

> Retouradres Postbus 43006 3540 AA Utrecht

## **Aan de directeur Handhaving van de NVWA**

### **Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

### **Advies over 2,4-dinitrofenol (DNP)**

#### **Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

Catharijnesingel 59  
3511 GG Utrecht  
Postbus 43006  
3540 AA Utrecht  
www.nvwa.nl

#### **Contactpersoon**

T 088 223 33 33  
risicobeoordeling@vwa.nl

#### **Onze referentie**

TRCVWA/2017/281

#### **Datum**

16 november 2017

#### **Aanleiding**

De douane heeft zes verschillende zendingen pakketpost met 2,4-dinitrofenol (DNP) in capsules aangetroffen. In totaal is o.a. drie keer één kilo DNP aangetroffen. Naar aanleiding hiervan heeft de directie Handhaving van de NVWA, het bureau Risicobeoordeling en Onderzoek (BuRO) om advies gevraagd over de schadelijkheid van DNP voor de volksgezondheid.

#### **Vraagstelling**

Bij welke concentratie DNP in capsules kan gezondheidsschade optreden?

Omdat de vraag specifiek gericht is op capsules met DNP, ligt de focus van dit advies op orale blootstelling aan DNP. Mogelijk andere routes van blootstelling worden buiten beschouwing gelaten.

#### **Aanpak**

BuRO heeft een literatuuronderzoek gedaan gericht op de gestelde vraag. Hierbij is gezocht naar informatie over DNP op de websites van ECHA, TOXNET (National Library of Medicine, US), US EPA, ATSDR en het RIVM. Verder is gezocht in Google Scholar en Pubmed, met combinaties van de trefwoorden "2,4-dinitrophenol", "DNP", "weight loss", "supplement". Het conceptadvies is getoetst door het RIVM RIKILT Frontoffice Voedsel- en Productveiligheid. Daarnaast zijn ook de Dopingautoriteit (i.v.m. dosering) en het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) (i.v.m. toxiciteitseffecten) geraadpleegd.

#### **Bevindingen**

In de afgelopen eeuw zijn er meldingen geweest van tientallen mensen die zijn overleden na het gebruik van DNP. De gerapporteerde dosis DNP waaraan mensen na inname overlijden varieert tussen 1-3 gram per dosering. Na inname van een dergelijk hoge dosering DNP kan de gebruiker bezwijken aan oververhitting van het lichaam (thermogene effect). Een belangrijk risico van DNP is de onomkeerbaarheid van het thermogene effect. Ook bij lagere doseringen treden er nadelige effecten op na het gebruik van DNP, zoals huiduitslag, cataract (staar) en effecten op het cardiovasculair systeem en het zenuwstelsel.

DNP is een chemische stof die in het verleden in de Verenigde Staten als medicijn op de markt is geweest voor de behandeling van obesitas. Op internet is het

verkrijgbaar in capsules en bulk, waarbij de verkoop voornamelijk gericht is op bodybuilders. DNP wordt bijvoorbeeld door bodybuilders gebruikt om de onderhuidse vetlaag te verminderen.

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

16 november 2017

**Onze referentie**

TRCVWA/2017/281

Voor kortdurende blootstelling aan DNP zijn in de literatuur twee toxicologische grenswaardes beschreven, namelijk een minimal risk level van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag en een 'derived no effect level' (DNEL) van 0,014 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Het minimal risk level is een schatting van de dagelijkse blootstelling aan een stof waarbij geen merkbare nadelige gezondheidseffecten optreden tijdens een specifieke periode van blootstelling. Een DNEL is de afgeleide dosis van een stof waar bij kortdurende of langdurige blootstelling geen effect wordt waargenomen. Ook voor langdurige blootstelling aan DNP zijn twee grenswaardes beschreven, namelijk een DNEL van 0,008 mg/kg lichaamsgewicht per dag en een referentie dosis (RfD) van 0,002 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Een referentie dosis is vergelijkbaar met een acceptable daily intake (ADI) en geeft een schatting van de hoeveelheid van een stof die iemand dagelijks, levenslang kan innemen zonder noemenswaardig effect op de gezondheid.

### **Beantwoording van de vragen**

Bij kortdurende blootstelling aan DNP kan bij inname van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag (0,6 mg per dag bij een volwassene van 60 kg) of bij langdurige blootstelling aan DNP kan bij inname van 0,002 mg/kg per dag (0,1 mg per dag bij een volwassene van 60 kg) niet uitgesloten worden dat gezondheidseffecten optreden. De inname van 1-3 gram DNP per dosering kan letaal zijn.

