
Samenvatting en advieswaarde

Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid leidt de Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen (GBBS) van de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden af voor stoffen in lucht waaraan mensen tijdens hun beroepsuitoefening blootgesteld kunnen worden. Deze advieswaarden 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 methanol en stelt zij een gezondheidkundige advieswaarde vast. De conclusies van de commissie zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór april 2009 zijn verschenen.

Fysische en chemische eigenschappen

Methanol (CAS nummer 67-56-1) is bij kamertemperatuur een heldere, kleurloze, vluchtige en ontvlambare vloeistof. Zuiver methanol heeft een mild alcoholische geur.

In 2008 werd wereldwijd ongeveer 50 miljoen ton methanol geproduceerd. Daarvan werd ongeveer 75% gebruikt voor de productie van andere chemische

stoffen zoals formaldehyde, methyl *tert*-methylbutylether, *tert*-amylmethylether en azijnzuur, en ongeveer 10% in brandstoffen.

Methanol wordt van nature in het lichaam gevormd; de concentratie methanol in het bloed van mensen kan variëren van ca. 1 tot ca. 2,5 mg/L.

Monitoring

De Amerikaanse instanties NIOSH en OSHA en de Duitse DFG hebben methoden beschreven voor het bepalen van de concentratie methanol in de lucht op de werkplek. Deze methoden zijn gebaseerd op gaschromatografische analyse (GC-FID).

Voor de bepaling van methanolconcentraties in bloed en urine zijn onder andere door de DFG methoden beschreven die gebruik maken van GC-FID. Ook bepaling in uitademingslucht is op die manier mogelijk.

Grenswaarden

De huidige wettelijke grenswaarde voor methanol in de lucht op de werkplek bedraagt in Nederland 260 mg/m³ (200 ppm), als tijdgewogen gemiddelde over 8 uur; deze waarde komt overeen met de IOELV van de Europese Unie. Ook in landen als Denemarken, Duitsland, Engeland, Zweden en de Verenigde Staten geldt een norm of aanbeveling van 200 ppm.

Verder geldt er in Nederland een STEL van 520 mg/m³ (400 ppm), als tijdgewogen gemiddelde over 15 minuten, terwijl in bovengenoemde landen die waarde uiteenloopt van 250 ppm (325-350 mg/m³) in Denemarken, Engeland, Zweden en de Verenigde Staten tot 800 ppm (1080 mg/m³) in Duitsland.

In vrijwel alle landen (inclusief Nederland) is een huidnotatie (H) voor methanol van kracht, die aangeeft dat methanol gemakkelijk door de huid in het lichaam wordt opgenomen.

Voor effecten op het nageslacht is methanol in Nederland geclassificeerd in categorie 2 (*dient te worden beschouwd alsof het bij de mens ontwikkelingseffecten veroorzaakt*). De Duitse MAK-commissie heeft methanol geclassificeerd in zwangerschapsrisicogroep C, wat inhoudt dat er geen prenatale toxiciteit te verwachten is bij naleving van de MAK-waarde.

Kinetiek en toxisch werkingsmechanisme

Na inademing wordt methanol voor 60-85% via de bovenste luchtwegen opgenomen; verschillen tussen mens en dier zijn hierbij te verwaarlozen. Methanol kan

ook via de huid worden opgenomen. In vrijwilligersproeven is bepaald dat de snelheid van opname van methanol door de huid 8,1 mg per cm² huid per uur bedraagt.

Uit experimenten en modelmatige berekeningen blijkt dat er voor knaagdieren en primaten een lineaire relatie is tussen methanolconcentraties in de lucht en in het bloed bij blootstelling aan methanolconcentraties tot ongeveer 1600 mg/m³ (1200 ppm) en een blootstellingsduur tot 8 uur, waarbij bij ratten en apen de concentraties in het bloed bij blootstelling aan 266 mg/m³ (200 ppm) op het achtergrondniveau blijven. Bij blootstelling aan concentraties hoger dan ongeveer 1600 mg/m³ (1200 ppm) nemen de methanolconcentraties in het bloed lineair toe bij de mens, terwijl er een niet-lineaire toename zal zijn bij proefdieren (het sterkst bij muizen, het minst sterk bij apen).

