



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

## **Risicobeoordeling 4-fluoramfetamine (4-FA)**

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



---

CAM

Bilthoven, 1 december 2016

## Colofon

Dit rapport is een weerslag van het risicobeoordelingsproces betreffende 4-fluoramfetamine (4-FA). De risicobeoordeling werd uitgevoerd door de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs. Het proces werd gecoördineerd door het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM), dat het secretariaat voert voor deze Commissie. Het CAM is ondergebracht bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Opdrachtgever: Ministerie van VWS, directie VGP  
Titel opdracht: Coördinatiepunt Assessment en Monitoring  
nieuwe drugs  
RIVM-projectnummer: V/340014/16/CA

## Inhoudsopgave

<b>Inhoudsopgave</b>	<b>3</b>	
<b>Afkortingen</b>	<b>5</b>	
<b>1</b>	<b>Verantwoording</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Managementsamenvatting</b>	<b>8</b>
2.1	Executive summary	9
<b>3</b>	<b>Risicobeoordeling</b>	<b>10</b>
3.1	Risico's voor de gezondheid van het individu	10
3.2	Risico's voor de volksgezondheid	12
3.3	Risico's voor openbare orde en veiligheid	15
3.4	Risico's met betrekking tot criminele betrokkenheid	16
3.5	Overzicht van de kwalitatieve en kwantitatieve scores	16
3.6	Plaatsbepaling op risicoschaal	19
<b>4</b>	<b>Conclusies en aanbevelingen</b>	<b>23</b>
4.1	Conclusies ten aanzien van risico's 4-FA-gebruik	23
4.1.1	Risico's voor de individuele gezondheid	23
4.1.2	Risico's voor de volksgezondheid	23
4.1.3	Risico's voor de openbare orde en veiligheid	23
4.1.4	Risico's in verband met criminele betrokkenheid	24
4.2	Huidige situatie en de wenselijkheid en mogelijke consequenties van maatregelen	24
4.2.1	Risico's van de beleidsmaatregelen	25
4.3	Aanbevelingen	26
4.4	Tot slot	26
<b>5</b>	<b>Bijlage 1: Informatierapport</b>	<b>27</b>
<b>1</b>	<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Farmacologie</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>De werking van 4-FA</b>	<b>8</b>
4.1	Algemene werking	8
4.2	Kinetiek	8
<b>5</b>	<b>De risico's voor het individu</b>	<b>9</b>
5.1	Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij het NVIC	9
5.2	Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij de MDI	11
5.3	Casüstiek met analytische bevestiging	11
5.4	Casussen in de wetenschappelijke literatuur	12
5.5	Hersenbloedingen bij een milde centrale werking	12
5.6	Lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid	13
<b>6</b>	<b>De risico's voor de volksgezondheid</b>	<b>14</b>

6.1	Prevalentie van gebruik	14	
6.2	De mate van risico vanwege de kwetsbaarheid van de gebruiker	15	
6.3	De mate van risico door het ontbreken van adequate gebruiksinformatie	15	
6.4	De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product	15	
6.5	De mate van risico door onbetrouwbare kwaliteit van het product	15	
6.6	De mate van risico door onbetrouwbaarheid van de distributiewijze en verkooppunten en handelaren	16	
<b>7</b>	<b>De risico's voor de openbare orde</b>	<b>19</b>	
<b>8</b>	<b>De risico's van criminele betrokkenheid</b>	<b>20</b>	
<b>9</b>	<b>Referenties</b>	<b>21</b>	
<b>6</b>	<b>Bijlage 2: Beschrijving van de risicobeoordelingsprocedure</b>		<b>52</b>
6.1	Samenstelling van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs		52
6.2	Overige betrokkenen bij de risicobeoordelingsprocedure	53	
6.3	Chronologie risicobeoordelingsprocedure 4-FA	53	
<b>7</b>	<b>Bijlage 3: Verzoek risicobeoordeling 4-FA</b>	<b>55</b>	

## Afkortingen

<b>ACMD</b>	Advisory Council on the Misuse of Drugs
<b>AMC</b>	Academisch Medisch Centrum van de Universiteit van Amsterdam
<b>AMvB</b>	Algemene Maatregel van Bestuur
<b>AWUD</b>	Ambtelijke Werkgroep Uitvoering Drugsbeleid
<b>BMK</b>	Benzylmethylketon
<b>CAM</b>	Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs
<b>CBS</b>	Centraal Bureau voor Statistiek
<b>DIMS</b>	Drugs Informatie en Monitoring Systeem
<b>EACD</b>	Expert Advisory Committee on Drugs
<b>EDND</b>	European Database on New Drugs
<b>EEG</b>	Electroencefalogram
<b>EHBO</b>	Eerste Hulp Bij Ongelukken
<b>EMCDDA</b>	European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction
<b>EU</b>	European Union
<b>4-FA</b>	4-Fluoramfetamine
<b>FIOD</b>	Fiscale inlichtingen- en opsporingsdienst
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GGD</b>	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
<b>GHB</b>	Gamma-hydroxyboterzuur
<b>MBDB</b>	<i>N</i> -methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine
<b>MDI</b>	Monitor Drugs Incidenten
<b>MDMA</b>	3,4-Methyleendioxyamfetamine
<b>MND</b>	Meldpunt Nieuwe Drugs
<b>4-MTA</b>	4-Methylthioamfetamine
<b>NFI</b>	Nederlands Forensisch Instituut
<b>NFP</b>	National Focal Point
<b>NVIC</b>	Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
<b>PMMA</b>	<i>para</i> -Methoxymethamfetamine
<b>RIVM</b>	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
<b>SEH</b>	Spoedeisende Hulp
<b>WDO</b>	Wereld Douane Organisatie
<b>WHO</b>	World Health Organisation

**WVMC**      Wet Voorkoming Misbruik Chemicaliën  
**XTC**        Ecstasy, straatnaam waarmee doorgaans MDMA-tabletten  
worden bedoeld

## 1 Verantwoording

De Staatssecretaris van VWS heeft het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) verzocht een risicobeoordeling uit te voeren met betrekking tot het gebruik van 4-FA en op basis van de uitkomsten te adviseren over een eventuele aanpassing van het huidige beleid. Hierbij is het CAM verzocht bij het informatierapport nadrukkelijk de risico's van 4-FA voor de (volks)gezondheid te betrekken.

Op basis van literatuurinformatie en informatie verkregen via het CAM netwerk is een informatierapport samengesteld dat als basis diende voor de risicobeoordeling welke werd uitgevoerd volgens vastgestelde procedures door de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs. Op basis van de resultaten van de risicobeoordeling heeft deze Commissie aanbevelingen gedaan ten aanzien van 4-FA. Een gedetailleerde beschrijving van de procedure en de betrokken deskundigen zijn vermeld in bijlage 2.

## 2 Managementsamenvatting

Het gebruik van 4-fluoramfetamine (4-FA) vormt een substantieel risico voor de gezondheid van de gebruiker. Daarom is er voldoende aanleiding om 4-FA onder de werking van de Opiumwet te brengen. Dat blijkt uit een risicobeoordeling van het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) op verzoek van het ministerie van VWS.

4-FA is een amfetaminederivaat met zowel stimulerende als entactogene eigenschappen dat als zodanig wordt verhandeld. 4-FA wordt frequent aangetroffen in Nederland. Het gebruik van het middel neemt toe evenals het aantal meldingen van ernstige gezondheidsincidenten. De Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs heeft volgens vastgestelde procedures een risicobeoordeling uitgevoerd voor dit middel. Daarbij kreeg de Commissie ondersteuning van het CAM. Uit de risicobeoordeling blijkt het volgende:

- Het risico voor de individuele gezondheid is gering tot matig. 4-FA is een uitgaansdrug en wordt door een select gedeelte van de bevolking gebruikt, maar heeft een hoog risico op acute toxiciteit.
- Het risico voor de volksgezondheid is matig tot groot. Er is een stijgende trend in gebruik en een toename van het aantal gezondheidsincidenten. Het middel is eenvoudig verkrijgbaar.
- Er is een gering risico voor verstoring van of problemen rond de openbare orde.
- Er is een gering tot matig risico wat betreft de betrokkenheid van of verwevenheid met georganiseerde criminaliteit.

Vergeleken met eerdere beoordelingen door de Commissie, heeft 4-FA over het geheel een hoge risicoscore. Op basis van deze risicobeoordeling vindt de Commissie dat het gebruik van 4-FA ontmoedigd dient te worden en adviseert daarom in de eerste plaats het middel onder de Opiumwet te brengen. Ook adviseert de Commissie om het 4-FA gebruik te ontmoedigen door gerichte voorlichting aan de (potentiële) gebruikers. Die voorlichting moet gebruikers bewust maken van de mogelijke negatieve gezondheidseffecten van gebruik. Tenslotte adviseert de Commissie om het 4-FA gebruik en de gezondheidseffecten daarvan te blijven monitoren.



## 2.1 Executive summary

The use of 4-fluoroamphetamine (4-FA) poses a serious health risk for the user. Therefore, there is sufficient ground to prohibit the possession and sale of 4-FA. This is the result from a risk assessment by the Co-ordination Centre for the Assessment and Monitoring of new drugs (CAM) by order of the Netherlands Ministry of Public Health, Welfare and Sports.

4-FA is an amphetamine derivative with both stimulating and entactogenic properties which is traded as such. 4-FA is encountered frequently in the Netherlands. The use of the substance is increasing and so is the number of reports of serious adverse health effects. The Committee for the Risk Assessment of new drugs assessed the risks of 4-FA use according to established procedures with the support of the CAM. The main conclusions drawn from this risk assessment are:

- The risk to individual health is small to moderate. 4-FA is a drug related to clubbing and is used by a select part of society, but has a high risk for acute toxicity.
- The risk to public health is moderate to large. There is a rising trend in use and an increase in the number of health incidents. The product is readily available.
- There is limited risk to the disturbance of public order.
- There is limited risk to involvement of or interrelationship with organized crime.

In comparison to previous assessments by the Committee, the overall risk score of 4-FA is high. Based on this assessment, the Committee is of the opinion that the use of 4-FA should be discouraged and the Committee therefore advises to prohibit the possession and sale of 4-FA.

Furthermore, the Committee advises to discourage the use of 4-FA by targeted education to (potential) users. These educational campaigns should increase the awareness of users on the possible negative health effects of usage. Finally, the Committee recommends continuing monitoring the use of 4-FA and the health effects caused by this usage.

### 3 Risicobeoordeling

In dit hoofdstuk zijn per criterium (genummerd) kort de argumenten en opmerkingen weergegeven die tijdens de discussie naar voren kwamen en is het gemiddelde van de scores van de leden van de risicobeoordelingscommissie aangegeven. De betekenis van de scores is als volgt:

0 = geen risico

1 = gering risico

2 = matig of mogelijk risico

3 = groot risico

4 = zeer groot risico

Daarbij is aangegeven hoeveel leden een score hebben toegekend aan het criterium.

#### 3.1 Risico's voor de gezondheid van het individu

##### *1) De grootte van het risico van lichamelijke afhankelijkheid*

Noch op basis van de literatuur noch op basis van de expertise van de Commissie is informatie bekend over de gezondheidsrisico's van 4-FA gebruik op de langere termijn. Ten opzichte van amfetamine en MDMA is 4-FA een relatief nieuw middel; dit maakt het moeilijk om een inschatting te maken over mogelijke risico's voor afhankelijkheid. De effecten op lichamelijke afhankelijkheid worden ingeschat op basis van overeenkomst met stoffen uit dezelfde chemische klasse, zoals amfetamine en MDMA. Van amfetamine-achtige stoffen is bekend dat ontwenningssverschijnselen bij stopzetten van gebruik weinig tot niet optreden en de tolerantie-ontwikkeling gering is. Net als MDMA is 4-FA een uitgaans-gerelateerde drug waarbij het hergebruik niet wordt gedreven door lichamelijk ongemak vanwege ontwenningssverschijnselen, voor zover nu bekend.

Gemiddelde score: 0,8 = geen tot gering risico (13/14 leden gescoord)

##### *2) De grootte van het risico van geestelijke afhankelijkheid*

Zoals bij het bovenstaande criterium opgemerkt zijn er beperkte gegevens aanwezig over de gevolgen van het gebruik van 4-FA op een wat langere termijn. Daardoor is ook het risico van geestelijke afhankelijkheid lastig in te schatten. 4-FA blijkt een *drug of choice*, de stof blijkt dus een gewenst effect (stimulerend, euforigeend) teweeg te brengen. De relatief geringere nadelige effecten vergeleken met amfetamine en ecstasy waarover gerapporteerd wordt, kunnen er ook

aan bijdragen dat dit middel herhaaldelijk wordt gebruikt. Voor individuen die deze effecten zoeken kan de drang om het weer te gebruiken naar verwachting aanzienlijk worden. Waar dit mogelijk tot geestelijke afhankelijkheid zou kunnen leiden, zijn er echter geen gegevens dat dit het geval is. Verwacht wordt dat dit risico minimaal op het niveau van MDMA zal zijn. Overigens is ook bij MDMA het risico op geestelijke afhankelijkheid beperkt. Het risico op geestelijke afhankelijkheid is mogelijk iets hoger dan het risico op lichamelijke afhankelijkheid maar de prevalentie van gebruik lijkt (nog) laag. Er zijn bij de Nederlandse verslavingszorg geen aanmeldingen van cliënten met een (lichamelijke of geestelijke) afhankelijkheid van 4-FA bekend.

Gemiddelde score: 1,3 = gering tot matig risico (14/14 leden gescoord)

### *3) De grootte van het risico van acute toxiciteit*

Het risico op acute toxiciteit lijkt aanzienlijk te zijn. Dit komt vooral naar voren door de relatief lage gebruiksfrequentie maar de -in korte tijd- hoge incidentie van (ernstige) gezondheidsincidenten. Acute toxische effecten omvatten hoofdpijn, stoornissen aan hart en bloedvaten en hersenbloedingen, zoals beschreven in casuïstiek. Ernstige casussen met een hersenbloeding lijken relatief vaak voor te komen na het gebruik van 4-FA. Deze gevolgen zijn mogelijk afhankelijk van de ingenomen dosis, maar blijken in een enkel geval ook na relatief lage dosering (het gebruik van een enkele tablet of capsule) op te treden. Zo is er in 3 van de 4 geanalyseerde ernstige gevallen slechts 1 capsule geslikt en vond er geen combinatiegebruik met andere middelen plaats. Het is lastig voor EHBO-behandelaars om in te schatten hoe ernstig de klachten zijn en of een gebruiker doorgestuurd moet worden naar de SEH van het ziekenhuis. Zo is het volgens de medische experts regelmatig gebeurd dat een "gewone" hoofdpijn ontaarde in een hersenbloeding.