Uit de literatuur blijkt dat de dosering DNP varieert, maar meestal op internet verkocht wordt in doseringen van 100-200 mg per capsule. Het RIVM treft doorgaans ca. 120-200 mg DNP aan in capsules die tot klachten (o.a. misselijkheid, gele urine en hyperthermie) hebben geleid. Deze doseringen liggen ver boven de toxicologische grenswaardes. Vervolgens is de marge naar inname van een letale dosering zeer klein (factor 10).

### **Advies NVWA-BuRO**

- Voorkom het in de handel brengen van capsules met DNP wegens de zeer schadelijke eigenschappen van DNP.
- Waarschuw het publiek actief over de gevaren van de inname van capsules met DNP.

### **Wat BuRO verder doet**

Ik zal deze kwestie onder de aandacht brengen bij EFSA.

*Hoogachtend,*

*prof. dr. Antoon Opperhuizen  
directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoek*

## ONDERBOUWING

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

16 november 2017

Onze referentie  
TRCVWA/2017/281

### Achtergrond

2,4-Dinitrofenol (DNP) is een stof die aan het begin van de 20<sup>ste</sup> eeuw gebruikt werd voor verschillende toepassingen (bijv. als grondstof voor ammunitie, verfstof of herbicide). Aan het begin van de jaren dertig is aan de Stanford Universiteit in de Verenigde Staten (VS) ontdekt dat inname van DNP door mensen leidt tot een significante afname van het gewicht. Vanaf dat moment werd DNP in de VS voorgeschreven als geneesmiddel tegen o.a. obesitas. Enkele jaren later (1938) werd DNP als medicijn verboden door de US Food and Drug Administration (FDA) omdat het door de bijwerkingen geïnclassificeerd werd als "extremely dangerous and not fit for human consumption" (Grundlingh et al., 2011). DNP is een verboden stof voor de consumentenmarkt.

Na een waarschuwing van Interpol in 2015 heeft de NVWA de consument opgeroepen illegale verkoop van afslankmiddelen met DNP te melden. Naast de NVWA hebben verschillende instanties in binnen- en buitenland door de jaren heen gewaarschuwd voor de nadelige effecten/gevaren van DNP (Dopingautoriteit 2014; NVWA 2015; BfR 2015; UK FSA 2015; NVIC 2015). Ook verschillende media hebben aandacht besteed aan sterfgevallen door DNP inname (Muscle & Fitness 2017; Algemeen Dagblad (AD) 2016; De Gelderlander 2016; NRC 2015).

### Wat doet DNP?

DNP is een organische stof die snel opgenomen wordt via orale inname, inhalatie en via de huid. Een gedeelte van het opgenomen DNP in het bloed bindt aan serum-eiwit, terwijl het ongebonden gedeelte organen binnendringt (bijv. oog). DNP wordt snel gemetaboliseerd en uitgescheiden in de urine (ATSDR 1995).

DNP verstoort de oxidatieve fosforylering waardoor de energie die geproduceerd wordt door de citroenzuurcyclus (Krebscyclus) niet wordt opgeslagen als adenosinetriphosfaat (ATP), maar wordt omgezet in warmte (ATSDR 1995; Grundlingh et al., 2011).

### Effecten van orale blootstelling aan DNP

Grundlingh et al. (2011) beschrijven voor het eerst 36 sterfgevallen aan DNP in 1919 van werkers in een Frans munitiefabriek. In de tijd dat DNP als medicijn werd toegestaan zijn er verschillende sterfgevallen gerapporteerd in de VS. Gedurende de Tweede Wereldoorlog zijn er Russische soldaten gestorven omdat ze DNP kregen toegediend om zich op te warmen tijdens de kou. In de periode 2000-2010 zijn er weer verschillende sterfgevallen gerapporteerd na de verkoop van DNP via het internet (Grundlingh et al., 2011).

De belangrijkste verschijnselen van ernstige acute toxiciteit zijn een combinatie van hyperthermie, tachycardie, diaforesis (zweeten), tachypnoe (versnelde ademhaling) geassocieerd met cardiovasculaire collaps/hartstilstand en overlijden (Grundlingh et al., 2011). De gerapporteerde dosis DNP waaraan mensen na inname overlijden varieert tussen 1-3 gram per dosering (Grundlingh et al., 2011; BfR 2015; POISINDEX® System). Na inname van een dergelijk hoge dosering DNP kan de gebruiker bezwijken aan oververhitting van het lichaam (thermogeen effect). Een belangrijk risico van DNP is de onomkeerbaarheid van het thermogeen effect.

Met betrekking tot chronische toxiciteit, zijn de belangrijkste verschijnselen: huiduitslag, cataract (staar), gelige verkleuring van de huid, sclera (oogwit) en urine, effecten op het bloed, cardiovasculair systeem en het zenuwstelsel (Grundlingh et al., 2001; BfR 2015).

