

NR 2009;43(I)

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 29

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius
Arbetsmiljöverket,
Stockholm

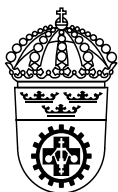
ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-08-4

ISSN 0346-7821



**ARBETSMILJÖ
VERKET**



**GÖTEBORGS
UNIVERSITET**

Arbete och Hälsa

Skriftserien Arbete och Hälsa ges ut av Arbets- och miljömedicin vid Göteborgs universitet. I serien publiceras vetenskapliga originalarbeten, översiktsartiklar, kriteriedokument, och doktorsavhandlingar. Samtliga publikationer är referegranskade.

Arbete och Hälsa har en bred målgrupp och ser gärna artiklar inom skilda områden.

Instruktioner och mall för utformning av manus finns att hämta på Arbets- och miljömedicins hemsida <http://www.amm.se/aoh>

Där finns också sammanfattningar på svenska och engelska samt rapporter i fulltext tillgängliga från och med 1997 års utgivning.

Arbete och Hälsa

Chefredaktör: Kjell Torén
Redaktion: Maria Albin, Ewa Wigaeus
Tornqvist, Marianne Törner, Wijnand Eduard,
Lotta Dellve och Roger Persson
Teknisk redaktör: Cina Holmer
Redaktionsassistent: Cina Holmer

© Göteborgs universitet & författare 2009
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-08-4
ISSN 0346-7821
<http://www.amm.se/aoh>
Tryckt hos Reproservice, Chalmers tekniska
högskola, Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Berit Bakke, Oslo
Lars Barregård, Göteborg
Jens Peter Bonde, Köpenhamn
Jörgen Eklund, Linköping
Mats Eklöf, Göteborg
Mats Hagberg, Göteborg
Kari Heldal, Oslo
Kristina Jakobsson, Lund
Malin Josephson, Uppsala
Bengt Järvholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Ann Kryger, Köpenhamn
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Sigurd Mikkelsen, Glostrup
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn
Catarina Nordander, Lund
Karin Ringsberg, Göteborg
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
Kristin Svendsen, Trondheim
Gerd Sällsten, Göteborg
Allan Toomingas, Stockholm
Ewa Wikström, Göteborg
Eva Vingård, Uppsala

Förord

Föreliggande dokument har tagits fram av Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden, vars sammansättning framgår på omstående sida. Kriteriegruppen har till uppgift att värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt underlag för Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå gränsvärden, men så långt som möjligt ta ställning till dos-effekt- respektive dos-respons-samband, samt till kritiska effekter vid exponering i arbetsmiljö.

Kriteriegruppens arbete dokumenteras i underlagen. De är kortfattade sammanställningar och utvärderingar av vetenskapliga studier av kemiskt definierade ämnen eller komplexa blandningar. Arbetet med underlagen har i många fall utgått ifrån mer omfattande kriteriedokument (se nedan), och i underlagen prioriteras vanligen studier som bedöms vara av särskild relevans för de hygieniska gränsvärdena. För en mer uttömmande sammanställning av den vetenskapliga litteraturen hänvisas till andra dokument.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser såsom Arblin, Chemical abstracts, Cheminfo, Medline, Nioshtic, RTECS och Toxline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. Nordiska Expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG), WHO, EU, amerikanska NIOSH, eller nederländska DECOS. I några fall tar kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, med en mer fullständig redovisning av litteraturen om ett ämne.

Som regel refereras i underlagen endast studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system. I undantagsfall kan icke peer-review-granskade data användas, men detta förutsätter att basdata är tillgängliga och fullständigt redovisade. Undantag kan också göras för kemisk-fysikaliska data och uppgifter om förekomst och exponeringsnivåer, samt för information från handböcker och dokument som t.ex. rapporter från amerikanska NIOSH och EPA.

Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet (författarna till utkastet framgår av innehållsförteckningen). Efter diskussion av utkastet vid Kriteriegruppens möten antages de av gruppen. De antagna konsensusdokumenten publiceras på svenska och engelska som Kriteriegruppens underlag.

