

## **CAM Quick Scan rapportage van 4-methylamfetamine (4-MA)**

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



---

CAM

Bilthoven, juni 2012

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

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

## Inhoudsopgave

Samenvatting .....	4
1. Introductie .....	5
2. Achtergronden .....	5
3. 4-MA .....	6
3.1 Fysische en chemische eigenschappen .....	6
3.2 Handelsnamen .....	6
3.3 Therapeutisch gebruik .....	6
3.4 Werkingsprofiel van 4-MA .....	6
4. 4-MA in drugs .....	7
4.1 Hoeveelheden 4-MA in drugmonsters.....	7
4.2 Bron van 4-MA.....	8
5. Gebruikspatronen .....	8
6. Fatale gevallen van 4-MA gebruik.....	9
7. Risicoschatting .....	11
8. Internationale ontwikkelingen .....	11
9. Conclusies .....	12
10. Aanbevelingen .....	12
Referenties.....	13

Bijlage 1 "Encounters of 4-methylamphetamine reported to the EMCDDA EWS as of 21 May 2012" en Bijlage 2 "EMCDDA-Europol" zijn niet gepubliceerd.

## **Samenvatting**

In het afgelopen jaar overleden in binnen- en buitenland verschillende recreatief gebruikers van speed door intoxicatie met 4-methylamfetamine (4-MA). Het CAM heeft daarom in mei 2012 een 'quick scan' uitgevoerd voor 4-MA. Aanleiding hiertoe was dat in het afgelopen jaar vijf fatale ongevallen plaatsvonden in Nederland, waarbij bij postmortem onderzoek verhoogde concentraties 4-MA in het bloed werden aangetroffen. Ook in België en het Verenigd Koninkrijk vonden verschillende fatale ongevallen plaats. In Nederland bevat 10-20% van alle als speed aangeboden monsters 4-MA. De belangrijkste oorzaak daarvan is dat 4-methyl BMK als precursor in de synthese werd gebruikt in plaats van BMK. De gebruiker van amfetamine is waarschijnlijk niet op de hoogte van de aanwezigheid van 4-MA in de amfetamine die hij/zij koopt en kan zelf het risico dus niet vermijden.

In verband met het hoge gezondheidsrisico dat is verbonden aan het gebruik van 4-MA beveelt de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs aan het middel 4-methylamfetamine met onmiddellijke ingang onder de Opiumwet te brengen (en niet een mogelijke risicoschatting van het EMCDDA af te wachten). Gezien de overeenkomst van 4-MA met amfetamine, zowel in werking als chemische structuur, is plaatsing op lijst I gerechtvaardigd. Vanwege het op dit moment nog steeds aanwezige hoge gezondheidsrisico is een spoedprocedure te prefereren, waarbij op grond van artikel 3a, vijfde lid, van de Opiumwet, de Minister van VWS een middel bij ministeriële regeling onverwijld kan verbieden.

## 1. Introductie

Tijdens de vergadering van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs op 15 mei 2012 is door de leden gesproken over de risico's van 4-methylamfetamine (4-MA)<sup>1</sup>. In het afgelopen jaar vonden vijf fatale ongevallen in Nederland plaats, waarbij bij postmortem onderzoek verhoogde concentraties 4-MA in het bloed werden aangetroffen. Ook in het Verenigd Koninkrijk (VK) en België zijn recent in totaal acht fatale 4-MA intoxicaties waargenomen. Hoewel het niet door pathologisch onderzoek kon worden bevestigd, was de vermoedelijke doodsoorzaak een ernstige hyperthermie (verhoging van de lichaamstemperatuur) ten gevolge van de inname van 4-MA. Op basis van de informatie is, conform de Basisnotitie van het CAM, besloten tot het uitvoeren van een quick scan.

De informatie opgenomen in deze quick scan werd voornamelijk door enkele nauw bij deze materie betrokken organisaties (Trimbos-instituut, NFI, NND) aangeleverd. De website van het EMCDDA werd geraadpleegd voor verdere informatie. Het concept, opgesteld door het CAM-secretariaat, is vervolgens aan de leden van de commissie risicobeoordeling nieuwe drugs ter verdere aanvulling voorgelegd.

