



MDMA-gerelateerde sterfgevallen



**MDMA-gerelateerde sterfgevallen
onderzocht door het Nederlands Forensisch Instituut**

Annabel Vreeker, Esther Croes, Tibor Brunt, Raymond Niesink, Margriet van Laar, Beitske Smink,
Bela Kubat en Klaas Lusthof.

COLOFON

Opdrachtgever en financier:

Ministerie van VWS, Directie VGP, beleidsonderdeel Drugsbeleid en Verslavingszorg

Projectleiding:

Margriet van Laar

Auteurs:

Annabel Vreeker, Esther Croes, Tibor Brunt, Raymond Niesink, Margriet van Laar, Beitske Smink, Bela Kubat, Klaas Lusthof

Foto omslag

www.istockphoto.com

Beeld voorblad

Studio Trimbos

Productie

Trimbos-instituut

Artikelnummer AF 1548

Deze uitgave is gratis te downloaden via www.trimbos.nl/webwinkel

Trimbos-instituut
Da Costakade 45
Postbus 725
3500 AS Utrecht

T: 030-297 11 00

F: 030-297 11 11

© 2017, Trimbos-instituut, Utrecht.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande toestemming van de samenstellers.

Inhoudsopgave

In het kort	5
1. Inleiding	7
2. Methode	15
3. Resultaten	21
4. MDMA als primaire doodsoorzaak	23
5. MDMA in combinatie met andere drugs als primaire doodsoorzaak	27
6. Verkeerszaken	31
7. Discussie	33
Referenties	37

In het kort

- Sinds enkele jaren wordt een toename van het aandeel en de ernst van gezondheidsincidenten na ecstasygebruik gerapporteerd. Ook verschijnen regelmatig berichten over fatale incidenten na ecstasygebruik in de media. Het is onbekend of de fatale incidenten samenhangen met de toegenomen sterkte van ecstasytabletten. Tevens ontbreken klinische informatie en gegevens over omstandigheden van deze fatale incidenten.
- In dit rapport zijn MDMA bloedconcentraties, klinische en omgevingsomstandigheden van MDMA-gerelateerde sterfgevallen in kaart gebracht die in de periode 2006 - 2015 zijn onderzocht door het Nederlands Forensisch Instituut. Ook zijn MDMA bloedconcentraties van overleden ecstasygebruikers vergeleken met MDMA bloedconcentraties van bestuurders onder invloed van MDMA.
- In deze periode was in 68 gevallen het overlijden gerelateerd aan gebruik van MDMA.
- Bij 21 sterfgevallen was MDMA de primaire doodsoorzaak, dat wil zeggen dat het overlijden direct aan het gebruik van MDMA kon worden toegeschreven.
- Bij 26 sterfgevallen was MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak.
- In 10 sterfgevallen was MDMA (eventueel in combinatie met andere drugs) de secundaire doodsoorzaak, hetgeen inhoudt dat MDMA een bijdrage heeft geleverd aan het overlijden, bijvoorbeeld door het veroorzaken van gedragsveranderingen, maar dat de dood niet direct door MDMA is veroorzaakt.
- In 11 gevallen was MDMA mogelijk de primaire of secundaire oorzaak van overlijden, maar was er onvoldoende informatie om dat met zekerheid te concluderen.
- Bij 495 verkeersdeelnemers werd MDMA in het bloed gemeten; de range van MDMA bloedconcentraties bij de sterfgevallen overlapt met de range van MDMA bloedconcentraties aangetoond bij niet-fatale verkeerszaken. De concentratie waarop MDMA dodelijk is, blijkt dus niet voor elk individu gelijk.
- De gegevens van het NFI zijn een selectie van de sterfgevallen door MDMA in Nederland; een totaaloverzicht ontbreekt. Het verdient aanbeveling te onderzoeken of een specifieke landelijke registratie van drugsgelateerde doden deze lacune kan opvullen.

1 Inleiding

Ecstasy (ook wel bekend als "XTC" of "Adam") is een psychoactieve stof die populair is onder jongvolwassenen in Nederland. Het actieve bestanddeel van ecstasy is meestal MDMA (of 3,4-methyleendioxyamfetamine). De afgelopen jaren nam de gemiddelde hoeveelheid MDMA in ecstasypillen fors toe (Van Laar et al., 2015). Ook worden in sommige gevallen stoffen die chemisch op MDMA lijken – zoals MDA, paramethoxyamfetamine (PMMA), paramethoxyamfetamine (PMA) en amfetamine – of stoffen die daar geheel niet op lijken, als ecstasy verkocht, zonder dat de gebruiker zich daar altijd bewust van is. Ecstasy wordt doorgaans geslikt in pillen. Soms wordt het als poeder opgelost in een drankje en gedronken.

Ecstasy wordt met name tijdens het uitgaan gebruikt, vanwege het stimulerende en 'entactogene' effect. De meest recente cijfers over het gebruik van ecstasy in de algemene bevolking van 15-64 jaar zijn gemeten in de Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor van het CBS i.s.m. RIVM en Trimbos-instituut, 2015 (van Laar & Ooyen-Houben, 2016). Uit deze enquête blijkt dat na cannabis, ecstasy de meest gebruikte (illegale) drug in Nederland is. In 2015 hadden naar schatting ongeveer 930.000 Nederlanders (7,0%) van 18 jaar en ouder ooit in hun leven ecstasy gebruikt. Van deze mensen had 2,8% (ofwel 380.000 mensen) in het afgelopen jaar weleens ecstasy gebruikt; 1,0% (rond de 130.000 mensen) had ecstasy in de afgelopen maand gebruikt. Het ecstasygebruik bleek het hoogst onder respondenten tussen de 20 en 24 jaar (11,2% had in het afgelopen jaar weleens ecstasy gebruikt). Het aantal mannen dat ecstasy gebruikt lag hoger dan het aantal vrouwen. In sommige groepen uitgaanders ligt het gebruik veel hoger (Goossens et al., 2015).

Sinds enkele jaren wordt een toename in het aandeel en de ernst van gezondheidsincidenten na ecstasygebruik gerapporteerd (Wijers et al., 2016a). Deze gegevens zijn afkomstig van de Monitor Drugsincidenten (MDI), die sinds 2009 gegevens over acute gezondheidsproblemen na drugsgebruik in 8 peilstationregio's en op grootschalige evenementen in Nederland registreert.

Daarnaast berichtten de media in de afgelopen jaren met een zekere regelmaat over ecstasyincidenten met een fatale afloop. Niesink (2016) beschrijft dat het aantal sterfgevallen na gebruik van MDMA in Nederland tussen 2009 en 2015 lijkt te zijn toegenomen ten opzichte van de eraan voorafgaande jaren, al gaat het om een relatief klein aantal gevallen. Het precieze aantal sterfgevallen door een ecstasyintoxicatie in Nederland is niet bekend.

Hoewel de precieze oorzaken voor de toename van gezondheidsincidenten na ecstasygebruik onbekend zijn, lijkt deze trend samen te gaan met een toename van de gemiddelde dosering MDMA per tablet en het aandeel hoog-gedoseerde tabletten in de afgelopen jaren (Niesink, 2016, Croes et al., 2015). Daarnaast suggereren resultaten van algemene bevolkingsonderzoeken een mogelijke toename in de prevalentie van ecstasygebruik (van Laar & Ooyen-Houben, 2015; van der Pol & van Laar, 2015; Nabben et al., 2014).

Om meer inzicht te krijgen in de reden waarom sommige mensen ernstige gezondheidsklachten krijgen na ecstasygebruik en anderen niet, is in opdracht van het Ministerie van VWS een aantal onderzoeken gestart, waarin prospectief en retrospectief klinische gegevens en omstandigheden van MDMA-gerelateerde incidenten worden verzameld (Wijers et al., 2016b; Vreeker, 2017). Hierover wordt separaat gerapporteerd. Het huidige rapport beschrijft de aard en omstandigheden van MDMA-gerelateerde sterfgevallen die in de periode 2006-2015 bij het Nederlands Forensisch Instituut zijn onderzocht. Dit is een selecte groep gevallen, want het NFI onderzoekt alleen zaken waarbij een strafrechtelijk onderzoek plaatsvindt.

1.1 Leeswijzer

- Hoofdstuk 1 geeft een korte samenvatting van de farmacologie en de bekende effecten van MDMA. Daarnaast worden klinische aandoeningen en symptomen gerelateerd aan inname van MDMA besproken. Tevens wordt de registratie van MDMA-gerelateerde sterfgevallen in Nederland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk toegelicht.
- Hoofdstuk 2 bespreekt de methode van het huidige onderzoek.
- Hoofdstuk 3 geeft een overzicht van de MDMA-gerelateerde sterfgevallen die tussen 2006 en 2015 door het NFI zijn onderzocht.
- Hoofdstuk 4 rapporteert over de bloedconcentraties, omstandigheden en klinische gegevens van sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak is.
- In hoofdstuk 5 worden bloedconcentraties, omstandigheden en pathologische en andere sectiebevindingen van sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak is gerapporteerd.
- In hoofdstuk 6 worden bloedconcentraties MDMA van sterfgevallen tussen 2009 en 2015 vergeleken met bloedconcentraties MDMA van levende bestuurders onder invloed van MDMA.
- Hoofdstuk 7 integreert de bevindingen beschreven in de hoofdstukken 3, 4, 5 en 6 doet aanbevelingen voor toekomstig onderzoek en registratie van MDMA-gerelateerde sterfgevallen in Nederland.

1.2 Farmacologie van MDMA

Niesink (2016) geeft een uitgebreid overzicht van de farmacologie (werking in het lichaam) van MDMA. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste punten kort samengevat:

- De belangrijkste werking van MDMA is stimulatie van de serotonerge zenuwcellen in de hersenen.
- MDMA heeft tevens invloed op de neurotransmitters dopamine en noradrenaline en in beperkte mate op andere neurotransmitters, zoals gamma-aminoboterzuur (GABA) en endogene opiaten.
- Via effecten op deze neurotransmittersystemen beïnvloedt MDMA ook de afgifte van verschillende hormonen, zoals het antidiuretisch hormoon (ADH) en het hormoon oxytocine.
- Het entactogene effect van MDMA wordt vooral toegeschreven aan de werking van serotonine (Tancer & Johanson, 2001) en mogelijk ook aan het hormoon oxytocine (Dumont et al., 2006).
- Het stimulerende effect van MDMA is mede het gevolg van de verhoogde dopamine-activiteit (Niesink, 2016).
- Het meeste onderzoek naar de farmacologie van MDMA is uitgevoerd bij ratten en apen (Niesink, 2016).

1.3 Effecten van MDMA

Er is een aantal onderzoeken verricht naar de acute effecten van ecstasy. De meest gerapporteerde gewenste en ongewenste effecten (aangetoond in klinische studies of veelvuldig gerapporteerde ervaringen van gebruikers) van ecstasygebruik staan vermeld in tabel 1. Acute toxische effecten van MDMA, zoals het serotonine syndroom, zijn veelal gerelateerd aan de farmacologische effecten van MDMA. Niesink (2016) geeft hier meer informatie over.

Er zijn grote interindividuele (en mogelijk ook intra-individuele) verschillen in reacties op ecstasy (Rietjens et al., 2012). Zoals beschreven door Niesink (2016) leidt een hoge dosering MDMA niet per definitie tot (ernstige) gezondheidsklachten. Naar aanleiding van casusbeschrijvingen

wordt verondersteld dat individuele aanleg en omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van gezondheidsklachten na gebruik van MDMA (Niesink, 2016). Zo krijgen sommige mensen bij hoge doseringen MDMA geen klachten, terwijl anderen (soms al bij een lage dosering), wel klachten ontwikkelen.

Tabel 1 Overzicht van gerapporteerde gewenste en ongewenste effecten van ecstasy.¹⁾

Gewenste effecten	Ongewenste effecten
Gevoelens van euforie (Hermle et al., 1993)	Hyperthermie en verstoring temperatuurregulatie (Green et al., 2004; Parrott et al., 2008)
Toename energie (Davison & Parrott, 1997)	Stijging van de bloeddruk (Lester et al., 2000)
Toename zelfvertrouwen (Liechti et al., 2000)	Bruxisme (tandenknarsen) (Vollenweider et al., 1998)
Veranderde perceptie van kleur en geluid (Vollenweider et al., 1998)	Trismus (kaakklem) (Davison & Parrott, 1997)
Toename gevoelens van intimiteit met anderen (Vollenweider et al., 1998)	Lichamelijke onrust (Vollenweider et al., 1998)
Gemakkelijker contact leggen met anderen (Bedi et al., 2009)	Insulten (Matthai et al., 1996)
Verminderde agressie (Ramaekers et al., 2006)	Hyponatriëmie (Milroy, 1999)
Seksuele opwindings (McElrath, 2005)	Tachycardie (Krul et al., 2011)
Verhoogde empathie (Vollenweider et al., 1998)	Psychische symptomen zoals hallucinaties, depressieve symptomen en angst- en panieklachten (Davison & Parrott, 1998; Curran & Travill, 1997; Hall & Henry, 2006)
Verbeterde stemming (Vollenweider et al., 1998)	Ontregeling van systemen (temperatuurregulatie, waterhuishouding) (Niemeijer et al., 2009)
	Multi-orgaan falen (Vakde et al., 2014)
	Intracraniale bloedingen (Turillazzi et al., 2010)

1) Deze effecten zijn ofwel gevonden in klinische studies ofwel veelvuldig gerapporteerd door gebruikers

Klinische symptomen die samenhangen met ecstasygebruik, zoals hyperthermie en hyponatriëmie, en lichamelijke stoornissen zoals multiorgaanfalen, acute cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen en pre-existente cardiovasculaire aandoeningen, kunnen leiden tot ernstige (en mogelijk fatale) gezondheidsklachten. Deze symptomen en stoornissen worden daarom verder toegelicht.

Hyperthermie

Hyperthermie (oververhitting) is één van de meest beschreven gevolgen van ecstasygebruik (Green et al., 2004). De temperatuurregulatie is ontregeld, al is het exacte mechanisme dat zorgt voor hyperthermie tot op heden niet opgehelderd (Martin et al., 2007; Patel et al., 2005; Parrott,

2012). Bij hyperthermie loopt de lichaamstemperatuur op door een toegenomen warmteproductie in de spieren en een verminderde warmteafgifte vanwege vernauwing van de bloedvaten (vasoconstrictie). Een hoge omgevingstemperatuur en langdurig dansen kunnen bijdragen aan de stijging van de lichaamstemperatuur.

