



### Beoordeling ethanol- en 2-propanol-houdende handdesinfectiemiddelen

---

Risicobeoordeling aangevraagd door:	5.1.2e (SZW)
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum risicobeoordeling:	16-11-2015
Coördinator:	5.1.2e
Opsteller(s) risicobeoordeling:	5.1.2e
Toetsers(s) risicobeoordeling:	5.1.2e
Versie:	1.0
Status:	Definitief
Opdrachtnummer:	11.5 A

---

#### Onderwerp

Risicobeoordeling van ethanol- en 2-propanol-houdende handdesinfectiemiddelen. Inventarisatie van verdere alternatieven voor handdesinfectie.

#### Vraagstelling

Vergelijk de risico's van handdesinfectiemiddelen met ethanol en 2-propanol. Onderzoek of er alternatieven zijn voor middelen met alcoholen.

#### Conclusies

Op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden geconcludeerd dat substitutie van handdesinfectiemiddelen met ethanol als actieve stof door middelen met 2-propanol als actieve stof leidt tot een verlaagd of verhoogd gezondheidsrisico.

Alvorens bij de vervanging van ethanol-houdende middelen gekozen wordt voor 2-propanol-houdende middelen als alternatief is het wenselijk de risico's van dagelijks frequent gebruik van 2-propanol-houdende middelen verder te onderzoeken.

Er zijn diverse middelen op de markt voor handdesinfectie die andere werkzame stoffen bevatten dan ethanol of 2-propanol of waarin combinaties van werkzame stoffen worden toegepast. De geschiktheid van deze middelen voor dagelijks frequent gebruik dient nader te worden onderzocht.

### **Inleiding**

In handdesinfectiemiddelen worden veelal ethanol en/of 2-propanol (isopropanol) als actieve stoffen gebruikt. Bij het gebruik van ethanol zijn vraagtekens geplaatst gezien de toxiciteit van deze stof. Ethanol is kankerverwekkend en vergiftig voor de voortplanting (Gezondheidsraad (GR) rapport 2006). Wanneer zou worden besloten om het gebruik van ethanol in handdesinfectie middelen te verminderen of uit te faseren lijkt het aannemelijk dat 2-propanol als alternatief zal worden gebruikt. In het huidige rapport wordt een overzicht gegeven van de toxiciteit van ethanol en 2-propanol ten einde een oordeel te kunnen geven of substitutie van ethanol door 2-propanol in handdesinfectiemiddelen een lager gezondheidsrisico oplevert. Tevens is gekeken of bij gebruik van handdesinfectiemiddelen met ethanol als actieve stof er nadelige gezondheidseffecten verwacht kunnen worden. De toxiciteitsgegevens over ethanol in dit rapport zijn grotendeels afkomstig uit het Gezondheidsraad (GR)-rapport over ethanol (2006). Daar waar gegevens afkomstig zijn uit andere bronnen is dit aangegeven. De toxiciteitsgegevens over 2-propanol zijn afkomstig uit het ICPS Environmental Health Criteria rapport 103 (1990) over 2-propanol. Het wordt opgemerkt dat er ook OECD Screening Information Data Sets (SIDS) van ethanol en 2-propanol beschikbaar zijn. Echter, aangezien in de SIDS de beschrijving van de effecten summier is en de betrouwbaarheid van de studies vaak onduidelijk is, is deze informatie niet meegenomen in het huidige overzicht.

### **Toxicokinetiek.**

#### Ethanol

De orale absorptie van ethanol wordt geschat op 90%. De dermale absorptie wordt, worst case, geschat op 0,7 mg/cm<sup>2</sup>/uur. Absorptie van ethanol na inhalatie wordt geschat op 60%. Alleen hoge luchtconcentraties aan ethanol leiden tot detecteerbare ethanol concentraties in het bloed. Bijvoorbeeld, 4 uur blootstelling aan ethanol in een concentratie van 1900 mg/m<sup>3</sup> levert slechts een maximale bloedconcentratie van 2 mg/l op.

Het lichaam produceert ook zelf ethanol. Dit "endogene" ethanol is afkomstig van gistingprocessen in het darmkanaal (Petrides 1997). De endogene bloed ethanol concentratie, wordt geschat op gemiddeld 0,27 mg/ml (Sprung et al., 1981) of 0,07 mg/L (Kramer et al., 2007), maar de concentratie kan behoorlijk variëren per individu. Zo vonden Kramer et al. (2007) een maximale waarde van 1,7 mg/L. Een glas alcoholische drank bevat ongeveer 12 gram ethanol en levert bij consumptie een bloedspiegel van ongeveer 250 mg/l (0,25 ‰) op.