## 2. Achtergronden

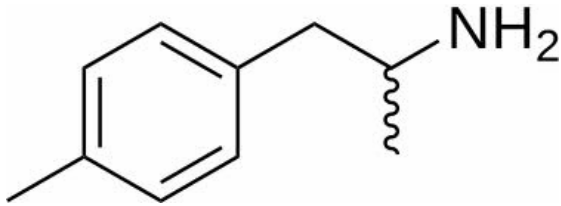
In 2009 verscheen 4-MA (in combinatie met amfetamine) op de Nederlandse drugsmarkt. In Europa werd in het afgelopen jaar de aanwezigheid van 4-MA al door 12 Europese landen gemeld (Blanckaert, 2012b). Sinds medio 2011 waarschuwt het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) (zie paragraaf 4.1) haar gebruikersnetwerk dat amfetaminepreparaten de stof 4-MA kunnen bevatten. Inmiddels is de waarschuwingsstatus opgehoogd naar een waarschuwing voor gezondheidsschade, omdat er in België, het VK en Nederland enkele fatale ongevallen plaatsvonden, waarvoor steeds sterke aanwijzingen kwamen dat ze verband houden met de inname van 4-MA. Voor rapportages van andere EU-lidstaten, zie Bijlage 1 'Encounters of 4-methylamphetamine reported to the EMCDDA EWS as of 21 May 2012'.

De drug 4-MA wordt waarschijnlijk niet bewust door gebruikers ingenomen (geen "drug of choice"), omdat 4-MA als amfetamine ('speed') verkocht wordt. De gebruiker weet dus niet dat het preparaat 4-MA bevat. Meestal betreft het amfetaminepreparaten die voor een deel uit 4-MA bestaan, maar soms bevat het preparaat alleen 4-MA als psycho-actieve stof (zie paragraaf 4.1). Onduidelijk is of 4-MA door producenten bewust wordt gemaakt en/of bijgemengd en zo ja om welke reden. Voor de vermoedelijke oorzaak van de aanwezigheid van 4-MA in amfetaminepreparaten gaan de gedachten uit naar de grondstoffen. De gebruikelijke grondstof bij de amfetaminesynthese is Benzyl-Methyl-Keton (BMK), een gecontroleerde precursor (grondstof bij de chemische synthese) van amfetamine, die niet vrij verhandelbaar is. Vervanging van BMK door het analoog 4-methyl-BMK geeft in de chemische synthese 4-MA in plaats van amfetamine. 4-Methyl-BMK valt niet onder enige wetgeving in Nederland of daarbuiten en het vermoeden bestaat dat buitenlandse criminele organisaties in deze stoffen handelen om internationale wetgeving te omzeilen (Vijlbrief, 2012). De productie en smokkel van deze stoffen is immers op dit moment niet strafbaar. Mogelijk wordt een deel van de 4-methyl-BMK als goedkope bijmenging van het illegale (en dus duurdere) BMK gebruikt.

---

<sup>1</sup> 4-MA is niet hetzelfde als *N*-methylamfetamine, methamfetamine of 'crystal meth'. In het boek 'PiHKAL' wordt de stof PMA (paramethoxyamfetamine) afgekort als 4-MA aangetroffen; ook dit is een andere stof dan 4-MA.

### 3. 4-MA



#### 3.1 Fysische en chemische eigenschappen

Chemische naam: 1-(4-methylphenyl)propan-2-amine

Synoniem: (+-)-alpha,4-Dimethylbenzeneethanamine, Benzeneethanamine, alpha-4-dimethyl-, (+-)-, 22683-78-9, AC1L56QA, PAL-313; Aptrol ; p-TAP

Molekuulformule: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N

Molekulgewicht: 149.2

CAS Registry: 22683-78-9

Uiterlijk: vloeistof

Kookpunt: 232 °C

De aangetroffen 4-MA monsters zijn zouten, zoals sulfaten. Het tegenion wordt echter gewoonlijk niet bij de analyse van de wit- tot bijna witte poeders bepaald, aangezien dit niet relevant is voor de identificatie of werking.

#### 3.2 Handelsnamen

n.v.t.

#### 3.3 Therapeutisch gebruik

In 1952 werd 4-MA ontwikkeld als eetlustremmer en kreeg het ook een handelsnaam ('Aptrol'), maar de ontwikkeling als geneesmiddel werd nooit voltooid (Gelvin en McGavack, 1952).