Detta är den 29:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden oktober 2007 till och med juni 2008. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 66).

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen sammansättning i juni 2008

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Anders Boman		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Flodström		Kemikalieinspektionen
Lars Erik Folkesson		IF Metall
Sten Gellerstedt		LO
Per Gustavsson		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren		Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järvholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Arbets- och Miljömedicin, Norrbacka, Stockholm
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Gun Nise		Institutionen för Folkhälso- vetenskap, Karolinska Institutet
Agneta Rannug		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet
Claes Thyrsson		Grafiska Fackförbundet
Kjell Torén		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Olof Vesterberg		

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Kreosot ¹	1
Etylenglykoletyleter + acetat ²	13
Organiska syraanhydrider ³	44
Sammanfattning	65
Summary	65
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	66

¹ Utkast av Ulla Stenius, Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet.

² Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

³ Utkast av Hans Welinder, Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Kreosot

2007-12-05

Underlaget baserar sig delvis på ett CICAD-dokument från 2004 (7). Kriteriegruppen har tidigare, 1988, avgivit underlag om kreosot (27). Arbetsmiljöverket har beställt ett uppdaterat vetenskapligt underlag med inriktning på hälsoriskerna med de ”nya” kreosotprodukterna klass B och C och med särskilt beaktande av riskerna med hudexponering. Föreliggande dokument handlar om stenkolskreosot (kreosot) som används i europeisk industri.

Fysikalisk-kemiska data Användning

CAS nr	8001-58-9
Molvikt	varierande (komplex blandning av kolväten)
Densitet	1,0-1,17 g/cm ³ vid 25°C
Kokpunkt/destillationsintervall	200-400°C
Flampunkt	>66°C
Fördelningskoefficient	log P _{oktanol/vatten} =1,0

Vid rumstemperatur är kreosot en mörkbrun till svart vätska med en karakteristisk aromatisk ”tjårlukt”. Kreosot har låg löslighet i vatten men är lösligt i organiska lösningsmedel. Inom EU produceras ca 60 000-100 000 ton kreosot/år som huvudsakligen används för impregnering av trä i t.ex. marin miljö. Stenkolskreosot framställs av stenkol/koltjära genom destillation (200-400°C) och består av ett stort antal (hundra till tusentals) ämnen varav endast ett fåtal överskrider 1 vikts%. Sammansättningen av kreosot varierar beroende på kolets ursprung och destillationsprocessen, men upp till 90% av innehållet kan bestå av aromatiska kolväten, inklusive polycykliska aromatiska kolväten (PAH). Andra komponenter är aromatiska syreinnehållande föreningar (2-17%, t.ex. fenoler, kresol, naftol), aromatiska kväveföreningar (1-8%), inkluderande aromatiska aminer, och svavel-föreningar. Analysen av kreosot är komplex och i en studie där 85 olika ämnen identifierades, visades också att kreosot av olika ursprung uppvisar en stor variation i innehåll (Tabell 1) (7, 29).

Tabell 1. Jämförelser av PAH-innehållet i några kreosotprodukter som använts eller används i industrin (halter uttryckt i vikts%).

Ämne	Kreosotprodukt:	I ¹	II ²	III ³	IV ⁴
Bifenyl		1-4	1,5	4,4	0,1
Naftalen		13-18	12	0,4	0,1
1-Metylnaftalen		12-17	3	3	1,5
2-Metylnaftalen		12	8	3	0,2
Acenaften		9	12	3	2
Fluoren		7-9	5	6	5
Fenantren		12-16	10	14	18
Antracen		2-7	1	1	1
Fluoranten		2-3	4,4	5	9
Pyren		1-5	2	3	5
Krysen		-	0,2	0,02	0,03
Bens[a]antracen		-	0,26	0,03	0,04
Benso[a]pyren		-	<0,1	<0,005	<0,005
Dibens[ah]antracen		-	-	nd	nd
Dibensfuran		4-6	6	2	2
Dibensotiofen		-	0,8	2	2
Karbazol		-	0,5	0,6	0,7

nd = not detected.