Een gezond volwassen persoon metaboliseert ongeveer 6-9 gram ethanol per uur, voornamelijk via omzetting naar acetaldehyde door het enzym alcohol dehydrogenase (ADH). Acetaldehyde wordt vervolgens snel omgezet naar azijnzuur (plasma halfwaardetijd is 5 minuten). De uitscheiding van ethanol via urine, zweet, uitgeademde lucht, melk en tranen is gering.

#### 2-Propanol

De absorptie van 2-propanol na inhalatoire of orale blootstelling is snel. 2-Propanol wordt gemetaboliseerd tot aceton via ADH. Het metabolisme van 2-propanol is langzamer dan dat van ethanol als gevolg van een lagere affiniteit van 2-propanol voor ADH (ongeveer een factor 10 lager in *in vitro* studies met humaan ADH). 2-Propanol en aceton kunnen worden uitgescheiden via uitgeademde lucht, speeksel en maagsap.

### **Acute toxiciteit.**

Er is redelijk veel informatie over de acute toxiciteit van orale, dermale en inhalatoire blootstelling van ethanol en 2-propanol.

De beschikbare data lijken erop te duiden dat ethanol vergelijkbaar, of iets minder acuut toxisch is dan 2-propanol (zie tabel 1). Er dient opgemerkt te worden dat de acute toxiciteit van beide stoffen laag is, en niet relevant in relatie tot de blootstelling aan ethanol en 2-propanol als gevolg van het gebruik van handdesinfectie middelen.

Tabel 1 Acute toxiciteit van ethanol en 2-propanol

	Ethanol LD <sub>50</sub> */LC <sub>50</sub> **	2-propanol LD <sub>50</sub> */LC <sub>50</sub> **
oraal		
rat	6200-17800	4710-5840
muis	8300-9500	4475
konijn	9900	5030-7990
hond	5500-6600	4830
Inhalatoir		
muis	39000	
rat	45000	46740
dermaal		
Konijn	>20000	12870

\* mg/kg lg, \*\* mg/m<sup>3</sup>

#### Irritatie en sensibilisatie.

Zowel ethanol als 2-propanol zijn in de standaard irritatietest niet irriterend voor de huid. Echter, in deze test vindt blootstelling van de huid aan de stof slechts eenmalig plaats. Bij herhaalde blootstelling aan deze stoffen zal de huid droog worden door het ontvetten. Hierdoor zal de beschermende functie van de huid afnemen. Zowel ethanol als 2-propanol zijn irriterend voor het oog. Beide stoffen zijn niet sensibiliserend in testen op dieren.

#### Effecten van herhaalde blootstelling aan ethanol in dieren.

##### Oraal.

Kortdurende studies in ratten met ethanol gaven aan dat hoge doseringen (enige grammen/kg lg/dag) met name effecten op de lever veroorzaakt (toename gehalte aan vetzuuresters en triglyceriden) gedurende 11 dagen of 4 g/kg lg/dag gedurende 8 weken. De studies waren niet gericht op het vaststellen van een NOAEL. In het GR rapport wordt vermeld dat ook schade aan andere orgaansystemen (niet gespecificeerd) optreedt.

In een chronisch orale studie in de muis werden bij doseringen van ongeveer 2,8; 7,3 of 11,1 g/kg lg/dag, leidend tot een bloedalcohol concentratie van, respectievelijk, 66, 142 en 268 mg/l bloed geen schadelijke effecten waargenomen.

In een 2<sup>e</sup> chronische studie waarbij muizen werden blootgesteld aan 2,5 of 5% ethanol in drinkwater (leidend tot een ethanolinname van respectievelijk 100 en 180 mg/dag in mannetjes en 80 en 155 mg/dag in vrouwtjes) werden geen schadelijke effecten gerapporteerd, alhoewel er een niet significante trend naar een toename in lever neoplasmes werd gezien. Uitgaande van een lichaamsgewicht van 30 gram voor de muis (Paulussen, Mahieu en Bos, 1998) zou de inname overeenkomen met respectievelijk 3,3 en 6 g/kg lg/dag voor mannetjes en 2,7 en 5,2 g/kg lg/dag voor vrouwtjes.