Tussen 2009 en 2017 zijn er bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) tien meldingen gekomen van patiënten die na de orale inname van DNP verschillende klachten hebben gekregen, zoals koorts, snelle ademhaling, benauwdheid, uitslag over het hele lichaam, misselijkheid, braken, hartkloppingen, pijn tijdens het urineren, gele fluorescerende urine, hoofdpijn, dyspneu, spierpijn en nierfunctiestoornissen. Informatie over de doseringen die zij hebben genomen varieert van onbekend, meerdere dagen enkele honderden milligrammen tot een eenmalige dosis van 3000 milligram. Verschillende patiënten hadden DNP via het internet of het Deepweb / Darkweb gekocht. In twee van de tien gevallen ging het om dezelfde patiënt die na enkele jaren weer was opgenomen met klachten.

### **Gezondheidskundige normen**

De Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR 1995) heeft een minimal risk level voor DNP van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid voor een kortdurende blootstelling van 14 dagen of minder. Uitgaande van een volwassene van 60 kg komt het minimal risk level overeen met 0,6 mg DNP per dag. Het minimal risk level is een schatting van de dagelijkse blootstelling aan een stof waarbij geen merkbare nadelige gezondheidseffecten optreden tijdens een specifieke periode van blootstelling. Het minimum risk level is gebaseerd op een "lowest observed adverse effect level" (LOAEL) van 1,2 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit een studie in mensen, rekening houdend met een veiligheidsfactor van 100. Een gevoel van warmte, verergerd zweten en gewichtsverlies (van gemiddeld 0,43 kg/week) werd geobserveerd. De veiligheidsfactor is opgebouwd uit een factor 10 voor het verschil tussen mensen en een factor 10 voor het gebruik van de LOAEL in plaats van de NOAEL ("no observed adverse effect level").

Het Europees Chemicaliënagentschap (ECHA) beschrijft voor kortdurende blootstelling aan DNP een "derived no effect level" (DNEL) van 0,014 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Een DNEL is de afgeleide dosis waar bij kortdurende of langdurige blootstelling geen effect wordt waargenomen. Uitgaande van een volwassene van 60 kg komt de DNEL overeen met 0,9 mg DNP per dag (ECHA 2017). Voor langdurige blootstelling aan DNP beschrijft ECHA ook een DNEL, namelijk 0,008 mg/kg lichaamsgewicht per dag (0,5 mg DNP per dag voor een volwassene van 60 kg) (ECHA 2017).

De United States Environmental Protection Agency (US EPA 1995) heeft een referentie dosis (RfD) afgeleid van 0,002 mg/kg lichaamsgewicht per dag (US EPA 1995). Een referentie dosis is vergelijkbaar met een acceptable daily intake (ADI) en geeft een schatting van de hoeveelheid van een stof die iemand dagelijks, levenslang kan innemen zonder noemenswaardig effect op de gezondheid. Uitgaande van een volwassene van 60 kg komt de RfD overeen met 0,12 mg DNP per dag. De RfD is gebaseerd op een LOAEL van 2 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor het ontstaan van cataract (staar) bij de mens, rekening houdend met een veiligheidsfactor van 1000. De veiligheidsfactor is opgebouwd uit een factor 10 voor variatie tussen mensen, een factor 10 voor de extrapolatie van een LOAEL naar een NOAEL en een factor 10 voor de extrapolatie van sub chronische blootstelling naar chronische blootstelling.

### **Orale blootstelling aan DNP**

Uit de literatuur (Grundlingh et al., 2011) blijkt dat de dosering DNP varieert, maar meestal op internet verkocht wordt in doseringen van 100-200 mg per capsule. Het RIVM treft doorgaans ca. 120-200 mg DNP aan in capsules die tot klachten (o.a. misselijkheid, gele urine en hyperthermie) hebben geleid. Daarnaast wordt DNP ook als 'bulk' verkocht. De verkoop richt zich op mensen die gewicht willen verliezen, maar over het algemeen wordt de verkoop specifiek gericht op bodybuilders. DNP wordt door bodybuilders gebruikt om de onderhuidse

vetlaag te verminderen. Een typisch doseringsschema is als volgt: start met één capsule per dag gedurende een aantal dagen; gevolgd door een verhoging van de dosis (Grundlingh et al., 2011). Wanneer het beoogde afslankingseffect niet direct of niet snel genoeg optreedt verhoogt de gebruiker de dosering veelal.

In 2016 heeft het KWR Watercycle Research Institute via onderzoek geconstateerd dat DNP beschikbaar is in het rioolwater. De beschikbaarheid is verhoogd rondom bodybuildingwedstrijden (Causanilles et al., 2016).

Op dit moment is onvoldoende informatie beschikbaar over de exacte concentratie DNP in de aangetroffen capsules. Uit de literatuur blijkt dat de dosering DNP varieert, maar meestal op internet verkocht wordt in doseringen van 100-200 mg per capsule. Het RIVM treft doorgaans ca. 120-200 mg DNP aan in capsules die tot klachten hebben geleid.