- = uppgift saknas.

¹ kreosot som tidigare använts vid impregnering av järnvägssyklar i Sverige (1).

² ”tysk kreosot” (29).

³ kreosot, klass B som nu används i industrin/typisk sammansättning.

⁴ kreosot, klass C som nu används i industrin/typisk sammansättning.

Kreosot har flera hälsoeffekter som relaterar till den komplexa sammansättningen. Till exempel innehåller kreosot PAH som kan vara carcinogena, fenoler som är irriterande, ämnen med fototoxiska effekter etc. Enligt CEN-standard (European Committee for Standardization) används idag enbart kreosot av klass B och C i europeisk industri där BaP (benso-a-pyren)-halten är lägre än 50 mg/kg (0,005 vikts%) och halten fenoler är under 3% (7, 12). Destillationsintervall för klass B och C är specificerade av European standard (EN 13991) och finns beskrivna i CICAD-dokumentet (7). Klass B är från destillationsintervallet 235-400°C. Enligt specificeringen skall mindre än 20 vikts% komma från destillationsintervallet under 235°C, 40-60% från destillationsintervallet under 300°C och 70-90% från destillationsintervall under 355°C. Denna höjning av kokpunktsintervallet innebär att halten av flyktiga ämnen som naftalen och dess homologer, är lägre än i tidigare produkter och detta har betydelse t.ex. om naftalen används som exponeringsmarkör. Klass C innehåller ytterligare en lägre halt flyktiga komponenter och innehåller ingenting från destillationsintervallet under 235°C, mindre än 10% från destillationsintervallet under 300°C och 65-95% från destillationsintervall under 355°C. Kreosot som används idag är ingen väldefinierad produkt, utan sammansättningen är ungefärlig och varierar mellan olika tillverkare beroende på stenkolets ursprung. Tabell 1 visar de viktigaste komponenterna i klass B och C kreosot. Det är oklart hur användningen av klass B och C skiljer

sig. Cancerklassningen av kreosot har varierat: EU klassade år 2000 kreosot med låg BaP-halt (<0,005 vikts%) som icke carcinogen, men cancerklassningen återinfördes nyligen med motivering att BaP står för bara 20% av kreosotets cancerpotens och tycks grovt underskatta cancerrisken. Det är också viktigt att påpeka att "ny" kreosot visserligen innehåller lägre halter av vissa PAH, men halter av andra, t.ex. dibenspyren, inte är undersökt.

I Sverige såldes 5000 ton kreosot år 2005. Yrkesmässig exponering kan ske under tryckimpregnering, användning och transport av virke, reparation av elledningar, sanering av kontaminerad mark samt vid avfallshantering. Mycket höga halter av carcinogena PAH finns i äldre tryckimpregnerat virke som innehåller höga halter av PAH även efter årtionden. Upptag sker via hudupptag och inhalation. Tidsvägda medelvärden för kreosotånga i arbetsmiljö har legat mellan 0,5-9,1 mg/m³ vid impregnering och mellan 0,1-11 mg/m³ vid hantering av behandlat virke. Den partikulära halten varierade mellan 0,2-46 µg/m³ (17). Vid sanering av kreosotkontaminerad mark har flyktiga PAH detekterats i koncentrationer upp till 0,9 mg/m³ och partikelbundna PAH upp till 0,2 mg/m³ (stationär och personburen provtagning).

Upptag biotransformation utsöndring

Det finns inga kvantitativa djurdata om upptag av kreosot via huden, oralt intag eller inhalation. Data tyder dock på att kreosot kan upptas via huden, lungorna och genom mag-tarmkanalen.

Distributionen och metabolismen av kreosot har inte studerats, men data finns för de största ingående ämnesgrupperna såsom PAH och fenoler. PAH metaboliseras av cytokrom P450-systemet till aktiva epoxider (21). Epoxider är ofta reaktiva metaboliter som kan binda till olika makromolekyler, t.ex. nukleinsyror och proteiner, och leda till mutationer och toxicitet. Naftol är en metabolit av naftalen som detekteras i urin och används som en exponeringsmarkör. En annan metabolit som bildas av pyren och som detekteras i urin är 1-hydroxypyren. Fenoler metaboliseras genom oxidering och konjugering (20).