De oververhitting kan een aantal klinische problemen geven, waaronder epileptische aanvallen, stolling in de bloedvaten waardoor de stollingsfactoren verbruikt worden en er elders in het lichaam een verhoogde bloedingsneiging ontstaat, plotselinge afbraak van spierweefsel, en verslechterd functioneren van de nieren en lever. Oververhitting leidt ook tot excessief zweten en daardoor dorst. Indien als reactie hierop (te) veel water wordt gedronken bestaat het risico op hyponatriëmie (inwendige uitdroging).

Hyponatriëmie

Hyponatriëmie is een gevreesde complicatie van ecstasygebruik, die op kan treden bij overmatig water drinken terwijl de nieren, vanwege een effect van MDMA op het waterregulatiesysteem in het lichaam, de overmaat aan water onvoldoende kunnen uitscheiden (Hartung et al., 2002). Ook kunnen er veel zouten verloren gaan door transpiratie. Een ernstig gevolg is het ontstaan van hersenoedeem. Binnen 12 uur vallen neurologische functies uit, met hoofdpijn, braken, afwijkend gedrag en soms verwardheid, hallucinaties en een verminderd bewustzijn. Deze symptomen hoeven niet direct op te treden, maar kunnen ook later na ecstasyinname optreden. De afgelopen jaren heeft hyponatriëmie veel aandacht in de media heeft gekregen. Echter, in de praktijk zijn er vermoedelijk relatief weinig fatale of ernstige incidenten door hyponatriëmie (Niesink, 2016). Hersenoedeem kan een gevolg zijn van hyponatriëmie, maar is niet een specifiek symptoom hiervan. Hersenoedeem wordt beschouwd als een non-specifiek symptoom van een intoxicatie.

Multiorgaanfalen

Multiorgaanfalen is het vrijwel gelijktijdig uitvallen van een aantal levensbelangrijke organen (nieren, bijnieren, lever, longen, alveesklier en hart) en kan optreden na ecstasygebruik. Door verhoging van de lichaamstemperatuur bij ecstasygebruik wordt een aantal mechanismen in gang gezet: rhabdomyolyse (acute spierafbraak) met myoglobininurie en nierfalen, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie, convulsies, hypoglykemie, hersenoedeem, diffuse intravasale stolling, wat uiteindelijk kan leiden tot multiorgaanfalen (zie Niesink, 2016). Multiorgaanfalen kan ook ontstaan door een overgevoeligheid voor MDMA. Wat het exacte mechanisme is van het multiorgaanfalen na ecstasygebruik is onbekend.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen

Van de ernstige acute effecten van MDMA zijn die op het cardio- en cerebrovasculair systeem het meest onderbelicht (Niesink, 2016). Mogelijk komt dit doordat fatale cardiovasculaire en cerebrovasculaire incidenten na ecstasygebruik eerder zullen worden toegeschreven aan pre-existente aandoeningen en in mindere mate aan MDMA (McEvoy et al., 2000; Pilgrim et al., 2009; Lee et al., 2003). Toch zijn er sterfgevallen bekend waarbij geen sprake is van pre-existente cardio- of cerebrovasculaire aandoeningen (Kahn et al., 2012; De Letter et al., 2006).

Niesink (2016) vermeldt onder andere over de relatie tussen cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen en MDMA dat:

- MDMA de bloeddruk en de hartslag verhoogt waardoor zuurstofverbruik in de hartspier stijgt en cardiale ischemie optreedt; dit kan leiden tot stoornissen in het hartritme en hartfalen. Hierbij

kan ook de hyponatriëmie, of beter gezegd verstoring van de zouthuishouding (want ook kaliumshifts treden hierbij op), een rol spelen.

- De bloeddrukverhoging en acute vernauwingen van de bloedvaten in vele organen schade kunnen veroorzaken, zoals een hersenbloeding, hartinfarct of een verminderde pompfunctie van het hart en een verminderde longfunctie.
- Vergroting van de hartspier meerdere malen bij autopsie van MDMA-gerelateerde sterfgevallen is gemeld (Patel et al., 2005).
- Vergroting van de hartspier mogelijk (mede) wordt veroorzaakt door een combinatie van langdurige blootstelling aan luide muziek, excessief bewegen (dansen) en stimulering van de bijniere door de toegenomen hoeveelheid catecholamines en corticosteron in het bloed.
- Hartritmestoornissen door een MDMA-intoxicatie kunnen optreden, wat een plotselinge hartstilstand tot gevolg kan hebben (Qasim et al., 2001; Lai et al., 2003).

1.4 Risicofactoren voor klachten na ecstasygebruik

In een overzichtsartikel beschrijven de la Torre en collega's (2012) dat de combinatie van omgevingsfactoren en individuele factoren kan leiden tot (fatale) incidenten. Echter, welke individuele en omgevingsfactoren precies invloed hebben op gezondheidsklachten na gebruik van MDMA, is niet goed bekend (zie Niesink, 2016). Wel tonen verschillende onderzoeken aan dat bepaalde factoren de kans op klachten na ecstasygebruik vergroten:

- Zo blijken een warme omgeving (Green et al., 2004), weinig drinken (Green et al., 2004) en overmatig bewegen (Parrott, 2006) de kans op hyperthermie te vergroten.
- Overmatig drinken lijkt het risico op hyponatriëmie te vergroten (Hartung et al., 2002).
- Combinatiegebruik van middelen kan de kans op hyperthermie vergroten (Niesink, 2016).
- Genetische aanleg kan het risico op klachten als hyperthermie en hyponatriëmie verhogen (zie Niesink, 2016).
- Door het stimulerende effect van MDMA op het hart, is het mogelijk dat MDMA de kans op hartritmestoornissen vergroot bij mensen met pre-existente hartafwijkingen (Dowling et al., 1987; Shenouda et al., 2010).
- Ook een te zwaar hart (een normaal gewicht van een hart hangt samen met de lengte, het geslacht en de leeftijd van een individu) vergroot de kans op hartklachten na ecstasygebruik (Patel et al., 2005).

1.5 Hoeveel mensen overlijden jaarlijks in Nederland ten gevolge van inname van MDMA?

In Nederland bestaan twee bronnen voor gegevens over drugsgelateerde sterfte: de Doodsoorzakenstatistiek en de Forensische en Politierregisters. Zij geven geen totaaloverzicht en daarom is het is niet duidelijk hoeveel mensen er in Nederland jaarlijks overlijden door inname van MDMA.

Doodsoorzakenstatistiek

De Doodsoorzakenstatistiek is een registratie op wettelijke basis van doodsoorzaken van alle overleden inwoners in een land. In Nederland is de houder van de Doodsoorzakenstatistiek het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Het CBS houdt een aparte lijst bij met sterfgevallen die niet-ingezeten zijn (zoals toeristen of mensen zonder een legale verblijfsvergunning, maar publiceert deze niet. Doodsoorzaken krijgen codes toegewezen afkomstig uit de internationaal toegepaste codelijst, de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) van de World Health Organisation (WHO). Vanaf 1996 wordt de Tiende Revisie van de ICD (ICD-10, WHO) gebruikt.

Hoewel elke overledene wordt geregistreerd in de Doodsoorzakenstatistiek van het CBS, is het niet goed mogelijk om ecstasy gerelateerde sterfgevallen te identificeren. Dat heeft verschillende oorzaken:

- Er is geen specifieke ICD-10 codering voor een sterfgeval door ecstasy (in tegenstelling tot bijvoorbeeld sterfte door cocaïne, waarvoor wel een speciale ICD-10 code bestaat). Sterfgevallen door ecstasy vallen in de Doodsoorzakenstatistiek onder de code voor 'psychostimulantia', en vallen daarmee onder dezelfde code als andere stimulerende stoffen (behalve cocaïne), zoals amfetamine, cafeïne, efedrine en khat.
- Bij een overledene wordt ecstasygebruik niet altijd vermoed.
- Ook wanneer ecstasygebruik wel vermoed wordt vindt er niet altijd forensisch onderzoek plaats om dit te bevestigen.
- Wanneer forensisch onderzoek wordt uitgevoerd zijn deze gegevens doorgaans te laat beschikbaar om te worden gebruikt voor de codering van de doodsoorzaak.
- Sterfgevallen kunnen na ecstasygebruik ook geregistreerd worden onder de directe doodsoorzaak, zoals multiorgaanfalen of hartfalen.

Om deze genoemde redenen is het jaarlijks aantal sterfgevallen door ecstasy op basis van de Doodsoorzakenstatistiek door ecstasy niet volledig bekend, en vormen de gevallen gecodeerd onder de psychostimulantia vermoedelijk een onderschatting van het werkelijke aantal.

Nederlands Forensisch Instituut

Wanneer er een strafrechtelijk onderzoek plaatsvindt in het kader van een vermoeden op een niet-natuurlijke dood, kan de officier van justitie een onderzoek naar de doodsoorzaak aanvragen bij het Nederlands Forensisch Instituut (NFI). In veel gevallen wordt dan naast een pathologieonderzoek ook een toxicologisch onderzoek uitgevoerd. Of een zaak al dan niet wordt aangemeld bij het NFI, hangt af van de opdrachtgever (politie of Officier van Justitie). Hiervoor zijn geen richtlijnen en de beslissing kan per zaak verschillen. Tevens spelen emotionele belasting voor familie van het slachtoffer en forensisch belang (is er een verdachte bekend) een rol. Ook niet-ingezetenen worden bij het NFI onderzocht.

Het aantal toxicologische en pathologische onderzoeken bij het NFI is in de afgelopen jaren gedaald:

- Rond 2000 vonden er bij het NFI ongeveer 600 pathologie-onderzoeken per jaar plaats, in 2015 waren dit er ongeveer 300.
- Het aantal toxicologische onderzoeken bij sectie nam in die periode af van ongeveer 500 rond het jaar 2000 naar ruim 200 in 2015.

De sterfgevallen waarbij ecstasy (mogelijk) een rol heeft gespeeld die bij het NFI worden onderzocht zijn geen goede representatie van het werkelijke aantal sterfgevallen door ecstasy in Nederland. Het gaat slechts om een selectie van het totaal aantal ecstasy-gerelateerde sterfgevallen. Vanwege het uitgebreide pathologie onderzoek, en vaak ook uitgebreide toxicologisch onderzoek, geven de uitgevoerde onderzoeken door het NFI wel gedetailleerd inzicht in de werkelijke doodsoorzaak (en de concentraties) van middelen die gebruikt zijn. Daarnaast is bij sommige sterfgevallen informatie over de omstandigheden van het overlijden gerapporteerd, wat informatief kan zijn bij het in kaart brengen van risicofactoren voor fatale incidenten na ecstasygebruik.

Ecstasy gerelateerde sterfgevallen in Europa

Het European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) is een waarnemingscentrum dat feiten en overzichten over drugsgebruik en problemen omtrent drugs in Europa in kaart brengt. Drugsgelateerde mortaliteit is een van de vijf key indicatoren van het EMCDDA. Vanwege nationale registratieproblemen en verschillen in registratie van sterfgevallen tussen landen, is het lastig om een overzicht per land te maken van het aantal sterfgevallen door ecstasy. Het Verenigd Koninkrijk en Frankrijk hebben recentelijk cijfers over het aantal ecstasy gerelateerde sterfgevallen in de afgelopen jaren bekend gemaakt. In beide landen was rond 2008 een lichte daling van het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen waarneembaar. Vanaf 2011 werd weer een toename van het aantal ecstasy gerelateerde sterfgevallen geregistreerd (zie Niesink, 2016).

Eerder onderzoek naar MDMA-gerelateerde sterfgevallen in Nederland

In 2007 publiceerden Verschraagen en collega's een artikel over sterfgevallen door amfetamine-achtige stoffen die in de periode 1999-2004 door het NFI zijn onderzocht. Zij registreerden onder andere de concentraties van deze stoffen, waaronder MDMA, in femoraalbloed (bloed uit een ader in het bovenbeen). Daarnaast hebben ze, om zicht te krijgen op welke concentraties lethaal kunnen zijn, een overzicht gemaakt van de concentraties van amfetamine-achtige stoffen gevonden bij verkeerszaken in diezelfde periode. Bij deze verkeerszaken zijn levende personen geïnccludeerd¹ die zijn aangehouden in het verkeer vanwege een verdenking op rijgevaarlijk middelengebruik. Verschraagen en collega's rapporteerden de volgende gegevens:

- Bij 30 sterfgevallen die in de periode tussen 1999 en 2004 zijn onderzocht was MDMA, al dan niet in combinatie met andere drugs, de primaire doodsoorzaak.
- In 24 van deze gevallen was MDMA als enige drug de primaire doodsoorzaak.
- Bij 20 sterfgevallen was MDMA de secundaire doodsoorzaak. De primaire doodsoorzaak was in deze gevallen onder andere mogelijke verdrinking, geweld, vuur of ander drugsgebruik (waarbij er een hoge concentratie van een andere drug is gevonden wat het overlijden heeft veroorzaakt en een lage concentratie MDMA indirect heeft bijgedragen aan het overlijden).
- Er was een overlap in concentraties MDMA in bloed gevonden bij automobilisten die verdacht werden onder invloed te zijn van drugs en de concentraties MDMA zoals gevonden in ecstasy gerelateerde sterfgevallen.
- Bij 90% van de sterfgevallen waarbij MDMA, al dan niet in combinatie met andere drugs en/of alcohol, de primaire doodsoorzaak was, werd in het femoraalbloed een MDMA-concentratie van 1,5 mg/L of hoger aangetoond.
- Van de bestuurders onder invloed van MDMA had 2,9% een concentratie MDMA van 1,5 mg/L of hoger in het bloed. Met andere woorden: in sommige van de bestuurders was de concentratie MDMA hoger dan in de MDMA-geïnduceerde sterfgevallen.
- Vanwege overlap tussen MDMA-concentraties van sterfgevallen en niet-fatale verkeerszaken concluderen Verschraagen en collega's (2007) dat MDMA-concentraties alleen niet voldoende zijn om de doodsoorzaak te bepalen.

1.6 Dit onderzoek: beschrijving van de MDMA-gerelateerde sterfgevallen 2006-2015

Met de toename in het aandeel en de ernst van gezondheidsincidenten na ecstasygebruik in Nederland is het van belang om in kaart te brengen waar ecstasygebruikers nu precies aan overlijden.

¹ In een enkel geval is sprake dat het slachtoffer is overleden.