Na opname verdeelt methanol zich over het lichaam in verhouding tot het watergehalte van weefsels: meer methanol in relatief waterrijke weefsels, minder in relatief waterarme. Methanol wordt in de lever via formaldehyde (in knaagdieren als rat en muis door catalase, in primaten als mens en aap door alcoholdehydrogenase) en formiaat omgezet in kooldioxide. In knaagdieren is de omzetting van methanol in formiaat de snelheidsbepalende stap, in primaten de omzetting van formiaat in kooldioxide. Dit betekent dat bij blootstelling aan hoge concentraties of doses methanol bij knaagdieren ophoping van methanol en bij primaten van formiaat kan optreden. Bij de mens treedt verzadiging van het enzym dat formiaat omzet in kooldioxide, op bij een orale dosis van ongeveer 210 mg/kg lichaamsgewicht.

Na opname in het lichaam worden slechts kleine hoeveelheden methanol onveranderd uitgescheiden via de longen en de nieren. Verreweg het meeste methanol verlaat het lichaam als kooldioxide via de uitademde lucht. De metaboliëten formaldehyde en formiaat worden in het algemeen gebonden aan lichaamseigen moleculen of worden opgenomen in gebruikelijke stofwisselingsprocessen. De tijd die nodig is om de concentratie van methanol te doen halveren (de halfwaardetijd), bedraagt bij mensen ongeveer 85 minuten tot 3 uur in bloed en ongeveer 85 minuten in urine en uitademingslucht.

De meest geschikte methode om de hoogte van blootstelling aan methanol in de werksituatie te schatten, is overigens het bepalen van methanolconcentraties in urine.

Effecten

Bij mensen

Studies over de acute effecten van methanol in de mens zijn beperkt tot casestudies, waarin personen een niet nader gespecificeerde hoeveelheid methanol hebben ingenomen of ingeademd, vaak in combinatie met andere chemicaliën. Zulke blootstellingen kunnen resulteren in een tijdelijke – aan methanol toegeschreven – depressie van het centrale zenuwstelsel. Na een latentietijd van enkele uren tot twee dagen worden dit effect op het zenuwstelsel vaak gevolgd door metabole acidose, effecten op het gezichtsvermogen en sterfte; al deze ‘latere’ gevolgen worden toegeschreven aan formiaat. Hoeveelheden methanol van minimaal 300 tot 1000 mg methanol/kg lichaamsgewicht kunnen dodelijk zijn. Sterfte is gerelateerd aan methanolconcentraties in het bloed van 1500-2000 mg/L; effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen aan concentraties hoger dan respectievelijk 200 en 500 mg/L.

Gecontroleerde inhalatiestudies waarbij relatief kleine groepen gezonde vrijwilligers werden blootgesteld aan methanolconcentraties van 200 ppm (260 mg/m³) gedurende ten hoogste 6 uur, hebben niet geleid tot relevante effecten op het zenuwstelsel of irritatie. Er zijn geen gegevens over sensibilisatie door methanol bij mensen.

Er is vrijwel geen onderzoek beschikbaar naar de nadelige effecten als gevolg van langdurige beroepsmatige blootstelling aan methanol, zoals bijvoorbeeld kanker, verminderde vruchtbaarheid en afwijkingen bij het nageslacht. In een Amerikaans onderzoek veroorzaakte blootstelling aan een kopieervloeistof die ongeveer 99% methanol bevatte, gedurende vermoedelijk zo'n 3 jaar: oogirritatie; duizeligheid; hoofdpijn; misselijkheid en onscherp gezichtsvermogen. De methanolconcentraties die in de nabijheid van de kopieermachines werden gemeten over perioden van 15 minuten, waren in 70% van de metingen hoger dan 1064 mg/m³ (800 ppm).