In een chronische studie werden ratten blootgesteld aan ethanol via het dieet. Deze studie leidde tot een blootstelling van ongeveer 1 en 3 g/kg lg/dag. De hoge dosering leidde tot een verminderde in lichaamsgewichtstoename. Bij beide doseringen werd lever- en galgangschade waargenomen.

##### Inhalatoir.

In een 90-dagen studie in ratten, cavia's, konijnen apen en honden werden bij een ethanolconcentratie van 86 mg/m<sup>3</sup> geen schadelijke effecten waargenomen. In andere inhalatiestudies met hoge ethanolconcentraties (25000 mg/m<sup>3</sup>) die leidden tot bloedalcohol concentraties van >1700 mg/L werden slechts milde toxische effecten waargenomen.

**Effecten van herhaalde blootstelling aan 2-propanol in dieren.***Oraal.*

In een 27-weeken studie in ratten werd 2-propanol toegediend via het drinkwater. Blootstelling was ongeveer 0,6 en 2,3 g/kg lg/dag in mannetjes en 1 en 3 g/kg lg/dag in vrouwtjes. Bij beide doseringen werden effecten op het lichaamsgewicht waargenomen. Geen veranderingen werden waargenomen in voedselinname, gedrag en histopathologie.

*Inhalatoir.*

Bij blootstelling van ratten aan 500 mg/m<sup>3</sup> 2-propanol gedurende 4 maanden werden effecten op groei, klinisch chemische parameters in het bloed, en histopathologische veranderingen in de long en lever waargenomen. Bij 100 en 500 mg/m<sup>3</sup> werden onder meer effecten op de witte bloedcellen en serum eiwitgehalte waargenomen.

In een 3-maanden studie in de rat werden bij een 2-propanol concentratie van 20 mg/m<sup>3</sup> effecten op de lever, hersenen, leukocyten en milt waargenomen. Bij concentraties van 2,5mg/m<sup>3</sup> of lager werden geen effecten waargenomen (GR-rapport).

In een inhalatiestudie in muizen werd geen toename in longtumoren gevonden na 5-8 maanden blootstelling aan 7700 mg/m<sup>3</sup> 2-propanol. Dermale blootstelling van muizen aan 2-propanol gedurende een jaar leidde niet tot de vorming van huidtumoren. De studies beperkten zich tot het onderzoek naar, respectievelijk, longtumoren en huidtumoren. De blootstellingsduur was echter te kort om gedegen onderzoek te doen naar tumorvorming.

**Genotoxiciteit.**Ethanol

Ethanol is negatief in de meeste genotoxiciteitsstudies. Echter, een aantal studies bleek positieve resultaten op te leveren. Het is bekend dat acetaldehyde, een primair afbraakproduct van ethanol genotoxische eigenschappen heeft. Gezien de genotoxiciteit van acetaldehyde concludeerde de GR dat de enkele positieve resultaten met ethanol in genotoxiciteitsstudies niet genegeerd kunnen worden. De Gezondheidsraad concludeerde in 2012 dat acetaldehyde carcinogeen en genotoxisch is.

2-Propanol

De beschikbare genotoxiciteitsstudies met 2-propanol waren negatief. In het Environmental Health Criteria 103 document werd echter geconcludeerd dat gezien de beperkte beschikbare data set de genotoxiciteit van 2-propanol niet adequaat kon worden beoordeeld.

**Reproductie en prenatale ontwikkeling.**Ethanol*Oraal*

Blootstelling van ratten aan ethanol (10 gr/kg lg/dag), gedurende 2 maanden verlaagde het testisgewicht en induceerde testesatrofie. In een studie in mannelijke muizen werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij een orale blootstelling aan ethanol bij een dosering van 0.6 mg/kg lg/dag.

In een 5-weeken dieetstudie in mannelijke ratten induceerde ethanol (10-15 g/kg lg/dag) een reductie in lichaamsgewicht, ontweningsverschijnselen, een afname in glucose gehalten en testosteronconcentraties in het bloed en effecten op de reproductie.

Hoge orale doseringen van ethanol (>2 g, blootstellingsduur onbekend) hadden geen invloed op het paargedrag van vrouwelijke ratten en muizen.

In een orale studie in muizen veroorzaakte een blootstelling van de moeders aan ethanol (25 g/kg lg/dag) een verhoogd aantal foetale resorpties en malformaties van het skelet, effecten op het zenuwstelsel en het urogenitale en cardiovasculaire systeem. Een dosering van 15 g/kg lg/dag had geen effect op de foetussen.