Sterven zij bijvoorbeeld aan hoge concentraties MDMA (voor zover vast te stellen), aan vervuilingen in ecstasy, aan combinatiegebruik met andere drugs of alcohol of door gedragsveranderingen? Is er sprake van onderliggende pathologie of "kan het iedereen overkomen"? En met het oog op harm reduction: wat zijn de belangrijkste verschijnselen bij het overlijden: overlijdt de gebruiker aan de gevolgen van hyperthermie, hyponatriëmie, andere lichamelijke gevolgen, of leidt de MDMA tot gedragsveranderingen die bijdragen aan een levensgevaarlijke situatie?

In dit onderzoek beschrijven we retrospectief gegevens van MDMA-gerelateerde sterfgevallen die in de periode 2006-2015 onderzocht zijn door het NFI. Specifiek worden de volgende punten bestudeerd:

- Klinische gegevens en omstandigheden rond het overlijden.
- MDMA-concentraties en combinatiegebruik met andere middelen.
- De mediane concentratie MDMA bij sterfgevallen in de periode 2006-2010 en in de periode 2011-2015. Deze concentraties worden met elkaar vergeleken om in kaart te brengen of de concentratie MDMA bij sterfgevallen tussen 2011 en 2015 hoger ligt dan bij sterfgevallen tussen 2006 en 2010, parallel aan de marktontwikkeling van hoger gedoseerde MDMA tabletten vanaf 2010 (zie Niesink, 2016).

Om meer inzicht te krijgen in de rol van de concentratie MDMA in bloed bij het overlijden vergelijken we deze met de gevonden concentraties MDMA bij bestuurders die verdacht worden van rijden onder invloed.

- Concentraties MDMA die door het NFI zijn aangetoond bij bestuurders onder invloed, waren beschikbaar over de periode 2009 t/m 2014. Deze concentraties zijn vergeleken met concentraties MDMA bij sterfgevallen tussen 2009 en 2015. Bij het schrijven van dit rapport waren nog niet alle MDMA-concentraties uit de verkeerszaken uit 2015 bekend.
- Ten slotte vergelijken we de mediane² concentraties MDMA bij non-fatale verkeerszaken per jaar, om in kaart te brengen of deze concentraties zijn veranderd door de jaren heen.

² De mediaan is de middelste waarde en wordt gebruikt als het gemiddelde geen geschikte maat is omdat de waarden scheef zijn verdeeld. Vooreeld: van de getallen 1, 2, 3, 4, 20 is 6 het gemiddelde en 3 de mediaan.

2 Methode

Uit de dossiers van de jaren 2006-2015 van het NFI zijn post-mortem zaken geselecteerd waarbij de aanwezigheid van MDMA toxicologisch is aangetoond. Bij de meeste van deze gevallen is tevens een autopsie uitgevoerd door pathologen van het NFI.

Deze zaken zijn onderverdeeld in gevallen waarin MDMA-gebruik de primaire doodsoorzaak is geweest en gevallen waarin de dood is ingetreden door een andere oorzaak, maar waarin MDMA een verzwarende omstandigheid was (de secundaire doodsoorzaken). Wij hanteren de volgende definities;

- *Primaire doodsoorzaak*: MDMA heeft, al dan niet in combinatie met andere middelen, het overlijden direct veroorzaakt of direct bijgedragen aan het overlijden. Dit zijn "intoxicaties".
- *Secundaire doodsoorzaak*: de dood is niet direct veroorzaakt door MDMA. Echter, MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) heeft een bijdrage aan het overlijden geleverd, bijvoorbeeld door het (vermoedelijk) veroorzaken van gedragsveranderingen. Bij deze gevallen is er een redelijke kans dat de overledene niet in de fatale situatie terecht was gekomen wanneer hij/ zij geen MDMA had gebruikt of was er een grotere kans dat hij/ zij de situatie had overleefd.

De onderverdeling van sterfgevallen in primaire of secundaire doodsoorzaken is lastig, omdat in veel gevallen de oorzaak van overlijden niet met 100% zekerheid is vast te stellen. Een onderzoeker van het Trimbos-instituut en een toxicoloog van het NFI hebben gezamenlijk de MDMA-gerelateerde sterfgevallen tussen 2006 en 2015 beoordeeld en ingedeeld in primaire of secundaire doodsoorzaak. Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van alle beschikbare gegevens uit toxicologisch en pathologisch onderzoek (gegevens van toedracht en omstandigheden zijn meegenomen indien ze beschikbaar waren). Bij sommige sterfgevallen is een indeling niet mogelijk (bijvoorbeeld door onvoldoende informatie) en deze gevallen zijn ingedeeld als mogelijk primaire of mogelijk secundaire doodsoorzaken door MDMA (al dan niet in combinatie met andere drugs, medicijnen of alcohol).

Daarnaast zijn de gemeten concentraties MDMA bij niet-fatale verkeerszaken tussen januari 2009 en december 2014 gerapporteerd; dit betreft alle levende bestuurders die onder invloed van MDMA zijn aangehouden in het verkeer vanwege een verdenking op rijden onder invloed. De politie heeft in deze gevallen mensen staande gehouden vanwege afwijkend rijgedrag, andere afwijkende observaties, of bij een verkeerscontrole. Wanneer er een duidelijke verdenking is op een misdrijf of overtreding wordt de persoon meegenomen naar het politiebureau, waar door middel van een venapunctie in de elleboog bloed wordt afgenomen door een arts. Voor een betrouwbare vergelijking met de concentraties MDMA gevonden in bloed van sterfgevallen, worden bestuurders bij wie MDMA in urine is aangetoond niet meegenomen. Daarnaast worden bestuurders met een zeer lage, onwerkzame concentratie MDMA (<0,01 mg/L) in het bloed niet meegenomen in dit rapport, om vertekening te voorkomen (zoals eerder beschreven door Verschraagen en collega's (2007)).

Bij het NFI wordt het natriumgehalte niet standaard bepaald. Om deze reden hebben we niet kunnen onderzoeken of mensen zijn overleden aan hyponatriëmie.

2.1. Toxicologisch onderzoek

Bij de interpretatie van toxicologisch onderzoek is een aantal punten van belang:

- De aard van het onderzochte materiaal is belangrijk voor de bepaling van concentraties van stoffen. Na het overlijden vindt een herverdeling van MDMA over verschillende weefsels plaats (De Letter et al., 2010; Elliott, 2005). Rond de inwendige organen, en vooral rond het hart, de lever en longen, veranderen de concentraties van MDMA na overlijden sterker dan in niet-centraal gelegen (perifere) vaten (zie paragraaf 2.1.1. voor verdere uitleg).
- Bij de interpretatie van toxicologische resultaten dient rekening gehouden te worden met het tijdsverloop tussen inname van een middel en het overlijden. Zo kan het bijvoorbeeld zijn dat een persoon een dosis MDMA neemt en 24 uur later overlijdt. De concentratie MDMA in het bloed is na 24 uur afgenomen, wat resulteert in een lagere concentratie MDMA in het bloed na het overlijden (de afbraaksnelheid verschilt per middel en kan worden beïnvloed door combinatiegebruik, zie paragraaf 2.2). De tijd tussen inname en overlijden is niet altijd bekend. In het huidige rapport worden de concentraties weergegeven zoals ze zijn aangetoond in het lichaamsmateriaal. Bij het bepalen van de bijdrage van MDMA aan het overlijden wordt, indien deze gegevens beschikbaar zijn, rekening gehouden met het tijdsverloop tussen inname van ecstasy en het overlijden.

Toxicologisch onderzoek kan op verschillende lichaamsmaterialen worden verricht:

Bloed

Door herverdeling is bij postmortaal toxicologisch onderzoek bloed uit een centraal gelegen deel van het lichaam (zoals hartbloed) minder geschikt voor toxicologische interpretatie dan bloed uit een vat ver van het hart vandaan. Femoraalbloed (bloed uit de dijbeenader) is het meest geschikte post-mortem onderzoeksmateriaal om concentraties van stoffen in te bepalen en een indruk te krijgen van de concentratie (en dus effecten) van een stof vlak voor het overlijden. Echter, femoraalbloed is niet altijd beschikbaar. In sommige gevallen wordt daarom ander ('tweede keus') lichaamsmateriaal, zoals hartbloed, urine, glasvocht, of lichaamsweefsel gebruikt voor toxicologisch onderzoek. De gevonden concentraties uit deze verschillende materialen zijn moeilijk met elkaar te vergelijken en er bestaan geen omrekenstabellen om concentraties uit verschillende materialen met elkaar te vergelijken.

Spijtmateriaal

Spijtmateriaal is de benaming van het restant urine, serum, plasma of bloed dat in het kader van een medische behandeling vlak na opname is afgenomen. In het algemeen benadert onderzoek in spijtmateriaal het beste de mogelijke aanwezigheid (en concentratie) van een stof ten tijde van het voorval.

De concentraties MDMA in serum zijn lager dan ze zouden zijn in volbloed (volledig bloed). Om deze reden worden concentraties MDMA in serum vermenigvuldigd met 1,25, zodat deze vergelijkbaar zijn met concentraties MDMA in volbloed.

Urine

De aanwezigheid van chemische stoffen of afbraakproducten hiervan in de urine bewijst dat een persoon een bepaalde chemische stof heeft ingenomen of toegediend gekregen. Chemische stoffen zijn in het algemeen langer in urine aantoonbaar dan in bloed. Urine wordt voor analyses met name gebruikt indien het tijdsverloop tussen voorval en afname langer is dan een dag. Concentratiebepalingen in urine zijn niet zinvol; de concentratie is bijvoorbeeld afhankelijk van vochtinname en urinevorming.

Materialen in het huidige rapport

- In dit rapport worden alle sterfgevallen beschreven waarbij MDMA is aangetoond in lichaamsmateriaal, ook als MDMA niet in femoraalbloed is onderzocht. Echter, voor de berekening van mediane concentraties MDMA worden alleen de concentraties uit femoraalbloed gebruikt.
- In sommige gevallen kunnen toxicologische analyses niet met zekerheid aantonen dat er MDMA aanwezig was in het lichaam, maar wordt er een mogelijke aanwijzing voor MDMA gevonden (bijvoorbeeld aanwijzingen voor een lage concentratie van MDMA). Deze gevallen zijn niet meegenomen in dit rapport.
- Vanwege de vergelijking van MDMA-concentraties tussen sterfgevallen en niet-fatale bestuurders onder invloed, zijn bij de verkeerszaken uitsluitend gevallen meegenomen waarbij MDMA-concentraties in bloed zijn bepaald, en niet bijvoorbeeld in urine.
- Bij de vergelijking tussen concentraties MDMA bij sterfgevallen en bestuurders onder invloed, is femoraalbloed met bloed uit de elleboog vergeleken. Beide plekken van bloedafname zijn perifeer (buiten de romp) en vergelijkbaar.

2.2 Toxicologische informatie over MDMA en andere middelen

Bij onderzoek naar sterfgevallen door drugs is het belangrijk om in kaart te brengen of er sprake is geweest van combinatiegebruik van middelen. MDMA kan, wanneer het gecombineerd wordt met andere drugs of alcohol, andere toxische effecten hebben dan bij gebruik van MDMA alleen (Parrott et al., 2007; Mohamed et al., 2011; Niesink, 2016). Daarnaast kan het gelijktijdig gebruik de afbraak van de middelen beïnvloeden. Zie Niesink (2016) voor een uitgebreid overzicht van de interacties van MDMA met verschillende middelen.

In de volgende paragrafen wordt toxicologische informatie gegeven MDMA en MDA en enkele andere stimulantia (amfetamine en cocaïne) en dempende middelen (alcohol, opiaten, gammahydroxyboterzuur (GHB), cannabinoïden) die vaker in combinatie met MDMA gebruikt worden.

MDMA en MDA

MDMA en MDA hebben een sterk stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel, waardoor lichamelijke en geestelijke functies worden geactiveerd. MDA kan in het lichaam worden gevormd uit MDMA. MDA komt zelden apart in pillen voor en is alleen als metaboliet belangrijk. Over het algemeen wordt aangenomen dat MDA uit MDMA is gevormd, wanneer de concentratie MDA in lichaamsmateriaal 10% of minder is dan de gevonden concentratie MDMA.

Werkzame concentraties van MDMA in bloed liggen doorgaans tussen ongeveer 0,1 en 0,4 mg/L en die van MDA zijn meestal lager dan 0,5 mg/L. MDMA heeft een halfwaardetijd van ongeveer 8 uur. De halfwaardetijd van MDA is langer, ongeveer 10,5 tot 12,5 uur.

De relatie tussen de dosis MDMA en de concentratie MDMA in het bloed is niet lineair (De la Torre et al., 2008; Hemlin et al., 1996). Mede om deze reden is het moeilijk om aan te geven welke dosering MDMA zorgt voor een bepaalde concentratie MDMA in het bloed.

Mede vanwege de niet-lineaire relatie tussen dosering en concentratie MDMA in het bloed, is het moeilijk in te schatten vanaf welke dosering MDMA lethaal is. Wel is in enkele onderzoeken naar sterfgevallen de concentratie MDMA in het femoraalbloed in kaart gebracht. Zo vonden Milroy en collega's (2011) bij 13 sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was een mediane concentratie van 3,49 mg/L (range: 0,48-54 mg/L). Verschraagen en collega's (2007) vonden een mediane concentratie van 3,7 mg/L MDMA in femoraalbloed van 30 sterfgevallen waarbij MDMA (in

5 gevallen in combinatie met andere drugs) de primaire doodsoorzaak was. Tevens toonden zij dat in 90% van deze sterfgevallen de MDMA-concentratie in femoraalbloed 1,5 mg/L of hoger was.

Amfetamine

Amfetamine heeft een sterk stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel. Gebruikelijke werkzame concentraties van amfetamine in bloed liggen doorgaans tussen 0,03 en 0,15 mg/L. De concentraties amfetamine die zijn gemeten in het femoraalbloed bij mensen die overleden zijn door een amfetamine overdosering overlappen met de concentraties die zijn gemeten in het bloed van mensen die onder invloed van amfetamine aan het verkeer deelnamen (Verschraagen et al., 2007; Jones et al., 2011a; Jones et al., 2011b). Bij 39 overlijdensgevallen door amfetamine is een mediane amfetamineconcentratie gemeten van 1,2 mg/L en een maximale concentratie van 14 mg/L (Jones et al., 2011b). Bij 6138 personen die reden onder invloed van amfetamine is een mediane concentratie gemeten van 0,8 mg/L en een maximale concentratie van 11,9 mg/L (Jones et al., 2011a). De halfwaardetijd van amfetamine ligt tussen de 8 en 20 uur.

