Samenvatting

Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Commissie GBBS, een van de vaste commissies van deskundigen, van de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden af voor stoffen in de lucht waaraan mensen blootgesteld kunnen worden tijdens hun beroepsuitoefening. Die vormen vervolgens de basis voor grenswaarden, vast te stellen door de minister, waarmee de gezondheid van werknemers beschermd kan worden. In dit advies bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan gamma-butyrolacton (GBL) en stelt een gezondheidskundige advieswaarde vast.

In een eerste stap is de toxiciteit van de stof geëvalueerd. Dat is gedaan in samenwerking met de *Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals*. De resultaten van de evaluatie zijn gepubliceerd in 2004 en in deel 2 van dit advies opgenomen. In het eerste deel van dit advies heeft de Commissie GBBS vervolgens op basis van deze evaluatie en nieuwe relevante informatie een onderbouwing gegeven van haar advies. De conclusies zijn gebaseerd op wetenschappelijke gegevens die voor april 2008 zijn verschenen.

Fysisch-chemische eigenschappen, voorkomen en gebruik

Bij kamertemperatuur is γ-butyrolacton (CAS nr. 96-48-0) een kleurloze olieachtige stof met een relatief lage dampspanning en een milde karamelachtige geur. GBL mengt met zowel water als organische oplosmiddelen, zoals ethanol en benzeen. In een waterige oplossing bestaat er een zuurgraadafhankelijk evenwicht tussen γ-butyrolacton en zijn hydrolyseproduct γ-hydroxyboterzuur (GHB); in zure oplossingen overheerst GBL, in basische oplossingen GHB.

GBL komt van nature voor in een aantal voedselproducten, zoals in vlees, fruit, koffie en alcoholische dranken. In kleine hoeveelheden is het ook te vinden in het menselijk lichaam.

In de arbeidssituatie kent GBL vele toepassingen, waaronder als oplosmiddel voor polymeren en in de elektronica-industrie, als bestanddeel in chemische verfverwijderaars en als intermediair bij de productie van vitaminen, geneesmiddelen en pyrrolidonen. GHB is niet alleen een hydrolyseproduct van GBL, maar wordt los daarvan ook gesynthetiseerd en in de farmaceutische industrie verwerkt tot geneesmiddel. GHB wordt namelijk gebruikt om te kalmeren, bij de behandeling van alcoholverslaving, als ondersteuning bij het staken van drugsmisbruik (opiaten) en bij de behandeling van slaapstoornissen.

GBL en GHB staan verder bekend als partydrug, omdat het euforische en kalmerende effecten kan hebben.

Monitoring en gegevens over blootstelling

De huidige methoden om GBL te kunnen detecteren maken gebruik van een combinatie van gaschromatografie en massaspectrometrie. Verder is het mogelijk om GBL en GHB te scheiden en apart te kwantificeren met behulp van *high performance liquid* chromatografie en *UV-visible* spectrometrie. Er zijn ook verschillende analysemethoden beschreven voor het bepalen van GBL en GHB in bloed en urine. Geen van de genoemde methoden wordt echter algemeen als monitoring toegepast.

Ondanks de brede toepassing zijn er maar weinig gegevens over de hoogte van blootstelling op de werkplek. In één onderzoek wordt melding gemaakt van een blootstelling aan 0,01 tot 1,1 mg GBL/m^3 in de ademzone, tijdens het verwijderen van graffiti.

Huidige grenswaarden

In Nederland noch elders zijn grenswaarden vastgesteld voor GBL. In Denemarken geldt sinds 1994 een voorlopig grenswaarde van 50 ppm (180 mg/m^3).

Opname, verdeling en uitscheiding

Gamma-butyrolacton kan worden opgenomen door het lichaam via inademing, de mond en de huid. Uit onderzoek blijkt dat de doorlaatbaarheid van de huid voor GBL erg hoog is.

In het lichaam wordt GBL vervolgens door het enzym lactonase, dat in het bloed en de lever voorkomt, binnen enkele minuten omgezet in GHB. GBL wordt dan ook voornamelijk als GHB door het lichaam verspreid. GHB komt ook van nature voor in de hersenen van zoogdieren.