Enmalige bulkblootstelling via een sonde van zwangere muizen aan ethanol (5,8 g/kg lg) veroorzaakte malformaties van de foetussen (niet verder gespecificeerd).

Blootstelling (route en dosering/concentratie niet gespecificeerd) aan ethanol gedurende de periode in de dracht van dieren (niet gespecificeerd) die overeenkomt met het derde trimester in de humane zwangerschap veroorzaakt een verlaagd hersengewicht of microencephalie. Deze effecten waren gecorreleerd aan de piekconcentratie van ethanol in het bloed, en niet aan de totale blootstelling (AUC).

#### *Inhalatoir*

In een inhalatie studie werden geen effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten gevonden na blootstelling gedurende 6 weken (7 uur/dag) aan 19000 of 30400 mg/m<sup>3</sup> ethanol.

Blootstelling van zwangere ratten (7 uur/dag) aan 19000, 30400 of 38000 mg/m<sup>3</sup> ethanol gedurende dag 1-19 van de dracht had geen effect op de ontwikkeling van de foetussen. Bij concentraties van 30400 en 38000 mg/m<sup>3</sup> werden een verminderde gewichtstoename en voedselconsumptie in de moeders waargenomen. Bij blootstelling aan 38000 mg/m<sup>3</sup> ethanol werden neurotoxische verschijnselen waargenomen in de moeders.

#### 2-propanol.

##### *Oraal*

Orale blootstelling van ratten aan 1,8 g/kg lg/dag gedurende 3 maanden voor het paren veroorzaakte een verdubbeling van de embryonale sterfte.

Neonatale sterfte was verhoogd bij 0,0018 g/kg lg/dag als een van de ouders gedurende 6 maanden was blootgesteld aan 2-propanol. Bij 0,00018 g/kg lg/dag werd geen effect op mortaliteit waargenomen.

Blootstelling van ratten aan 2-propanol aan doseringen van 0,252 of 1,008 g/kg lg/dag van dag 1-20 van de dracht veroorzaakte een afname van het aantal pups per moeder, een dosis afhankelijke toename van de embryonale sterfte. Bij 1,008 g/kg lg/dag werd schade in de hersenen, nieren en maag-darmkanaal van pups waargenomen. De wijze van toediening is niet gerapporteerd.

##### *Inhalatoir*

Inhalatoire blootstelling van zwangere ratten aan 2-propanol (9001, 18327 of 23210 mg/m<sup>3</sup>, 7 uur/dag) gedurende dag 1-19 van de dracht induceerde een dosis-afhankelijke afname in foetaal gewicht in alle concentratiegroepen. Een concentratie van 23210 mg/m<sup>3</sup> induceerde een afname van het aantal embryoïmplantaties, een toename van het aantal foetale resorpties en een toename van het aantal cervicale ribben. Blootstelling van de moeders aan 18237 en 23210 mg/m<sup>3</sup> veroorzaakte neurotoxische effecten gedurende de initiële blootstellingen en een verminderde lichaamsgewichtstoename en voedselconsumptie.

#### **Neurotoxiciteit.**

De passage van de bloed-hersenbarrière is 2 x hoger voor 2-propanol dan voor ethanol. De orale ED<sub>50</sub> (dosis waarbij in 50% van de dieren een effect wordt waargenomen) voor het induceren van narcose is 2280 mg/kg lg. Deze 2,5 x lager dan de ED<sub>50</sub> voor ethanol (ED<sub>50</sub> ~5700). Ook de intraperitoneale ED<sub>50</sub> in muizen voor de "righting reflex" is ongeveer een factor 2 lager voor 2-propanol dan voor ethanol (ED<sub>50</sub> waarden niet gerapporteerd). Op molaire basis is 2-propanol ongeveer 2,7 maal toxischer in gedragstesten dan ethanol.