### **Conclusies**

Voor kortdurende blootstelling aan DNP zijn twee grenswaardes afgeleid, namelijk een minimal risk level (0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en een DNEL (0,014 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Wanneer men door kortdurende blootstelling aan DNP deze grenswaardes overschrijdt kan het ontstaan van gezondheidseffecten niet uitgesloten worden.

Ook voor langdurige blootstelling aan DNP zijn twee grenswaardes afgeleid, namelijk een DNEL (0,008 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en een RfD (0,002 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Wanneer men door langdurige blootstelling aan DNP deze grenswaardes overschrijdt kan het ontstaan van gezondheidseffecten niet uitgesloten worden.

De inname van 1-3 gram DNP per dosering kan letaal zijn.

Uit de literatuur blijkt dat de dosering DNP varieert, maar meestal op internet verkocht wordt in doseringen van 100-200 mg per capsule. Het RIVM treft doorgaans ca. 120-200 mg DNP aan in capsules die tot klachten hebben geleid. Deze doseringen liggen ver boven de toxicologische grenswaardes. Vervolgens is de marge naar inname van een letale dosering zeer klein (factor 10).

**Bureau Risicobeoordeling & onderzoek**

**Datum**

16 november 2017

**Onze referentie**

TRCVWA/2017/281

## Literatuur

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for dinitrophenols*. 1995. Beschikbaar via <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp64.pdf>.
- Algemeen Dagblad (AD) 2016. *Mike brandde van binnen op door dieetpil*. Beschikbaar via <https://www.ad.nl/nieuws/mike-brandde-van-binnen-op-door-dieetpil~abd1ff5f/>.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). *Dietary supplements containing dinitrophenol (DNP) can lead to severe intoxication and even to death*. BfR communication No 021/2015 of 21 July 2015. Beschikbaar via <http://www.bfr.bund.de/cm/349/dietary-supplements-containing-dinitrophenol-dnp-can-lead-to-severe-intoxication-and-even-to-death.pdf>.
- Causanilles A., Nordmann V., Vughs D., Emke E., de Hon O., Hernandez F., de Voogt P. *Wastewater-based tracing of doping use by the general population and amateur athletes*. 2016 Poster; beschikbaar gesteld door de dopingautoriteit.
- De Gelderlander 2016. *Nijmegenaar eerste Nederlandse slachtoffer 'killer pills'*. Beschikbaar via <https://www.gelderlander.nl/nijmegen/nijmegenaar-eerste-nederlandse-slachtoffer-killer-pills~ac107af2/>.
- Dopingautoriteit 2014. *De verontrustende terugkeer van DNP*. Beschikbaar via <https://www.eigenkracht.nl/nieuws/item/779/De+verontrustende+terugkeer+van+DNP>.
- European Chemical Agency (ECHA) 2017. *Brief profile on 2,4-dinitrophenol*. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/brief-profile/-/briefprofile/100.000.080> Geraadpleegd op 8 november 2017.
- Grundlingh J., Dargan P. I., El-Zanfaly M., Wood D. M. *2,4-Dinitrophenol (DNP): A weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death*. *J. Med. Toxicol.* (2011) 7:205-212.
- Muscle & Fitness 2017. *DNP: Een gevaarlijke afslanker*. Beschikbaar via <http://www.muscle-fitness.nl/magazine/dnp-gevaarlijke-afslanker/15496/>.
- National Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). *Overzicht NVIC-meldingen over voedingssupplementen in 2014*. NVIC Rapport 05/2015
- NRC 2015. *Veel dieetpillen zijn gevaarlijk, soms zelfs dodelijk*. Beschikbaar via <https://www.nrc.nl/nieuws/2015/05/11/veel-dieetpillen-zijn-gevaarlijk-soms-zelfs-dodel-1495970-a898508>.
- NVWA 2015. *NVWA roept op illegale verkoop afslankmiddelen met DNP te melden*. Beschikbaar via <https://www.eigenkracht.nl/nieuws/item/826/NVWA+roept+op+illegale+verkoop+afslankmiddelen+met+DNP+te+melden>.
- POISINDEX® System: Dinitro Phenol Group. MICROMEDEX® Truven Health Analytics Inc. Geraadpleegd op 12 november 2017.
- United Kingdom Food Standards Agency (UK FSA) 2015. *Help us prevent another DNP death*. Beschikbaar via <https://www.food.gov.uk/news-updates/campaigns/help-us-prevent-another-dnp-death>.
- United States Environmental Protection Agency (US EPA) 1995. *2,4-Dinitrophenol*. Beschikbaar via <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/2-4-dinitrophenol.pdf>.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoek

Datum

16 november 2017

Onze referentie

TRCVWA/2017/281