#### 3.4 Werkingsprofiel van 4-MA

Het werkingsmechanisme van 4-methylamfetamine is alleen bestudeerd in proefdieren. Hieruit blijkt dat 4-MA minder potent is dan amfetamine wat de dopamine-afgifte betreft. Wanneer we deze resultaten vertalen naar de humane situatie, impliceert dit dat het door druggebruikers gezochte psychotrope effect van 4-MA minder sterk is dan dat van van amfetamine. Daarnaast heeft 4-MA, in vergelijking met amfetamine, ten opzichte van de dopamine-afgifte een zes keer hogere afgifte van serotonine (Baumann c.s., 2011). Amfetamine stimuleert vooral de afgifte van dopamine en nauwelijks die van serotonine (amfetamine is 5,5 maal potenter dan 4-MA wat de dopamine-afgifte betreft, maar 33 maal minder potent dan 4-MA wat de serotonine afgifte betreft).

Dierexperimenteel bewijs suggereert dat de verhoogde serotonine-afgifte de belonende effecten van dopamine-afgifte remt. Omdat dus (1) het psychoactieve effect van 4-MA kleiner is dan dat van van amfetamine en (2) 4-MA mogelijk zelfs het psychoactieve effect van amfetamine verlaagt, zullen gebruikers van met 4-MA vermengde speed waarschijnlijk geneigd zijn om meer van de gekochte speed in te nemen wat het risico verhoogt (Blanckaert, 2012b). Bovendien is een verhoogde afgifte van serotonine gerelateerd aan hyperthermie.

## 4. 4-MA in drugs

### 4.1 Hoeveelheden 4-MA in drugmonsters

#### **Drugmonsters geanalyseerd door NFI** (van den Berg, 2012)

De gegevens die de afdeling Verdovende Middelen van het NFI in 2011 en 2012 (tot 1 mei) heeft verkregen uit onderzoek van verdovende middelenzaken die door de politie/OM voor onderzoek zijn aangeboden (meestal van productielocaties), staan vermeld in het onderstaande kader. In 2011 bevatten 1560 monsters, die voor onderzoek aan het NFI werden aangeboden (meestal van productielocaties), amfetamine en/of 4-MA, terwijl in 108 van deze monsters (6,9%) uitsluitend 4-MA werd aangetoond. In 2012 (tot 1 mei) bevatte 461 monsters amfetamine en/of 4-MA en 41 monsters uitsluitend 4-MA (8,9%). 4-MA was in deze monsters in "duidelijk meetbare hoeveelheid" aanwezig (niet op sporenniveau). Daarnaast werden ook monsters aangetroffen met 4-MA op sporenniveau.

*2011: in totaal werden 1560 amfetaminemonsters geanalyseerd*

- a) 27 monsters met alleen 4-MA,
- b) 81 monsters met amfetamine plus 4-MA (in diverse verhoudingen)  
108 (6,9%) met een duidelijk meetbare hoeveelheid 4-MA
- c) 37 monsters met amfetamine en een zeer geringe hoeveelheid 4-MA (4-MA op sporenniveau, waarvan nauwelijks een werking te verwachten is).

*2012: in totaal werden 461 amfetaminemonsters geanalyseerd*

- a) 11 monsters met alleen 4-MA,
- b) 30 monsters met amfetamine plus 4-MA (in diverse verhoudingen)  
41 (8,9%) met een duidelijk meetbare hoeveelheid 4-MA
- c) 44 monsters met amfetamine en een zeer geringe hoeveelheid 4-MA (4-MA op sporenniveau, waarvan nauwelijks een werking van te verwachten is).