Beide stoffen kunnen de bloedhersenbarrière passeren. Na blootstelling worden ze dan ook in hoge concentraties gevonden in bepaalde delen van de hersenen. Hogere concentraties zijn verder ook gemeten in de nieren, hart, spieren en lichaamsvet, in vergelijking met andere lichaamsdelen of organen

GHB kan door het lichaam omgezet en afgebroken worden via verschillende routes. Eén daarvan is via de citroenzuurcyclus, wat resulteert in kooldioxide als eindproduct. Een andere is via de vorming van γ-aminoboterzuur (GABA), een van nature voorkomende neurotransmitter met een remmende werking in de hersenen. De tussen- en eindproducten die door de omzetting van GBL ontstaan verlaten het lichaam bij de mens voornamelijk via uitademing (kooldioxide) en voor een kleiner deel via de urine. De halfwaardetijd voor GHB, dat wil zeggen de tijd die het lichaam nodig heeft om de plasmaconcentratie van GHB te halveren, ligt tussen de 30 en 60 minuten.

Het toxische werkingsmechanisme

Wat betreft de toxiciteit van γ-butyrolacton staan twee effecten op de voorgrond.

Ten eerste zijn er de neurologische effecten. Hoge doses GBL onderdrukken de werking van het centrale zenuwstelsel. Voor deze effecten worden GHB en het daaruit gevormde GABA verantwoordelijk gehouden. Ze binden namelijk aan receptoren in de hersenen, waardoor het vrijkomen van dopamine, een neurotransmitter met een stimulerende werking, wordt geremd. Mogelijk spelen ook andere, nog niet bekende neurotoxische mechanismen een rol.

Ten tweede komt uit dieronderzoek naar voren dat GBL mogelijk de voortplanting remt. Het mechanisme van dit effect is nog niet opgehelderd. Er zijn aanwijzingen dat GBL de hormoonbalans in de hersenen verstoort, maar er zijn ook aanwijzingen gevonden dat GBL de rijping van onbevruchte eicellen direct zou kunnen beïnvloeden.

Effecten

Waarnemingen bij mensen

De meeste gegevens over de toxiciteit van γ-butyrolacton bij mensen zijn afkomstig van acute vergiftigingen na orale inname. Er zijn geen gegevens bekend van inhalatoire of dermale blootstelling op de werkplek of elders.

GBL, maar vooral GHB, wordt onder jongeren als partydrug gebruikt. Dit heeft geleid tot relatief veel rapportages van gevallen van acute GBL- en GHB-vergiftigingen. Zo is er melding gemaakt van verschillende effecten. De belangrijkste is de aan de blootstelling gerelateerde remming van het centrale zenuwstelsel, dat zich uit in slaperigheid en verlies van bewustzijn, toevallen, veranderingen in de pupilreflex, ongecontroleerde bewegingen, verwarring, hallucinatie en euforie. Deze effecten zijn beschreven vanaf 20-30 mg GBL per kilogram lichaamsgewicht (slaperigheid, duizeligheid, euforie) en vanaf zo'n 10 mg GHB per kilogram lichaamsgewicht. Een dosis van ongeveer 60 mg per kilogram lichaamsgewicht leidt tot verlies van het bewustzijn en kan coma veroorzaken. Een bijna fatale afloop is gemeld bij iemand die een drankje met GBL had geconsumeerd, en als gevolg daarvan een interne dosis van zo'n 570 mg GBL per kilogram lichaamsgewicht binnenkreeg. Er zijn ook andere typen effecten door inname beschreven – voor een deel gerelateerd aan de verminderde werking van het centrale zenuwstelsel – zoals verlaagde of verhoogde hartslag en bloeddruk, misselijkheid en verminderde ademhaling.

Herhaald gebruik van GBL kan leiden tot verschillende neurologische effecten, zoals angst, depressie, bevingen en slapeloosheid. Het is echter niet duidelijk bij welke blootstelling precies deze effecten optreden.

Er zijn geen gegevens gevonden over mogelijke huid- en oogirriterende effecten, of effecten op de voortplanting en het nageslacht. Er zijn ook onvoldoende betrouwbare gegevens beschikbaar over mogelijke kankerverwekkendheid bij de mens.

Waarnemingen bij dieren

De weinige gegevens die beschikbaar zijn wijzen op een licht irriterend effect op de huid en op een matige tot ernstige irritatie in de ogen door direct huid- en oogcontact.

De dosis na eenmalige orale inname waarbij de helft van de dieren sterft, ligt bij muizen en ratten in de orde van zo'n 800 tot 1 800 mg γ-butyrolacton per kilogram lichaamsgewicht. Dit duidt op een matige tot lage acute toxiciteit.

Er is één dieronderzoek bekend, waarin ratten gedurende vier uur 5 100 mg GBL per kubieke meter lucht inademden. De dieren vertoonden oppervlakkige ademhaling, neusafscheiding, waren apathisch en bewogen minder. Alle dieren herstelden van deze effecten in de veertiendaagse observatieperiode die volgde na de blootstelling.