Tabel 2. toxiciteit van ethanol en 2-propanol na herhaalde orale blootstelling

	Ethanol		2-Propanol	
	NOAEL g/kg lg/dag)	LOAEL g/kg lg/dag)	NOAEL g/kg lg/dag)	LOAEL g/kg lg/dag)
Muis (chronisch)	11,1 <sup>a</sup>	-		
Muis (chronisch)	5,2	-		
Rat (8 weken)	-	4 <sup>b</sup>		
Rat (chronisch)	-	1		
Rat (27 weken)			-	0,6 <sup>b</sup>
<b>Reproductie</b>				
Rat (mannetjes; 5 weken in drinkwater)	-	10-15		
Rat (mannetjes; 2 maanden in drinkwater)	-	10 <sup>b</sup>		
Muis (mannetjes, duur onbekend, gavage )	0,6 <sup>a</sup>	-		
Muis (vrouwtjes, duur onbekend)	>2 <sup>a</sup>	-		
Rat (vrouwtjes, duur onbekend )	>2 <sup>a</sup>	-		
Rat (3 maanden)			-	1,8 <sup>b</sup>
Rat (6 maanden)			0,00018	0,0018
<b>Prenatale ontwikkeling</b>				
Muis (dieet)	15	25		
Muis (gavage)	-	5,8 <sup>b</sup>		
Rat (wijze van toeciening niet gerapporteerd)			-	0,252 <sup>p</sup>
<b>Neurotoxiciteit</b>				
Rat (ED <sub>50</sub> , narcose)	-	5,7 <sup>a</sup>	-	2,28 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Hoogste geteste dosis

<sup>b</sup>: Laagste geteste dosis

Tabel 2 toxiciteit van ethanol en 2-propanol na herhaalde inhalatoire blootstelling

	Ethanol		2-Propanol	
	NOAEC (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEC (mg/m <sup>3</sup> )	NOAEC (mg/m <sup>3</sup> )	LOAEC (mg/m <sup>3</sup> )
Rat, cavia, konijn, aap, hond (90 dagen)	86 <sup>a</sup>	-		
Rat (90 dagen)	-	25000 <sup>b</sup>		
Rat (4 maanden)			-	100 <sup>b</sup>
Rat (3 maanden)	-		2,5	20
<b>Prenatale ont- wikkeling</b>				
rat	19000	30400	-	9001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: Hoogste geteste concentratie

<sup>b</sup>: Laagste geteste concentratie

#### Humane data.

In het GR rapport uit 2006 worden de gegevens over de effecten van ethanol in de mens uitgebreid beschreven. Hieronder volgt een korte samenvatting van de meest relevante bevindingen. Kortdurende blootstelling (<1 uur) aan concentraties ethanol < 1900 mg/m<sup>3</sup> is niet irriterend. Bij blootstelling aan concentraties hoger dan 3000 mg/m<sup>3</sup> worden klachten als hoesten, droge keel en prikkeling van de neus gemeld. Blootstelling aan concentraties van 17 000 mg/m<sup>3</sup> en hoger worden als onverdraaglijk beschreven. In Nederland is er een wettelijke grenswaarde voor ethanol: voor een gemiddelde 8-uursblootstelling een maximale blootstelling aan ethanol van 260 mg/m<sup>3</sup> vastgesteld. Voor een kortdurende blootstelling van 15-minuten mag de gemiddelde concentratie niet hoger zijn dan 1900 mg/m<sup>3</sup>.

Herhaalde blootstelling van de huid aan 95 procent ethanol leidt niet tot huidirritatie. Veel informatie over de effecten van langdurige blootstelling van de mens aan ethanol is afkomstig uit studies naar de gevolgen van consumptie van alcoholische dranken. Enerzijds wordt bij een laag consumptieniveau (1-2 consumpties/dag) onder meer een verminderd risico op hart- en vaatziekten en langere levensverwachting waargenomen. Dit effect verdwijnt bij een hogere alcoholconsumptie. Anderzijds leidt ethanolconsumptie tot een hogere incidentie van levercirrose (bij consumptie >10-12 gram per dag). Reeds bij consumptie vanaf 1-10 gram per dag worden vermindering van de vruchtbaarheid en afwijkingen bij het nageslacht waargenomen. Tevens worden verhoogde incidenties van borstkanker en colonkanker waargenomen. Bij langdurige blootstelling aan 10 gram ethanol per dag is het risico op borstkanker met 7-10 procent verhoogd. Voor iedere extra 10 gram ethanol wordt dit risico nog eens met 7-10% verhoogd.

#### 2-Propanol.

Blootstelling (3-5 min) aan een luchtconcentratie van 980 mg/m<sup>3</sup> 2-propanol wordt als licht irriterend ervaren. Blootstelling gedurende 8 uur aan 490 mg/m<sup>3</sup> in een werkomgeving werd acceptabel geacht. Er zijn weinig andere bruikbare humane data beschikbaar. Gerapporteerde effecten in studies naar werkers in fabrieken waar 2-propanol wordt geproduceerd zijn niet bruikbaar omdat er gelijktijdige blootstelling aan andere stoffen is.