#### **Drugmonsters geanalyseerd door Trimbos-instituut (DIMS)**

Het DIMS project, ondergebracht bij het Trimbos-instituut, ontvangt ter analyse drugmonsters van (potentiële) gebruikers. Het DIMS trof in september 2009 voor het eerst 4-MA in een speedmonster aan. In 2010 bevatte 10% van alle 1006 bij het DIMS aangeleverde speedmonsters 4-MA, in 2011 was dat 9% (van de 942 speedmonsters). Momenteel (tot juni 2012) komt 4-MA in 17% (117) van de 685 gemeten speed-monsters voor in een gehalte van 0,9 tot 19,6% (DIMS, 2012; Niesink, 2012; Blanckaert, 2012b). In ongeveer 1% van alle speedmonsters (in 2011 en 2012) vormt 4-MA de hoofdcomponent. Het betreft in de meeste gevallen speedpoeders. Tot juni 2012 werden daarnaast ook 6 tabletten ingeleverd die behalve een hoeveelheid amfetamine ook de stof 4-MA bevatten. Hoewel de 4-MA bevattende preparaten, gemeld via DIMS, in heel Nederland worden aangetroffen, komen de meeste monsters uit Zuid-Nederland (Blanckaert, 2012b). De koper van de "amfetamine" kan een verdacht monster (dat 4-MA bevat) niet of nauwelijks aan de kleur, geur of consistentie herkennen, zoals bevestigd door gebruikers. Hoewel de geur van het zuivere product wel iets afwijkt, is dit zeker gemengd met amfetamine nauwelijks te detecteren (van den Berg, 2012).<sup>2</sup> De poeder is in vrijwel alle gevallen verkocht als speed. De informatie die gebruikers over de effecten van 4-MA rapporteren is niet erg consistent, wat mogelijk komt omdat zij meestal maar geringe hoeveelheid 4-MA ingenomen hebben.

Momenteel bevatten dus bijna 20% van alle monsters die als speed zijn verkocht een duidelijk meetbare hoeveelheid 4-MA (tot 20%).

<sup>2</sup> Met een eenvoudige kleurtest (Marquistest, die vrij te koop is) kan er een indicatie op de aanwezigheid van 4-MA verkregen worden: de test wordt rood; dit is niet het geval bij amfetamine. Wederom zal dit bij mengsels lastiger zijn afhankelijk van de verhouding amfetamine/4-MA.

## 4.2 Bron van 4-MA

Vanuit het Nationaal Netwerk Drugsexpertise (NND) is aanvullende informatie verkregen afkomstig van politiesystemen van de nationale recherche en open bronnen (Vijlbrief, 2012). Tot op heden zijn nog geen grote partijen 4-methyl-BMK door de politie in Nederland in beslag genomen, maar worden sporen van deze precursor sinds 2010 wel aangetroffen in productie- en opslagplaatsen en bij dumpingen (Vijlbrief, 2012). In januari 2010 werd de eerste productielocatie ontmanteld waar 4-methylamfetamine werd geproduceerd naast amfetamine (van den Berg, 2012). Verder:

1. werden vorig jaar in Limburg in een kristallisatieplaats voor amfetamine sporen van 4-MA aangetroffen;
2. werd eind 2011 in Frankrijk een partij van 80 kilo amfetamine in beslag genomen - op weg vanuit Nederland naar Groot-Brittannië - die volgens de Fransen ook een vorm van 4-MA bevatte (kan niet bevestigd worden);
3. werden begin 2012 in Limburg bijna 15 kilo poeders/substanties aangetroffen die 4-MA en cafeïne bevatten (van den Berg, 2012).

Binnen de opsporing is geen duidelijkheid over de vraag of Nederlandse drugsproducenten bewust varianten van amfetamine produceren om de wetgeving te omzeilen, of dat zij de uitgangsstof (precursor) 4-methyl-BMK aangeleverd krijgen en zich niet bewust zijn dat het normale productieproces met deze andere precursor ook een ander eindproduct oplevert. Het vermoeden bij de politie bestaat dat Nederlandse drugsproducenten niet in alle gevallen op de hoogte zijn van het feit dat zij, in plaats van het gangbare BMK, een BMK-analoog geleverd hebben gekregen. Hoewel het uiterlijk van een tussenproduct in het productieproces van zuivere 4-MA afwijkend is van amfetamine en de geur van 4-MA iets anders is (van den Berg, 2012), is het met het blote oog zeer moeilijk verschil waar te nemen en ook het productieproces is identiek aan het werken met BMK (Vijlbrief, 2012).

## 5. Gebruikspatronen

Hoewel dit niet officieel is bevestigd lijkt alles er op te wijzen dat de slachtoffers (zie paragraaf 6) gewone recreatieve gebruikers waren, die amfetamine (speed) wilden gebruiken. Ze willen niet liever 4-MA dan amfetamine gebruiken en zijn dus niet specifiek op zoek naar 4-MA. Soms is de amfetamine echter vervuild met 4-MA of bestaat het monster/poeder uit pure 4-MA (wat de gebruiker niet weet), waardoor gebruikers onwetend worden blootgesteld aan 4-MA.

Zoals in paragraaf 4.1 gemeld, kan een koper van amfetamine een verdacht monster (4-MA) zeer moeilijk herkennen, aangezien het geen andere kleur, geur of consistentie heeft.