Bij dieren

Dierexperimenteel onderzoek geeft aan dat contact met methanol als vloeistof kan leiden tot matige huidirritatie maar niet tot overgevoeligheidsreacties. Concentraties hoger dan 29% veroorzaakten oogirritatie en blijvende oogschade.

In onderzoek waarin ratten en muizen gedurende 2¼ tot 8 uur inhalatoir werden blootgesteld, waren de concentraties die sterfte veroorzaakten bij 50% van

de blootgestelde groep (*median Lethal Dose for 50% of subjects*, LD₅₀), respectievelijk 79.000 en 130.340 mg/m³ (59.200 en 98.000 ppm). Bij blootstelling via de huid was de LD₅₀ voor konijnen 17.000 mg/kg lichaamsgewicht. Bij ratten veroorzaakte occlusieve blootstelling aan 35.000 mg methanol/kg lichaamsgewicht, in tegenstelling tot een hoeveelheid van 45.000 mg/kg lichaamsgewicht, geen sterfte.

In onderzoek waarin proefdieren langdurig inhalatoir werden blootgesteld, werden geen systemische effecten waargenomen. Het betrof onderzoek: bij apen en ratten blootgesteld aan concentraties tot 6650 mg/m³ (6500 ppm), gedurende 6 uur/dag, 5 dagen/week, 4 weken; bij ratten blootgesteld aan 13.300 mg/m³ (10.000 ppm) gedurende 6 weken (alleen longen onderzocht); en vrouwelijke apen blootgesteld aan concentraties tot 2394 mg/m³ (1800 ppm), 2½ uur/dag, gedurende ongeveer 350 dagen (onder andere tijdens paring en zwangerschap).

De (mogelijke) kankerverwekkende eigenschappen van methanol zijn onderzocht bij ratten en muizen. Na inhalatoire blootstelling aan concentraties tot 1330 mg/m³ (1000 ppm), 19-20 uur/dag, 7 dagen/week, gedurende 18-24 maanden, werd geen toename in het voorkomen van tumoren of andere schadelijke effecten waargenomen.

Er is geen overtuigend bewijs dat methanol genotoxisch is, dat wil zeggen schade toebrengt aan het erfelijk materiaal. Hoofdzakelijk negatief waren de resultaten van *in vitro* testen (uitgevoerd met bacteriën, gist, schimmels, zoogdiercellen) gericht op het opsporen van: mutaties; chromosoomafwijkingen en genetische schade; en primaire schade aan het DNA. Bij onderzoek dat *in vivo* bij muizen werd uitgevoerd, leidde inhalatoire blootstelling niet tot een toename van rode bloedcellen of longcellen met micronuclei of tot chromosoomschade in longcellen. Onderzoek waarbij methanol oraal of via injecties in de buikholte werd toegediend leverde strijdige resultaten op; de testen met hogere doses en herhaalde toediening waren negatief.

Tot slot heeft onderzoek uitgevoerd bij apen, ratten en muizen gegevens opgeleverd over eventuele schade aan de voortplantingsorganen en het nageslacht. Bij vrouwelijke apen die ongeveer 350 dagen (voor en tijdens de paring én tijdens de zwangerschap) gedurende 2½ uur/dag werden blootgesteld aan 2394 mg/m³ methanol (1800 ppm) werden zowel bij de moederdieren als de nakomelingen geen relevante effecten gevonden. Over de eventuele effecten van methanol op het gedrag van de nakomelingen kon geen definitief oordeel geveld worden. De testen werden bij slechts een gering aantal nakomelingen afgenomen en de afwijkingen die gevonden werden, waren gering en vertoonden grote verschillen tussen de nakomelingen. Foetussen van ratten die tijdens de dracht waren blootgesteld aan 13.300 mg/m³ (10.000 ppm) methanol, hadden een ver-

laagd lichaamsgewicht terwijl bij blootstelling aan 26.600 mg/m³ (20.000 ppm) ook afwijkingen aan skelet en ingewanden werden waargenomen. Ook bij muizenfoetussen veroorzaakte methanol afwijkingen: blootstelling aan 2660 mg/m³ (2000 ppm) leidde tot de aanleg van een extra rib en blootstelling aan 6650 mg/m³ (5000 ppm) tot gespleten gehemelte en schedelafwijkingen (exencefalie). Bij concentraties van 1330 mg/m³ (1000 ppm) werden er bij muizen geen ontwikkelingseffecten gezien; bij ratten zelfs bij concentraties tot 6650 mg/m³ (5000 ppm).