De ernst van de acute toxiciteit en de onverwachtheid van sommige ernstige lichamelijke aandoeningen maken dat dit risico als groot wordt ingeschat. Het aantal bekende gevallen is echter nog gering en betrouwbare gegevens over de prevalentie van gezondheidsschade ontbreken. Het blijft daarom lastig om de acute toxiciteit goed in het perspectief van de prevalentie van het gebruik te plaatsen. Aangezien het gebruik op populatieniveau relatief laag lijkt te zijn en een relatief kleine groep mensen verantwoordelijk is voor het gebruik, lijkt de toxiciteit groter dan eerder gedacht werd.

Gemiddelde score: 3,2 = groot tot zeer groot risico (14/14 leden gescoord)

#### *4) Grootte van het risico van chronische toxiciteit*

Zoals hiervoor bij de punten 1 en 2 is aangegeven is er weinig informatie bekend over de gevolgen van het gebruik van 4-FA over een wat langere termijn. Het risico op chronische toxiciteit door 4-FA is daardoor moeilijk in te schatten. Het risico wordt vergelijkbaar met dat van andere amfetaminen ingeschat. Het is niet heel waarschijnlijk dat 4-FA veel chronisch gebruikt gaat worden. Het serotonerge effect zal vermoedelijk, evenals bij MDMA na een tijd "verdwijnen" (door serotonine depletie). Bij optimaal gebruik van het middel heeft het lichaam tijd nodig om te herstellen en om nieuwe serotonine aan te maken. Dit past meer bij een patroon van recreatief en incidenteel gebruik (bijvoorbeeld bij partybezoek) dan bij chronisch gebruik.

Bij twee van de casussen met ernstige intoxicaties (1 fataal) was wel sprake van chronisch gebruik. Gelet op de cardiovasculaire bijwerkingen is te verwachten dat chronisch gebruik tot meer risico op somatische schade leidt dan incidenteel gebruik.

Gemiddelde score: 1,7 = gering tot matig risico (10/14 leden gescoord)

### **3.2 Risico's voor de volksgezondheid**

#### *5) De mate van risico met betrekking tot omvang en frequentie van gebruik en eventuele toename van gebruik*

De omvang van gebruik is weliswaar lager in vergelijking met MDMA/ecstasy maar er is sprake van een stijgende trend. Er is een continue toename van het gebruik sinds 2007. 4-FA is veruit de meest populaire nieuwe psychoactieve stof met een prevalentie vergelijkbaar met die van cocaïne en amfetamine onder uitgaande jongvolwassenen. Daarnaast is het gebruik vermoedelijk laag-prevalent in de algemene populatie. Onder uitgaande jongvolwassenen blijft voor de meerderheid het gebruik van 4-FA beperkt tot een paar keer per jaar.

Gemiddelde score: 2,5 = matig tot groot risico (13/14 leden gescoord)

#### *6) De mate van risico vanwege de kwetsbaarheid van de gebruiker*

Het gebruik van 4-FA lijkt tot nu toe beperkt tot de mensen die al enige ervaring hebben met drugsgebruik. Voor zover bekend zijn dit met name jongvolwassen uitgaanders.

Toch is er ook sprake van gebruik van 4-FA door adolescenten, die gezien het gegeven dat hun lichamelijke ontwikkeling - met name die van de hersenen- nog niet voltooid is, extra kwetsbaar zijn. Daarnaast blijkt dat

combigebruik met andere middelen zoals MDMA veel voor komt, wat extra gezondheidsrisico's met zich mee brengt. Verder maken onbekendheid met de mogelijk ernstige consequenties van gebruik en de afwezigheid van duidelijke voorafgaande symptomen (hoofdpijn is niet direct te duiden als een ernstig signaal) de gebruiker kwetsbaar.

Gemiddelde score: 2,5 = matig tot groot risico (14/14 leden gescoord)

*7) De mate van risico door het ontbreken van adequate gebruiksinformatie*

Informatie over het gebruik en de risico's van 4-FA is wel voorhanden, bijvoorbeeld via internetsites zoals drugsenuitgaan.nl, drugsinfoteam.nl, de websites van de instellingen voor verslavingszorg etc., maar het is de vraag hoeveel gebruikers deze informatie ook daadwerkelijk opzoeken of ontvangen.

Aanbieders op internet proberen de verantwoordelijkheid voor ongelukken na consumptie te voorkomen door aan te geven dat het middel niet bedoeld is voor consumptie. Hierdoor is de bijgeleverde gebruiksinformatie beperkt en worden er geen waarschuwingen gegeven voor acute gevaren van inname. Omdat de effecten van 4-FA langzamer beginnen dan bij MDMA en amfetamine kunnen gebruikers geneigd zijn om een extra dosis te nemen. Dat kan leiden tot overdosering. Een ander gevaar van overdosering bestaat omdat de effecten van 4-FA minder sterk zijn dan die van amfetamine of MDMA en gebruikers daarom hoger kunnen gaan doseren.

Gemiddelde score: 2,3 = matig tot groot risico (14/14 leden gescoord)

*8) De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product*

4-FA is legaal verkrijgbaar in Nederland omdat het niet valt onder de Opiumwet en is beschikbaar via diverse kanalen, waaronder het internet. 4-FA is gemakkelijk verkrijgbaar voor dealers en vervolgens ook voor de gebruikers. De legale status en het gemak waarmee de stof te bestellen is voor een geringe prijs, maken dat dit risico (De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product) in de huidige situatie als zeer groot gezien moet worden. Er lijkt een toename van de beschikbaarheid te zijn en momenteel is het eenvoudig verkrijgbaar.

Gemiddelde score: 3,2 = groot tot zeer groot risico (14/14 leden gescoord)

*9) De mate van risico door onbetrouwbare kwaliteit van het product*

De producten van de grootste (internet)leveranciers van 4-FA, blijken in de meeste gevallen zuivere 4-FA te bevatten. 4-FA wordt voornamelijk legaal geproduceerd in Azië, maar de handel is ook gelieerd aan het illegale circuit. Er zijn recentelijk onbekende stoffen in capsules aangetroffen en bij productie in een niet-gereguleerd en slecht gecontroleerde omgeving blijft dit een risico. Over het algemeen zijn er geen aanwijzingen dat het product anders is dan verondersteld indien het als 4-FA wordt aangeboden. Wel is er een risico dat de stof als MDMA wordt verkocht, wat tot verkeerde veronderstellingen en verkeerd gebruik kan leiden. Daarnaast zijn er in het verleden enkele gevallen geweest met (riskante) vervuilingen. Zo is er in 2015 in diverse monsters alfa-PVP aangetroffen in drugs verkocht als 4-FA. Alfa-PVP is werkzaam vanaf een veel lagere dosis.

De gebruiker zal niet altijd weten wat hij precies krijgt qua zuiverheid en dosering, tenzij hij dit heeft laten testen. Wel blijkt uit de gegevens van DIMS dat 4-FA anno 2016 vaak zuiver is en dat het niet wordt versneden met andere middelen zoals voorheen soms het geval was. Daarnaast is er op dit moment geen grote spreiding in de dosis van 4-FA in de tabletten. Bij in capsulevorm aangeboden 4-FA is de spreiding groter en daarmee de risico's van gebruik.

Gemiddelde score: 2,1 = matig tot groot risico (14/14 leden gescoord)

*10) De mate van risico door onbetrouwbaarheid van de distributiewijze en verkooppunten en handelaren*

Het product lijkt vooral aangeboden te worden als 4-FA via de bestaande netwerken van dealers en via het internet. Daarbij vindt de handel deels plaats in het illegale circuit. De handel via internet blijft kwetsbaar voor oplichting.

Gemiddelde score: 2,0 = matig risico (14/14 leden gescoord)

*11) De mate van risico gemeten naar aard en omvang van meldingen van incidenten*

Er is sinds 2013 een duidelijke toename van het aantal gezondheidsincidenten waarbij 4-FA betrokken is. Hierbij zijn ook ernstige incidenten waarbij slachtoffers per ambulance naar het ziekenhuis gebracht moesten worden. Er is volgens de ervaring van de medische experts in de Commissie relatief veel EHBO-inzet nodig op evenementen ten gevolge van toegenomen 4-FA-gebruik. Volgens de experts in de Commissie, zijn er in de Amsterdamse forensische praktijk tot nu toe

geen meldingen van 4-FA aangetroffen bij lijkshouw. Zo blijkt uit Formatus, het registratiesysteem van de GGD Amsterdam.

Gemiddelde score: 2,8 = matig tot groot risico (14/14 leden gescoord)

### 3.3 Risico's voor openbare orde en veiligheid

*12) De mate van risico met betrekking tot frequentie en ernst van eventuele overlast voor burgers rond verkoop en gebruik*

De overlast ten gevolge van 4-FA-gebruik lijkt tot nu toe zeer beperkt: er zijn bij de Commissie geen meldingen op dit terrein bekend. Er zijn in Amsterdam tot nu toe geen meldingen van geweldsincidenten en overlast bij de forensische dienst in relatie met 4-FA. Zo blijkt uit Formatus, het registratiesysteem van de GGD Amsterdam.

Gemiddelde score: 0,5 = geen tot gering risico (13/14 leden gescoord)

*13) De mate van risico doordat het gebruik leidt tot agressie en een verlaging van de geweldsdrempel bij de gebruiker*

Over het risico op dergelijke effecten van het gebruik van 4-FA is geen informatie beschikbaar en er zijn geen meldingen van incidenten. Er is één onderzoek met proefdieren waarbij toename van agressief gedrag wordt gesuggereerd. 4-FA heeft net als amfetamine stimulerende effecten en zou daardoor mogelijk kunnen leiden tot agressief gedrag. Maar 4-FA is ook een entactogene stof, dat wil zeggen dat het een gevoel van verbondenheid en openheid geeft, vergelijkbaar met MDMA. 4-FA zou dus theoretisch in verschillende situaties verschillend kunnen werken.

Gemiddelde score: 0,7 = geen tot gering risico (11/14 leden gescoord)

*14) De mate van risico doordat het gebruik van het product het reactievermogen en de rijvaardigheid beïnvloedt*

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de specifieke effecten van 4-FA op het reactievermogen. Vandaar dat ter beoordeling de vergelijking wordt gemaakt met de effecten van amfetamine en MDMA. In lage doses verbetert amfetamine de rijvaardigheid. In hoge doses kan een verslechtering optreden. Effecten van MDMA op de rijvaardigheid zijn klein, maar de omstandigheden van gebruik en polygebruik kunnen een rol spelen. Er zou dus enig negatief effect op de rijvaardigheid te verwachten zijn op basis van de verwantschap van 4-FA met MDMA/amfetamine. Het gebruik als uitgaansdrug maakt het risico wat betreft de rijvaardigheid groter aangezien uitgaanders vaak per auto van

en naar een uitgaansgelegenheid reizen en er een combinatie kan zijn met slaapegebrek.

Gemiddelde score: 1,8 = gering tot matig risico (13/14 leden gescoord)

### **3.4 Risico's met betrekking tot criminele betrokkenheid**

*15) De mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel*

4-FA is momenteel een legale stof en bezit en handel is dus toegestaan. Toch lijken criminele organisaties wel betrokken bij de handel en productie, met name organisaties die ook betrokken zijn bij de amfetamineproductie en -handel. Indien de verkrijgbaarheid van 4-FA afneemt, bijvoorbeeld door beperkende maatregelen, zou de productie en handel in 4-FA zich meer naar het criminele circuit kunnen verplaatsen.

Gemiddelde score: 1,9 = gering tot matig risico (14/14 leden gescoord)

*16) De mate van risico door betrokkenheid van de (georganiseerde) misdaad bij productie en handel in grondstoffen*

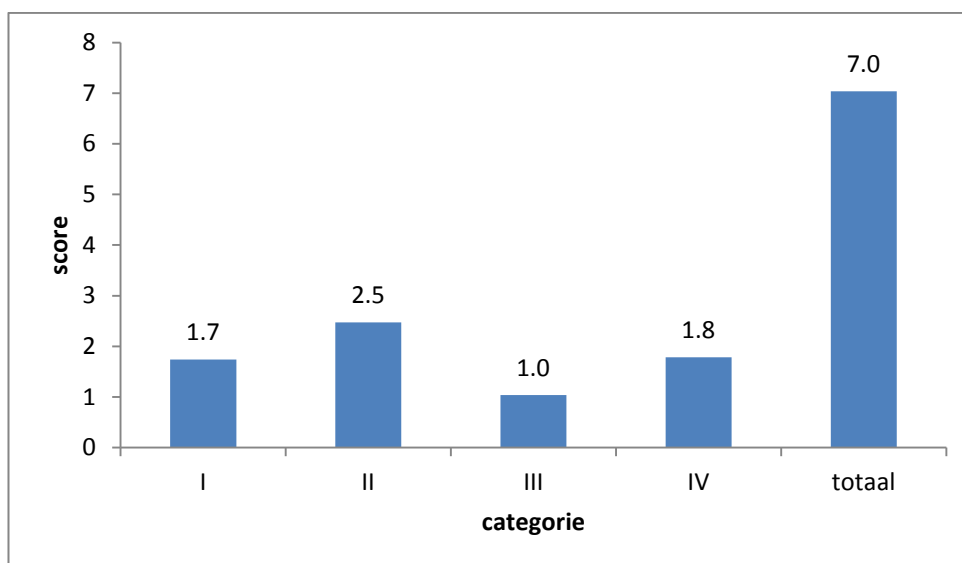
Voor dit criterium gelden dezelfde argumenten als hierboven. De grondstof voor 4-FA is momenteel vrij verhandelbaar. En ook hier geldt dat (deels) dezelfde organisaties in de handel en productie actief zijn als die bij de amfetamineproductie zijn betrokken. Beperkende maatregelen op het gebied van handel en productie kunnen die betrokkenheid/de rol van criminele organisaties mogelijk versterken.