Alle potentiële amfetamine-gebruikers lopen zo het risico op inname van 4-MA. De prevalentie van amfetaminegebruik (laatste maand) ligt in Nederland rond de 0,2% (circa 22.000 gebruikers). De gemiddelde startleeftijd van ooit-gebruikers van amfetamine ligt op 21,6 jaar. In bepaalde settings, zoals het uitgaansleven, ligt het amfetaminegebruik hoger (zie Jaarbericht Nationale Drug Monitor) en zijn er recente signalen dat de populariteit van amfetamine toeneemt (Nabben en Korf, 2012).



## 6. Fatale gevallen van 4-MA gebruik

### Fatale gevallen van 4-MA overdosering bij het NFI (Lusthof, 2012).

Het NFI had in 2011 vier zaken en in 2012 één zaak van fatale overdosering (zie Tabel 1), waarbij 4-MA in het bloed werd aangetoond. Ook werd 4-MA aangetoond in het bloed van een slachtoffer van een fataal steekincident. Daarnaast was sprake van één zaak uit 2010 die twee jonge vrouwen met ernstige gezondheidsklachten betrof. Bij beiden werden in het bloed amfetamine en 4-MA aangetoond; ziekenhuisopname was noodzakelijk. In tegenstelling tot amfetamine zijn er geen gegevens bekend over de letale (dodelijke) bloedconcentratie van 4-MA. De gemiddelde bloedconcentratie van amfetamine gerelateerd aan het overlijden van 36 Britse slachtoffers door amfetamine was 2 mg/L; de hoogst gemeten bloedconcentratie was 14 mg/L (Jones c.s., 2011). Bij het NFI zijn voor 2011 drie zaken bekend van fatale overdosering met alléén amfetamine.

Tabel 1 Concentraties van 4-methylamfetamine (4-MA) en amfetamine (A) in het bloed bij dertien fatale overdoseringen van 4-MA.

Zaak	Herkomst	Jaar	Concentratie in bloed (mg/L)		
			4-MA	A	4-MA + A
1	VK *	2010	3,5	16,5	20
2	VK *	2011	3,8	afwezig	3,8
3	VK *	2012	5,8	afwezig	5,8
4	België (Lommel) *	2011	1,2	0,71	1,9
5	België *	2011	1,4	0,75	2,2
6	België *	2011	2	1,1	3,1
7	België <sup>1</sup>	2012	0,62	0,48	1,1
8	België <sup>2</sup>	2012	n.b.	n.b.	n.b.
9	Nederland (NFI)	2011	1,4	0,3	1,7
10	Nederland (NFI)	2011	0,98	1,7	2,7
11	Nederland (NFI)	2011	2,3	0,35	2,6
12	Nederland (NFI)	2011	2,2	0,04	2,2 <sup>#</sup>
13	Nederland (NFI)	2012	0,5	0,6	1,2

\* BEWSD (Belgische 'Early warning system') (Blanckaert, 2012 a) en gegevens NFI. <sup>1</sup>: Blanckaert 2012c; <sup>2</sup>: (Chemiphar, 2012). n.b.: aanwezig maar concentratie niet bekend; <sup>#</sup> in het bloed ook MDMA < 0,01 mg/L.

De vijf fatale zaken betroffen drie mannen en twee vrouwen (hoogste leeftijd 41 jaar), waarbij in het bloed hoge concentraties amfetamine en 4-MA werden aangetoond. Vier van deze personen werden thuis aangetroffen, terwijl de vijfde overleed op een feest. Ten minste twee van de vijf overledenen waren bekend met het gebruik van drugs. Eén zaak betrof de twee personen die "amfetamine" hadden gebruikt, waarvan de ene persoon is overleden, terwijl de andere weinig klachten had (net als bij de 2 jonge vrouwen groot verschil in klachten). In beide personen werd amfetamine en 4-MA in het bloed aangetoond. De resultaten van het NFI onderzoek suggereren dat mogelijk de gevoeligheid sterk verschilt van persoon tot persoon. Het is in deze zaak opvallend, dat beide personen de amfetamine afwijkend vonden wat de werking betrof.

