vitro liet allopurinol geen effect zien. Bij intraveneuze toediening bij ratten (50 mg/kg) werd allopurinol niet opgenomen in het snel replicerende DNA van de darm (HSDB 2019).

Khan en Nicell (2015) hebben voor allopurinol een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 1,4 µg/kg lg/dag afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis (100 mg/dag) met een veiligheid factor van 1000.
RIWA-Maas (Vereniging van Rivierwaterbedrijven - sectie Maas) heeft voor oxipurinol een (p)GLV (de (provisional) guideline value of (voorlopige) drinkwaterrichtwaarde) van 4,90 µg/L afgeleid op basis van de door Khan en Nicell (2015) voorgestelde ADI van allopurinol (berekening (1,4 µg/kg lg/dag*70 kg*0,1)/2 L/dag) (Bannink en Slootweg 2018).

Vanwege een gebrek aan toxicologische gegevens voor oxipurinol wordt een indicatieve TDI afgeleid op basis van de laagste farmacologisch actieve dosis van allopurinol. We houden bij de afleiding rekening met de omzetting van 100 mg allopurinol naar 70% van de actieve metaboliet oxipurinol en de molaire verhouding voor het vrijkomen. Dit leidt tot een indicatieve laagste therapeutische dosis van 78 mg/persoon/dag voor oxipurinol (Van der Aa 2008).

Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen wordt een veiligheid factor 100 toegepast op de laagte therapeutische dosis (10 voor LOAEL naar NOAEL; 10 voor intraspecies) (RIVM 2010). Echter aanvullende veiligheid factoren kunnen worden toegepast voor geneesmiddelen die bij therapeutische doses ernstige nadelige gezondheidseffecten veroorzaken of bij geneesmiddelen die bedoeld zijn voor gebruik gedurende een beperkte periode (Bull et al. 2011). Khan en Nicell (2015) passen een extra veiligheidsfactor van 10 toe maar geven daarvoor geen onderbouwing. Allopurinol kan worden gebruikt voor lange-termijn behandeling (CBG 2019). Gebruik van allopurinol bij therapeutische dosis leidt relatief vaak tot allergische huiduitslag als bijwerking (bij maximaal 10% van de behandelde patiënten). Zeer ernstige huiduitslag (overgevoeligheidssyndroom, Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse) kan optreden bij dragers van het HLA-B*5801 allel, vooral bij mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst (Yu 2017; CBG 2018; CBG 2019). De frequentie van dergelijke zeer ernstige bijwerkingen wordt in de bijsluiter opgegeven als 'zelden' (minder dan 1 op 1000 gebruikers van het medicijn). In een Amerikaans patiëntenonderzoek voor de periode 2009-2013 werden frequenties onder allopurinolgebruikers gevonden van 1 op 4000 (blanke afkomst), 1 op 740 (Afrikaanse afkomst) en 1 op 340 (Aziatische afkomst) (Arthritis Foundation 2019).

In de eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen voor een indicatieve TDI werd de laagste farmacologisch actieve dosis gedeeld door een factor van 100 (RIVM 2010). Het is bekend dat bij chemisch geïnduceerde overgevoeligheid hernieuwd contact met de stof in kwestie al bij lage doses kan leiden tot reacties. Ter bescherming van reeds gesensibiliseerden voor allopurinol/oxipurinol wordt een extra factor van 10 toegepast in de afleiding van een indicatieve TDI. Het is niet met volledige zekerheid vast te

stellen of een extra factor 10 voldoende is maar gezien de totale veiligheidsfactor van 1000 (10 voor LOAEL naar NOAEL; 10 voor intraspecies; 10 voor bescherming van reeds gesensibiliseerden) en het feit dat rekening wordt gehouden met andere bronnen door allocatie van 20% voor de indicatieve drinkwaterrichtwaarde lijkt ons de gemaakte afleiding conservatief genoeg om dit risico geminimaliseerd te achten.

Een indicatieve TDI van oxipurinol wordt afgeleid door de indicatieve laagste farmacologisch actieve dosis van allopurinol, omgerekend naar de actieve metaboliet van allopurinol en rekening houdend met de molaire verhouding, te delen door een factor 1000. Dit leidt tot een indicatieve TDI van 0,08 mg/persoon/dag (afgeronde waarde).

Afleiding indicatieve TDI en drinkwaterrichtwaarde
Op basis van de indicatieve TDI van 0,08 mg/persoon/dag kan een indicatieve drinkwaterrichtwaarde berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017)).

Berekening richtwaarde:

$$\frac{voorlopige\ TDI\ (= 0{,}08\ mg\ .dag^{-1})\ *\ 0{,}2}{consumptie\ (= 2\ L.dag^{-1})} = \ 0{,}008\ \text{mg}.L^{\ -1}$$

4 Conclusie

Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor oxipurinol: 8 µg/L.

5 Literatuur

Arthrtis Foundation USA (2019) Severe Skin Reactions to Gout Drug Allopurinol Linked to Race. http://blog.arthritis.org/gout/allopurinol-rash-skin-reaction-gout/ (Geraadpleegd op 09-05-2019)

Bannink AD, Slootweg T (2018). An update of the lists with compounds that are relevant for the production of drinking water from the river Meuse-2018.

Bull RJ, Crook J, Whittaker M, Cotruvo JA. Therapeutic dose as the point of departure in assessing potential health hazards from drugs in drinking water and recycled municipal wastewater. Regul Toxicol Pharmacol. 2011;60(1):1–19.

CTG (2019) Allopurinol Sandoz 100/300 mg, tabletten. https://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h06846.pdf (Geraadpleegd op 12-04-2019)

CTG (2018) Allopurinol Zyloric 100/200/300 mg, tabletten. https://db.cbg-meb.nl/Bijsluiters/h07238.pdf (Geraadpleegd op 12-04-2019)

HSDB (2019) Data file voor Allopurinol. https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~pRDsZK:3 (Geraadpleegd op 12-04-2019)

Marrs TC, Ballantyne B (2004) Pesticide Toxicology and International Regulation. John Wiley & Sons, Ltd.TISBN: 0-471-49644-8

ECHA (niet gedateerd) Oxipurinol. Summary of Classification and Labelling. https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/92319 (Geraadpleegd op 11-04-2019)

ECHA (niet gedateerd) Allopurinol. Summary of Classification and Labelling. https://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.005.684 (Geraadpleegd op 11-04-2019)

Day RO, Graham GG, Hicks M, et al. (2007). "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol". Clin. Pharmacokinet. 46 (8): 623–644

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

RIVM (2010) Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.

US EPA. 2014. EPI Suite. Washington, DC. US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).

Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. (2017). Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Van der Aa NGFM., Kommer G, De Groot G, Versteegh JFM (2008). Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. RIVM. Rapport 609715002/2008.

Yu KH, Yu CY, Fang YF (2017) Diagnostic utility of HLA-B*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 20 (9): 1057-1071.