



FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

Beoordeling 3,4-methylenedioxy-n-methamphetamine (MDMA) in maïs

Risicobeoordeling aangevraagd door: NVWA-BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door: RIVM en RIKILT
Datum aanvraag: 13-11-2015
Datum risicobeoordeling: 07-12-2015 (definitief)
Projectnummer: V/090130

Onderwerp XTC in maïs

Een nog te oogsten perceel maïs is eerder dit jaar bemest met mest waar drugsafval (XTC/MDMA) doorheen was gemengd. Er zijn in oktober monsters genomen van de grond en van de maïsplanten. Deze zijn geanalyseerd bij het NFI. Een zeer beperkt aantal resultaten is nu beschikbaar, en daaruit blijkt dat er enige drugsgelateerde stoffen in de planten zijn opgenomen. Onderstaande tabel bevat de nu bekende gegevens.

Plantnummer	Concentratie indicatie amfetamine ($\mu\text{g}/\text{kg}$ gedroogd materiaal)	Concentratie indicatie MDMA ($\mu\text{g}/\text{kg}$ gedroogd materiaal)
9	-	7
10	-	60
15	8	2
16	-	1

De resultaten zijn indicatief omdat de extractie uit de planten mogelijk niet optimaal was; de terugvinding was matig. Volgens het NFI is het niet waarschijnlijk dat de werkelijke concentratie MDMA hoger is dan 1 mg/kg droog materiaal; onduidelijk is waarop het NFI deze uitspraak baseert. Het ging hier om de groene delen; onderzoek aan de maïskorrels en aan de bodem moet nog gebeuren. Het amfetamine is overigens eerder dit jaar niet aangetoond in de restanten mest in de gierton; mogelijk is dit afkomstig uit eerdere bemesting met ander afval. Deze vraag heeft betrekking op het MDMA.

Vraagstelling

BuRO wil graag een antwoord op de volgende vragen:

1. Bij welke concentratie MDMA in blad en maïskorrels zou het voeren aan dieren kunnen leiden tot schadelijke effecten voor het dier, en bij welke concentratie zou hiervan sprake zijn bij de mens die producten van deze dieren consumeert?
2. Welke onzekerheden zijn er bij het schatten van het risico?



Conclusies

- 1) Uitgaande van een maximaal gehalte in mais van 1 mg/kg, consumptie van 15 kg (droge stof) kuilvoer gemaakt van deze mais, een melkgift van 30 liter per dag en 50% overdracht naar melk, zal het gehalte MDMA in melk maximaal 0,25 mg/liter zijn. Consumptie van 1 liter van deze melk door een volwassene van 70 kg resulteert in een blootstelling van circa 3,5 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Voor een kind van 20 kg die 0,5 liter drinkt resulteert dit in een blootstelling van 6 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze maximale innames zijn kleiner dan de ADI's die op basis van effecten bij mensen of dieren afgeleid kunnen worden. De blootstelling van de koe ligt een factor 50 onder de NOAEL voor muizen en lijkt ruim voldoende om interspecies-verschillen op te vangen.

Onder deze condities zou het maximale gehalte aan MDMA in kuilvoer 1,5 en 2 mg/kg droge stof mogen zijn om risico's op respectievelijk acute en chronische effecten voor de mens uit te sluiten, en 5 mg/kg droge stof om effecten bij koeien te voorkomen.

- 2) Onzekerheden, die mogelijk tot een overschatting leiden zijn de kwaliteit van de chemische analyses, het gebrek aan data omtrent overdracht en de beschikbaarheid omtrent data over toxische effecten bij de mens, anders dan de werkzame dosis.
- 3) Deze beoordeling is uitsluitend gebaseerd op gehalten MDMA in mais. Naast MDMA kunnen echter ook andere stoffen in het drugsafval zitten die eveneens door de maïs kunnen zijn opgenomen.