In de zaken van fatale overdosering vond de patholoog geen pathologisch-anatomische doodsoorzaak, maar werden in alle gevallen amfetamine en 4-MA in het bloed aangetoond in concentraties, die het overlijden kunnen verklaren (aannemende dat amfetamine en 4-MA even werkzaam zijn bij gelijke concentratie in het bloed). Tabel 1 laat ook de bloedconcentraties zien in de buitenlandse ongevallen gerelateerd aan 4-MA. Het is aannemelijk dat de stof met de hoogste concentratie het meeste bijdraagt aan de vergiftiging (uitgaande van gelijke werkzaamheid en toxiciteit). De doodsoorzaak wordt vastgesteld bij uitsluiting van andere, meer voor de hand liggende doodsoorzaken.

- In zaak 1 is de concentratie amfetamine dermate hoog dat er hier gesproken kan worden van een overdosering
- In de zaken 2-6, 9 en 11-12 was de concentratie 4-MA ook in verhouding tot de amfetamine concentratie dusdanig dat het redelijk is te concluderen dat 4-MA intoxicatie als (belangrijkste) doodsoorzaak kan worden beschouwd. Deze acht zaken zijn dus gevallen waarbij het waarschijnlijk is dat recreatief gebruik van 'speed' tot een fatale afloop leidde door intoxicatie met 4-MA.
- In de zaken 7, 10 en 13 waren de 4-MA concentraties iets lager, ook in verhouding tot amfetamine. 4-MA kan hier bijgedragen hebben in de doodsoorzaak.

#### **Aanvullende informatie bij Tabel 1.**

- *De ongevallen in het VK* (Blanckaert, 2012b).

Zaak 1. Man, 33 jaar oud met griepachtige symptomen. Naast 4-MA en een hoge concentratie amfetamine werd cannabis (concentratie onbekend) in bloed aangetroffen (maar geen andere drugs).

Zaak 2. Man van 22 jaar oud, had de nacht ervoor ecstasy genomen, snoof cocaïne/"MCat". Opgewonden, had het erg warm en trilde hevig. 4-MA in het bloed (3,8 mg/L), voorts in het bloed enkele niet-geïdentificeerde cathinonen en alcohol (270 mg/L bloed) aangetroffen. Geen andere drugs waargenomen;

Zaak 3. Jonge vrouw dood aangetroffen. Er waren aanwijzingen dat ze ketamine en amfetamine had gebruikt, maar geen van beide stoffen werd post-mortem aangetoond. In het bloed was 4-MA (5,8 mg/L) en een kleine hoeveelheid ethanol (190 mg/L) aanwezig.

- *De Belgische ongevallen* (Blanckaert, 2012 a):

Zaak 4. Augustus 2011, Lommel (twee vrienden). Fatale afloop in één van de twee. In het bloed ook sporen cannabis.

Zaak 5. September 2011. Dendermonde. In het poedermonster werd 4-MA, amfetamine en cafeïne geïdentificeerd.

Zaak 6. Augustus 2011. Zottegem. Tevens in het bloed 2,4 µg/L THC en 0,23 mg/L MDMA. Poedermonster: 14% amfetaminesulfaat, 56% 4-MA, 13% cafeïne.

Zaak 7. Antwerpen 2012. Gemeld door het Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA) aan het 'Belgian Early Warning System on Drugs' (BEWSD) (Neels, 2012)). Fataal ongeval gekoppeld aan de consumptie van 4-MA. Post-mortem werd in lichaamsvloeistoffen amfetamine (0,48 mg/L) en 4-MA (0,62 mg/L) aangetoond. Een geel-wit poeder werd gevonden in de zakken van de patiënt met amfetamine (11%) en 4-MA (25%). Tijdens de vorige 24 uur, had de patiënt ook ketamine en cocaïne gebruikt. De patiënt overleed als gevolg van extreme hyperthermie en hartstilstand, en kon niet worden gereanimeerd.

Zaak 8. Aalst 2012. Een fataal ongeval werd gemeld in de regio van Aalst. Post-mortem werd in lichaamsvloeistoffen amfetamine en 4-MA aangetoond. Ook werd een poeder gevonden met amfetamine, cafeïne, 4-MA en difenylisopropylamine.

Daarnaast zijn in België enkele intoxicaties gemeld (Blanckaert, 2012 a).

1. Intoxicatie. Intoxication, August 2011, parket Oudenaarde, Herzele. Zelfmoordpoging na een overdosis. Patiënt dacht 'Special K' (ketamine) te hebben gekocht. Poedermonster: 16% amfetaminesulfaat, 64% 4-methylamfetamine en 15% cafeïne.