#### Blootstelling aan ethanol bij gebruik handdesinfectans

Bij gebruik van een handdesinfectiemiddel zal de werknemer meerder malen per dag kortdurend worden blootgesteld aan de actieve stof. Bij ieder gebruik zal de werknemer via de dermale en inhalatoire absorptie van ethanol kortdurend systemisch worden blootgesteld aan lage concentraties ethanol. Kramer et al. (2007) concludeerde dat er bij gebruik van handdesinfectiemiddel ongeveer 1% wordt opgenomen. Waegemaeker en Van der Bij (2014) berekenden op basis van de studie van Kramer et al. (2007) dat er per handdesinfectiebeurt met 3 ml middel dat 70% ethanol bevat er 17,4 mg ethanol wordt opgenomen, ofwel 0,26 mg/kg lg. Indien het ethanol instantaan over het bloedvolume (ongeveer 5L) verdeeld wordt komt dit neer op een bloedconcentratie van 3,5 mg/L. Het College voor de Toelating van Gewasbeschermingsmiddelen en Biociden (Ctgb) berekende op basis van de dermale absorptie van 0,7 mg/cm<sup>2</sup>/uur een systemische blootstelling van 5 mg ethanol per handdesinfectie. Bij herhaalde handdesinfectie kan cumulatie optreden. Kramer et al. (2007) bepaalde de bloed ethanolconcentratie na 20 handdesinfecties (30 seconden desinfecteren, gevolgd door een 1 minuut interval tot de volgende desinfectie) met 4 ml middel dat 85% ethanol bevatte. Na deze 20 handdesinfecties gedurende een periode van 30 minuten werd een maximale bloedconcentratie van 11,45 mg/l gemeten, ofwel 0,011 % ethanol. De piek bloedconcentratie werd waargenomen 30 minuten na de desinfectie, hetgeen aangeeft dat de dermale absorptie niet instantaan is. Het is niet bekend hoe vaak per dag een werknemer in de gezondheidszorg de handen desinfecteert. Uitgaande van een systemisch blootstelling via dermale absorptie van 17,4 mg per handdesinfectie zou bij 100 handdesinfecties per dag de totale systemische blootstelling 1,7 gram zijn. Uitgaande van de Ctgb berekening zou de totale systemische blootstelling via de dermale route 0,5 gram zijn. Naast dermale blootstelling kan ook blootstelling via inhalatie plaatsvinden. Een tweetal studies met metingen van de ethanolconcentratie in de ademzone gedurende handdesinfectie leverden piekconcentratie van ongeveer 300 mg/m<sup>3</sup> op. Een derde studie bepaalde de piekconcentratie op 14300 mg/m<sup>3</sup>. Dit lijkt echter onwaarschijnlijk hoog. Met het blootstellingmodel Consexpo werd een worst-case concentratie van 322 mg/m<sup>3</sup> berekend. Deze piekconcentraties zijn beduidend lager dan de Nederlandse wettelijke grenswaarde van 1900 mg/m<sup>3</sup> voor blootstelling gedurende 15 minuten. Bij een blootstelling aan 1900 mg/m<sup>3</sup> gedurende 4 uur een ethanol bloedconcentratie van slechts 2 mg/L werd waargenomen. Aannemende dat de piekconcentratie in de ademzone rond de 300 mg/m<sup>3</sup> ligt valt daarom te verwachten dat de kortdurende blootstelling hieraan slechts tot een geringe toename van de bloedethanolspiegel leidt. Het valt te verwachten dat na de handdesinfectie de ethanol damp zich snel zal verspreiden over de ruimte. In ziekenhuizen zijn concentraties van 0,6-179 mg/m<sup>3</sup> gemeten. In een operatiekamer werd een gemiddelde luchtconcentratie van 23,9 mg/m<sup>3</sup> gemeten over een 8 uur periode. Deze waarden zijn lager dan de Nederlandse wettelijke grenswaarde van 230 mg/m<sup>3</sup> voor een gemiddelde luchtconcentratie gedurende 8 uur. Uitgaande van een ademvolume van 10 m<sup>3</sup>/8 uur en 60% inhalatoire absorptie zou de interne blootstelling bij deze luchtconcentratie 23,9 x 10 x 0,60 = 143 mg/dag zijn, ofwel 2,4 mg/kg lg voor een persoon van 60 kg. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt het aannemelijk dat de interne blootstelling aan ethanol bij het gebruik van handdesinfectans grotendeels een gevolg zal zijn van de dermale absorptie en slechts voor een kleiner deel van inhalatoire absorptie. De totale systemische blootstelling (via de dermale en inhalatoire route) als gevolg van handdesinfectie wordt, worst case, op ongeveer 2 gram per dag geschat. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze blootstelling gedurende een werkdag van 8 uur zal leiden tot veel lagere bloed ethanol concentraties dan bij orale inname van eenzelfde hoeveelheid ethanol (de bloed ethanolconcentratie als gevolg van handdesinfectie is 0,011% na 20 desinfecties in een half uur, terwijl de concentratie na consumptie van één alcoholische consumptie die 12 gram ethanol bevat 0,25 % is).