Gemiddelde score: 1,7 = gering tot matig risico (14/14 leden gescoord)

### **3.5 Overzicht van de kwalitatieve en kwantitatieve scores**

In Figuur 1 en in Tabel 1 zijn de gemiddelde uitkomsten van de scores per risicocategorie aangegeven. In Figuur 2 is grafisch de uitkomst van de scores per criterium aangegeven.

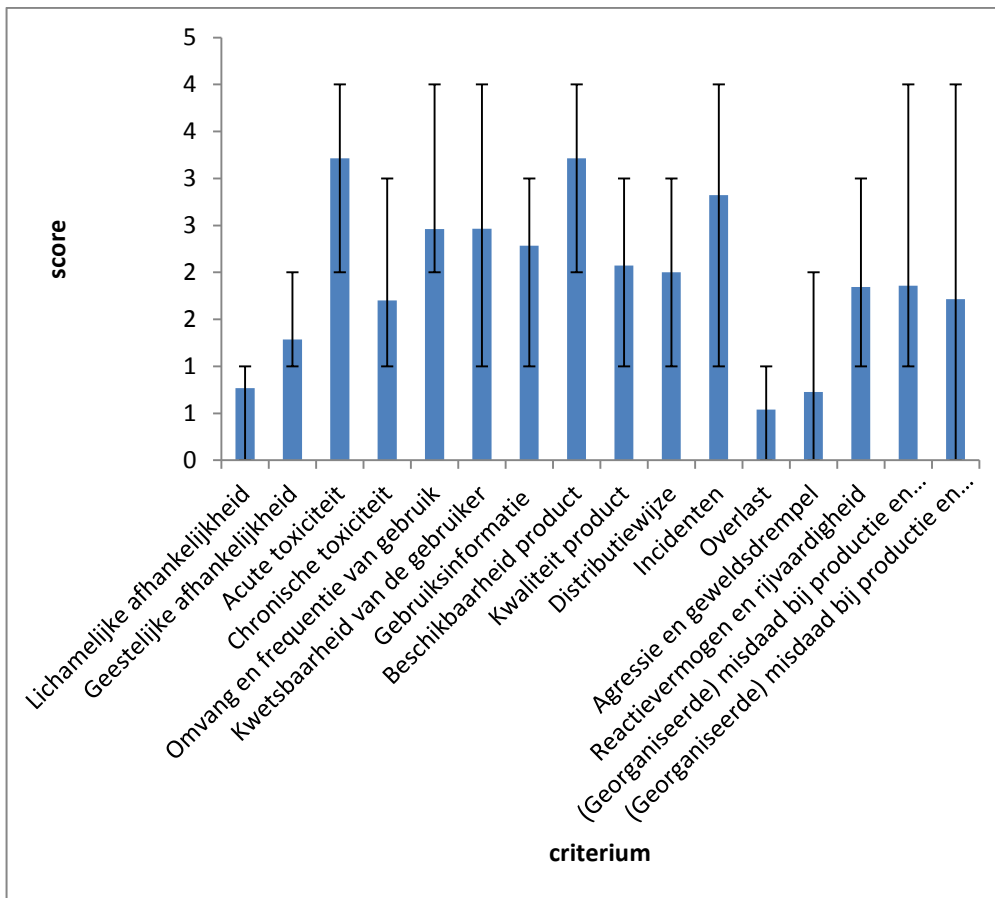




Figuur 1. Gemiddelde scores per categorie en totaalscore voor de 4-FA-risicobeoordeling.

Tabel 1: Uitkomsten van de scores per risico categorie.

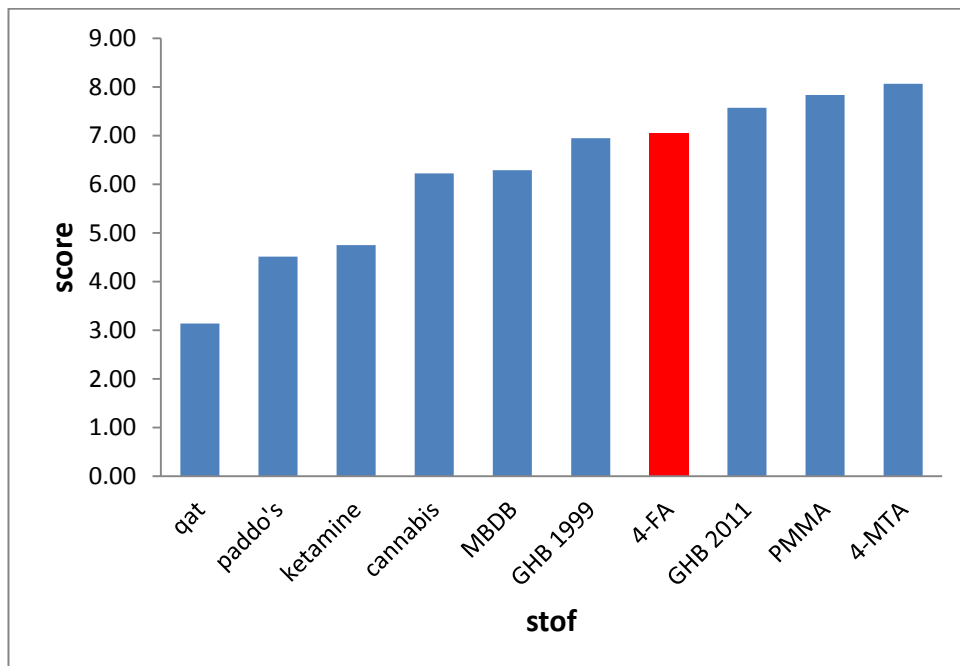
<b>Categorie risico</b>	<b>Score</b>	<b>Waardering</b>
I. Gezondheid individu	1,7	gering tot matig risico
II. Volksgezondheid/samenleving	2,5	matig tot groot risico
III. Openbare orde en veiligheid	1,0	gering risico
IV. Criminele betrokkenheid	1,8	gering tot matig risico
<b>Totaalscore</b>	<b>7,0</b>	



Figuur 2. De gemiddelde scores per criterium voor de 4-FA-risicobeoordeling. De range van de scores per criterium is weergegeven met verticale lijnen.

### 3.6 Plaatsbepaling op risicoschaal

In Figuur 3 zijn de totaalscores weergegeven van de middelen die door de Commissie zijn beoordeeld. In Tabel 2 staan de scores per risicocategorie alsook de aanbevelingen die voor deze middelen zijn gedaan. In Figuur 4 staan de scores per risico voor de verschillende middelen grafisch weergegeven.



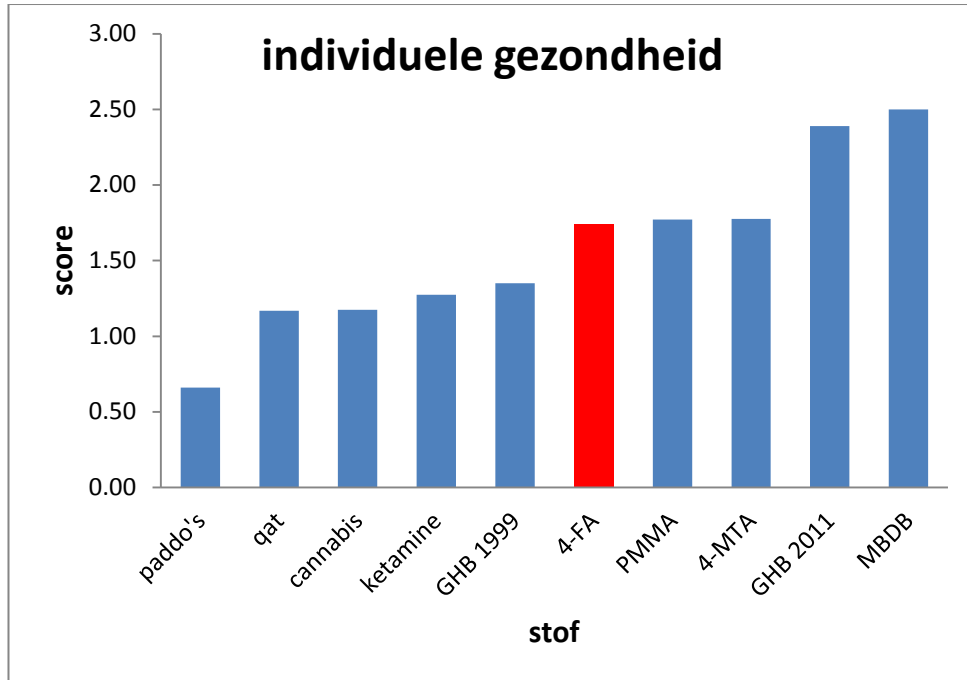
Figuur 3: Totaalscores van de middelen van de recente risicobeoordelingen van de Commissie.

Tabel 2: Uitkomsten van de scores per risico categorie van recent beoordeelde middelen en de aanbevelingen die voor deze middelen zijn gedaan.

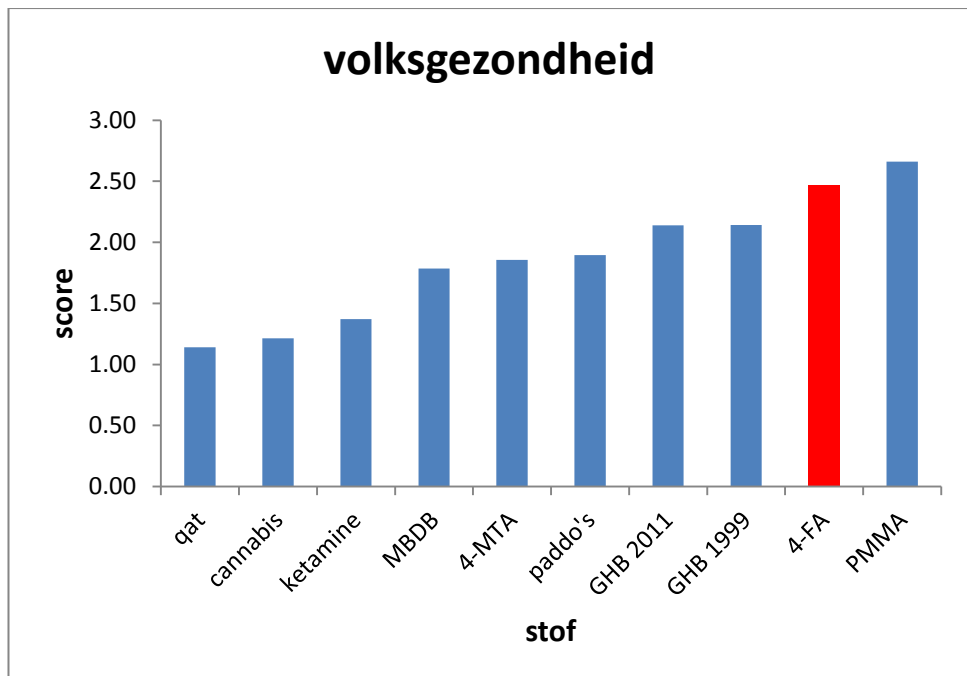
Middel	Gezondheid individu	Volksgezondheid	Openbare Orde	Criminaliteit	Totaal score*	Aanbeveling
Qat (2007)	gering	gering	geen-gering	Geen	3,1	voorlichting; nader onderzoek
Paddo's (2007)	geen-gering	matig	gering	Gering	4,5	kwaliteitseisen product en handel; preventie
Ketamine (2006)	gering-matig	gering-matig	gering-matig	geen-gering	4,8	monitoring
Cannabis (2008)	gering	gering	gering-matig	matig-groot	6,2	voorlichting; maatregelen productie en handel
MBDB (1998)	matig-groot	matig	gering	gering	6,3	monitoring
GHB (1999)	gering-matig	matig	matig	gering-matig	6,9	monitoring
<b>4-FA (2016)</b>	<b>gering tot matig risico</b>	<b>matig tot groot risico</b>	<b>gering risico</b>	<b>gering tot matig risico</b>	<b>7,0</b>	<b>Zie Hoofdstuk 4</b>
GHB (2011)	matig-groot	matig	matig	gering	7,6	maatregelen productie en handel
PMMA (2003)	matig	matig-groot	gering	matig-groot	7,8	maatregelen productie en handel
4-MTA (1999)	matig	matig	matig	matig-groot	8,1	maatregelen productie en handel

\* De scores van risicobeoordelingen uitgevoerd vóór 2008 zijn voor de vergelijkbaarheid aangepast aan de schaal die in de GHB risicobeoordeling van 2011 werd gebruikt. De maximale score is 16.