Cocaïne

Cocaïne heeft een sterk centraal stimulerend effect. Benzoylecgonine en methylecgonine zijn farmacologisch inactieve afbraakproducten van cocaïne die meerdere dagen in het bloed aanwezig blijven en vaak worden gebruikt om eerder gebruik van cocaïne vast te stellen. Cocaïne heeft een halfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Bloedconcentraties van cocaïne vanaf 0,05 à 0,1 mg/L worden bij leven gezien als farmacologisch werkzame concentraties. Concentraties van cocaïne en benzoylecgonine zijn bij "recreatief" gebruik in het algemeen lager dan 0,3 resp. 2,0 mg/L. Bij cocaïne gerelateerde overlijdensgevallen zijn mediane en maximale concentratie van cocaïne gemeten van 0,1 mg/L en 8,5 mg/L. Voor benzoylecgonine is dit 1 mg/L en 22 mg/L (Jones et al., 2014).

Alcohol

Ethanol is de chemische naam van de alcohol die in alcoholhoudende drank zoals bier en wijn voorkomt. De effecten van ethanol zijn afhankelijk van de mate waarin de gebruiker hieraan gewend is. Gemiddeld genomen wordt een glas alcoholhoudende drank in 1 tot 1,5 uur afgebroken. Echter, hoe meer er gedronken wordt, hoe langer het duurt voor de alcohol volledig uit het lichaam verwijderd is. Alcohol wordt sneller afgebroken bij mannen dan bij vrouwen. Alcohol heeft een diuretisch effect.

- Bij bloedconcentraties vanaf 0,5 mg/mL zijn effecten van ethanol merkbaar (verminderde reactiesnelheid, verminderde rijvaardigheid, veranderde waarneming).
- Bloedconcentraties vanaf ongeveer 3,0-4,0 mg/mL kunnen gevaarlijk zijn vanwege kans op epileptische aanvallen, coma en ademstilstand (Micromedex healthcare series, Poisindex®; Dart, 2004).
- Na het overlijden kan in het lichaam een lage hoeveelheid ethanol gevormd worden door het postmortale proces. Over het algemeen wordt bij postmortem onderzoek aangenomen dat een bloedconcentratie ethanol tot maximaal 0,3 mg/mL gevormd is door het postmortale proces (Kugelberg, 2007).

GHB

GHB (gamma-hydroxyboterzuur) is een stof met vergelijkbare, dempende effecten als alcohol. Het komt zowel in vloeibare als in vaste vorm voor. GHB kan ook snel in het lichaam worden gevormd na inname/toediening van zogenaamde precursors (uitgangsstoffen) zoals GBL (gamma-

butyrolacton) of 1,4-butaandiol. Het NFI onderzocht niet de aanwezigheid van GBL en 1,4-butaandiol in het bloed tijdens de onderzoeksperiode.

Bij werkzame concentraties in bloed is de afname van de GHB-concentratie in bloed constant, circa 18 mg/L per uur (Jones et al., 2009). Bij gelijktijdige inname met MDMA is GHB doorgaans sneller uitgewerkt. GHB is tot ongeveer 6 à 8 uren na inname aantoonbaar in bloed, en tot ongeveer 12 uren na inname aantoonbaar in urine. GHB werkt snel versuffend.

- Bloedconcentraties GHB tussen ongeveer 10 en 50 mg/L in het bloed veroorzaken bij leven in het algemeen (lichte) duizeligheid en sufheid.
- Bloedconcentraties tussen ongeveer 50 en 150 mg/L veroorzaken lichte slaap.
- Bloedconcentraties tussen 150 en 250 mg/L veroorzaken matige slaap.
- Bloedconcentraties vanaf 250 mg/L veroorzaken diepe, coma-achtige slaap (Elliot et al., 2004; Niesink, 2009).

GHB is een lichaamseigen stof en kan in lage concentraties in bloed en urine worden aangetoond, ook als geen sprake is van gebruik van GHB of een stof waaruit GHB gevormd kan worden. GHB kan ook na het overlijden in weefsels en lichaamsvloeistoffen worden gevormd. In het algemeen zijn concentraties van lichaamseigen GHB in postmortaal femoraalbloed lager dan 30 mg/L. In glasvocht en urine is de postmortale vorming van GHB doorgaans minder dan in femoraalbloed en in het hartbloed meer dan in femoraalbloed.

Opiaten

Heroïne, morfine, 6-monoacetylmorfine, methadon en codeïne behoren tot de categorie opiaten.

Morfine heeft een dempende werking op hersenfuncties. Het wordt therapeutisch onder andere toegepast bij ernstige pijn. De effecten van morfine zijn afhankelijk van de mate waarin de gebruiker hieraan gewend is. Morfine wordt zowel na toediening van morfine als van heroïne in het bloed aangetoond. Heroïne wordt in het lichaam snel omgezet in 6-monoacetylmorfine en dit wordt weer in morfine omgezet.

Codeïne komt voor in ruwe opium, waaruit heroïne wordt bereid. Codeïne is ook verkrijgbaar als geneesmiddel tegen hoest, en als geneesmiddel om pijnstilling te versterken (zoals paracetamol-codeïne 500-30). De halfwaardetijd is ongeveer 2 uur.

Na inname of toediening van morfine (als geneesmiddel) liggen gebruikelijke werkzame concentraties van morfine in bloed tussen 0,01 en 0,12 mg/L. In een onderzoek bij 20 overledenen, bij wie morfine en/of heroïne niet de primaire doodsoorzaak was, werd een gemiddelde concentratie van 0,09 mg/L gemeten (Burt et al., 2001). Bij 15 andere sterfgevallen, bij wie morfine en/of heroïne de primaire doodsoorzaak was, werd een gemiddelde concentratie van 0,42 mg/L morfine gemeten (Vermeire et al., 1998). Van dit laatste onderzoek is niet bekend in welk bloed (femoraalbloed of hartbloed) de concentraties zijn gemeten.

De halfwaardetijd van heroïne is enkele minuten. Van morfine is de halfwaardetijd 3-6 uur.

Methadon is een stof die voornamelijk wordt gebruikt bij de ontwennings- of onderhoudsbehandeling van opiaatafhankelijkheid. Bij het gebruik van methadon als onderhoudsbehandeling liggen concentraties van methadon in bloed meestal tussen 0,05 en 0,4 mg/L. Toxische verschijnselen treden afhankelijk van de gewenning op bij concentraties vanaf 0,1-0,4 mg/L. Bij gewende gebruikers treden toxische verschijnselen op bij concentraties hoger dan 0,4 mg/L. De scheidslijn tussen

overdosering en onderhoudsbehandeling is met postmortaal onderzoek moeilijk te trekken. Bij personen bij wie het overlijden gerelateerd was aan methadon zijn methadonconcentraties in het bloed gemeten tussen 0,03 en 3,1 mg/L (gemiddeld 0,28 mg/L) (Baselt, 2011) en 0,1 en 6,7 mg/L (gemiddeld 0,53 mg/L) (Jones et al., 2012).

Cannabinoïden

Cannabinoïden zijn stoffen die voorkomen in de hennepplant. THC is de meest belangrijke psychoactieve cannabinoïde in cannabis. THC-COOH en 11-OH-THC zijn omzettingsproducten die in het lichaam ontstaan na gebruik van een cannabisproduct. 11-OH-THC heeft ook een psychoactieve werking, THC-COOH niet. Cannabis wordt, nadat het in het bloed terechtkomt, opgenomen in vetweefsel. Het vetweefsel geeft de opgenomen cannabinoïden weer langzaam af aan het bloed. De halfwaardetijd voor afgifte van cannabis door het bloed aan vetweefsel bedraagt 30 minuten. De halfwaardetijd voor de afgifte van het vetweefsel aan het bloed is onder andere afhankelijk van de mate van gebruik en ligt tussen de 2 tot 7 dagen.

In het algemeen passen THC concentraties in bloed van 0,001-0,002 mg/l of hoger bij recent gebruik van cannabis via inhalatie (binnen ongeveer 6-8 uren) (Huestis, 2007).

3 Resultaten

3.1. MDMA-gerelateerde sterfgevallen tussen 2006 en 2015

In de periode 2006-2015 is bij 68 sterfgevallen die onderzocht zijn door het NFI, een werkzame concentratie MDMA aangetroffen in het bloed of ander lichaamsmateriaal.

- Bij 21 gevallen was MDMA de primaire doodsoorzaak. Hoewel bij sommige van deze sterfgevallen wel (lage concentraties van) andere stoffen werden aangetoond, was MDMA de belangrijkste toxische stof en kon het overlijden aan MDMA gebruik worden toegeschreven.
- Bij 26 gevallen was combinatiegebruik van MDMA met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak.
- Bij 6 gevallen was MDMA, al dan niet in combinatie met andere middelen, mogelijk de primaire doodsoorzaak. Bij deze sterfgevallen was er onvoldoende informatie om te concluderen dat gebruik van MDMA de primaire doodsoorzaak was. Er was echter geen andere sluitende verklaring voor het overlijden.
- Bij 10 sterfgevallen was MDMA, al dan niet in combinatie met andere middelen, de secundaire doodsoorzaak.
- Bij 5 personen was MDMA mogelijk de secundaire doodsoorzaak. Bij deze gevallen is het niet zeker of MDMA, al dan niet in combinatie met andere middelen, de secundaire oorzaak is, omdat in 1 geval de concentratie MDMA niet goed gemeten kon worden, bij twee personen kon het overlijden niet goed worden verklaard door MDMA, en twee personen vermoedelijk door geweld overleden zijn.

Naast deze 68 gevallen waarin MDMA de primaire of een secundaire doodsoorzaak was werd in nog 9 gevallen MDMA in een lage, onwerkzame, concentratie aangetroffen. Deze zaken worden niet meegenomen in de verdere analyses.

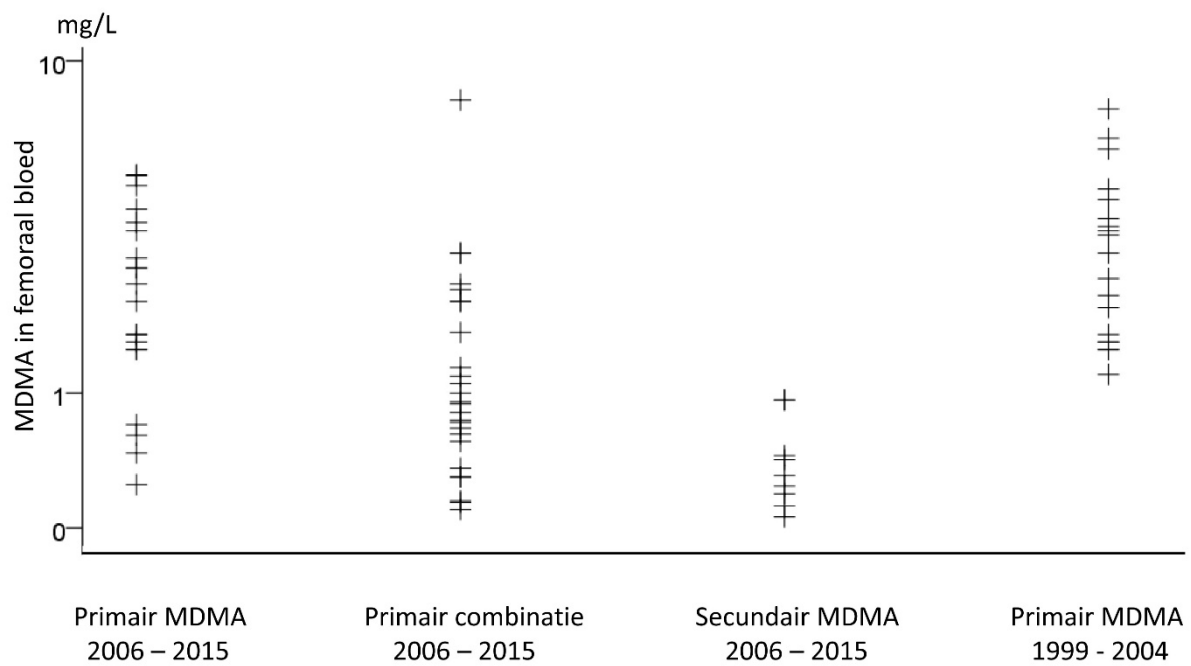
Tabel 2 en figuur 1 geven een overzicht van sterfgevallen waarin MDMA (gemeten in femoraalbloed) als primaire of secundaire doodsoorzaak was aangewezen (gebaseerd op deze studie en Verschraagen et al., 2007). De mediane concentratie MDMA was het hoogst bij sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was (2,80 mg/L; range 0,47-28,0 mg/L).

Tabel 2. Overzicht van het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen en MDMA-concentraties onderzocht door het NFI in de periode 2006-2015

	(n)	Femoraal bloed (n)	Range mg/L	Mediaan mg/L
Primair				
Primair MDMA ¹	21	15	0,47 - 28,0	2,80
Primair combinatie	26	21	0,14 - 8,00	0,91
Mogelijk primair	6	2	0,65 - 0,81	0,73
Secundair	10	9	0,059 - 0,93	0,31
Mogelijk secundair	5	4	0,006 - 1,80	0,50

1) Alle sterfgevallen waarbij MDMA de belangrijkste toxische stof was. Andere middelen kunnen ook gebruikt zijn.

N.B. alleen de concentraties MDMA in femoraal bloed zijn weergegeven.



Figuur 1. Overzicht van sterfgevallen en MDMA-concentraties in femoraalbloed bij gevallen uit de periode tussen 2006 en 2015 waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was, MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak was, MDMA (al dan niet in combinatie met andere drugs) de secundaire doodsoorzaak was en sterfgevallen uit de periode tussen 1999 en 2004 waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was.