Overdracht van MDMA naar melk

MDMA, ofwel 3,4-methylenedioxy-n-methamphetamine, is de werkzame stof in de drug XTC. De mais waarin resten van MDMA is aangetroffen zou verwerkt worden tot kuilvoer, wat waarschijnlijk aan runderen gevoerd zou worden. Alleen herkauwers eten dit type kuilvoer; het vormt een belangrijk deel van het rantsoen van vlees- en melkkoeien. Van Raamsdonk et al. (2007) vermelden een inname van 4,4 kg snijmais/dag maar in een recente dierproef door Hoogenboom et al. (2015) is op basis van de praktijk 15 kg per dag gevoerd. Deze beoordeling zal daarom worden uitgevoerd voor melkkoeien en de overdracht naar melk als 'worst case' situatie. Blootstelling door vleesconsumptie wordt gezien als zeer waarschijnlijk minder worst case dan blootstelling via melk. Ten eerste is er maar een kleine kans dat de slacht plaatsvindt kort nadat dieren dit voer hebben gekregen en ten tweede zullen mensen niet iedere dag vlees eten van die specifieke dieren. Bij melk geldt dat koeien gemolken kunnen worden in een periode dat ze geregeld dit voer krijgen, en als er dan overdracht plaats vindt komen er stoffen in de melk. Ook in dit geval is het niet erg waarschijnlijk dat mensen uitsluitend melk drinken van koeien die deze mais hebben gekregen; dat is echter in deze beoordeling de 'worst case' aanname.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de overdracht van MDMA naar melk bij koeien. Wel wordt op diverse websites gewaarschuwd voor langdurige uitscheiding van MDMA naar moedermelk (overigens zonder te verwijzen naar de literatuur). Dit duidt erop dat de stof ook bij koeien in melk terecht zou kunnen komen, hetgeen mede afhankelijk is van een mogelijke afbraak in de pens maar ook daarover is niets bekend.

Het lijkt daarom verstandig van een redelijke worst-case situatie uit te gaan, b.v. 50% overdracht van de hoeveelheid MDMA in het gegeten kuilvoer naar melk. Bij een gehalte van 1 mg MDMA/kg droge stof (ds) in kuilvoer komt een dagelijkse inname van 15 kg ds kuilvoer neer op een inname van 15 mg MDMA per dag. Voor een koe van 600 kg komt dit neer op een blootstelling van 25 µg/kg lichaamsgewicht (lg)/dag. De gemiddelde melkgift van een koe varieert van 20 tot 40 liter. Bij een overdracht van MDMA van kuilvoer naar melk van 50% en een dagelijkse melkgift van 30 liter zou het gehalte aan MDMA in de melk zo'n 0,25 mg/liter zijn.

Blootstelling consumenten

Bij consumptie van 1 liter melk door een volwassene van 70 kg zou dat neerkomen op een blootstelling van 0,25 mg ofwel zo'n 3,5 µg/kg lg/dag. Voor een kind van 20 kg die 0,5 liter drinkt resulteert dit in een blootstelling van 0,125 mg ofwel 6 µg/kg lg/dag.

Toxiciteit MDMA

MDMA heeft een effect op het centrale zenuwstelsel, waardoor gebruikers een oppeppende werking ervaren. MDMA stimuleert de afgifte van serotonine in de hersenen en blokkeert tegelijkertijd de heropname van serotonine, waardoor de serotonine spiegels in het bloed stijgen. Dit effect heeft MDMA ook op noradrenaline en dopamine, maar in mindere mate (www.drugsinfoteam.nl; Jerome 2006).