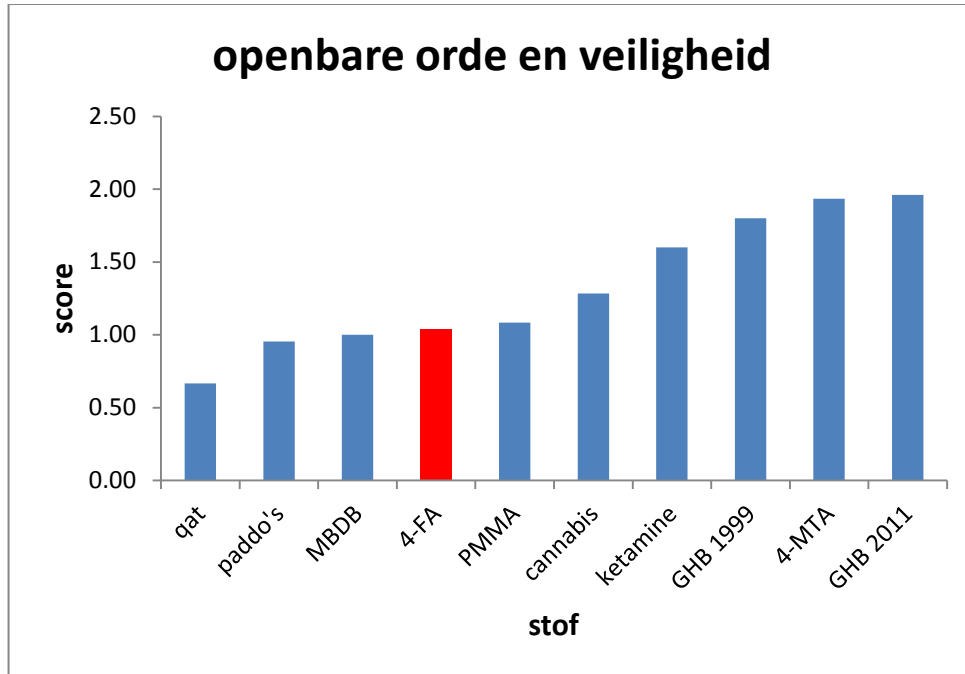
**A**



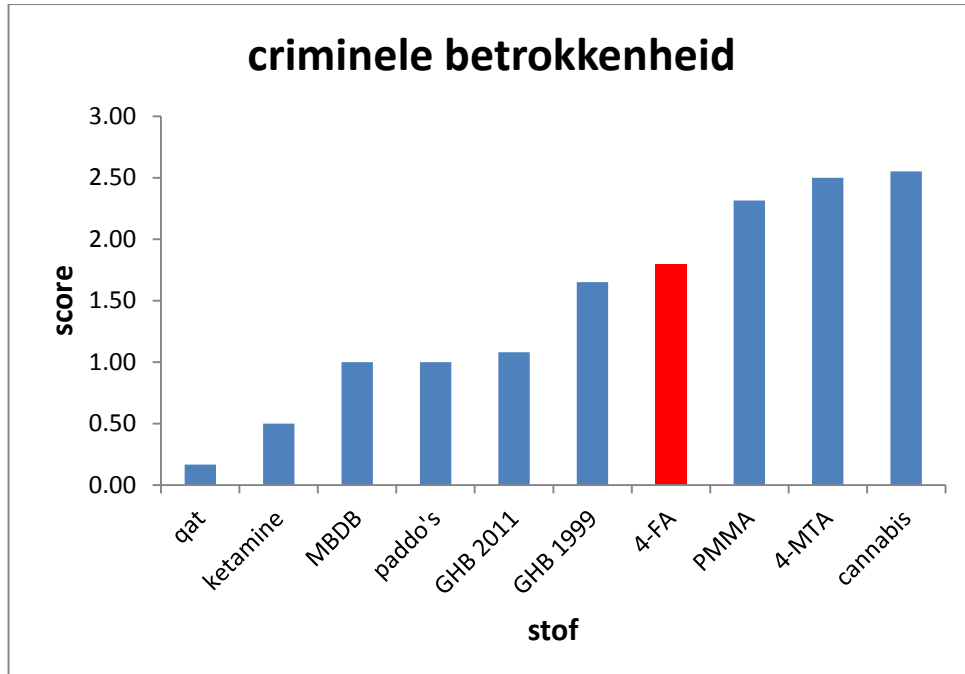
**B**



C



D



Figuur 4: Rangschikking naar score per categorie voor de verschillende middelen. A: Individuele gezondheid, B: Volksgezondheid, C: Openbare orde en veiligheid, D: Criminele betrokkenheid.

## 4 Conclusies en aanbevelingen

### 4.1 Conclusies ten aanzien van risico's 4-FA-gebruik

Dit is de eerste keer dat de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs een risicobeoordeling uitvoert met betrekking tot 4-FA. De aanleiding tot deze beoordeling waren signalen voor een toename van gebruik en toename van het aantal (ernstige) gezondheidsincidenten.

#### 4.1.1 *Risico's voor de individuele gezondheid*

4-FA is een drug die vooral tijdens het uitgaan wordt gebruikt en waarbij geen meldingen bekend zijn van afhankelijkheid en slechts incidenteel van chronisch gebruik. Daarom worden de risico's voor de individuele gezondheid als gering tot matig geschat. Maar 4-FA blijkt wel een "drug of choice" te zijn, de stof blijkt dus een gewenst effect teweeg te brengen. Daarentegen is er sprake van ernstige incidenten, ook na het gebruiken van een enkelvoudige dosis. Er zijn 4 incidenten analytisch-toxicologisch bevestigd en 2 slachtoffers daarvan zijn overleden. Het risico op acute toxiciteit wordt dan ook groot tot zeer groot geschat.

#### 4.1.2 *Risico's voor de volksgezondheid*

Gemiddeld genomen wordt het risico voor de volksgezondheid als matig tot groot geschat. De omvang van het gebruik lijkt kleiner te zijn dan dat van bijvoorbeeld ecstasy, maar er is sprake van een stijgende trend in het gebruik sinds 2007. De drug wordt met name gebruikt door jongeren en jongvolwassenen tijdens het uitgaan en het gebruik is vermoedelijk laag-prevalent onder de algemene bevolking.

Er is sinds 2013 een duidelijke toename van het aantal incidenten, waaronder ernstige, waarbij 4-FA aantoonbaar betrokken is.

Combinatiegebruik met andere middelen zoals ecstasy komt veel voor, wat extra risico's met zich mee brengt.

4-FA is legaal verkrijgbaar in Nederland en goed beschikbaar via diverse kanalen. De legale status en de eenvoud om de stof te bestellen voor een geringe prijs, maken dat dit risico in de huidige situatie als groot gezien moet worden.

#### 4.1.3 *Risico's voor de openbare orde en veiligheid*

De overlast ten gevolge van 4-FA gebruik lijkt tot nu toe zeer beperkt en de risico's worden daarom als gering geschat. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over de specifieke effecten van 4-FA op het reactievermogen. Er is wel enig effect te verwachten, analoog aan de effecten van amfetamine-achtigen.

#### 4.1.4

##### *Risico's in verband met criminele betrokkenheid*

De risico's op criminele betrokkenheid worden als gering tot matig beschouwd. 4-FA is momenteel een legale stof om te bezitten en te verhandelen. De markt van 4-FA is niet (volledig) in handen van de georganiseerde misdaad. Toch lijken criminele organisaties betrokken bij de handel en productie, met name die organisaties die ook betrokken zijn bij de amfetamineproductie en handel. Indien de verkrijgbaarheid van 4-FA afneemt, bijvoorbeeld door beperkende maatregelen, zou de Nederlandse crimineel hier meer op in kunnen springen.

#### 4.2

##### **Huidige situatie en de wenselijkheid en mogelijke consequenties van maatregelen**

De huidige situatie wordt gekenmerkt door een groot risico op acute toxiciteit en door de vrije verkrijgbaarheid en grote beschikbaarheid van 4-FA. Verschillende bronnen wijzen er op dat het gebruik van 4-FA de afgelopen jaren is toegenomen tot het niveau volgend op de drie meest gebruikte uitgaansdrugs in Nederland, ecstasy, amfetamine en cocaïne, althans in bepaalde groepen jongvolwassenen in het uitgaansleven. Recent is aangetoond dat het gebruik van 4-FA een rol heeft gespeeld in een aantal gevallen van ernstige gezondheidsschade en sterfte.

De Commissie is van mening dat op basis van de huidige stand van informatie, met name de toename van het gebruik en daarmee het aantal ernstige gezondheidsincidenten, het gewenst is maatregelen te nemen om de beschikbaarheid en het gebruik van 4-FA terug te dringen. Daarbij denkt de Commissie in de eerste plaats aan het onder de Opiumwet brengen van 4-FA en wel specifiek op lijst I. De Commissie verwacht dat daarmee in de eerste plaats het signaal wordt gegeven dat het bij 4-FA om een middel gaat met substantiële gezondheidsrisico's. De risico's van 4-FA zijn vergelijkbaar met die van andere op lijst I geplaatste middelen zoals amfetamine en MDMA. Door 4-FA op lijst I van de Opiumwet te plaatsen worden onder andere bezit, handel en productie van 4-FA verboden. 4-FA wordt nu voornamelijk geïmporteerd en dus is de verwachting dat het onder de Opiumwet brengen van 4-FA de beschikbaarheid aanzienlijk kan verkleinen. In ieder geval wordt de import vanuit landen buiten de EU aan banden gelegd indien de import van 4-FA strafbaar wordt.

De Commissie is zich er van bewust dat een verbod er niet automatisch toe leidt dat het middel van de markt verdwijnt en gebruik niet meer plaats vindt. Daarom dient voorlichting en preventie gericht op potentiële



gebruikers geïntensiveerd te worden, bijvoorbeeld door een op potentiële gebruikers gerichte campagne.

Er zijn in de risicobeoordeling criteria waarvoor geen of weinig gegevens beschikbaar zijn. Om deze informatie te verkrijgen en ook om vast te stellen of bovengenoemde maatregelen de gewenste effecten hebben, zijn verdere monitoring van gebruik en de gevolgen van gebruik noodzakelijk.

#### 4.2.1

##### *Risico's van de beleidsmaatregelen*

Het plaatsen van 4-FA op lijst I van de Opiumwet brengt ook risico's met zich mee. Het is dan ook zaak oog te houden voor verschuiving van het gebruik naar alternatieve middelen. Het gebruik van andere amfetamine-achtigen zoals de fluor-derivaten 2-FA en 3-FA, of MDMA-achtigen zou groter kunnen worden. Daarnaast komt de productie en handel van 4-FA in het illegale circuit terecht, wat een negatief effect kan hebben op de kwaliteit van het product.

Op korte termijn zou er na de aankondiging van een verbod van de handel in 4-FA een grootschalige dumping van het product op de Nederlandse markt kunnen plaatsvinden. Dit zou (tijdelijk) tot een hoger gebruik kunnen leiden.

Het plaatsen van 4-FA op lijst I brengt het ook onder de aandacht en kan als onbedoeld neveneffect een waarschijnlijk kleine groep nieuwe gebruikers aantrekken. Gebruikers van drugs maken zich doorgaans weinig zorgen over de schadelijkheid van lijst I stoffen.

De Commissie ziet veel nut in het voeren van een informatie- of waarschuwingcampagne, omdat zij er aan twijfelt of gebruikers nu wel voldoende bereikt worden door de beschikbare voorlichting. Het feit dat het gebruik van 4-FA in korte tijd zo is toegenomen, lijkt het gevolg te zijn van een behoefte naar nieuwe drugs met een vermeend beter veiligheidsprofiel dan de bestaande. Sommige gebruikers zijn op zoek naar een mildere vorm van de hooggedoseerde MDMA, met wel de stimulerende en entactogene effecten, maar zonder de bijwerkingen en gezondheidsrisico's van MDMA. De opkomst van 4-FA laat zien dat dit middel die plek lijkt te hebben ingenomen. Daarom is het belangrijk om (potentiele) gebruikers er op wijzen dat 4-FA niet als een mildere en veiliger variant van ecstasy beschouwd moet worden en te waarschuwen voor de mogelijke schadelijke effecten van 4-FA.

Een derde aanbeveling die de Commissie doet is het continueren van monitoring en onderzoek. Indien 4-FA verboden wordt, zal een aantal gebruikers een andere, creatieve manier vinden om het te verkrijgen.

Deze alternatieve wegen, maar zeker ook het overstappen op alternatieve producten moeten in kaart worden gebracht om de mogelijke schadelijke effecten voor de volksgezondheid in beeld te krijgen. Er is casuïstiek over de schadelijkheid van 4-FA, maar er zijn mogelijk meer incidenten geweest die tot op heden onopgemerkt zijn gebleven. De Commissie is dan ook van mening dat het nuttig is door te gaan met monitoring en onderzoek teneinde een completer beeld te krijgen van de effecten van 4-FA en op termijn van de uitwerking van het onder de Opiumwet brengen van 4-FA.

### **4.3 Aanbevelingen**

De Commissie beoordeelt de risico's voor de gezondheid van de gebruiker en de volksgezondheid als matig tot groot en constateert een toename in het 4-FA gebruik. Zij acht het daarom wenselijk dat er maatregelen genomen worden die het gebruik van 4-FA ontmoedigen.

1. De Commissie adviseert 4-FA op lijst I van de Opiumwet te plaatsen.
2. De Commissie adviseert om het 4-FA gebruik te ontmoedigen door gerichte voorlichting aan de (potentiële) gebruikers. Die voorlichting moet gebruikers bewust maken van de mogelijke negatieve gezondheidseffecten van gebruik.
3. De Commissie adviseert om het 4-FA gebruik en de gezondheidseffecten daarvan te blijven monitoren.

### **4.4 Tot slot**

De risicobeoordeling is uitgevoerd op basis van de informatie die beschikbaar was en die is samengevat in het informatierapport (Bijlage 1).

#### Verdere procedure

Het CAM biedt het risicobeoordelingsrapport met de conclusies en de aanbevelingen zo spoedig mogelijk aan de Staatssecretaris en de directeur Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie (VGP) van het ministerie van VWS aan.