#### Alternatieven

In de database van het Ctgb is gekeken naar alle middelen die in Nederland zijn toegelaten als productsoort 1, zijnde producten voor menselijke hygiëne, aangebracht op of in contact gebracht met de huid met als doel te desinfecteren. Er zijn 61 middelen voor huiddesinfectie toegelaten. Hiervan bevat

ten 30 middelen alleen ethanol (tabel 4) in verschillende concentraties. Er zijn 7 middelen die alleen 2-propanol bevatten in verschillende concentraties. In totaal zijn er 9 verschillende actieve stoffen te vinden in de toegelaten middelen (tabel 5). Veel middelen bevatten combinaties van werkzame stoffen: er zijn 10 verschillende combinaties van twee actieve stoffen gevonden. Een klein aantal van deze 61 middelen is duidelijk bedoeld voor de consument en een aantal producten zijn bedoeld voor gebruik met water (als zeep te gebruiken). Deze laatste middelen vormen geen alternatief voor gebruik door professionals vanwege mindere werkzaamheid.

Het is mogelijk om de middelen in meer detail te vergelijken. Om te weten welke middelen daadwerkelijk een alternatief vormen voor de middelen met ethanol zal per middel het Wettelijk Gebruiksvoorschrift en de Gebruiksaanwijzing geanalyseerd moeten worden. Deze informatie is beschikbaar bij het Ctgb. Dit is echter een tijdsintensieve analyse die niet met de op dit moment beschikbare middelen kan worden opgepakt. Deze vraag kan mogelijk een opdracht vormen voor de nabije toekomst.

Tabel 4. Werkzame stoffen en combinaties van werkzame stoffen in toegelaten middelen in Nederland.

Werkzame stof(fen)	Aantal middelen
ethanol	30
2-propanol (IPA)	7
natriumhypochloriet	7
CHDG + IPA	4
1-propanol	2
ethanol + IPA	2
ethanol + CHDG	2
chloorhexidine digluconaat (CHDG)	1
IPA + 1-propanol	1
ethanol + 1-propanol	1
ethanol + waterstofperoxide	1
ethanol + 2-fenylfenol	1
CHDG + biguanide (PHMB)	1
alkyldimethylbenzyl ammoniumchloride	1
Aantal toelatingen	61

Tabel 5. Werkzame stoffen die voorkomen in toegelaten middelen in Nederland

Werkzame stoffen
ethanol
2-propanol (IPA)
natrium hypochloriet
1-propanol
chloorhexidine digluconaat (CHDG)
Waterstofperoxide
2-fenylfenol
biguanide (PHMB)
alkyldimethylbenzyl ammoniumchloride

**Discussie en conclusies.**

Er zijn slechts weinig gegevens over de toxiciteit van ethanol en 2-propanol beschikbaar die bruikbaar zijn in een risicobeoordeling. De meeste studies zijn niet gericht op het vaststellen van een No-Observed-Adverse-Effect-Level/Concentration (NOAEL/NOAEC), maar op het onderzoeken van de schadelijke werking van deze stoffen. Daarom worden in de beschikbare studies veelal hoge doseringen/concentraties van deze stoffen toegediend. Ook is het aantal onderzochte parameters in deze studies vaak erg beperkt.

Op basis van een globale vergelijking van de toxiciteitsgegevens lijkt het erop dat de doseringen/concentraties waarbij effecten worden waargenomen voor beide stoffen in dezelfde orde van grootte liggen. Gezien de verschillen in studieopzet, bijvoorbeeld m.b.t. duur van de blootstelling en de onderzochte parameters is het moeilijk om de toxische potentie te vergelijken. Slechts de studies naar de acute letaliteit en de neurotoxiciteit bieden deze mogelijkheid enigszins.