Bij recreatief gebruik van MDMA wordt een maximale dosering van 1 mg/kg lg geadviseerd (www.drugsinfoteam.nl). Bij hogere doseringen neemt de kans op negatieve effecten toe. Risico's bij het gebruik van MDMA zijn bijvoorbeeld psychische klachten en slaapproblemen, schade aan lever en nieren, oververhitting, watervergiftiging en hersenbeschadiging (www.drugsinfo.nl; www.jellinek.nl; Hall & Henry, 2006). Zowel eenmalig als herhaald gebruik van MDMA leidt tot een verhoogd stressniveau, afgemeten aan de hoeveelheid cortisol (Parrot et al, 2014). Gebruik van MDMA tijdens de zwangerschap kan leiden tot psychomotorische afwijkingen bij baby's (Parrott, 2013). In een proefdierstudie met muizen is gevonden dat verschillende bloedparameters, die gerelateerd kunnen worden aan lever en nierschade verhoogd waren in mannelijke dieren die gedurende 28 dagen blootgesteld zijn aan een dosering van 5 mg/kg lg/dag en hoger. Uit deze reproductie toxiciteitsstudie is geconcludeerd dat MDMA zwak toxisch is. De No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL), gebaseerd op de effecten op de bloedparameters in mannelijke dieren die gedurende 28 dagen blootgesteld zijn, is gesteld op 1,25 mg/kg lg /dag (Kwack et al., 2014).

De risico's van blootstelling aan MDMA zijn voor bepaalde groepen groter, zoals jongeren, licht verstandelijk gehandicapten en kinderen van ouders met psychische of verslavingsproblemen (www.drugsinfo.nl).

Een veilige dosering voor MDMA is met de huidige gegevens nog niet vast te stellen. Gebaseerd op de laagste dosering met een farmacologisch effect van 100 mg in de mens, met een veiligheidsfactor van 100 (10 voor extrapolatie van effect level (LOEL) naar geen effect level (NOEL) en 10 voor intraspecies variatie), is door het RIVM in 2010 een voorlopige acceptabele dagelijkse inname (ADI) van MDMA is gesteld op 17 µg/kg lg/dag (RIVM, 2010). Een XTC pil bevat ongeveer 80 mg MDMA, het is daarom aannemelijk dat er bij 50 mg MDMA merkbare effecten optreden. Voor een volwassene met een lichaamsgewicht van 60 kg betekent dit 0,83 mg/kg lg/dag. Met een veiligheidsfactor van 100 (weer van LOEL naar NOEL en voor intraspecies variatie) betekent dit een ADI van 8,3 µg/kg lg/dag. Omdat dit acute effecten betreft, kan deze ADI meer als een Acute Reference Dose (ARfD) gezien worden dan als een gezondheidkundige grenswaarde voor langduriger blootstelling. Op basis van de NOAEL in muizen van 1,25 mg/kg lg/dag, afgeleid door Kwack et al (2014), kan een ADI afgeleid worden van 12,5 µg/kg lg per dag, rekening houdend met een onzekerheidsfactor van 100 voor inter- en intra species verschillen.

Hoewel in beide berekeningen een onzekerheid zit, liggen de berekende ADI's voor de verschillende effecten relatief dicht bij elkaar.

Deze veilige grens is echter alleen gebaseerd op MDMA. Omdat het hier gaat om bemesting met mest waardoor drugsafval gemengd was, is het niet onwaarschijnlijk dat er andere farmacologisch actieve stoffen (afvalproducten van het XTC productieproces) aanwezig waren in de mest en mogelijk op de mais gekomen zijn. Het lijkt aannemelijk dat voor de productie van XTC het MDMA uit het drugsafval grotendeels verwijderd is, en dat het dus mogelijk kan zijn dat de hoeveelheid van deze andere stoffen groter is dan de resterende hoeveelheid MDMA.

Risicoschatting

De maximale berekende inname van 3,5 µg/kg l.g./dag voor een volwassene en 6 µg/kg l.g./dag voor een kind liggen onder de ADI van 12,5 µg/kg l.g./dag gebaseerd op nadelige effecten op bloedparameters bij muizen en de ADI/ARfD van 8,3 µg/kg l.g./dag gebaseerd op farmacologische effecten in de mens.

Voor de melkkoe komt de maximaal ingeschatte blootstelling neer op een dosis van 25 µg/kg lichaamsgewicht (l.g)/dag. Dit ligt een factor 50 onder de NOAEL voor muizen en lijkt voldoende om eventuele diersoortverschillen op te vangen.