4 MDMA als primaire doodsoorzaak

Algemene beschrijving

Bij 21 sterfgevallen was MDMA de primaire doodsoorzaak (mediane MDMA-concentratie in femoraalbloed: 2,80 mg/L; range 0,47-28,0 mg/L):

- De gemiddelde leeftijd van de overledenen was 29,0 jaar (SD=11,6; mediaan=24,0; 1 missing) en er waren meer mannen dan vrouwen (13 mannen (62%) en 8 vrouwen (38%)). Twee overledenen waren jonger dan 18 jaar. Vier overledenen waren 40 jaar of ouder.
- Van 11 mannen en 4 vrouwen was de MDMA-concentratie gemeten in femoraalbloed. De MDMA-concentratie leek hoger bij mannen (mediaan: 3,60 mg/L) dan bij vrouwen (mediaan: 1,15 mg/L).
- Bij geen van de gevallen waren er aanwijzingen voor suicide.
- In zeker 9 van de 21 gevallen had het slachtoffer drugs gebruikt tijdens een feest (in 5 gevallen was bekend dat tijdens een grootschalig evenement is gebruikt) of uitgaan en is tijdens het feest, of kort daarna overleden. Van de overige gevallen is niet bekend waar ze MDMA hadden gebruikt.
- Bij bijna alle sterfgevallen waren specifieke pathologische tekenen voor intoxicatie aanwezig, zoals longoedeem en hersenoedeem.
- Bij geen van de gevallen werd gerapporteerd of de overledenen al eerder drugs hadden gebruikt. Over de mate van ervaring met drugs kunnen daarom geen uitspraken worden gedaan.
- Van 1 persoon bij wie MDMA de primaire doodsoorzaak was, werd agressief gedrag gerapporteerd voor het overlijden. Of er sprake was van een 'excited delirium', is niet bekend.
- Bij 3 vrouwen en 1 man was de concentratie MDMA lager dan 1,0 mg/L in bloed (spijtbloed en femoraalbloed). In alle vier de gevallen was bekend dat ze een aantal uur voor de bloedafname MDMA hadden gebruikt; bij 3 gevallen (waarvan femoraalbloed beschikbaar was) was de avond voor het overlijden ecstasy gebruikt en bij 1 geval (waarvan spijtserum beschikbaar was) is onbekend hoeveel uur van tevoren ecstasy is gebruikt. Dit betekent dat de concentratie MDMA vermoedelijk hoger is geweest dan op het tijdstip van bloedafname.
- De tijd tussen inname van ecstasy en bloedafname verschilt tussen de sterfgevallen, maar het tijdsverschil was niet altijd bekend. Dat maakt een directe vergelijking van concentraties lastiger.

Aantal sterfgevallen ten gevolge van MDMA per jaar

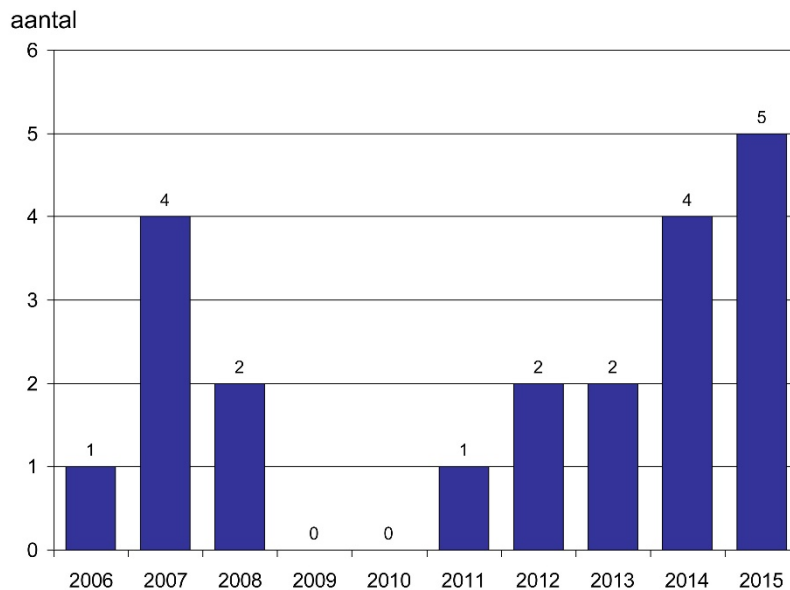
Figuur 2 toont het aantal tussen 2006 en 2015 onderzochte sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was. Opvallend is:

- Na 2007 lijkt er een daling te zijn in het aantal sterfgevallen ten gevolge van MDMA. In 2009 en 2010 was bij geen van de onderzochte gevallen MDMA de primaire doodsoorzaak.
- Vanaf 2011 loopt het aantal door het NFI onderzochte sterfgevallen ten gevolge van MDMA op. In 2015 werden de meeste sterfgevallen door MDMA gerapporteerd (n=5). Het gaat niettemin nog steeds om kleine aantallen.

Daarnaast werden de concentraties MDMA in het femoraalbloed van de sterfgevallen in de periode 2006-2010 vergeleken met die van sterfgevallen in de periode 2011-2015.

- Het aantal sterfgevallen door MDMA lag in de periode 2006-2010 lager (N=7) dan in de periode 2011-2015 (N=14).

- De concentratie MDMA lag hoger in de periode 2006-2010 (n femoraalbloed=6; mediaan=4,47 mg/L) dan in de periode 2011-2015 (n femoraalbloed=9; mediaan=2,80 mg/L).



Figuur 2. Aantal sterfgevallen per jaar waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak is

4.1 Doodsoorzaak bij primaire MDMA sterfgevallen obv autopsie gegevens

Hyperthermie

Van de 21 primaire MDMA sterfgevallen is bij 3 mannen en 1 vrouw hyperthermie vastgesteld (in de overige gevallen was de temperatuur voor overlijden niet bekend).

- De MDMA-concentraties van deze personen waren hoog (concentratie MDMA twee mannen (femoraalbloed): 2,80 mg/L en 5,14 mg/L), concentratie MDMA andere man (spijtbloed): 3,00 mg/L en concentratie MDMA vrouw (spijtserum omgerekend naar bloed): 2,1 mg/L).
- Van deze 4 mensen zijn 1 man en 1 vrouw overleden door multiorgaanfalen, waarbij bij beiden sprake was van hersenoedeem, longoedeem en obesitas (BMI man: 30,2; BMI vrouw: 33,1). Bij de man was tevens sprake van een kaakklem.
- Van de overige 2 mannen is 1 man overleden aan een hartinfarct; hij had een pre-existente hartafwijking (de BMI was normaal, namelijk 24,9). Tevens was er sprake van longoedeem.
- Bij de andere man is geen autopsie verricht, en zijn geen gegevens bekend over mogelijke factoren die hebben bijgedragen aan het overlijden.

MDMA en pre-existente afwijkingen

Van de 21 sterfgevallen zijn 3 mannen overleden aan de combinatie van MDMA met een pre-existente cardiovasculaire afwijking. Deze mannen hadden een relatief hoge leeftijd (eind dertiger, een veertiger en een eind vijftiger) en hadden een hoge concentratie MDMA in het femoraalbloed (4,8 mg/L, 5,1 mg/L en 5,14 mg/L). Het is onbekend of de mannen op de hoogte waren van de afwijking.

- Bij 1 persoon werd ernstige kransslagaderverkalking gevonden. Het gewicht van het hart was binnen normale grenzen. Er waren geen tekenen van hersenoedeem of longoedeem. De BMI was (te) hoog, namelijk 28,0. Hij zou vier dagen voor het overlijden MDMA en speed hebben

gebruikt en twee dagen voor het overlijden last hebben gehad van spastische bewegingen. Tevens vertoonde hij agressief gedrag.

- 1 persoon had pre-existente hartafwijkingen (het hart was “te slap en opgerekt”). Ook was sprake van een zgn. ‘small vessel disease’ van het hart. Bij deze man werden hersenoedeem en longoedeem vastgesteld. De BMI was (te) hoog, namelijk 29,7. Vlak voor het overlijden is hij gaan klappertanden en vertoonde hij verward gedrag. Hij is in bad overleden.
- Bij 1 persoon was sprake van een ziekelijk vergroot hart (530 g; normale range bij deze lichaamsbouw tussen 362 en 478 g) en tevens van aderverkalking, ondermeer van de kransslagader (afdalende tak van de kransslagader was voor 50% afgesloten). Ook werd een recent hartinfarct aangetroffen (3 – 6 uur oud) en was er sprake van longoedeem. De BMI was normaal, namelijk 24,9. Ook deze man is in bad aangetroffen, had een kaakklem en ernstige stijfheid van de spieren. Naast MDMA werd een concentratie van 0,58 mg/mL alcohol aangetoond en was er een sterke aanwijzing voor gebruik van sildenafil (zoals Viagra®).

MDMA en acute cardiovasculaire aandoeningen

Bij 1 man (dertiger) en 1 vrouw (veertiger) werden acuut opgetreden cardiovasculaire symptomen door MDMA gebruik gevonden bij autopsie. In beide gevallen werd longoedeem aangetoond en bij de man tevens hersenoedeem. Beiden hadden een hoge concentratie MDMA in het femoraalbloed (man: 3,80 mg/L; vrouw: 4,14 mg/L).

- Bij de man werd recent opgetreden hartspierschade door MDMA gevonden. De BMI (26,6) was (te) hoog.
- Bij de vrouw werden plaatselijke collecties van ontstekingscellen in de hartspier aangetroffen. De BMI was normaal.

MDMA en acute cerebrovasculaire aandoeningen

Twee tieners (meisjes) en één jonge vrouw zijn overleden door acute cerebrovasculaire aandoeningen bij een intoxicatie met MDMA. Bij twee van hen werd een relatief lage concentratie MDMA in het bloed aangetoond (0,31 mg/L in spijs serum; 0,70 mg/L in femoraalbloed). De concentratie MDMA bij de derde persoon was 1,50 mg/L in spijs bloed. In geen van de gevallen was bekend of er sprake was van hyperthermie.

- Bij één van hen werd globale hypoxie in de hersenen aangetoond. Er was sprake van hersenoedeem en longoedeem en de BMI was (te) hoog (BMI: 25,7). Ze zou één ecstasypil geslikt hebben en daarna snel suf en verward geworden zijn, waarna ze is gaan braken.
- Een ander is overleden als gevolg van herseninklemming door hersenoedeem, veroorzaakt door intoxicatie met MDMA. Bij deze persoon werd tevens longoedeem vastgesteld. De BMI was normaal, namelijk 22,5. Ze had in de avond ecstasy gebruikt en was niet lekker toen ze thuis kwam, waarna ze een pijnstiller heeft geslikt en naar bed is gegaan. Later werd ze levenloos in bed aangetroffen.
- Ook de derde persoon is overleden als gevolg van herseninklemming door hersenoedeem en had longoedeem. De BMI was aan de hoge kant (BMI: 25,0). Deze vrouw zou plots onwel zijn geworden kort na inname van 2 pillen.

In het water aangetroffen

Eén man is dood in het water aangetroffen en het overlijden wordt verklaard door een intoxicatie door MDMA mogelijk in combinatie met verdrinking. Bij het NFI kan verdrinking niet met zekerheid worden aangetoond. De concentratie MDMA in femoraalbloed was hoog, namelijk 2,80 mg/L. Deze

man heeft in het verleden een TIA³ gehad waarvoor hij bloeddrukverlagingsmiddelen slikte. Bij autopsie was sprake van hersenoedeem. Tevens was er sprake van een te hoog BMI, namelijk 29,1.

Multiorgaanfalen

Twee mannen en 2 vrouwen zijn overleden door multiorgaanfalen⁴. Multi-orgaan falen wordt gekenmerkt door functiestoornissen van meerdere organen als gevolg van één onderliggende oorzaak, bijvoorbeeld een ontstekingsyndroom. In deze gevallen betreft het een aseptisch, door MDMA-vergiftiging veroorzaakt, ontstekingsyndroom. In 3 van de 4 gevallen is multiorgaanfalen vastgesteld door de intensive care eenheid van het behandelend ziekenhuis. In 2 gevallen is dit niet nader gespecificeerd; in 1 geval zijn beschreven: longfalen (ARDS), leverfalen, nierfalen, spierafbraak (rhabdomyolyse) en falen van de bloedstolling (DIS; diffuse intravasale stolling). In het vierde geval zijn door de patholoog veranderingen van vitale organen aangetoond, waaronder een toxisch geïnduceerde hartspierontsteking (myocarditis), vochtophoping in de longen en in de hersenen, hetgeen kan passen bij multi-orgaanfalen.

Van 1 persoon was de leeftijd onbekend, de leeftijd van de andere personen was relatief laag (begin en midden 20). De concentraties MDMA waren relatief hoog (1,50 mg/L in spijsbloed, 2,10 mg/L in spijsserum omgerekend naar bloed, 2,2 mg/L in femoraalbloed en 2,80 mg/L in femoraalbloed). Van twee personen was bekend dat sprake was geweest van hyperthermie. Bij 3 personen waren tekenen van hersenoedeem en bij 2 personen van longoedeem. Bij 1 persoon is geen autopsie verricht (multiorgaanfalen was vastgesteld door een forensisch arts) en daarbij is onbekend of er nog andere klinische symptomen aanwezig waren. Van 1 man en 1 vrouw was de BMI te hoog (man: 30,2; vrouw: 33,1). Voor de anderen waren gegevens over de BMI niet aanwezig.

Intoxicatie door MDMA

Bij 5 mannen en 2 vrouwen is geen anatomische doodsoorzaak gevonden. Het overlijden wordt daarom verklaard door een intoxicatie met MDMA.

- De leeftijd van deze slachtoffers varieerde van 21 tot 33 jaar.
- De concentratie MDMA (in femoraalbloed) varieerde van 0,47 mg/L-28,0 mg/L.
- In 3 gevallen waren er aanwijzingen voor hersenoedeem en in 4 gevallen voor longoedeem.
- Bij 2 van deze sterfgevallen was de BMI (te) hoog (25,8 en 27,1).
- Bij 1 man werden lichte tekenen van een longontsteking gevonden.
- Van 1 man was bekend dat hij een kaakkleem had en dat het lichaam stijf was.
- Bij 1 vrouw werd littekenvorming van de hartspier gezien. Een zichtbaar hartinfarct werd echter niet waargenomen.
- Van twee gevallen was het onbekend of er aanwijzingen voor hersenoedeem of longoedeem waren en was er geen informatie over de BMI aanwezig.

Onbekende doodsoorzaak

Bij 1 jongvolwassen man is geen autopsie verricht, waardoor onbekend is waar deze persoon precies aan is overleden. Er werd een hoge concentratie MDMA in zijn spijsbloed aangetroffen (3,0 mg/L). Hij zou vóór het overlijden verward zijn geweest en een hoge hartslag en hyperthermie hebben gehad.

³ Een TIA staat voor *transient ischaemic attack*: vrij vertaald betekent dat een tijdelijke hapering van de bloeddorstrooming in de hersenen.