2. Intoxicatie. September 2011. Antwerpen. Urine screening was positief voor amfetamine, bevestigd met GC / MS-NPD. Ook 4-MA was in de urine aanwezig.

3. Intoxicatie. Augustus 2011. Betreft de vriend van het fatale geval in Lommel (zie zaak 4 in Tabel 1); serum: 0,12 mg/L 4-MA, geen amfetamine, geen sildenafil.

## **7. Risicoschatting**

4-Methylamfetamine (4-MA) is een amfetaminederivaat met stimulerende eigenschappen dat alleen of vermengd met amfetamine op de markt wordt gebracht als speed. In verhouding tot het relatief geringe aantal geschatte gebruikers van 4-MA worden er veel ernstige incidenten geconstateerd. 10-20% van de monsters bevatten 4-MA, waarvan de gebruiker niet op de hoogte is. De gebruiker neemt mogelijk vaker en meer 'speed', omdat het effect van de gekochte producten geringer is dan dat van amfetamine. Bovendien komt er, vergeleken met amfetamine, bij gebruik van 4-MA aanzienlijk meer serotonine vrij. Een verhoogde afgifte van serotonine is gerelateerd aan hyperthermie, wat een groot gezondheidsrisico oplevert en soms fataal kan zijn. Beide factoren tezamen zorgen ervoor dat 4-MA een hoog gezondheidsrisico met zich meebrengt.

## **8. Internationale ontwikkelingen**

1. In Kroatië, Denemarken en het Verenigd Koninkrijk is 4-MA een bij wet verboden drug (Blanckaert, 2012b).
2. In Oostenrijk dient 4-MA volgens de forensische dienst als "isomeer" van methamfetamine beschouwd te worden en te vallen onder de Oostenrijkse drugswetgeving. Vandaar dat de Oostenrijkse Ministerie van Justitie deze stof beoordeelt als een illegale drug (Blanckaert, 2012b). In Oostenrijk zijn nog geen fatale ongevallen opgetreden (30 mei 2012).
3. In Portugal is 4-MA opgenomen in tabel II-B van wetsdecreet no. 15/93, 22 januari. Hoewel 4-MA niet expliciet in de tabel staat, wordt het als een derivaat van een verboden stof beschouwd is het om die reden een illegale stof ("het derivaat en zouten van de stoffen in de tabel, wanneer de aanwezigheid mogelijk is, evenals de formuleringen waarin de stoffen aanwezig zijn of in combinatie met andere stoffen"- DL 15/93, tabel II-B) (Blanckaert, 2012b).
4. In België is een procedure gestart om de stof te verbieden.
5. Het EMCDDA is begonnen met een gezamenlijk verslag ('joint report'), maar wacht op de goedkeuring voor een Risk Assessment (verwacht: eind augustus). Een eventuele Risk Assessment meeting staat gepland voor 19 november a.s.

## **9. Conclusies**

1. 4-Methylamfetamine (4-MA) is een amfetaminederivaat met stimulerende eigenschappen dat alleen of vermengd met amfetamine op de markt wordt gebracht als speed.
2. 4-MA wordt zeer waarschijnlijk bereid uit de grondstof 4-methyl-BMK.
3. In 10-20% van de geanalyseerde speedmonsters komt 4-MA in duidelijk meetbare hoeveelheden voor.
4. Voor gebruikers is het niet of nauwelijks mogelijk 4-MA met het blote oog (op basis van bijvoorbeeld geur) te onderscheiden van amfetamine.
5. Door de minder sterke werking zijn gebruikers geneigd meer 4-MA te consumeren, en de bijkomende serotonerge effecten kunnen bij overdosering leiden tot hyperthermie.
6. In verhouding tot het relatief geringe aantal geschatte gebruikers van 4-MA worden er veel ernstige incidenten geconstateerd. In de periode 2010-2012 zijn in het VK, België en Nederland minstens 8 recreatieve gebruikers van speed overleden, waarbij 4-MA in het bloed werd aangetroffen. Daarnaast zijn er nog enkele gevallen waarbij 4-MA mogelijk bijgedragen heeft aan een fatale afloop.
7. 4-MA wordt niet vermeld op één van de lijsten behorende bij de Opiumwet.
8. In Europa is op grond van Besluit van de Raad 2005/87/JHA besloten informatie over 4-MA te verzamelen (door EMCDDA), maar is nog niet besloten om een risicoschatting uit te voeren.