Op basis van de waargenomen marges t.o.v. de ADI/ARfD gebaseerd op farmacologische effecten in de mens en de ADI gebaseerd op reproductie-effecten in de muis, zou onder de eerdergenoemde aannames de maximale concentratie van MDMA 1,5 mg/kg ds in het kuilvoer mogen zijn om nadelige acute effecten voor de mens te voorkomen en 2 mg/kg ds om nadelige chronische effecten tegen te gaan. Uitgaande van een gewenste marge van 10 t.o.v. de NOAEL voor muizen zou dat voor de koe neerkomen op 5 mg/kg ds.

Onzekerheden in de beoordeling

Daarbij moet worden aangetekend dat de afleiding een groot aantal onzekerheden bevat, die mogelijk tot een overschatting maar wellicht ook onderschatting leiden, zoals

- de kwaliteit van de analyses (onderschatting maar daar is rekening mee gehouden door uit te gaan van 1 mg/kg ds; voor de afgeleide veilige gehalten heeft dit geen consequenties.
- Het is onduidelijk of de analyse op drooggewicht overeen komt met droge stof. Mogelijk leidt dit tot een onderschatting van het gehalte maar er is van een worst-case scenario van 1 mg/kg ds uitgegaan. Dit betekent geen onderschatting van het risico.
- het ontbreken van gegevens omtrent de overdracht van MDMA en eventuele metabolieten naar melk. Hiervoor is uitgegaan van een overdrachtsfactor van 50% hetgeen waarschijnlijk tot een overschatting van het risico leidt.
- Als melkgift is een productie van 30 liter melk genomen, wat een gemiddeld gehalte is over een gehele melkperiode van een koe. Afhankelijk van het melkstadium van de koe kan deze aanname tot een overschatting of onderschatting van het risico leiden.
- Er is uitgegaan van een kuilvoerconsumptie van 15 kg hetgeen ruim hoger is dan de 4,4 kg aangegeven door van Raamsdonk et al. (2007). Mogelijk leidt dit tot een overschatting van de blootstelling van koeien en daarmee de mens. Ook het acceptabele gehalte in mais zou een factor 3 tot 4 hoger kunnen zijn.

Referenties

- Hall AP, Henry JA, Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management, *British J Anaesthesia*, 2006, 96 (6), p678-85
- Hoogenboom, R.L.A.P., Klop, A. Herbes, R., Eijkelen, J.C.H., Zeilmaker, M.J., Vuuren, A.M. van, Traag, W.A., 2015. Carry-over of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in dairy cows fed smoke contaminated maize silage or sugar beet pulp. *Chemosphere*, 137, 214–220.
- Jerome L, (=/-)-3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'Ecstasy') Investigator's Brochure, 2007, MAPS: 12/2007,
- Kwack SJ, Yoon KS, Lim SK, Gwak HM, Kim JY, Um YM, Lee JD, Hyeon JH, Kim YJ, Kim HS, Lee BM . A one-generation reproductive toxicity study of 3,4-methylenedioxy-n-methamphetamine (MDMA, Ecstasy), an amphetamine derivative, in C57BL/6 mice. *Toxicol Environ Health A.*, 2014, 77(22-24), p1431-42.
- Parrott AC, Montgomery C, Wetherell MA, Downey LA, Stough C, Scholey AB. MDMA, cortisol, and heightened stress in recreational ecstasy users, *Behav. Pharmacol.*, 2014, 25 (5-6), p458-72
- Parrott AC, Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research, *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28 (4), p289-307
- RIVM (2010). Report 703719064/2010, Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater, 2010
- van Raamsdonk L.W.D., Kan C.A., Meijer G.A.L. en Kemme P.A. (2007) Kengetallen van enkele landbouwhuisdieren en hun consumptiepatronen. RIKILT-rapport 2007.010.
www.drugsinfo.nl, geraadpleegd op 12 november 2015
www.drugsinfoteam.nl, geraadpleegd op 12 november 2015
www.jellinek.nl, geraadpleegd op 12 november 2015
https://www.maps.org/research-archive/mdma/protocol/ib_mdma_new08.pdf