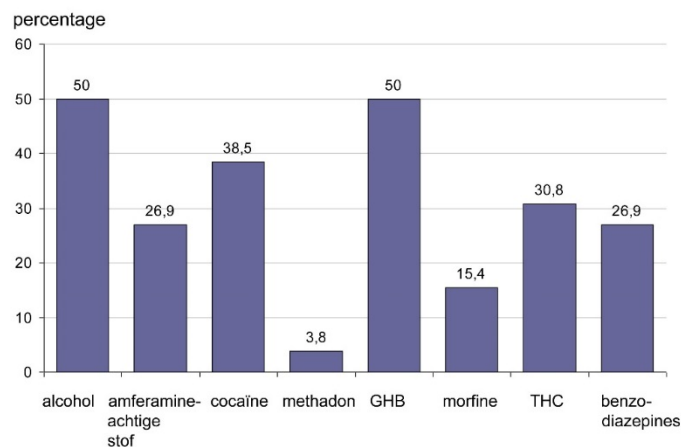
⁴ Voor een verdere beschrijving van multiorgaanfalen, zie Niesink, 2016.

5 MDMA in combinatie met andere drugs als primaire doodsoorzaak

Algemene beschrijving

In 26 gevallen was MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak (mediaan MDMA in femoraalbloed: 0,91 mg/L; range 0,14-8,00 mg/L).

- De gemiddelde leeftijd (bekend bij 24 sterfgevallen) was 38,1 jaar (SD=10,2, mediaan=40,5). Er waren meer mannen (n=15; 58%) dan vrouwen (n =11; 42%). Van 11 mannen en 10 vrouwen was de MDMA-concentratie gemeten in femoraalbloed. De MDMA-concentratie was iets lager bij mannen (mediaan: 0,91 mg/L) dan bij vrouwen (mediaan: 1,09 mg/L).
- In de meeste gevallen werd een concentratie van MDMA met alcohol (13 gevallen (50%)) en GHB (13 gevallen (50%)) gevonden. De combinatie van MDMA en methadon werd het minst gevonden (1 geval (4%)). Figuur 3 geeft een overzicht van de middelen en het aantal gevallen waarin deze naast MDMA zijn aangetoond, bij de sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak was.
- Er waren geen aanwijzingen voor suicide.
- In ten minste 5 van de 26 gevallen waren drugs gebruikt tijdens een feest of tijdens het uitgaan en is men aldaar, of (kort) erna, overleden. Ten minste 1 persoon had thuis drugs gebruikt. Van de overige gevallen is niet bekend op welke plek de drugs waren gebruikt.
- Bij 2 mannen is agressief gedrag vlak voor het overlijden gerapporteerd. Bij de eerste man is naast MDMA een hoge concentratie alcohol (2,10 mg/mL) en een lage concentratie THC aangetoond (0,0023 mg/L). Bij de tweede man was er naast MDMA een lage concentratie THC (0,0020 mg/L) en een relatief hoge concentratie cocaïne (1,70 mg/L) gevonden.
- Bij de meeste sterfgevallen waren specifieke pathologische tekenen voor intoxicatie aanwezig, zoals longoedeem en hersenoedeem.
- Van 1 tiener waarbij MDMA in combinatie met andere middelen de primaire doodsoorzaak was, is bekend dat dit de eerste keer ecstasygebruik betrof. In het femoraalbloed is een concentratie MDMA van 0,89 mg/L en alcohol van 1,6 mg/mL aangetoond. Er is geen pathologisch onderzoek gedaan. Deze tiener werd aangetroffen in het water.
- Bij 8 van de 26 sterfgevallen werd gerapporteerd dat het slachtoffer bekend was met eerder gebruik van drugs; bij de andere gevallen zijn er geen gegevens over eerder drugsgebruik.



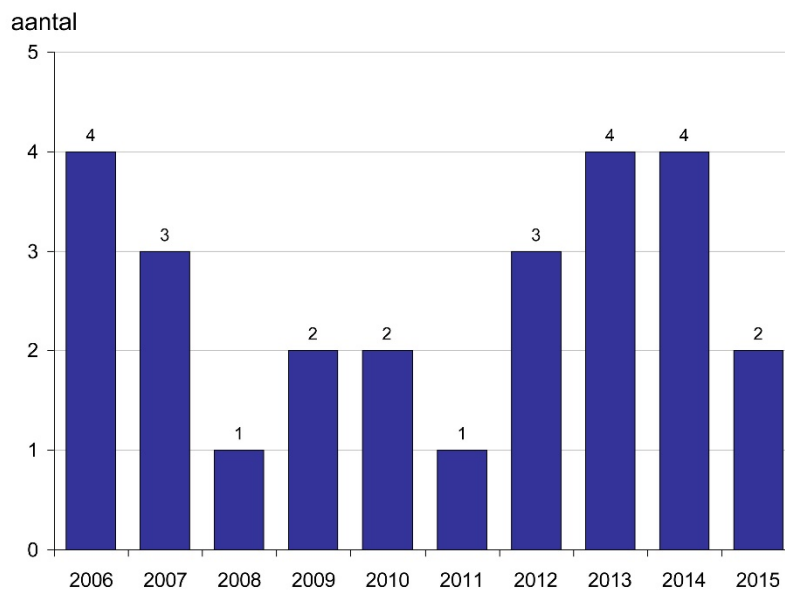
Figuur 3. Overzicht van het percentage combinatiegebruik met MDMA, bij de sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak was (N=26)

Aantal sterfgevallen door MDMA in combinatie met andere drugs

In figuur 4 wordt een overzicht gegeven van het aantal sterfgevallen per jaar waarbij MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak was. Opvallend is dat:

- In de periode 2008-2011 minder sterfgevallen door het NFI zijn onderzocht waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak was.
- In 2012 dit aantal weer lijkt te stijgen.

Het aantal sterfgevallen per jaar is niet goed te vergelijken, omdat het jaarlijkse aantal aanmeldingen voor onderzoek (in het algemeen) bij het NFI is afgenomen in de periode 2006-2015.



Figuur 4. Aantal sterfgevallen per jaar waarbij MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak is.

5.1 Doodsoorzaak bij sterfgevallen primair door MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol obv autopsie gegevens

Hyperthermie

Van de 26 sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak was, was bij 1 man vermoedelijk sprake van hyperthermie. Hoewel vlak voor overlijden een temperatuur van 37,2 C werd gemeten, zou hij daarvoor een sterk verhoogde lichaamstemperatuur hebben gehad. Bij deze man zijn naast MDMA ook sporen van THC en een lage concentratie cocaïne gevonden in het femoraalbloed (MDMA: 3,10 mg/L; THC: 0,007 mg/L; cocaïne: 0,006 mg/L). Vermoedelijk had deze persoon 3 ecstasytabeltten geslikt. Voor het overlijden transpireerde deze persoon hevig en had hij last van buikkrampen. Er is geen autopsie verricht, en het is onbekend of andere klinische factoren hebben bijgedragen aan het overlijden.

MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol en pre-existente aandoeningen

Twee mannen en 2 vrouwen zijn vermoedelijk overleden aan de combinatie van MDMA en andere drugs en een pre-existente cardiovasculaire afwijking. Hun leeftijd varieerde van 31 tot 55 jaar. Bij 3 sterfgevallen was sprake van longoedeem en in 2 gevallen van hersenoedeem. Bij 1 persoon was de BMI te hoog (36,3), in de overige gevallen was de BMI normaal.

- Bij 1 persoon werd een lage concentratie MDMA in het hartbloed gemeten (0,10 mg/L). Hij had op een eerder moment drugs gebruikt. Er was sprake van een iets zwaar hart (385 g, normaal 323-403 g). Bij lichtmicroscopisch onderzoek werden tekenen van cardiomyofibrose gezien (toename van bindweefsel en vetweefsel rondom de bloedvaten).
- 1 persoon had een concentratie MDMA van 0,91 mg/L in het femoraalbloed. Het hart was te zwaar (480 g, normaal 345-455 g) en als gevolg van ernstige aderverkalking was een belangrijke kransslagader bijna geheel afgesloten.
- 1 persoon had een concentratie van 0,74 mg/L MDMA in femoraalbloed. Het hart was duidelijk te zwaar (460 gram, normaal 228-348 g).
- Bij 1 persoon werd een hartspierontsteking aangetoond (ziekelijke afwijking aan de hartspier). De concentratie MDMA in femoraalbloed was hoog (8,0 mg/L).

MDMA in combinatie met andere drugs en acute cardiovasculaire aandoeningen

Van vijf mensen is bekend dat zij zijn overleden door acute problemen met de hartfunctie na ecstasygebruik in combinatie met andere drugs. Het betreft twee mannen (begin veertig en midden vijftig) en twee vrouwen (midden twintig en begin veertig). Van 1 persoon waren gegevens over de leeftijd, het geslacht en de autopsie niet bekend. De concentratie MDMA varieerde van 0,15 mg/L tot 1,18 mg/L in femoraalbloed. Bij 4 personen was sprake van longoedeem en bij twee personen tevens van hersenoedeem. Een man is overleden aan een hartinfarct door een hartritmestoornis. Bij de andere man werd recente hartspierschade gevonden, wat kan leiden tot hartfunctiestoornissen. Bij beide vrouwen werd hartspierweefselversterf aangetoond, bij 1 was dit waarschijnlijk het gevolg van een virusinfectie en bij de ander was dit het gevolg van een MDMA intoxicatie. De andere persoon is overleden als gevolg van een groot recent hartinfarct.

MDMA in combinatie met andere drugs en acute cerebrovasculaire aandoeningen

Eén man (midden dertig) is overleden aan de gevolgen van herseninklemming welke is ontstaan door het optreden van zuurstoftekort in de hersenen in het kader van langdurige reanimatie. Hij kreeg een hartstilstand na ecstasygebruik en werd 25 minuten gereanimeerd, waarna hij in coma lag. Er ontstond multiorgaanfalen en bloedstollingsstoornis. Het hart was te zwaar en er was vochtstapeling in het hele lichaam. De concentratie MDMA in spijtmateriaal was 0,62 mg/L.

In het water aangetroffen

Drie vrouwen (een tiener en twee dertigers) zijn overleden als gevolg van intoxicatie van drugs in combinatie met mogelijke verdrinking. De concentratie MDMA in femoraalbloed was 0,89 mg/L, 1,28 mg/L en 1,73 mg/L. Van twee vrouwen is bekend dat zij eerder drugs hebben gebruikt. De drie vrouwen zijn dood in het water aangetroffen.

- Bij de een was sprake van acuut hartfalen en er werd lichte aderverkalking met lichte vernauwing in de kransslagaders gevonden. Er werden tekenen van hersenoedeem en longoedeem aangetoond. De BMI was normaal.
- Bij de ander waren de pathologische bevindingen passend bij, maar waren niet bewijzend voor, verdrinking als oorzaak voor het overlijden. Er was sprake van longoedeem (gewicht longen

samen 1280 gram, normaal tot circa 900 gram) en hersenoedeem (gewicht 1430 gram, normaal circa 1200 gram) met afgeplatte windingen. De BMI was normaal.

- Bij de derde is geen autopsie verricht. De MDMA-concentratie in femoraalbloed was 0,89 mg/L. Zij zou voor het eerst ecstasy hebben gebruikt. Vermoedelijk heeft er een aantal uur tussen het ecstasygebruik en de bloedafname gezeten, waardoor de concentratie MDMA eerder hoger is geweest.

Multi-orgaan falen door MDMA in combinatie met andere drugs

Bij 1 man en 3 vrouwen was sprake van multiorgaanfalen.

- De leeftijden varieerden van eind twintig tot eind veertig.
- De man had al langere tijd last van een hoge bloeddruk (MDMA-concentratie was 0,30 mg/L in spijtbloed).
- Bij 2 vrouwen werden tekenen van longoedeem aangetoond. Bij één vrouw werd tevens hersenoedeem vastgesteld en geringe schade aan de hartspier (MDMA-concentraties: 0,36 mg/L en 2,20 mg/L in femoraalbloed).
- Bij 1 vrouw is geen autopsie verricht, het ziekenhuis heeft bij haar multiorgaanfalen vastgesteld. Zij had een hoge concentratie MDMA in femoraalbloed (1,10 mg/L in spijtbloed).

Intoxicatie MDMA in combinatie met andere drugs

Bij 6 mannen en 1 vrouw is geen pathologische aanleiding voor het overlijden gevonden en wordt het overlijden verklaard door een intoxicatie van MDMA in combinatie met andere drugs. De leeftijden varieerden van 20 tot 47 jaar. Twee mannen hadden een MDMA-concentratie lager dan 1,0 mg/L in het femoraalbloed, bij de rest was de concentratie hoger (de hoogste concentratie was 3,10 mg/L). Drie personen hadden overgewicht, bij de overige slachtoffers was de BMI normaal. In 5 gevallen werden aanwijzingen voor longoedeem en in drie gevallen hersenoedeem gevonden.

Onbekende doodsoorzaak

Bij twee mannen (leeftijd onbekend) is geen autopsie verricht en was het onbekend waaraan ze zijn overleden. Eén man had verschillende middelen in relatief hoge doseringen gebruikt (waaronder MDMA, concentratie in femoraalbloed was 0,81 mg/L). De andere man had een hoge dosering MDMA in femoraalbloed (3,10 mg/L). Van deze man is bekend dat hij voor het overlijden een sterk verhoogde lichaamstemperatuur zou hebben gehad, transpireerde en last van buikkramp had.

Samenvattend

- Bij 21 sterfgevallen was MDMA de primaire doodsoorzaak en hebben andere middelen geen rol van betekenis gespeeld in het overlijden. Bij 4 mensen werd hyperthermie gerapporteerd; 3 hadden een pre-existente aandoening; 2 een acute cardiovasculaire aandoening als gevolg van MDMA; 3 personen hadden een acute cerebrovasculaire aandoening als gevolg van MDMA; 1 persoon is overleden aan de combinatie van MDMA-intoxicatie en mogelijke verdrinking; 4 personen zijn overleden aan multiorgaanfalen; bij 7 personen werd geen anatomische doodsoorzaak vastgesteld en bij 1 persoon is geen autopsie verricht.
- Bij 26 sterfgevallen was MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak. Bij 1 persoon werd hyperthermie gerapporteerd; 5 hadden een pre-existente aandoening; 5 een acute cardiovasculaire aandoening als gevolg van ecstasygebruik; 1 persoon had een acute cerebrovasculaire aandoening als gevolg van MDMA; 2 personen zijn overleden aan de combinatie van intoxicatie door MDMA en mogelijke verdrinking; 3 personen hadden multiorgaanfalen; bij 7 was er geen anatomische doodsoorzaak en bij 3 personen is er geen autopsie verricht.