5 Bijlage 1: Informatierapport





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

## **Informatierapport van 4-fluoramfetamine (4-FA)**

Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs



---

CAM

Bilthoven, oktober 2016

## Colofon

Auteurs: B.J. Venhuis  
P.H.J. Keizers

Opdrachtgever: Ministerie van VWS, directie VGP  
Titel opdracht: Coördinatiepunt Assessment en Monitoring  
nieuwe drugs  
RIVM-projectnummer: V/340014/16/CA

## Contents

<b>1</b>	<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Farmacologie</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>De werking van 4-FA</b>	<b>8</b>
4.1	Algemene werking	8
4.2	Kinetiek	8
<b>5</b>	<b>De risico's voor het individu</b>	<b>9</b>
5.1	Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij het NVIC	9
5.2	Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij de MDI	11
5.3	Casuïstiek met analytische bevestiging	11
5.4	Casussen in de wetenschappelijke literatuur	12
5.5	Hersenbloedingen bij een milde centrale werking	12
5.6	Lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid	13
<b>6</b>	<b>De risico's voor de volksgezondheid</b>	<b>14</b>
6.1	Prevalentie van gebruik	14
6.2	De mate van risico vanwege de kwetsbaarheid van de gebruiker	15
6.3	De mate van risico door het ontbreken van adequate gebruiksinformatie	15
6.4	De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product	15
6.5	De mate van risico door onbetrouwbare kwaliteit van het product	15
6.6	De mate van risico door onbetrouwbaarheid van de distributiewijze en verkooppunten en handelaren	16
<b>7</b>	<b>De risico's voor de openbare orde</b>	<b>19</b>
<b>8</b>	<b>De risico's van criminele betrokkenheid</b>	<b>20</b>
<b>9</b>	<b>Referenties</b>	<b>21</b>

## 1 Samenvatting

1. 4-Fluoramfetamine (4-FA) is een amfetaminederivaat met zowel stimulerende als entactogene eigenschappen dat als zodanig wordt verhandeld.
2. 4-FA wordt frequent aangetroffen in Nederland. Het gebruik neemt toe evenals het aantal meldingen van intoxicaties. Het absolute aantal ernstige intoxicaties neemt toe. Dit betreft sterke cardiale effecten, hersenbloedingen en enkele gevallen van overlijden. Bij het overgrote deel van de meldingen heeft geen analytische bevestiging plaatsgevonden.
3. Hersenbloedingen kunnen optreden bij verder matige effecten op bloeddruk, hartritme en matige stimulatie van het centrale zenuwstelsel.
4. Op dit moment is (zware) hoofdpijn de enige indicator van dreigend gevaar. Aangezien hoofdpijnen nogal algemeen zijn is het voor artsen en gebruikers lastig om de ernst van de situatie tijdig in te schatten.
5. 4-FA wordt geïmporteerd en tevens in Nederland bereid uit vrij verhandelbare grondstoffen.
6. 4-FA wordt ook in andere Europese landen gesignaleerd.

### **Errata:**

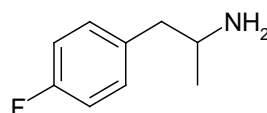
- De tabel nummering is gecorrigeerd.
- Op pg 6 is de zin over het CND gecorrigeerd. In de huidige tekst staat het CND het advies van de ECDD heeft overgenomen.
- Op pg 9 zijn de vertrouwelijke gegevens van de casuïstiek verwijderd.
- Op pg 18 zijn de getallen in tabel 2 aangepast.
- Op pg 20 is informatie toegevoegd over productie en handel in Nederland.





## 2 Inleiding

In 2004 verschenen de eerste ervaringen over het gebruik van 4-fluoramfetamine (4-FA) op het internet.<sup>1</sup> De stof 4-FA verscheen in 2007 voor het eerst op de Nederlandse drugsmarkt. In eerste instantie werd 4-FA vermoedelijk alleen geproduceerd als alternatief voor amfetamine en werd het, al dan niet vermengd met amfetamine, verkocht als speed. Vanwege zijn bijzondere werkingsprofiel - tussen amfetamine en MDMA in - is er een eigen markt voor de stof ontstaan (*drug of choice*). Het is vanaf 2013 de meest populaire nieuwe psychoactieve stof en wordt nauwelijks meer aangetroffen in speedmonsters.<sup>2</sup> De toename in gebruik gaat gepaard met een toename van het aantal incidenten geassocieerd met 4-FA.



4-fluoramfetamine

Populaire synoniemen voor 4-FA zijn '4-fluo', 'flux', 'flo', 'FMP' en '4FMP'. In het drugscircuit is 4-FA meestal verkrijgbaar als poeder of in tabletten. De drug werd vanaf circa 2006 ook in andere Europese landen gemeld.<sup>1,3-6</sup> 4-FA is verboden in bijvoorbeeld Duitsland, het Verenigd Koninkrijk en Zwitserland.<sup>7,8</sup> In Nederland valt de stof niet onder de Opiumwet. Na een risicobeoordeling door de Expert Committee on Drug Dependence (ECDD) van de WHO in 2015, besloot de Commission on Narcotic Drugs (CND) het ECDD advies over te nemen om 4-FA te blijven monitoren maar niet op te nemen in de VN-verdragen.<sup>9</sup>

Naar aanleiding van de opkomst van 4-FA als '*drug of choice*' werd in de vergadering van het Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (CAM) op 12 juni 2014 besloten tot het laten opstellen van een quick scan. In de quick scan adviseerde de Commissie Risicobeoordeling Nieuwe Drugs om op grond van de beperkte informatie over gezondheidsrisico's de ontwikkelingen rond 4-FA te blijven monitoren en te trachten om vermoedelijke intoxicaties chemisch-analytisch te bevestigen.<sup>10</sup>

In het eerste semester van 2016 wordt een aanzienlijke stijging in het aantal (zeer) ernstige incidenten met vermoedelijk 4-FA waargenomen door de Monitor Drugsincidenten (MDI) en het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). In augustus 2016 verzoekt het Ministerie van VWS, Directie VGP het CAM om een risicobeoordelingsprocedure uit te voeren voor 4-FA. Het CAM heeft vervolgens dit informatierapport opgesteld ten behoeve van de Commissie Risicobeoordeling Nieuwe Drugs.

### 3 Farmacologie

#### *Betrokken farmacologische mechanismes*

4-FA wordt in de wetenschappelijke literatuur beschreven als een heropnameremmer van dopamine, serotonine en noradrenaline.<sup>11</sup> Verder stimuleert het ook de afgifte van deze neurotransmitters en remt het hun afbraak.<sup>12-14</sup> De genoemde processen leiden tot een verhoging van de dopamine-, serotonine- en noradrenalineconcentraties in de synapspleet.<sup>15-17</sup> Net als amfetamine remt 4-FA een enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van noradrenaline in adrenaline.<sup>16</sup> Tenslotte maakt 4-FA ook deel uit van de familie van pressoramines (net als bv. amfetamine, efedrine, DMAA).<sup>18,19</sup> Pressoramines verhogen de bloeddruk door een direct effect op het hart en/of door het veroorzaken van (locale) vaatvernauwing.

#### *Centrale werking*

Het werkingsprofiel van 4-FA en MDMA op het centrale zenuwstelsel is enigszins vergelijkbaar.<sup>10</sup> Het zijn beide stimulerende middelen die ook een bewustzijnsveranderend effect teweeg kunnen brengen. Bij 4-FA ligt het accent echter meer op het stimulerende effect en bij MDMA meer op het entactogene / euforigene effect. De overeenkomsten met de werking van MDMA worden ondersteund door gebruikerservaringen. Het stimulerend effect van 4-FA lijkt in ratten wat minder sterk dan bij eenzelfde dosis amfetamine.<sup>20,21</sup> Het anorectisch effect op proefdieren is vergelijkbaar met dat van amfetamine.<sup>22,23</sup>

#### *Perifere werking*

4-FA behoort tot de familie van pressoramines. Suter et al. beschrijven dat het effect van 4-FA op de systemische bloeddruk in proefdieren vergelijkbaar is met dat van amfetamine.<sup>18</sup> Er zijn geen specifieke studies gevonden naar het vaatvernauwend effect van 4-FA in de hersenen of elders in het lichaam. Ter vergelijking; amfetamine heeft een sterk vaatvernauwend effect en werd rond 1940 om die reden medisch toegepast.

#### *Therapeutische werking*

De centrale werking van 4-FA kent geen therapeutische doel. Therapeutische toepassing vanwege de sympathomimetische effecten is onwaarschijnlijk vanwege de beschikbaarheid van geschikte geneesmiddelen zonder centrale effecten.

#### *Toxiciteit*

De toxiciteit van 4-FA in muizen (LD<sub>50</sub>) lijkt enigszins groter dan die van amfetamine<sup>18</sup> en groter dan die van MDMA.<sup>24</sup> De neurotoxiciteit van 4-FA lijkt vergelijkbaar met die van MDMA en amfetamine maar veel lager dan die van p-chlooramfetamine.<sup>15,25,26</sup> Er is geen klinisch onderzoek bekend naar de toxiciteit in de mens.

## 4 De werking van 4-FA

### 4.1 Algemene werking

Meestal ervaren de gebruikers dat ze meer energie hebben, een verminderd hongergevoel, een eufore stemming en de neiging veel te praten. De door gebruikers als gewenst gerapporteerde effecten zijn vergelijkbaar met die van MDMA en amfetamine: euforie en meer energie. De gebruikers geven aan dat het effect langzamer begint dan bij MDMA en amfetamine. In tegenstelling tot amfetamine worden de effecten van 4-FA ervaren als minder 'edgy' en meer 'mellow'. Gebruikers vinden 4-FA over het algemeen plezieriger dan amfetamine maar niet zo goed als MDMA.<sup>27</sup> Er zijn ook rapportages die de euforige ervaringen prijzen in samenhang met het hogere stimulerende effect ten opzichte van MDMA.<sup>1</sup> Daarmee lijkt 4-FA te worden gebruikt door personen die een stimulerend en/of euforige middel zoeken. Na het gebruik van 4-FA kan een dip optreden maar deze wordt als milder ervaren dan na MDMA-gebruik.

Gerapporteerde ongewenste effecten zijn (ondraaglijke) hoofdpijn, zweten, droge mond, moeite met inslapen, tandenknarsen, kaakkramp, verhoogde hartslag, angsten, anorexia, misselijkheid, griepachtige verschijnselen, mentale veranderingen, en matige hyperthermie.<sup>4</sup>

### 4.2 Kinetiek

Er zijn geen klinische onderzoeken bekend met 4-FA. Gebruikers melden dat zij 4-FA innemen als poeder, als tablet/capsule, of als zelf bereide oplossing.<sup>4</sup> De meest gebruikelijke toedieningsroute is oraal. De intranasale route leidt gewoonlijk tot sterke prikkeling en pijn in de neus.<sup>28</sup> De gebruikelijke doseringen zijn 75-150 mg bij oraal gebruik en 50-75 mg bij intranasaal gebruik. Volgens Koning et al. bereiken de effecten na ca. 1 uur hun piek en duren ongeveer 4 - 6 uur.<sup>29</sup> Na-effecten kunnen na 12-24 uur nog optreden.<sup>4</sup>

## 5 De risico's voor het individu

Het gebruik van 4-FA heeft invloed op het centraal zenuwstelsel waarbij het zowel een stimulerende als eufore werking heeft. Verder beïnvloedt 4-FA het hart- en vaatstelsel.

De belangrijkste gevaren van amfetamine en MDMA zijn een verhoogde lichaamstemperatuur en overstimulatie van het zenuwstelsel. De gevolgen hiervan zijn oververhitting, hartritme stoornissen, ademhalingsproblemen en een gevaarlijk hoge bloeddruk. Bij doseringen < 100 mg 4-FA lijken deze ernstige bijwerkingen minder vaak voor te komen dan bij vergelijkbare doseringen amfetamine of MDMA.<sup>30</sup> Bij hoge doseringen (vanaf zo'n 150 mg) en bij het combineren met andere stimulerende middelen neemt de kans op deze ernstige klachten toe. In Amsterdam wordt gerapporteerd dat combinatiegebruik lijkt toe te nemen, met name het later bijnemen van MDMA of andersom.<sup>27</sup> Gebruikers kunnen geneigd zijn een extra dosis te nemen doordat de effecten van 4-FA relatief langzaam beginnen. Volgens gebruikers geeft bijnemen een grotere kans op hoofdpijn en onrust.<sup>27</sup> De MDMA-achtige effecten van 4-FA houden naar verhouding langer aan. De gevolgen van 4-FA gebruik op de lange termijn zijn onbekend.

### 5.1 Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij het NVIC

Vanaf 1 januari 2016 loopt bij het NVIC een studie naar blootstelling aan nieuwe psychoactieve stoffen (NPS), zoals 4-FA. In deze studie worden arts en/of patiënt door middel van telefonische follow-up geïnterviewd over de desbetreffende blootstelling. Daarnaast wordt, indien beschikbaar, restmateriaal van de drug geanalyseerd via het Trimbos-instituut en/of (sinds september 2016) lichaamseigen materiaal (bloed/urine) door het RIVM. Bij 4-FA blootstellingen vóór 2016 heeft in geen van de gevallen analytische bevestiging plaatsgevonden. Daarnaast zijn de data van de gevallen vanaf januari 2016, door bij alle blootstellingen terug te bellen over de afloop ("follow-up"), meer gedetailleerd. Om deze redenen zal er in deze rapportage regelmatig onderscheid gemaakt worden tussen data van blootstelling voor en na 1 januari 2016. Het NVIC werd voor het eerst geraadpleegd over 4-FA in juni 2011. De tweede blootstelling volgde in juli dat jaar. Vanaf 2011 neemt het aantal gerapporteerde blootstellingen elk jaar toe: 3 gevallen<sup>31</sup> in 2012, 11 gevallen in 2013, 27 gevallen in 2014 (21 blootstellingen t/m oktober), 44 gevallen in 2015 en 26 gevallen t/m augustus 2016. Vanaf november 2014, zijn in 2 jaar bij het NVIC in totaal 76 (humane) gevallen gemeld van een intoxicatie met 4-FA. Vrijwel alle blootstellingen (n=72) betroffen volwassenen ( $\geq 18$  jaar) (mediaan 22 jaar, 13-36 jaar). In 4 gevallen ging het om adolescenten (1x13 jaar, 3x17 jaar). De verdeling man-vrouw was 1:1,2. Waarschijnlijk betroffen alle gemelde blootstellingen een intentionele inname van 4-FA als recreatieve drug. In 1 geval gaf de patiënt (V, 29 jaar) aan dat zij gedrogeerd was door vrienden die de 4-FA, buiten haar weten, in haar drankje hadden gedaan.

Bij het NVIC zijn vanaf november 2014 verschillende doseervormen van 4-FA gemeld. Indien gerapporteerd, ging het in de meerderheid van de blootstellingen (n=50) om de inname van tabletten/capsules. In 5 gevallen ging het om de inname/het snuiven van 4-FA in poedervorm en in 3 gevallen werd de inname van een 4-FA-oplossing/vloeistof gemeld.