Evaluatie en advies

Op basis van de beschikbare gegevens over de carcinogeniteit heeft de Subcommissie Classificatie Carcinogene Stoffen van de commissie GBBS geconcludeerd dat methanol niet kan worden geclassificeerd (te vergelijken met EU-categorie 'not classifiable'). De subcommissie is verder van mening dat de resultaten uit genotoxiciteitsonderzoek aangeven dat het niet waarschijnlijk is dat methanol genotoxische eigenschappen heeft.

Verder is de commissie – op grond van gebrek aan genotoxische potentie en negatieve inhalatoire carcinogeniteitsstudies – van mening dat het niet waarschijnlijk is dat methanol kankerverwekkende eigenschappen heeft.

Op basis van de beschikbare gegevens over de effecten op de voortplantingsorganen en het nageslacht heeft de Subcommissie Classificatie Reproductietoxische Stoffen al eerder geadviseerd methanol wat 'effecten op de ontwikkeling' betreft, te classificeren in categorie 2 (*stoffen die dienen te worden beschouwd alsof zij bij de mens ontwikkelingsstoornissen veroorzaken*).

De commissie is van mening dat de methanolconcentraties die in het bloed van ratten en muizen gemeten zijn bij de blootstellingsconcentraties die geen (respectievelijk 1000-2170 en circa 100 mg/L) en wel een effect (respectievelijk 1840-2240 en circa 540 mg/L) veroorzaken, dermate hoog zijn dat het niet waarschijnlijk is dat beroepsmatige blootstelling aan methanol leidt tot effecten op het nageslacht.

Om een gezondheidskundige advieswaarde af te kunnen leiden ontbreken geschikte gegevens over de gevolgen van langdurige beroepsmatige blootstelling aan methanol. De commissie neemt daarom de chronische inhalatiestudies met ratten en muizen als uitgangspunt. In deze studies veroorzaakte blootstelling aan methanolconcentraties van 1330 mg/m³, 19-20 uur/dag, 7 dagen/week, gedu-

rende 18-24 maanden, geen schadelijke effecten. De commissie beschouwt de concentratie van 1330 mg/m³ als de *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL).

Uitgaande van de NOAEL van 1330 mg/m³ en een onzekerheidsfactor van 10 (voor inter- en intraspeciesverschillen) beveelt de commissie voor methanol een gezondheidskundige limietwaarde aan van 133 mg/m³ (100 ppm). De commissie merkt daarbij op dat in bovengenoemde studies geen concentraties zijn getest die hoger waren dan 1330 mg/m³ en dat de blootstelling vrijwel continu was, zonder blootstellingsvrije herstelperiode; uitgaan van deze studies betekent dus een extra veiligheidsmarge.

De commissie is van mening dat de gezondheidskundige advieswaarde van 133 mg/m³ (100 ppm), gemiddeld over een 8-urige werkdag, werkers ook tegen nadelige effecten op het zenuwstelsel beschermt.

Omdat opname via de huid aanzienlijk kan bijdragen aan de lichaamsbelasting, is de commissie GBBS van mening dat een huidnotatie moet worden toegekend.

Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie Gezondheid en Beroepsmatige Blootstelling aan Stoffen van de Gezondheidsraad stelt voor beroepsmatige blootstelling aan methanol een gezondheidskundige advieswaarde voor van 133 mg/m³ (100 ppm), gemiddeld over een achturige werkdag. Ook adviseert zij een huidnotatie.