Studies naar de neurotoxiciteit van deze stoffen suggereren dat 2-propanol effecten induceert bij lagere doseringen. Dit zou een gevolg kunnen zijn van een betere passage van de bloed-hersenbarrière en een trager metabolisme van deze stof ten opzichte van ethanol. Tevens lijken de studies naar de acute letaliteit van deze stoffen aan te geven dat 2-propanol iets toxischer is dan ethanol. Echter ook in de neurotoxische en acute letaliteit studies zijn de verschillen in toxiciteit tussen ethanol en 2-propanol klein.

Alhoewel ethanol in de meeste genotoxiciteitsstudies negatief is, wordt van de relevante metaboliet acetaldehyde wel aangenomen dat deze genotoxisch is. 2-Propanol is negatief in de beschikbare genotoxiciteitsstudies.

Bij gebrek aan adequate data voor met name 2-propanol in proefdier en mens kan geen uitspraak worden gedaan over de relatieve potentie van de stoffen om tumoren te induceren. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies in proefdieren met 2-propanol beschikbaar. Op basis van de carcinogeniteitsstudies met ethanol in proefdieren kan geen conclusie met betrekking tot carcinogeniteit worden getrokken.

Uit epidemiologisch onderzoek is bekend dat langdurige orale blootstelling aan hoge doseringen ethanol het risico op het ontstaan van borst- en colonkanker verhoogt. Ethanol moet dan ook als kankerwekkend beschouwd worden.

Er zijn echter geen vergelijkbare studies naar de effecten van 2-propanol in de mens beschikbaar.

In reproductie- en prenatale ontwikkelingsstudies met ethanol in ratten en muizen en met 2-propanol in ratten werden, na orale of inhalatoire blootstelling, effecten op reproductie- en ontwikkelingsparameters waargenomen. Op basis van de beperkte database lijkt 2-propanol in proefdieren potenter in het induceren van effecten op de reproductie en de prenatale ontwikkeling. Echter, gezien de verschillen in studieopzet is het moeilijk om de toxische potentie te vergelijken. Er zijn geen epidemiologische gegevens over de effecten van 2-propanol in de mens beschikbaar.

**Op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden geconcludeerd dat substitutie van handdesinfectiemiddelen met ethanol als actieve stof door middelen met 2-propanol als actieve stof leidt tot een verlaagd of verhoogd gezondheidsrisico.**

**Alvorens bij de vervanging van ethanol-houdende middelen gekozen wordt voor 2-propanol-houdende middelen als alternatief is het wenselijk de risico's van dagelijks frequent gebruik van 2-propanol-houdende middelen verder te onderzoeken.**

**Er zijn diverse middelen op de markt voor handdesinfectie die andere werkzame stoffen bevatten dan ethanol of 2-propanol of waarin combinaties van werkzame stoffen worden toegepast. De geschiktheid van deze middelen voor dagelijks frequent gebruik dient nader te worden onderzocht.**

**Referenties**

Environmental Health Criteria 103. (1990) 2-Propanol. Beschikbaar op <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc103.htm>

Gezondheidsraad (2006) Ethanol (ethyl alcohol): Evaluation of the health effects from occupational exposure. Beschikbaar op <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/2006%4006OSH.pdf>

Gezondheidsraad (2012) Acetaldehyde. Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Beschikbaar op <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201222Acetaldehyde.pdf>

Kramer, A., Below, H., Bieber, N., Kampf, G., Toma, C.D., Huebner, N.O., Assadian, O. (2007) Quantity of ethanol absorption after excessive hand disinfection using three commercially available hand rubs is minimal and below toxic levels for humans. BMC Infect Dis. 7, 117. doi: [10.1186/1471-2334-7-117](https://doi.org/10.1186/1471-2334-7-117)

Paulussen, J.C.C., Mahieu, C.M., Bos, P.M.J. (1998) Default values in occupational risk assessment. TNO report V98.390.

Petrides, P.E. Ernährung. In: Löffler G, Petrides PE, editor. Biochemie und Pathobiochemie. 5. Vol. 28. Berlin: Springer; 1997. pp. 707–728.

Sprung, R., Bonte, W., Rudell, E., Domke, M., Frauenrath, C. (1981) Zum problem des endogenen alkohols; Endogenous ethanol: Further investigations. Blutalkohol 18, 65-70.

Waegemaeker, M., Van der Bij, M. (2014) Risicobeoordeling ethanol blootstelling als gevolg van hand-desinfectie. Niet gepubliceerd rapport voor het ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.