In ratten en muizen werden kort na een eenmalige toediening via injecties van GBL in de buikholte een verminderde bewegingsactiviteit, verlaagde lichaamstemperatuur en verstijving van de spieren waargenomen. De effecten werden beschreven vanaf ongeveer 50 mg per kilogram lichaamsgewicht. Enkele uren na de toediening waren deze effecten weer geheel verdwenen.

Er zijn dieronderzoeken uitgevoerd, waarbij ratten en muizen verschillende doses GBL via een maagsonde kregen toegediend. Dit gebeurde gedurende twee weken, dertien weken en twee jaar. De belangrijkste effecten waren afname van het lichaamsgewicht en sterfte bij de hoog gedoseerde dieren, en verminderde activiteit gecombineerd met een onregelmatige ademhaling. Die laatste effecten traden op vanaf 225 mg per kilogram lichaamsgewicht. De onderzoekers meldden dat de verminderde activiteit en onregelmatige ademhaling in de eerste weken van blootstelling binnen enkele minuten na toediening optraden, maar na enkele uren weer volledig waren verdwenen. In de daaropvolgende weken bleven deze effecten zelfs geheel uit, wat adaptatie of tolerantie suggereert. Dieren die een dosis kregen toegediend van 175 mg per kilogram lichaamsgewicht en lager vertoonden geen enkel effect als gevolg van de blootstelling aan GBL.

Uit dieronderzoek is geen duidelijk bewijs voor kankerverwekkendheid gevonden na orale of dermale blootstelling van ratten en muizen aan GBL. In één specifiek onderzoek troffen onderzoekers in de bijnieren van mannelijke muizen in de laagste blootstellingsgroep (262 mg per kilogram lichaamsgewicht) medullaire hyperplasie aan; in de hoogste blootstellingsgroep was de sterfte onder mannelijk muizen zo hoog, dat als gevolg daarvan de gevoeligheid van het onderzoek om nog carcinogene activiteit te vinden was gereduceerd. In hetzelfde

onderzoek werd geen bewijs voor kankerverwekkendheid gevonden voor GBL in groepen vrouwelijke muizen en in ratten van beide seksen.

Er zijn enkele laboratoriumonderzoeken uitgevoerd om te beoordelen of GBL schade kan toebrengen aan het genetische materiaal. De beschikbare gegevens tonen aan dat dit niet het geval lijkt te zijn, hoewel niet helemaal kan worden uitgesloten dat GBL chromosomen kan beschadigen in gekweekte cellen.

Tenslotte zijn er ook nog onderzoeken gepubliceerd waarin de gevolgen van blootstelling aan GBL op de vruchtbaarheid en het nageslacht zijn onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat GBL de vruchtbaarheid in vrouwelijke ratten vermindert bij doseringen van 62 mg GBL/kg lichaamsgewicht, na injectie in de buikholte. Er is echter meer onderzoek nodig voor een definitieve conclusie kan worden getrokken voor de mens. Het is verder onvoldoende duidelijk of GBL effecten heeft op het nageslacht, hoewel in één onderzoek is waargenomen dat het foetale gewicht was afgenomen. Betrouwbare gegevens ontbreken echter. De gegevens die er zijn, zijn namelijk van onvoldoende kwaliteit.

Evaluatie en aanbeveling

Uit het voorgaande leidt de commissie af dat effecten op het functioneren van het centrale zenuwstelsel het meest kritisch zijn als gevolg van blootstelling aan γ-butyrolacton (en zijn metaboliet γ-hydroxyboterzuur). Uit de gegevens maakt de commissie verder op dat werknemers al binnen enkele minuten na blootstelling door de effecten op het centrale zenuwstelsel een verminderde alertheid kunnen ondervinden. Om tegen dergelijke snel optredende effecten te kunnen beschermen is een gezondheidskundige advieswaarde nodig voor kortdurende blootstelling. Dat betekent dat de commissie heeft beoordeeld of een advieswaarde als een 15-minuten tijdgewogen gemiddelde concentratie (TGG 15-min) kon worden afgeleid.

Er zijn geen gegevens van de mens bekend over blootstelling via inademing; er zijn wel veel gegevens van inname door de mond. Uit die gegevens valt op te maken dat neurologische effecten nog steeds optreden bij doses van 10 mg GHB per kilogram lichaamsgewicht en 20 mg GBL per kilogram lichaamsgewicht. Gegevens van lagere doses zijn niet bekend. Omdat GBL na opname door het lichaam binnen enkele minuten omgezet wordt in GHB, vindt de commissie het gerechtvaardigd de gegevens van GHB te gebruiken; dat wil zeggen dat zij 10 mg per kilogram lichaamsgewicht als startpunt neemt. Deze dosis is gecorrigeerd met een factor 3 voor de afwezigheid van een duidelijke drempelconcentratie waaronder geen effecten meer zijn waargenomen, en met nog een factor 3 voor

de mogelijke verschillen tussen mensen. Dat levert een dosis op van 1 mg per kilogram lichaamsgewicht.