#### Blootstellingen van november 2014 t/m december 2015

De totale ingenomen dosis 4-FA (alle doseervormen) werd gemeld in 32% van de gevallen (n=16) (mediaan 350 mg, 4-1.000 mg). Voor tabletten en capsules varieerde dat van 180-1.000 mg 4-FA. Gemiddeld werden per blootstelling 2 tabletten/capsules ingenomen (0,75-5 stuks). Het gerapporteerde gehalte 4-FA per tablet/capsule varieerde van 150–300 mg. In het geval van inname of snuiven van poeder (n=2) was de totale dosis 4 mg 4-FA en 1000 mg 4-FA. Eén patiënt gaf aan 5 mL van een 4-FA-oplossing/vloeistof (concentratie onbekend) te hebben ingenomen.

#### Blootstellingen vanaf januari 2016

De totale ingenomen dosis 4-FA (alle doseervormen) werd gemeld in 46% van de gevallen (n=12) (mediaan 200 mg, 120-10.000 mg). Voor tabletten en capsules varieerde dat van 180-400 mg 4-FA. Gemiddeld werden per blootstelling 1,6 tabletten/capsules ingenomen (1-4 stuks). De gerapporteerde dosis 4-FA per tablet/capsule varieerde van 150-200 mg. In het geval van de inname van 4-FA in poedervorm (n=3) varieerde de totale dosis van 230-500 mg (1 casus onbekend). Vanaf januari 2016 werden 2 gevallen gemeld van de inname van een 4-FA-oplossing/vloeistof. In beide gevallen werd 5 ml vloeistof ingenomen. De concentratie was onbekend. De buisjes vloeistof werden aangeduid met de namen "Yacumba Blue 4-FMP" en "Flux".

In 2016 heeft bij 3 gevallen analyse van restmateriaal van de drug plaatsgevonden. In de aangeleverde capsules werden respectievelijk 156, 112 en 179 mg 4-FA aangetroffen. In de eerste twee gevallen wijkt deze hoeveelheid af van de dosis die tijdens follow-up door de arts en/of patiënt werden genoemd (respectievelijk 200 mg in beide gevallen). In het derde geval was de gerapporteerde dosis bij het schrijven van deze rapportage (nog) onbekend. Bij alle overige gevallen was geen restmateriaal aanwezig of is de uitslag van de analyse bij het schrijven van deze rapportage (nog) onbekend.

Sinds de start van de NPS-studie in januari 2016 heeft het NVIC diverse meldingen ontvangen van ernstige cardiovasculaire toxiciteit na het gebruik van 4-FA: Bij 7 gevallen (27%) zijn ernstige symptomen gemeld. Zowel hartritmestoornissen (o.a. sinusaritmie, ventriculaire extrasystolen (bigeminie), geleidingsstoornissen (o.a. verlengde QTc tijd, rechterbundeltakblok), hypertrofie van het hart als acuut hartfalen zijn gerapporteerd. Een bijzondere vorm van dit acute hartfalen is een zogenaamde 'omgekeerde Takotsubo cardiomyopathie', waarbij er een abnormaal bewegingspatroon van het hart ontstaat. Deze zeldzame aandoening lijkt qua klinische presentatie sterk op een acuut hartinfarct en is (vooralsnog) 1 keer aan het NVIC gerapporteerd na 4-FA gebruik en 1 keer in de literatuur.<sup>32</sup> In vier gevallen was er sprake van een meng-intoxicatie met andere drugs (n=2) of alcohol (n=2). Mogelijk is dit van invloed geweest op het klinisch beeld. Over de toenemende frequentie van ernstige cardiovasculaire symptomen na vermoedelijk 4-FA gebruik heeft het NVIC in augustus 2016 een brief gestuurd aan het CAM. Tevens

zijn er in korte tijd twee gevallen gerapporteerd aan het NVIC van een hersenbloeding na het gebruik van 4-FA. Via het Trimbos instituut is een derde casus van een hersenbloeding gemeld. Daarnaast is er via het Trimbos-instituut een casus met overlijden gemeld.

## 5.2 Meldingen geassocieerd met 4-FA-gebruik bij de MDI

Gegevens uit de Monitor Drugsgerelateerde gezondheidsincidenten (MDI, via de MDI houdt het Trimbos-instituut sinds 2009 actuele gegevens bij over aard en omvang van drugsgerelateerde gezondheidsincidenten in Nederland), 2015, laten een forse stijging zien in het aantal 4-FA intoxicaties. In 2015 werden door de deelnemers 187 incidenten gemeld waarbij 4-FA betrokken was.<sup>33</sup> Er zijn geen incidenten bekend van voor 2012, slechts 3 in 2012, 18 in 2013 en 55 in 2014. Het aandeel van 4-FA-incidenten is toegenomen tot 3,9% van alle geregistreerde incidenten in 2015. Bij MDI-ziekenhuizen werd 4-FA genoemd bij 1,8% van de gemelde drugsincidenten. Bij grootschalige evenementen was 4-FA in 2015 betrokken bij 6,8% van alle gemelde drugsincidenten. Het merendeel van de 4-FA-incidenten in 2015 werd geregistreerd door de EHBO-posten (n=164). In bijna driekwart van de gevallen werd 4-FA in combinatie met een andere drug gebruikt (meestal MDMA) en een kwart van de polydruggebruikers had alcohol gebruikt. De intoxicaties waren minder ernstig bij patiënten die alleen 4-FA en eventueel ook alcohol hadden gebruikt dan bij combinatiegebruik.

Hoewel in 2015 de meeste intoxicaties na gebruik van 4-FA als enige drug licht van aard waren (67%), kwamen matige (24%) en ernstige (8%) intoxicaties ook voor. Op EHBO-posten in 2015 was het aandeel patiënten met een matige of ernstige 4-FA-intoxicatie 25%, wat bijna gelijk was aan het aandeel matige/ernstige MDMA-intoxicaties.

De voorlopige MDI cijfers over 4-FA incidenten in 2016 laten een verdere sterke toename in het aantal 4-FA incidenten op EHBO-posten op grootschalige evenementen zien. Tussen januari en juli 2016 zijn door EHBO-organisaties 132 incidenten gemeld waarbij 4-FA betrokken was (als enige drug of in combinatie met andere drugs). Dit betreft 8,8% van alle incidenten op EHBO-posten op feesten in 2016 (vergelijk: 0,2% (2012), 0,9% (2013), 2,2% (2014), 6,8% (2015)). Ten opzichte van dezelfde periode in 2015 is dat een toename van ruim 1,5 maal.

De verdeling in mate van intoxicatie van de gemelde 4-FA incidenten (met 4-FA als enige drug) op EHBO-posten tussen 2009 en 2016 was: licht 76%, matig 17% en ernstig 7%. De gemelde symptomen bij een vermoedelijke 4-FA-intoxicatie zijn o.a.: (extreme) hoofdpijn, hoge bloeddruk, braken, hyperthermie en tachycardie.

## 5.3 Casuïstiek met analytische bevestiging

In deze paragraaf wordt de best gedocumenteerde casuïstiek tot nu toe beschreven, verkregen uit een nog actief NVIC onderzoek naar NPS intoxicaties i.s.m. het Trimbos-Instituut en RIVM. Omdat het een actief onderzoek betreft is de informatie in deze paragraaf voornamelijk uitsluitend bedoeld voor intern gebruik (= CAM) bij de risicoschatting. De betrokken organisaties besluiten zelf over publicatie van de gegevens die zij gegenereerd hebben. De Commissie heeft bij haar beoordeling de beschikking gehad over een zestal casus met ernstige gezondheidsschade. In de eerste helft van 2016 zijn er 6 ongevallen

geweest waarbij in 4 gevallen de aanwezigheid van 4-FA in lichaamsmateriaal is bevestigd. Deze gevallen van acuut hartfalen, hartritmestoornis, twee hersenbloedingen en twee sterfgevallen betroffen drie mannen en drie vrouwen. Onder deze gevallen zijn er een aantal waarbij een enkele dosis 4-FA is gebruikt en geen andere middelen.

Bij bovenstaande gevallen is specifiek gezocht naar 4-FA. De toxscreens die in ziekenhuizen worden gebruikt kunnen niet altijd onderscheid maken tussen de verschillende amfetamine-achtige drugs. Sommige immunochemische testen geven één uitslag voor MDMA en amfetamine. Het kan echter ook gebeuren dat andere amfetamine-achtige drugs voor een positief MDMA/amfetamine testresultaat zorgen. Dit onderstreept het belang van specifieke analyses ter bevestiging.

#### **5.4 Casussen in de wetenschappelijke literatuur**

In de wetenschappelijke literatuur zijn tot augustus 2016 vier case reports verschenen over ernstige incidenten waarbij 4-FA wordt vermeld.<sup>32,34-36</sup> Daaronder zijn twee casussen waarbij ook andere drugs/geneesmiddelen in het spel waren. In het eerste geval gaat het om een overleden drugsverslaafde (v, 44 jr, dosis onbekend) met aanzienlijke concentraties 4-FA, amfetamine, oxazepam, diazepam en methadon in het bloed. De rol van 4-FA kan daarin niet worden geduid. In het tweede geval (v, 18 jr, 110 mg intranasaal) werd 4-FA gecombineerd met modafinil (800 mg oraal) hetgeen heeft geresulteerd in beschadigingen aan het hart. Modafinil is een geneesmiddel bij de behandeling van ADHD (2x100 mg/dag) en bij normaal gebruik ervaart 1-10% bijwerkingen als tachycardie en hartkloppingen. Dat betekent dat de rol van 4-FA ook in deze casus onduidelijk is. De derde casus betreft een patiënt (m, 18 jr, dosis onbekend) die zich 5 uur na 4-FA inname bij de SEH presenteerde met braken, kortademigheid, druk op de borst en mentale veranderingen. Tien uur na 4-FA inname trad cardiogene shock op en moest de patiënt worden beademd. Vanwege het tijdsbestek en de behandeling met vier sympathomimetica in het ziekenhuis is de rol van 4-FA onzeker. Zowel 4-FA als elk van de afzonderlijke toegediende geneesmiddelen kunnen er aan hebben bijgedragen.<sup>37</sup> De vierde casus betreft een patiënt (m, 27 jr, 200 mg PO) die zich 4 uur na 4-FA inname bij de SEH presenteerde met sympathomimetische effecten en overhitting (41.4°C). Na behandeling door onderdompeling in ijswater kon de patiënt een dag later weer naar huis.

#### **5.5 Hersenbloedingen bij een milde centrale werking**

Het lijkt kenmerkend dat zware hoofdpijn en hersenbloedingen na vermeend 4-FA gebruik worden waargenomen bij verder vrij matige effecten op het hart en op het centrale zenuwstelsel. In het algemeen worden hersenbloedingen ook waargenomen bij pressoramines met weinig of geen werking op het centrale zenuwstelsel zoals efedrine, DMAA of BMPEA.<sup>19,38-41</sup> Deze nadelige effecten van 4-FA hebben dus mogelijk te maken met de balans tussen de verschillende werkingsmechanismen van 4-FA. Op dit moment is opkomen van (zware) hoofdpijn de enige vroegtijdige risico indicator. Het voorkomen van hoofdpijn is echter zo algemeen dat het voor de gebruiker en de hulpverlener moeilijk is te schatten is wanneer iemand zich in de gevarezone bevindt.



## 5.6 Lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid

Proefdieronderzoeken laten zien dat 4-FA over de klassieke eigenschappen beschikt van stimulantia zoals amfetamine.<sup>9,17,20,42,43</sup> Er is weinig bekend over de lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid van 4-FA, enkel proefdiergegevens (o.a. *positive reinforcer* bij apen). Er zijn geen klinische studies gepubliceerd over de vraag of het gebruik van 4-FA kan leiden tot afhankelijkheid van deze stof. In 2010 gaf de meerderheid van de gebruikers aan dat zij 4-FA niet nog eens zouden proberen.<sup>4</sup> Dit had mogelijk te maken met een verkeerde verwachting die de initiële gebruikers hadden van 4-FA als alternatief voor MDMA en/of amfetamine. Niettemin werd 4-FA toch een 'drug of choice'.

Afhankelijkheid van 4-FA is beschreven in 1 aan het NVIC gerapporteerde casus (casus 1 - 2016). Daarnaast was er sprake van afhankelijkheid van 4-FA bij een casus die via het Trimbos-instituut is binnengekomen (casus 6 - 2016).

## 6 De risico's voor de volksgezondheid

### 6.1 Prevalentie van gebruik

Er zijn geen cijfers over het gebruik van 4-FA onder de algemene bevolking.<sup>2</sup> Volgens cijfers van het Bonger Instituut heeft 4-FA sterk aan populariteit gewonnen onder trendvolgend en mainstream uitgaanspubliek in Amsterdam. Niettemin staat 4-FA daar nog altijd op forse afstand van het MDMA gebruik.<sup>27</sup>

Landelijk is het aandeel 4-FA monsters bij het DIMS in 2015 opgelopen tot bijna 10% van alle drugmonsters.<sup>44</sup> Dit duidt er op dat 4-FA ook landelijk een *mainstream* middel aan het worden is. Dit blijkt ook uit de sterke stijging van bij het DIMS aangeleverde 4-FA samples over de afgelopen jaren. Van alle op de Nederlandse drugsmarkt aanwezige NPS is 4FA de meest populaire NPS.<sup>28</sup>

Daarmee staat 4-FA achter amfetamine, MDMA en cocaïne op de vierde plaats van meest aangeleverde drug om te laten testen. Ook het stijgend aantal meldingen van vermoedelijke 4-FA intoxicaties bij de Monitor drugsincidenten (MDI) en het Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC) duidt op een toenemend gebruik.

Cijfers over specifieke groepen mensen die regelmatig party's en clubs bezoeken laten zien dat 4-FA vanaf ca. 2013 de meest gebruikte NPS is.<sup>27,30</sup> Onderzoeken in Amsterdam over de periode 2013-15 laten zien dat 1 - 5% van de ondervraagden in de laatste maand 4-FA had gebruikt en 12 - 15% onder de trendsettende uitgaanders in Amsterdam gaf aan ooit 4-FA gebruikt te hebben. Gebruikers zijn vooral westerse mannen onder de 30 jaar.