6 Verkeerszaken

Om meer inzicht te krijgen in de rol van de concentratie MDMA in bloed bij het overlijden hebben we bovenstaande gegevens vergeleken met de concentraties MDMA gevonden bij niet-fatale verkeerszaken die verdacht werden van rijden onder invloed.

In de periode 2009-2014 werd bij 495 niet-fatale verkeerszaken MDMA met een concentratie van 0,01 mg/L of hoger in het bloed gevonden. De concentratie MDMA liep uiteen van 0,01-4,0 mg/L en de mediane concentratie was 0,27 mg/L. Het aantal gevallen per jaar en bloedconcentraties staan aangegeven in tabel 3.

Het aantal zaken waarbij MDMA werd aangetoond steeg per jaar van 24 zaken in 2009 naar 103 zaken in 2014. Het aantal onderzoeken naar verkeerszaken is niet gestegen bij het NFI. Er lijkt geen substantieel verschil te zijn in mediane bloedconcentraties tussen de verschillende jaren.

Tabel 3. Overzicht van het aantal verkeerszaken en de concentratie MDMA per jaar van 2009-2014

	(n)	Minimum mg/L	Maximum mg/L	Mediaan mg/L
2009	24	0,02	0,76	0,20
2010	61	0,02	1,23	0,26
2011	104	0,01	2,46	0,29
2012	116	0,01	1,60	0,23
2013	87	0,01	2,30	0,27
2014	103	0,01	4,00	0,29

De mediane concentratie MDMA in de verkeerszaken tussen 2009 en 2014 is vergeleken met de mediane concentratie MDMA bij alle sterfgevallen waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) de primaire doodsoorzaak was, in diezelfde periode.

Tussen 2009 en 2015 waren er 32 sterfgevallen waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) de primaire doodsoorzaak was. De mediane concentratie MDMA bij de 23 gevallen waarvan femoraalbloed aanwezig was, was 1,70 mg/L (met een range van 0,14-28,0 mg/L). Deze range overlapt met de range van de concentratie MDMA gevonden bij bestuurder onder invloed van MDMA in diezelfde periode. Echter, de mediane concentratie MDMA bij bestuurders onder invloed ligt lager (0,27 mg/L) dan bij sterfgevallen (1,70 mg/L).

7 Discussie

Is het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen in de afgelopen jaren toegenomen?

- Tussen 2006 en 2015 zijn 68 MDMA-gerelateerde sterfgevallen onderzocht bij het NFI. Hiervan was bij 21 gevallen het gebruik van MDMA alleen de primaire doodsoorzaak. Bij 26 gevallen was MDMA in combinatie met andere drugs de primaire doodsoorzaak.
- Het aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen dat door het NFI is onderzocht is niet goed per jaar te vergelijken. Dit komt omdat het totaal aantal onderzoeken bij het NFI de afgelopen jaren is afgenomen. Daarnaast wordt bij het NFI alleen een selectie van de sterfgevallen onderzocht (namelijk alleen zaken waarbij een strafrechtelijk onderzoek plaatsvindt), wat geen goede representatie geeft van het werkelijke aantal sterfgevallen door MDMA in Nederland.
- Als we de trend van het aantal onderzochte MDMA-gerelateerde sterfgevallen in de periode 2006-2015 in kaart brengen, dan is te zien dat het aantal door sterfgevallen door het NFI onderzocht tussen 2008 tot 2010 tijdelijk lijkt af te nemen ten opzichte van 2006 en 2007. In 2011 neemt het aantal sterfgevallen weer toe. Deze trend, een tijdelijke afname in door het NFI onderzochte MDMA-gerelateerde sterfgevallen tussen 2008 en 2010, is vergelijkbaar met trends over MDMA-gerelateerde sterfgevallen Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk (zie Niesink, 2016). Eén van de verklaringen voor deze trend is dat in 2008 en de eerste helft van 2009 het gehalte MDMA in de ecstasycapsules lager was dan in de voorgaande jaren (Brunt & Niesink, 2011; Niesink, 2016). Daarnaast gebruikten in 2008 minder mensen MDMA, in vergelijking met voorgaande jaren (Niesink, 2016; Wouters et al., 2014).
- Het aantal sterfgevallen waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) de primaire doodsoorzaak was in de periode 2006-2015 (N=47) lag hoger dan het aantal sterfgevallen door MDMA onderzocht door het NFI in de periode 1999-2004, gerapporteerd door Verschraagen en collega's (2007) (N=30). Verschraagen en collega's rapporteerden meer sterfgevallen waarbij alleen MDMA de primaire doodsoorzaak was (N=24) dan in dit rapport (N=21). Een paar aspecten zijn van belang voor de interpretatie van deze vergelijking. Door Verschraagen en collega's wordt een kortere periode beschreven dan in het huidige rapport. Daarnaast verschilden hun selectiecriteria iets van die van het huidige rapport. Zo rapporteerden zij alleen over sterfgevallen waarbij autopsie was verricht en waarvan femoraalbloed beschikbaar was. In dit rapport beschrijven we alle sterfgevallen waarbij MDMA in lichaamsmateriaal is aangetoond, ook als er geen autopsie is verricht. Daarnaast kan uit de cijfers uit dit rapport niet worden geconcludeerd of het aantal sterfgevallen op jaarbasis nu is toe- of afgenomen, omdat het aantal onderzoeken bij het NFI op jaarbasis in de afgelopen jaren is afgenomen.
- Wanneer het aantal sterfgevallen waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere drugs) de primaire doodsoorzaak is in de periode 2006-2015 (n=47) wordt opgeteld bij het aantal sterfgevallen (n=30) waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak is in de periode 1999-2004 (Verschraagen et al., 2007), dan kunnen we stellen dat vanaf 1999 (met uitzondering van 2005) bij zeker 77 mensen MDMA de primaire doodsoorzaak was.
- Over een periode van 15 jaar zijn dus 77 gevallen onderzocht. Dat is relatief laag, in aanmerking genomen dat zowel het gebruik van XTC als de dosering in tabletten sterk is toegenomen.
- Wel zal het gaan om een onderschatting van de totale MDMA-gerelateerde sterfte, omdat niet alle gevallen toxicologisch worden onderzocht en geregistreerd.

Is de concentratie MDMA in bloed toegenomen in de afgelopen jaren?

In tegenstelling tot de bevinding dat de hoeveelheid MDMA in tabletten in de afgelopen jaren verhoogd is (Niesink, 2016), vonden we dat de concentratie MDMA in femoraalbloed bij sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was tussen 2011-2015 lager lag dan bij sterfgevallen tussen 2006-2010. Ook was de mediane concentratie MDMA in femoraalbloed van sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was in de periode 2006-2015 lager (2,8 mg/L) dan in de periode 1999-2004 (3,7mg/L). Hoewel vermeld dient te worden dat vergelijking van concentraties lastig is vanwege het lage aantal sterfgevallen, laten deze gegevens niet zien dat de concentratie MDMA bij sterfgevallen is verhoogd in de loop van de jaren. Deze resultaten kunnen ook beïnvloed zijn door een andere tijd tussen inname van MDMA en bloedafname. Theoretisch gezien zou het kunnen zijn dat bij sterfgevallen in de afgelopen jaren het bloed op een later moment is afgenomen dan bij de eerdere sterfgevallen, waardoor de concentratie MDMA lager zou liggen. Er was ook geen stijging waarneembaar in de concentratie MDMA bij bestuurders onder invloed van MDMA in de periode tussen 2009 en 2014.

Met welke middelen werd MDMA het meest gecombineerd?

Bij de 26 sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire doodsoorzaak was, was MDMA het meest gecombineerd met de dempende middelen alcohol en GHB. Deze gegevens verschillen met die uit Engeland en Wales, waar MDMA het meest gecombineerd wordt met cocaïne (Schifano et al., 2009). Hoewel de resultaten van het huidige onderzoek niet goed vergeleken kunnen worden met de resultaten uit Engeland en Wales (omdat in het Verenigd Koninkrijk sterfgevallen door middelen op een andere manier geregistreerd worden dan in Nederland, en in dit onderzoek alleen sterfgevallen onderzocht door het NFI zijn meegenomen), kan dit wijzen op verschillen in gebruikspatronen tussen landen.

Onder welke omstandigheden hadden mensen MDMA gebruikt?

- Bij een deel van de sterfgevallen door MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) werd gemeld dat MDMA gebruikt was tijdens het uitgaan. Eén persoon had thuis ecstasy gebruikt. Bij de meerderheid van de gevallen was niet bekend waar ze ecstasy hadden gebruikt. Dit komt overeen met eerdere bevindingen dat ecstasy voornamelijk gebruikt wordt als partydrug (van der Pol en van Laar, 2015). Op basis van dit rapport is niet te stellen waarom mensen zijn overleden na het uitgaan.
- Bij twee personen is bekend dat ze na ecstasygebruik in een bad met vermoedelijk warm water zijn gegaan en toen zijn overleden. Ecstasy zorgt voor verstoringen in de temperatuurregulatie (Niesink, 2016). Het is mogelijk dat deze personen oververhit zijn geraakt door het warme water en het gebruik van MDMA, wat mogelijk een effect heeft gehad op de bloeddruk, en als gevolg daarvan zijn overleden.

Hyperthermie

Hyperthermie werd vaker gerapporteerd bij sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was, dan bij sterfgevallen waarbij MDMA in combinatie met andere drugs en/of alcohol de primaire

doodsoorzaak was. Van een groot gedeelte van de sterfgevallen is het onbekend of sprake was van hyperthermie. De Letter en collega's (2004) suggereren dat hyperthermie vooral voorkomt bij lage concentraties MDMA. In het huidige onderzoek vinden we relatief hoge concentraties MDMA (range 1,70-5,14 mg/L) bij sterfgevallen waarbij hyperthermie is gerapporteerd. Dit komt overeen met bevindingen van Verschraagen en collega's (2007), die bij MDMA-gerelateerde sterfgevallen waarbij hyperthermie werd gerapporteerd eveneens een hoge range in concentratie MDMA (2,5-18,5 mg/L) rapporteren.

Een paar mensen zijn levenloos in het water aangetroffen. Hoewel de werkelijke reden van overlijden onbekend blijft, is het mogelijk dat deze personen last hadden van hyperthermie en in het water zijn gesprongen om af te koelen.

Hyponatriëmie

Het natriumgehalte wordt niet standaard onderzocht door het NFI, omdat dit postmortaal niet betrouwbaar kan. Het is daarom onbekend of de sterfgevallen tussen 2006 en 2015 symptomen van hyponatriëmie hadden. Hoewel deze afwijking door MDMA waarschijnlijk relatief weinig voorkomt na MDMA inname (Niesink, 2016), zou het kunnen dat sommige van de slachtoffers toch hierdoor zijn overleden.

Waar zijn deze personen aan overleden?

- Van de 47 sterfgevallen waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere drugs) de primaire doodsoorzaak is zijn 8 mensen overleden aan de combinatie van MDMA met een pre-existente cardiovasculaire aandoening, 7 mensen aan acute cardiovasculaire problemen, 4 mensen aan cerebrovasculaire problemen, 3 mensen aan de combinatie van MDMA en mogelijke verdrinking en 7 mensen aan multiorgaanfalen. Bij 14 mensen was er geen anatomische doodsoorzaak aanwijsbaar en bij 4 mensen is geen autopsie gedaan.
- Er was geen opmerkelijk verschil in het aantal sterfgevallen met pre-existente hartaandoening, acute cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen door MDMA, mogelijke verdrinking en multiorgaanfalen tussen sterfgevallen door MDMA alleen en sterfgevallen door MDMA in combinatie met andere drugs te zijn.

Verkeerszaken

- Het aantal bestuurder waarbij MDMA in het bloed is aangetoond is in de periode van 2009 tot 2014 flink gestegen, terwijl het aantal aanmeldingen van verkeerszaken bij het NFI in die periode gelijk is gebleven.
- De range en mediane concentraties van MDMA in het bloed lijken niet te verschillen tussen de jaren.
- De mediane concentratie MDMA was lager bij non-fatale verkeerszaken vergeleken met de mediane concentratie MDMA van sterfgevallen waarbij MDMA de primaire doodsoorzaak was. Er was wel een overlap in de range van de concentraties MDMA. Dit is in overeenstemming met eerdere bevindingen van Verschraagen en collega's (2007) en laat zien dat een hoge concentratie MDMA niet altijd zorgt voor een (fataal) incident.

Meer zicht op sterfte?

Dit overzicht van MDMA-gerelateerd sterfgevallen onderzocht door het NFI, geeft ons een beeld van de aard en toedracht van overlijden in specifieke gevallen. Hoewel er veel onzekerheden zijn vanwege het niet standaard registreren van gegevens kunnen we met zekerheid zeggen dat tussen 1999 en 2015 minimaal 77 mensen zijn overleden waarbij MDMA (al dan niet in combinatie met andere middelen) de primaire doodsoorzaak was. Vanwege de selectie van sterfgevallen en de onderrapportage zoals eerder beschreven is dit aantal waarschijnlijk een onderschatting.

- Op dit moment wordt in Nederland geen standaard toxicologisch onderzoek verricht bij sterfgevallen met mogelijk onnatuurlijke doodsoorzaken. Een manier om MDMA-gerelateerde sterfgevallen beter in kaart te brengen is als het ziekenhuis standaard toxicologisch onderzoek in het bloed zou doen. Daarnaast zou toxicologisch onderzoek standaard kunnen plaatsvinden bij mensen die plotseling, onverklaard overlijden. In sommige gevallen worden urinesneltests door politie of schouwarts afgenomen bij sterfgevallen met een plotselinge, onverklaarde dood. Hoewel deze urinetest geen inzicht geeft in de concentraties van gebruikte middelen, is het wel een goede aanzet voor het in kaart brengen van inname van middelen bij overlijdensgevallen.
- Momenteel bestaat er geen specifieke landelijke registratie voor sterfgevallen door MDMA, waardoor het werkelijke aantal MDMA-gerelateerde sterfgevallen onbekend blijft. Het verdient aanbeveling om te onderzoeken of een landelijke registratie (met vrijwillige meldingen of een verplicht karakter) deze lacune kan opvullen.

Referenties

Baselt, R.C. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Biomedical Publications California, USA, 2011, 9th edition.

Bedi, G., Cecchi, G.A., Slezak, D.F., Carrillo, F., Sigman, M., de Wit, H. A window into the intoxicated mind? Speech as an index of psychoactive drug effects. *Neuropsychopharmacology* 2014; **39**: 2340-2348.