Omdat de gezondheidskundige advieswaarde blootstelling via de lucht betreft en niet via de mond, is deze dosis vervolgens omgerekend naar een concentratie in de lucht. Daarbij neemt de commissie aan dat via de mond uiteindelijk 27% van het GHB onveranderd in de bloedbaan terecht komt en via inademing 100%; gegevens over GBL zijn niet gevonden. Verder neemt zij aan dat de gemiddelde werkende 70 kilogram weegt en tijdens de werkzaamheden in 15 minuten tijd 0,3 kubieke meter lucht inademt. Op grond van deze aannames komt de commissie uit op een gezondheidskundige advieswaarde voor γ-butyrolacton van 65 milligram per kubieke meter lucht (65 mg/m^3, TGG 15-min).

De commissie merkt op dat in het geval dat elke vijftien minuten de TGG 15-minuten waarde wordt bereikt, er aan het eind van een achturige werkdag accumulatie van de interne dosis kan plaatsvinden.* Dit komt omdat de tijd die het lichaam nodig heeft om GHB uit het lichaam te verwijderen langer is dan 15 minuten (plasma halfwaardetijd van GHB ligt tussen de 30 en 60 minuten). Dit betekent dat de interne dosis hoger kan uitkomen dan de interne dosis bij eenmalige blootstelling aan 65 mg/m^3, en dat tegen het eind van de werkdag werknemers last kunnen hebben van effecten op het centrale zenuwstelsel. Om te voorkomen dat dit gebeurt is ook een gezondheidskundige advieswaarde nodig, als een 8-uurs tijdgewogen gemiddelde concentratie. Deze dient tevens te beschermen tegen de schadelijke effecten op het centrale zenuwstelsel door langdurige blootstelling, zoals is beschreven in mensen.

Het is niet bekend bij welke blootstellingsniveaus mensen die langdurig blootstaan aan GBL of GHB effecten op het centrale zenuwstelsel ervaren. Wel zijn er gegevens beschikbaar uit dieronderzoek. Deze laten nauwelijks effecten na langdurige blootstelling zien; in sommige dieren werd alleen een verminderd lichaamsgewicht geconstateerd. In de eerste weken van blootstelling vertoonden sommige dieren direct na toediening een verminderde activiteit, maar dit fenomeen verdween na enkele weken. Het geheel overwegend vindt de commissie dat de gegevens over langdurige blootstelling te beperkt zijn om een 8-uurs TGG gezondheidskundige advieswaarde te kunnen afleiden. De commissie meent echter dat voor het afleiden van zo'n 8-uurswaarde het mogelijk is de 15-minutenwaarde te gebruiken in combinatie met gegevens over de plasma halfwaardetijden.

---

* In Nederland geldt in principe geen wettelijke begrenzing van het aantal keren dat de 15-minuten tijdgewogen gemiddelde grenswaarde mag worden bereikt op een normale werkdag. In ieder geval mag de 8-uurs tijdgewogen gemiddelde grenswaarde niet worden overschreden.

Uitgaande van een halfwaardetijd van 60 minuten, en van de situatie dat *elk* kwartier de 15-minuten TGG advieswaarde wordt bereikt, betekent dit dat aan het eind van een achturige werkdag de interne blootstelling 6,5 x hoger is dan die van een eenmalige blootstelling aan de 15-minuten TGG concentratie. Om te voorkomen dat gedurende de dag een te hoge accumulatie optreedt stelt de commissie voor de 15-minutenwaarde van 65 mg/m^3 te delen door een factor van 6,5. Dit resulteert in een 8-uurs TGG gezondheidskundige advieswaarde voor γ-butyrolacton van 10 milligram per kubieke meter lucht.

Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie GBBS van de Gezondheidsraad beveelt een gezondheidskundige advieswaarde aan voor beroepsmatige blootstelling aan γ-butyrolacton van 65 mg/m^3, gemiddeld over een 15-minuten durende werkperiode (TGG 15-min) en van 10 mg/m^3, gemiddeld over een 8-urige werkperiode (TGG 8-uur).

Vanwege de goede doorlaatbaarheid van de huid van γ-butyrolacton, beveelt de commissie een huidnotatie aan.