In 2016 zijn vragen over het gebruik van 8 NPS opgenomen in het Groot Uitgaansonderzoek.<sup>45</sup> Ongeveer 30% van de respondenten gaf daarin aan ervaring te hebben met 4-FA (tabel 1). Vanwege methodologische beperkingen kunnen gegevens uit 2013 en 2016 niet rechtstreeks worden vergeleken. Wel suggereert het fors hogere (24,5%) percentage recente gebruikers in 2016 vergeleken met 2013 (9,9%) dat er sprake is van een toename van het gebruik van 4-FA.<sup>46</sup> In 2016 lag het percentage gebruikers van 4-FA op hetzelfde niveau als dat van amfetamine en cocaïne.

Evenals ecstasy lijkt 4-FA een typische partydrug te zijn. Op de vraag waar recente 4-FA gebruikers tijdens het uitgaan het meest gebruiken noemde 90% een festival, op afstand gevolgd door een club (38%), thuis (12%) of een feestje (12%). Een poppodium (3%) of café (2%) werden zelden genoemd. Respondenten konden maximaal 3 locaties aan geven. Het gebruik was overwegend incidenteel. Onder degenen die 4-FA in het afgelopen jaar hadden gebruikt, deed 81% dat niet meer dan een paar keer. Wekelijks gebruik kwam net als bij ecstasy maar onder 1% van de respondenten voor. Dagelijks gebruik werd niet gerapporteerd.

Gebruikers van 4-FA geven aan de effecten als sociaal prettiger en beter beheersbaar te ervaren ten opzichte van amfetamine en MDMA. Op grond daarvan mag worden verwacht dat het gebruik van 4-FA verder zal toenemen onder personen die op zoek zijn naar een relatief mild effect. De hoge doseringen op de huidige MDMA markt kunnen daar ook aan

bijdragen. Een groeiende populatie gebruikers kan samengaan met een verdere stijging van (ernstige) intoxicaties. Het is van belang dat (aspirant) gebruikers goed geïnformeerd worden over de minder controleerbare kant van 4-FA.

Tabel 1. Gebruik van NPS in Nederland (frequente) bezoekers van party's, festivals en clubs van 15-35 jaar (peiljaar 2016)<sup>45</sup>

	Ooit (%)	Recent (%)	Actueel (%)
2C-B	14,8	9,5	2,7
4-Fluoramfetamine (4-FA)	29,2	24,5	9,9
Mefedron	2,1	1,0	0,2
Methylon	1,5	0,9	0,2
Methoxetamine	2,2	1,4	0,3
6-APB (benzofury)	3,2	2,0	0,5
Spice	1,4	0,7	0,2
4-MEC	0,7	0,4	0,2

Percentage gebruikers ooit, recent (laatste jaar) en actueel (laatste maand). Respondenten zijn primair geworven via websites voor uitgaanders en social media op basis van zelfselectie. Het aantal respondenten is 4905.

## 6.2 De mate van risico vanwege de kwetsbaarheid van de gebruiker

Gelet op de casuïstiek wordt de kwetsbaarheid van de gebruiker vergroot door polydrugsgebruik en alcoholgebruik. Er is te weinig bekend over het verslavend potentieel om te bepalen of dat een relevante factor is.

## 6.3 De mate van risico door het ontbreken van adequate gebruiksinformatie

Al vele jaren lang worden in Nederland partydrugs, zoals ecstasy gebruikt. De meeste jongeren zijn zich (in zekere mate) bewust van de gevaren van deze amfetamine-achtige drugs. Het aantal vermoedelijke 4-FA intoxicaties neemt de laatste jaren snel toe. Deze toename kan worden veroorzaakt door zowel het groeiend aantal gebruikers als een grotere blootstelling. Het is niet duidelijk of de gebruikers zich bewust zijn van de relatief trage *onset-of-action* of de grote variatie in de dosering van 4-FA capsules.

## 6.4 De mate van risico met betrekking tot de beschikbaarheid van het betreffende product

De handel in 4-FA is legaal in Nederland. Gebruikers bestellen het via dealer en via internet (ca. 5 – 10 euro per gram poeder en ca. 4 - 5 euro per pil).

## 6.5 De mate van risico door onbetrouwbare kwaliteit van het product

Het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) monitort de markt van illegale drugs. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van de analyse van stoffen die aanwezig zijn in drugsmonsters die consumenten bij instellingen voor verslavingszorg inleveren. Een deel van deze monsters (pillen) wordt herkend bij de instelling zelf, maar de meeste pillen als ook alle poeders en vloeistoffen worden doorgestuurd naar het laboratorium voor chemische analyse.

Tussen 1 januari 2015 t/m 7 oktober 2016 werden bij het Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS) 1492 monsters aangeleverd als 4-FA. Hiervan zijn 1316 monsters geanalyseerd (466 poeders, 466 tabletten, 313 capsules en 4 vloeistoffen). Onder de tabletten waren er 132 die op basis van hun uiterlijk konden worden herkend.

De zuiverheid van de poeders met 4-FA als enig werkzaam bestanddeel was gemiddeld  $94 \pm 8\%$  (als hydrochloride). Dit betekent dat de zuiverheid van de beschikbare 4-FA relatief constant is. Over de identiteit en risico's van de ca. 6% onzuiverheden is geen informatie ontvangen. Het gehalte 4-FA in tabletten en capsules met uitsluitend 4-FA was respectievelijk  $179 \pm 22$  mg en  $127 \pm 47$  mg (als hydrochloride). De relatief grote spreiding in de dosis bij capsules (87 mg – 174 mg) is waarschijnlijk farmacologisch relevant. Over de oorzaak van deze spreiding is geen informatie beschikbaar.

## **6.6 De mate van risico door onbetrouwbaarheid van de distributiewijze en verkooppunten en handelaren**

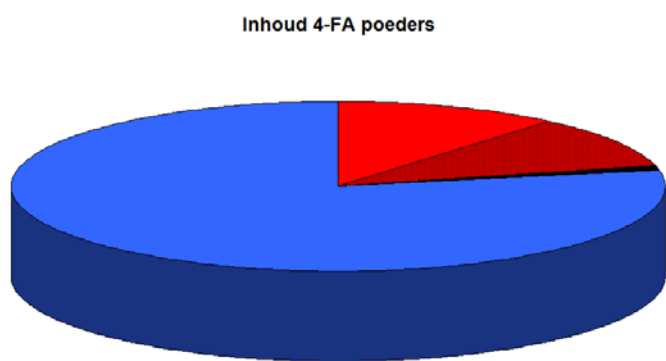
Uit de gegevens van DIMS tussen 1 januari 2015 en 7 oktober 2016 blijkt dat het grootste deel van monsters die als 4-FA werden aangeleverd ook daadwerkelijk 4-FA bevatten (figuur 1). De monsters bevatten overwegend 4-FA als enige werkzame stof. Poedervormige monsters bevatten vaker 4-FA als enige werkzame stof dan tabletten of capsules. Andere psychoactieve stoffen als enige werkzame stof worden niet vaak aangetroffen. Bij poedervormige monsters gebeurt dat vaker dan bij tabletten en capsules. Combinaties van 4-FA en andere werkzame stoffen worden vooral aangetroffen onder de tabletten en capsules. Monsters zonder werkzame stof worden nauwelijks aangetroffen.

In 2015 is een paar keer in als 4-FA verkochte monsters uitsluitend methoxetamine en  $\alpha$ -PVP aangetroffen; het DIMS heeft de verkoper hierop aangesproken waarna dergelijke monsters niet meer werden aangeleverd.<sup>33</sup> Deze situatie was riskant omdat de dosering 4-FA hoger ligt dan die van methoxetamine en  $\alpha$ -PVP.

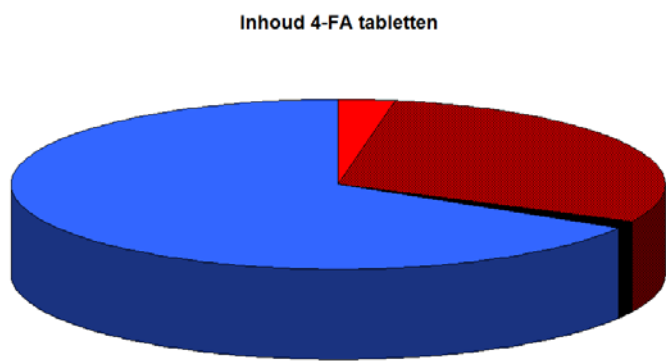
Bij het Meldpunt Nieuwe Drugs (MND) dat ondergebracht is bij het Trimbos-instituut, wordt de informatie over nieuwe psychoactieve stoffen afkomstig van het DIMS, het NFI en het Douanelaboratorium samengebracht. In 2015 bedroeg het aantal bij het DIMS aangeleverde samples (poeders, capsules en tabletten) waarin de stof 4-fluoramfetamine werd aangetroffen 613, dit ten opzichte van 406 in 2014 en 105 in 2013. Bij het NFI was in 2015 in 43 casussen sprake van 4-FA, waarvan enkele samples tevens andere stoffen bevatten (amfetamine, 3-MMC en 5-MAPB). Het Douanelaboratorium meldde over 2015 11 importzendingen 4-FA ter grootte van in totaal ruim 7 kg.

Bij het DIMS werden in de eerste helft van 2016 498 samples met 4-FA aangeleverd, soms bevatten deze samples ook andere stoffen. Het NFI meldde in deze periode 33 casussen met 4-FA, al dan niet in combinatie met andere stoffen (Tabel 2). Door het Douanelaboratorium werden in de eerste helft van 2016 geen 4-FA gerelateerde zaken gemeld (Bron: Rapportages Meldpunt Nieuwe Drugs).

Figuur 1. De inhoud van de 4-FA poeders, tabletten en capsules die zijn geanalyseerd in DIMS (jan 2015 – okt 2016)

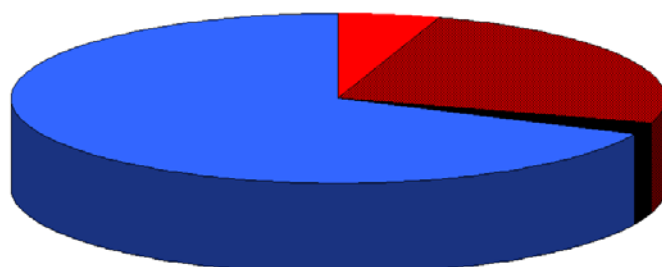


■ Andere psychoact. Stof    ■ Andere stof + 4-FA  
■ Geen 4-FA, geen andere stof    ■ Alleen 4-FA



■ Andere psychoact. Stof    ■ Andere stof + 4-FA  
■ Geen 4-FA, geen andere stof    ■ Alleen 4-FA

Inhoud capsules 4-FA



■ Andere psychoact. Stof     ■ Andere stof + 4-FA  
■ Geen 4-FA, geen andere stof     ■ Alleen 4-FA

Tabel 2. Aantal zaken en monsters waarbij 4-FA werd aangetoond in het eerste semester van 2016. Bron: MND.

Organisatie	Aantal	Doseervorm	Hoeveelheid	Andere drugs aangetoond*
NFI	8	poeder	39 g	-
NFI	2	capsule	80 capsules	-
NFI	15	tablet	180 tablets	-
NFI	1	tablet	98 tablets	piperonal
NFI	1	tablet	23 tablets	amphetamine
NFI	5	tablet	91 tablets	MDMA
NFI	1	poeder	15 g	amphetamine
DIMS	204	tablet	-	-
DIMS	169	poeder	-	-
DIMS	124	capsule	-	-
DIMS	1	vloeistof	-	-
Douane	-	-	-	-

\*De relatieve hoeveelheden van de andere drugs zijn onbekend

## 7 De risico's voor de openbare orde

Vanwege de mildere effecten op het centrale zenuwstelsel worden voor 4-FA minder risico's verwacht dan voor amfetamine.<sup>17</sup> Het is wel waarschijnlijk dat 4-FA de rijvaardigheid kan beïnvloeden.

## 8 De risico's van criminele betrokkenheid

De handel in 4-FA is legaal in Nederland. Gebruikers bestellen het via dealer en via internet (ca. 5 – 10 euro per gram poeder en ca. 4 - 5 euro per pil).

4-FA wordt volgens de Dienst Landelijke Recherche en NFI als product geïmporteerd in Nederland, uit landen als bijvoorbeeld China. Het gaat dan om, voor zover bekend, zendingen van rond de 100 kg. Ook wordt 4-FA volop aangeboden op internet, prijzen variëren tussen 1800 en 7000 €/kg, gemiddeld 3200 €/kg. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de omvang van de productie en handel in 4-FA in Nederland. Aangezien 4-FA een legaal product is, wordt er door de Douane niet gemonitord op 4-FA en de grondstof 4-fluor-benzylmethylketon (4-FBMK). Daarnaast zal 4-FA waarschijnlijk het land binnenkomen door middel van foutieve etikettering, waarbij de labels op de verpakking, bijbehorende papieren en opgegeven lading niet overeen komen met de inhoud.

Volgens de Dienst Landelijke Recherche en NFI zijn er een aantal dumpingen geweest met chemisch afval van 4-FA productie in Nederland. Op productielocaties van drugs en bij drugshandelaren is 4-FA aangetroffen met andere drugs zoals amfetamine<sup>9</sup>. 4-FA is aangetroffen als geïmporteerd product op tabletteer- en productielocaties. Er is een beperkt aantal locaties geweest waar een eindproduct is gevonden of waar de productie heeft plaatsgevonden en er is in twee gevallen de grondstof aangetroffen. Daarnaast is er een locatie aangetroffen met grote hoeveelheden buisjes "Flux" met daarin een waterige oplossing van 4-FA.