Bedi, G., Luan Phan, K., Angstadt, M., de Wit, H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology* 2009; **207**: 73-83.

Brunt T.M., Niesink R.J. The Drug Information and Monitoring System (DIMS) in the Netherlands: implementation, results, and international comparison. *Drug Test Anal* 2011; **3**: 621-34.

Burt, M.J. et al. Postmortem blood free and total morphine concentrations in medical examiner cases. *J Forensic Sci* 2001; **46 (5)**: 1138-1142.

Copeland, J. Dillon, P., Gascoigne, M. Ecstasy and the Concomitant Use of Pharmaceuticals. Technical Report No. 201. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia. [http://www.med.unsw.edu.au/ndarcweb.nsf/resources/TR_38/\\$file/TR.201.pdf](http://www.med.unsw.edu.au/ndarcweb.nsf/resources/TR_38/$file/TR.201.pdf).

Curran, H.V., Travill, R.A. Mood and cognitive effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* 1997; **92**: 821-831.

Dart, R.C. Medical Toxicology, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 3ed, 2004.

Davison, D. & Parrott, A.C. Ecstasy (MDMA) in recreational users: self-reported psychological and physiological effects. *Human psychopharmacology* 1997; **12**: 221-226.

De la Torre, R., Farre, M., Ortuno, J., Mas, M., Brenneisen, R., Roset, fiN., Segura, J., Cami, J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ("Ecstasy") in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000; **49**: 104-109.

De la Torre, R. Yubero-Lahoz, S., Pardo-Lozano, R., Farré, M. MDMA, methamphetamine, and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant? *Frontiers in genetics* 2012; **3**: 1-8.

De Letter, E.A., Piette, M.H.A., Lambert, W.E., Cordonnier, J.A.C.M. Amphetamines as potential inducers of fatalities: a review in the district of Ghent from 1976–2004, *Med. Sci. Law* 2006; **46**: 37–65.

de Letter E., Stove P., Lambert E., HA Piette M. Post-mortem (re) distribution of 3, 4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy): human and animal data. *Current pharmaceutical biotechnology* 2010; **11**: 453-9.

Dowling, G.P., McDonough, E.T., Bost, R.O. 'Eve' and 'Ecstasy' A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 1987; **257**: 1615-1617.

Dumont G.J., Verkes R.J. A review of acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2006; **20**: 176-87.

- Dumont, G.J., Kramers, C., Sweep, F.C., Willemsen, J.J., Touw, D.J., Schoemaker, R.C., van Gerwen, J.M., Buitelaar, J.K., Verkes, R.J. Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects in human physiology. *Journal of Psychopharmacology* 2010; **24**: 165-174.
- Elliott S.P. MDMA and MDA concentrations in antemortem and postmortem specimens in fatalities following hospital admission. *J Anal Toxicol* 2005; **29**: 296-300.
- Elliot, S., Lowe, P., Symonds, A. The possible influence of micro-organisms and putrefaction in the production of GHB in post-mortem biological fluid, *Forensic Sci Int* 2004; **139 (2-3)**: 183.
- Erdmann, F., Zandt, D., Auch, J., Schütz, H., Weiler, G., Verhoff, M.A. Untersuchungen zum Grenzwert zwischen endogener und exogener γ -Hydroxybuttersäure (GHB / Liquid Ecstasy). *Arch. Krim* 2006; **217**: 129 – 136.
- Fisk, J.E., Montgomery, C., Wareing, M., Murphy, P.N. The effects of concurrent cannabis use among ecstasy users: neuroprotective or neurotoxic? *Hum Psychopharmacol* 2006; **21**: 355–66.
- Goossens, F.X., van Hasselt, N.E. Strategische verkenning uitgaangdrugs 2015, *Utrecht: Trimbos-instituut* 2015.
- Green, A.R., O'Shea, E. Colado, M.I. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)-induced hyperthermic response. *European Journal of Pharmacology* 2004; **500**: 3-13.
- Grotenhermen, F., Leson, G., Berghaus, G., Drummer, O.H., Kruger, H.P., Longo, M. et al. Developing limits for driving under cannabis. *Addiction* 2007; **102**, 1910-1917.
- Hall, A.P., Henry, J.A. Acute toxic effects of 'Ecstasy' (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *British Journal of Anaesthesia* 2006; **96**: 678-685.
- Hartung, T.K., Schofield, E., Short, A.I., Parr, M.J.A., Henry, J.A. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *QJM* 2002; **95**: 431-437.
- Helmlin, H.J., Bracher, K., Bourquin, D., Vonlanthen, D., Brenneisen, R. Analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites in plasma and urine by HPLC-DAD and GC-MS. *Journal of analytical toxicology* 1996; **20**: 432-440.
- Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E (1993): Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology* **8**: 171-176
- Hernandez-Lopez, C., Farre, M., Roset, P.N., Menoyo, E., Pizarro, N., Ortuno, J., Torrens, M., Cami, J., de la Torre, R. MDMA and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects and pharmacokinetics, *JPET* 2002; **300**: 236-244.
- Huestis, M.A. Human cannabinoid pharmacokinetics, *Chem Biodevers*, **4(8)**, 1770-1804, 2007.
- Ingelman-Sundberg, M. (2005). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* **5**, 6–13.
- Johansen SS, Hansen AC, Müller IB, Lundemose JB, Franzmann MB. Three fatal cases of PMA and PMMA poisoning in Denmark. *J Anal Toxicol* 2003; **27**: 253–6.

Jones, A.O., Eklund, A., Kronstrand, R. Concentration-time profiles of gamma-hydroxybutyrate in blood after recreation doses are best described by zero-order rather than first-order kinetics. *Journal of Analytical Toxicology* 2009; 33: 332-335.

Jones, A.W., Holmgren, A. Concentrations of cocaine and benzoylecgonine in femoral blood from cocaine-related deaths compared with venous blood from impaired drivers. *Journal of Analytical Toxicology* 2014; 38: 46-51.

Jones, A.W., Holmgren, A., Ahlner, J. Quantitative analysis of amphetamine in femoral blood from drug-poisoning deaths compared with venous blood from impaired drivers. *Bioanalysis* 2011a; 3: 2195-2204.

Jones, A.W., Holmgren, A., Ahlner, J. Blood methadone concentrations in living and deceased persons: variations over time, subject demographics, and relevance of coingested drugs. *Journal of Analytical Toxicology* 2012; 36: 12-18.

Jones, A.W., Kugelberg, F.C. Holmgren, A. Ahlner, J. Drug poisoning deaths in Sweden show a predominance of ethanol in mono-intoxications, adverse drug-alcohol interactions and poly drug use. *Forensic Science International* 2011b; 206: 43-51.

Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC, Driving under the influence of gamma hydroxybutyrate (GHB), *Forensic Sci Med Pathol* 2008; 4(4):205-211.

Kahn D.E., Ferraro N., Benveniste R.J. 3 cases of primary intracranial hemorrhage associated with "Molly", a purified form of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *J Neurol Sci* 2012; 323: 257-60.

Kalasinsky, K.S. et al. Blood, brain and Hair GHB concentrations following fatal ingestion. *J Forensic Sci* 2001; **46(3)**:728-730.

P, Kintz, et al., GHB in postmortem toxicology, Discrimination between endogenous production from exposure using multiple specimens, *Forensic Sci Int*, 143 (2-3), 177, 2004.

Krul J., Blankers M., Girbes A.R. Substance-related health problems during rave parties in the Netherlands (1997-2008). *PloS one* 2011; 6: e29620.

Kugelberg, F.C., Holmgren, A., Eklund, A., Jones, A.W. Forensic toxicology findings in deaths involving gamma-hydroxybutyrate. *International Journal of Legal Medicine* 2008; 124: 1-6.

Kugelberg, F.C., Jones, A.W. Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: a review of the literature. *Forensic Science International* 2007; **165**; 10-29.

Lai T.I., Hwang J.J., Fang C.C., Chen W.J. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine induced acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine* 2003; 42: 759-62.

Lee G.Y.F., Gong G.W.K., Vrodos N., Brophy B.P. Ecstasy induced subarachnoid haemorrhage: an under-reported neurological complication? *Journal of clinical neuroscience* 2003; **10**: 705-7

Liechti, M.E., Baumann, C., Gamma, A., Vollenweider, F.X. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 513-521.

Li, J, Marinetti, *et al*, "Analysis of GHB and 4-methyl-GHB in postmortem matrices after long-term storage," *J Anal, Toxicol*, **29**(1), 41 (2005).

McElrath, K. MDMA and sexual behavior: ecstasy users' perceptions about sexuality and sexual risk. *Substance use and misuse* 2005; 40: 1461-1477.

McEvoy A.W., Kitchen N.D., Thomas D.G. Intracerebral haemorrhage in young adults: the emerging importance of drug misuse. *Bmj* 2000; **320**: 1322-4.

MICROMEDEX Healthcare Series, Poisindex® Managements, <http://www.thomsonhc.com>.

Milroy, C.M. "Ecstasy" associated deaths: what is a fatal concentration? Analysis of a case series. *Forensic Science, Medicine, and Pathology*; 7: 248-252.

Mohamed, W.M.Y., Hamida, S.B., Cassel, J.-C. Pereira de Vasconcelos, A., Jones, B.C. MDMA: interactions with other psychoactive drugs. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2011; 99: 759-774.

Moriya, F, and Y, Hashimoto, "Endogenous gamma-hydroxybutyric acid levels in postmortem blood," *Leg, Med, (Tokyo)* **6**(1), 47 (2004).

Moriya, F., Hashimoto Y. Site-dependent production of gamma-hydroxybutyric acid in the early postmortem period. *Forensic Sci Int* 2005; **148**: 139-42.

Niesink, R. Farmacologische en toxicologische aspecten van gammahydroxyboterzuur (GHB). *Verslaving* 2009; **5**: 50-60.

Niesink, R.N. (2016). Acute effecten van ecstasy. Utrecht: Trimbos-instituut.

Parrott, A.C. MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational Ecstasy users, the integrative role of bio-energetic stress. *Journal of psychopharmacology* 2006; **20**: 147-163.

Parrott AC. Polydrug use amongst recreational cannabis and Ecstasy/MDMA users: pharmacodynamic reasons and neuropsychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 2004b;5: 108.

Parrott, A.C., Milani, R.M., Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J. Cannabis and Ecstasy/MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine): an analysis of their neuropsychobiological interactions in recreational users. *Journal Neural Transmission* 2007; **114**: 959-968.

Patel, M.M. ., M.G. Belson, D. Wright, H. Lu, M. Heninger, M.A. Miller. Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy)-related myocardial hypertrophy: an autopsy study, *Resuscitation*, 66 (2005), 197-202.

Pilgrim J.L., Gerostamoulos D., Drummer O.H., Bollmann M. Involvement of amphetamines in sudden and unexpected death. *Journal of forensic sciences* 2009; 54: 478-85.

Qasim A., Townend J., Davies M.K. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 85: e10.

Rietjens S.J., Hondebrink L., Westerink R.H., Meulenbelt J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): interindividual differences due to polymorphisms and drug-drug interactions. *Crit Rev Toxicol* 2012; **42**: 854 76.

- Schifano, F., Oyefeso, A., et al., Death rates from ecstasy (MDMA MDA) and polydrug use in England and Wales 1996–2002, *Hum, Psychopharmacol, Clin, Exp*, 18 (2003) 519–524.
- Segura, M., Farré, M., Pichini, S., Peiró, A. M., Roset, P. N., Ramírez, A., et al. (2005). Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3, 4- methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin. Pharmacokinet.* 44, 649–660.
- Spiehler V,R,, Reed D, Brain Concentrations of Cocaine and Benzoylecgonine in Fatal Cases, *Journal of Forensic Sciences Vol 30, No, 4, Oct 1985*, pp, 1003-1011.
- Tancer M.E., Johanson C.E. The subjective effects of MDMA and mCPP in moderate MDMA users. *Drug and alcohol dependence* 2001; **65**: 97-101.
- Vakde, T., Diaz, M., Uday, K., Duncalf, R. Rapidly reversible multiorgan failure after ingestion of “Molly” (pure 3,4-methylenedioxymethamphetamine): a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014; **8**: 204.
- Van Laar, M.W., Cruts, A.A.N., Van Ooyen-Houben, M.M.J., Croes, E.A., van der Pol, P.M., Meijer, R.F., Ketelaars, A.P.M. Report to the EMCDDA by the Reitox National Focal Point The Netherlands Drug Situation 2014. 2015. Utrecht: Trimbos Institute.
- Van Laar, M.W., Van Ooyen-Houben, M.M.J. (Red.). (2016). Nationale Drug Monitor; Jaarbericht 2016. Utrecht/Den Haag: Trimbos-instituut/WODC.
- Verschraagen, M., Maes, A., Ruiter, B., Bosman, I.J., Smink, B.E. and Lusthof, K.J. Post-mortem cases involving amphetamine-based drugs in The Netherlands. Comparison with driving under the influence cases. *Forensic Sci.Int.* 2007; **170 (2-3)**:163-170.
- Vermeire, A., et al. Variability of morphine disposition during long-term subcutaneous infusion in terminally ill cancer patients, *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **53**: 325-330.
- Vollenweider, F.X., Gamma, A., Matthias Liechti, M.A., Huber, T. Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (“Ecstasy”) in MDMA-naïve healthy volunteers, *Neuropsychopharmacology* 1998; **98**: 241-251.
- Vreeker, A. (2017). Ecstasygebruik en acute medische hulp. Verkenning van achtergronden van ecstasygebruikers en omstandigheden rond het gebruik. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wijers, L., Croes, E. & Valkenburg, H. (2016a). Monitor Drugsincidenten. Factsheet 2015. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wijers, L., Croes, E., Gresnigt, F., Vreeker, A., Litsenburg, R. van, Brunt, T., Niesink, R., Laar, M. van. (2016b). Kenmerken en klinische gegevens van patiënten met ernstige ecstasyintoxicaties. Utrecht: Trimbos-instituut.
- Wouters M., Nabben T., Benschop A., Korf D.J. Drug use trends in Amsterdam nightlife, 2013. *No-ne (EN)* 2014; **4**.
- Zörntlein SW, Kopp A, Becker J, Kaufmann TJ, Röhrich J, Urban R, In vitro production of GHB in blood and serum samples under various storage conditions, *Forensic Sci Int*, 2011 Aug 29.