## **10. Aanbevelingen**

1. In verband met het hoge gezondheidsrisico dat is verbonden aan het gebruik van 4-MA beveelt de Commissie Risicobeoordeling Nieuwe Drugs aan het middel 4-methylamfetamine met onmiddellijke ingang onder de Opiumwet te brengen (en niet een mogelijke risicoschatting van het EMCDDA af te wachten).
2. Gezien de overeenkomsten met amfetamine, zowel in werking als chemische structuur, is plaatsing op lijst I gerechtvaardigd.
3. Vanwege het op dit moment nog steeds aanwezige hoge gezondheidsrisico is een spoedprocedure te prefereren, waarbij op grond van artikel 3a, vijfde lid, van de Opiumwet, de Minister van VWS een middel bij ministeriële regeling onverwijld kan verbieden.
4. Tevens beveelt de Commissie aan om de precursor 4-methyl-BMK te reguleren. Een eventuele regulering via de Wvmc dient op EU niveau te gebeuren, gelet op de besluitvorming rond de Europese verordeningen die ten grondslag liggen aan de Wvmc.
5. De Commissie beveelt bovendien aan om de gebruikers van amfetamine te blijven informeren over de mogelijke aanwezigheid van 4-MA in amfetaminepreparaten en de risico's die aan het gebruik daarvan verbonden zijn. Dit kan bijvoorbeeld door de deelnemers aan het DIMS te informeren, een mededeling op de website van het Trimbos-instituut te plaatsen evenals bezoekers van websites zoals Partyflock te attenderen.
6. Tot slot beveelt de commissie aan dat de Monitor Drugs Incidenten (MDI) van het Trimbos de deelnemende gezondheidsorganisaties te waarschuwen om alert te zijn op mogelijke door 4-MA veroorzaakte gezondheidsincidenten. Bij vermeende amfetamine-intoxicaties dient men te letten op de aanwezigheid van 4-MA die de ernst van de vergiftiging kan vergroten en tot een fataal beloop kan leiden.

## Referenties

- Baumann, MH, Clark, RD, Woolverton, WL, Wee, S, Blough, BE, Rothman, RB. In Vivo Effects of Amphetamine Analogs Reveal Evidence for Serotonergic Inhibition of Mesolimbic Dopamine Transmission in the Rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 337, 218-225, 2011.
- Blanckaert, P. Belgian Early Warning System on Drugs (BEWSD) of 23-04-2012. <http://ewsd.wiv-isp.be/Main/4-Methylamphetamine%20alert%20by%20EMCDDA.aspx>, 2012a.
- Blanckaert, P. Persoonlijke communicatie, 2012b.
- Chemiphar. 4-Methylamphetamine alert by BEWSD. <http://ewsd.wiv-isp.be/Main/4-methylamphetamine%20alert%20by%20BEWSD.aspx>, 2012.
- Di Giovanni, G, Esposito, E, Di Matteo, V. Role of serotonin in central dopamine dysfunction. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 16, 179-194, 2010.
- DIMS. Data van het DIMS-systeem. 2012.
- Gelvin, EP en McGavack, TH. 2-Amino-1-(p-methylphenyl)-propane (aptrol) as an anorexigenic agent in weight reduction. *New York State Journal of Medicine* 52, 223-226, 1952.
- Jones, AW, Holmgren, A, Ahlner, J. Quantitative analysis of amphetamine in femoral blood from drug-poisoning deaths compared with venous blood from impaired drivers. *Bioanalysis* 3, 2195-2204, 2011.
- Lusthof, K. Rapportage NFI. 2012.
- Blanckaert, P. Facilities involving 4-methylamphetamine, Belgium, March 2012, reported by H. Neels, ZNA Stuivenberg, Belgium on website "4-Methylamphetamine alert by BEWSD of 23-4-2012". <http://ewsd.wiv-isp.be/Main/4-methylamphetamine%20alert%20by%20BEWSD.aspx>, 2012c.
- Nabben T, Korf D. Bonger Instituut. Informatie over 4-methylamfetamine (4-MA) ten behoeve van de 'Quickscan' door het CAM. 2012.
- Niesink, R. Trimbos instituut. Rapportage 4-MA. 2012.
- Van den Berg, JDJ. Rapportage NFI. 2012.
- Vijlbrief, M. NND. Informatie over 4-methylamfetamine (4-MA) ten behoeve van de 'Quickscan' door het CAM. 2012.