1. Soussan C, Kjellgren A. Harm reduction and knowledge exchange-a qualitative analysis of drug-related Internet discussion forums. *Harm Reduct J* 2014; **11**(1): 25.
2. van Laar MW, van Ooyen-Houben MMJ, (Red.). Nationale Drugsmonitor Jaarbericht 2016. Utrecht: Trimbos instituut; 2016.
3. King LA. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Anal* 2014; **6**(7-8): 808-18.
4. EMCDDA. Technical profile of 4-fluoramphetamine. 2010.
5. UNODC. The challenge of new psychoactive substances. Vienna, Austria: United Nations Office on Drugs and Crime, 2013.
6. Gine CV, Espinosa IF, Vilamala MV. New psychoactive substances as adulterants of controlled drugs. A worrying phenomenon? *Drug Test Anal* 2014; **6**(7-8): 819-24.
7. Caplikas A. <http://www3.lrs.lt/pls/inter3/dokpaieska.showdocl?pid=349758>. 2009.
8. Swissmedic. Rohmaterialen und Erzeugnisse mit vermuteter betäubungsmittelähnlicher Wirkung, Stand 01. Dezember 2013, 2013.
9. WHO. 4-Fluoroamphetamine (4-FA) Critical Review Report. 37th ECDD (2015) Geneva; 2015.
10. Venhuis BJ, Talhout R. Quickscan 4-FA. Bilthoven: RIVM, 2015.
11. Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2007; **559**(2-3): 132-7.
12. Dubin RE, Reiffenstein RJ, Baker GB, Coutts RT, Benderly A. Comparison of the effects of amphetamine and a fluorinated analogue on locomotion and exploratory activity in the mouse. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; **9**(5-6): 681-5.
13. Fuller RW, Snoddy HD, Snoddy AM, Hemrick SK, Wong DT, Molloy BB. p-Iodoamphetamine as a serotonin depletor in rats. *JPET* 1980; **212**(1): 115-9.
14. Fuller RW, Hemrick-Luecke SK. Influence of ring and side chain substituents on the selectivity of amphetamine as a monoamine oxidase inhibitor. *Res Commun Subst Abuse* 1982; **3**(2): 159-64.
15. Fuller RW, Baker JC, Perry KW, Molloy BB. Comparison of 4 chloro-, 4 bromo- and 4 fluoroamphetamine in rats: drug levels in brain and effects on brain serotonin metabolism. *Neuropharmacol* 1975; **14**(10): 739-46.
16. Fuller RW, Mills J, Marsh MM. Inhibition of Phenethanolamine N-Methyl Transferase by ring-substituted  $\alpha$ -methylphenethylamines (amphetamines). *J Med Chem* 1971; **14**(4): 322-5.
17. Mosnaim AD, Hudzik T, Wolf ME. Behavioral effects of  $\beta$ -phenylethylamine and various monomethylated and monohalogenated analogs in mice are mediated by catecholaminergic mechanisms. *Am J Ther* 2015; **22**(6): 412-22.
18. Suter CM, Weston AW. Some fluorinated amines of the pressor type. *JACS* 1941; **63**(2): 602-5.
19. Rasmussen N, Keizers PH. History full circle: 'Novel' sympathomimetics in supplements. *Drug Test Anal* 2016; **8**(3-4): 283-6.

20. Marona-Lewicka D, Rhee GS, Sprague JE, Nichols DE. Psychostimulant-like effects of p-fluoroamphetamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995; **287**(2): 105-13.
21. Danielson TJ, Keashly R, Coutts RT. Tissue levels and some in vivo responses to a monofluorinated analogue of amphetamine in the mouse. *Biochem Pharmacol* 1986; **35**(24): 4423-9.
22. Beregi SL, Duhault J. Structure-anorectic activity relationships in substituted phenethylamines. *Arzneimittelforschung* 1977; **27**(1): 116-8.
23. Beregi L, Hugon P, Douarec JCL, Schmitt H, inventors; Nouveaux produits anorexigènes et euphoriques. Patent No. FRM1658. Science Union et Cie, Société Française de Recherche Médicale. 1963.
24. Shulgin AT. The background and chemistry of MDMA. *J Psychoactive Drugs* 1986; **18**(4): 291-304.
25. Harvey JA, McMaster SE, Fuller RW. Comparison between the neurotoxic and serotonin-depleting effects of various halogenated derivatives of amphetamine in the rat. *JPET* 1977; **202**(3): 581-9.
26. Hondebrink L, Verboven AH, Drega WS, et al. Neurotoxicity screening of (illicit) drugs using novel methods for analysis of microelectrode array (MEA) recordings. *Neurotoxicol* 2016; **55**: 1-9.
27. Nabben T, Korf DJ. Opkomst en verspreiding van 4-FA in Amsterdam: Bonger Instituut, Faculteit der Rechtsgeleerdheid, Universiteit van Amsterdam, 2016.
28. Linsen F, Koning RP, van Laar M, Niesink RJ, Koeter MW, Brunt TM. 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: more than a one-night stand. *Addiction* 2015; **110**(7): 1138-43.
29. Koning R, Niesink R. Nieuwe Psychoactieve Stoffen (NPS): niets nieuws onder de zon. *Tijdschrift over Verslavingsproblematiek* 2013; **9**(1): 47-59.
30. Croes E, Niesink R, Brunt TM, van Goor M. Factsheet 4-FA. In: Trimbos-instituut, editor.; 2016.
31. In de CAM Quick Scan rapportage uit februari 2015 wordt er gesproken van 4 gevallen in 2012. Bij nadere analyse blijkt er bij 1 van de gevallen toch geen sprake van blootstelling aan 4-FA.
32. Al-Abri S, Meier KH, Colby JM, Smollin CG, Benowitz NL. Cardiogenic shock after use of fluoroamphetamine confirmed with serum and urine levels. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; **52**(10): 1292-5.
33. Drugs MN. Concept Jaarrapportage 2015, 2016.
34. Johansen SS, Hansen TM. Isomers of fluoroamphetamines detected in forensic cases in Denmark. *Int J Legal Med* 2012; **126**(4): 541-7.
35. Laskowski LK, Landry A, Vassallo SU, Hoffman RS. Ice water submersion for rapid cooling in severe drug-induced hyperthermia. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; **53**(3): 181-4.
36. Wolf CE, Poklis JL, Cumpston K, Moss M, Poklis A. Acute dilated cardiomyopathy and myocardial injury after combined 4-fluoroamphetamine and modafinil ingestion. *Drug Test Anal* 2016.
37. Madias JE. Takotsubo syndrome due to 4-fluoroamphetamine. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; **53**(2): 136.
38. Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2012; **60**(4): 431-4.
39. Cohen PA, Zeijlon R, Nardin R, Keizers PH, Venhuis B. Hemorrhagic Stroke Probably Caused by Exercise Combined With a Sports

- Supplement Containing beta-Methylphenyl-ethylamine (BMPEA): A Case Report. *Ann Intern Med* 2015; **162**(12): 879-80.
40. Tark BE, Messe SR, Balucani C, Levine SR. Intracerebral hemorrhage associated with oral phenylephrine use: a case report and review of the literature. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2014; **23**(9): 2296-300.
  41. Albertson TE, Derlet RW, Van Hoozen BE. Methamphetamine and the expanding complications of amphetamines. *Western J Med* 1999; **170**(4): 214-9.
  42. McElroy JF, Feldman RS. Discriminative stimulus properties of fenfluramine: Evidence for serotonergic involvement. *Psychopharmacol* 1984; **83**(2): 172-8.
  43. Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *JPET* 2005; **313**(2): 848-54.
  44. van der Gouwe D. Jaarbericht 2015. Utrecht: Trimbos-instituut, 2016.
  45. Monshouwer K, Drost, Y, van der Pol P, van Laar, MW. Het Grote Uitgaansonderzoek 2016. Utrecht: Trimbos instituut, 2016. *In press*
  46. Goossens FX, Frijns T, van Hasselt NE, van Laar MW. Het Grote Uitgaansonderzoek 2013. Utrecht: Trimbos instituut, 2013.

## 6 Bijlage 2: Beschrijving van de risicobeoordelingsprocedure

De risicobeoordeling is uitgevoerd conform de Basisnotitie Coördinatiepunt Assessment en Monitoring nieuwe drugs (Briefrapport 360011001/2011).

### 6.1 Samenstelling van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs

Mw. dr. M.W. van Laar, Trimbos-instituut, Nationale Drug Monitor en Focal Point; tevens voorzitter<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. dr. L.A.G.J.M. van Aerts, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG)<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. dr. J. van den Berg, Ministerie van Veiligheid en Justitie: Nederlands Forensisch Instituut (NFI)<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. drs. V. van Beest, Ministerie van Veiligheid en Justitie<sup>2,4)</sup>

Dhr. J.A.H.M. van den Besselaar, Landelijke eenheid van de nationale politie<sup>1)</sup>

Dhr. drs. W. Best, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)<sup>1,2,3)</sup>

Mw dr. J. Biesterbos, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)<sup>1)</sup>

Dhr. A.J.J. de Bruin, Openbaar ministerie (OM)<sup>2,4)</sup>

Dhr. dr. T. Brunt, Trimbos-instituut, Drugs Informatie en Monitoring Systeem (DIMS)<sup>2,4)</sup>

Dhr. drs. M. Buster, GGD Amsterdam<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. dr. V. J. A. Buwalda, geneesheer-directeur psychiater Novadic-Kentron<sup>1,2,3)</sup>

Mw. dr. M. van Elk, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu<sup>2,7)</sup>

Mw. ing. M. L. van Grootel, Landelijke eenheid van de nationale politie<sup>2,3,4)</sup>

Mw. mr. drs. S. Hulscher, Ministerie van Veiligheid en Justitie<sup>1)</sup>

Mw. dr. J. Hulshof, Ministerie van Veiligheid en Justitie: Nederlands Forensisch Instituut (NFI)<sup>4)</sup>

Dhr. dr. P. H. J. Keizers, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu<sup>2,5)</sup>

Dhr. dr. M. Kooijman, Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA)<sup>2,3,4)</sup>

Dhr. prof. dr. D.J. Korf, Universiteit van Amsterdam: Criminologisch Instituut Bongers<sup>4)</sup>

Dhr. mr. drs. D. Kumpe, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport<sup>4)</sup>

Dhr. dr. J.H.C.M. Lammers, Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ)<sup>4)</sup>

Dhr. dr. T. Nabben, Universiteit van Amsterdam: Criminologisch Instituut Bongers<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. dr. R.J.M. Niesink, Trimbos-instituut, Drugs Informatie en Monitoring  
Systeem (DIMS)<sup>1,2,3)</sup>

Mw. drs. J.J. Nugteren-van Lonkhuyzen, Nationaal Vergiftigingen  
Informatie Centrum (NVIC)<sup>2,4)</sup>

Dhr. drs. J. Osté, GGD Amsterdam<sup>4)</sup>

Dhr. dr. E.J.M. Pennings, toxicoloog, op persoonlijke titel<sup>1,2,3)</sup>

Mw. drs. A. van Riel, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC)  
<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. dr. B.J. Venhuis, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu<sup>6)</sup>

Dhr. P. Vossenbergh, verslavingszorginstelling Tactus<sup>1)</sup>

Mw. N.G. van de Waterbeemd, Openbaar Ministerie (OM)<sup>1,2,3)</sup>

Dhr. drs. M. Wolters, verslavingszorginstelling Tactus<sup>2,3,4)</sup>

Mw. drs. W.M. de Zwart, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en  
Sport, Directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup> Lid

<sup>2)</sup> Aanwezig tijdens vergadering op 13 oktober 2016

<sup>3)</sup> Deelname aan het scoren van de risico's

<sup>4)</sup> Plaatsvervangend lid

<sup>5)</sup> Secretaris

<sup>6)</sup> Plaatsvervangend secretaris

<sup>7)</sup> Ad hoc plaatsvervanger voor Dhr. dr B. J. Venhuis.

## **6.2 Overige betrokkenen bij de risicobeoordelingsprocedure**

Geen.

## **6.3 Chronologie risicobeoordelingsprocedure 4-FA**

Op **25 augustus 2016** verzocht de beleidsdirectie VGP van het Ministerie van VWS het CAM om een risicobeoordelingsprocedure voor GHB op te starten.

Vooruitlopend op dit verzoek, werd door het CAM op **23 augustus 2016** een informatieverzoek gericht aan de leden van de Commissie Risicobeoordeling nieuwe drugs

Op **29 september 2016** is het informatierapport verstuurd aan de leden van de Commissie risicobeoordeling nieuwe drugs met het verzoek een individuele risicobeoordeling uit te voeren.

Op **13 oktober 2016** kwam de risicobeoordelingscommissie bijeen voor het uitvoeren van de gezamenlijke risicobeoordeling.

Op **13 oktober 2016** kwam de risicobeoordelingscommissie bijeen om de beleidsopties en aanbeveling te bespreken.

Op **2 november 2016** werd het concept risicobeoordelingsrapport ter commentaar aan de Commissieleden gestuurd.

Op **1 december** was het risicobeoordelingsrapport gereed.

In totaal heeft de procedure 3 maanden in beslag genomen.

7 Bijlage 3: Verzoek risicobeoordeling 4-FA



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Spor:

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

RIVM  
Secretariaat CAM  
dr. P. K  
Postbus 1  
3720 BA BILTHOVEN

**Directie Voeding,  
Gezondheidsbescherming  
en Preventie**

**Bezoekadres**  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
T 070 340 79 11  
F 070 340 78 34  
www.rijksoverheid.nl

**Inlichtingen bij**

Datum **25 AUG, 2016**  
Betreft verzoek risicobeoordeling 4-FA

**Kenmerk**  
1010012-151437-VGP

**Uw brief**

**Bijlage(n)**

*Correspondentie uitsluitend  
richten aan het retouradres  
met vermelding van de  
datum en het kenmerk van  
deze brief.*

Geachte heer K

In verband met recente signalen over toenemend gebruik van en gezondheidsincidenten met 4-FA (4-fluoramfetamine) verzoek ik u de uitvoering van een risicobeoordeling naar dit middel te coördineren.

In welke mate 4-FA schadelijk is voor de (volks) gezondheid is de laatste tijd met toename van het gebruik geregeld onderwerp van discussie. Daarom heb ik behoefte aan een rapportage door het CAM over de actuele stand van zaken op dit terrein.

Uw rapportage zie ik graag voor 1 november 2016 tegemoet.

Zoals gebruikelijk zal ik u voor de uitvoering van een risicobeoordeling aanvullend budget ter beschikking stellen. Uw offerte daarvoor zie ik graag zo spoedig mogelijk tegemoet.

Met vriendelijke groet,

de directeur Voeding, Gezondheidsbescherming  
en Preventie,

drs. M.C. Beens