Två försökspersoner exponerades för 100 µg kreosot (39). Cirka två droppar applicerades på underarmen på en yta av 200 cm². Efter en timme tvättades huden med tvål och vatten. Utsöndringen av 1-hydroxypyren i urin ökade från bakgrundsnivåer på omkring 15-40 pmol/tim till en maximal utsöndring på omkring 1000 pmol/tim efter 10-15 tim, för att därefter avklinga med en halveringstid på omkring 12 tim. Liknande utsöndringsprofiler av 1-hydroxypyren sågs hos de två försökspersonerna exponerade för 500 µg pyren löst i toluen en timme dagligen under 5 dagar. I det senare fallet sågs en viss ackumulering, dvs. ökad utsöndring av 1-hydroxypyren, under veckan (39).

Från ovanstående data kan en total utsöndring på omkring 20-25 nmol 1-hydroxypyren beräknas för de två försökspersonerna som exponerats för kreosot. Förutsatt fullständig omvandling till 1-hydroxypyren motsvarar detta ett hudupptag av pyren på 0,1-0,13 nmol/cm²/tim.

Betydelsen av hudupptag stöds av att användning av skyddskläder vid arbete med kreosot har visats reducera förekomsten av 1-hydroxypyren i urin med 50% (4, 38). Med flera studier som utgångspunkt har det uppskattats att 90% av den upptagna dosen av pyren och 50-70% av den upptagna dosen naftalen tas upp via huden och att huden är den viktigaste exponeringsvägen vid arbete med kreosot (10, 38).

Studier av utsöndring av 1-hydroxypyren hos exponerade arbetare tyder på en bifasisk eliminering. En till två dagars initial halveringstid samt 16 dagars långsammare halveringstid har beräknats (22). Hos frivilliga försökspersoner beräknades halveringstiden i urin till 12 timmar efter en hudapplikation (39).

Biologisk exponeringsmätning

Metaboliter av naftalen (1- och 2-naftol) och pyren (1-hydroxypyren) har använts som exponeringsmarkörer. Förekomst av 1- och 2-naftol i urin korrelerar till halten naftalen i luften. Mätningar på äldre kreosot anger att 8-20% av kreosot består av naftalen som har varit den dominerade komponenten i luften (50-90% av aromatiska kolväten) vid kreosotimpregnering. Förekomsten av 1-naftol och 1-hydroxypyren i urin har mätts hos exponerade arbetare (18) och i flera studier har 1-hydroxypyren används som en biomarkör för kreosotexponering (10, 38, 39). Förekomst av 1-hydroxypyren i urin har visats korrelera till hudexponering, medan korrelationen till luftkoncentration av pyren var dålig (7). Den genomsnittliga 1-hydroxypyren-koncentrationen i urin var 10 gånger högre vid arbete med impregnering än vid hantering av impregnerat virke. Nästan hela skillnaden kunde förknippas med hudexponering (4, 10, 18).

Naftalen är det dominerande aromatiska kolvätaet i luft vid tryckimpregnering och dess halt korrelerar till utsöndring av naftol och 1-hydroxypyren i urin. 1-Hydroxypyrenhalten i urin har även visats korrelera till BaP-halten i luft om ingen signifikant hudexponering förekommit. Naftol ansågs av författarna vara den bästa markören för biologisk monitorering (37). Koncentrationen naftalen i luft visade en god korrelation till total PAH-halt i luften vid kreosotimpregnering (Pearson $r = 0,815$) (33). I den kreosot som används i Europa sen år 2000 är dock halten naftalen och dess homologer låga (<1%) vilket kan försämra dess värde som biomarkör. Med tanke på kreosotets komplexitet är värdet av de existerande exponeringsmarkörerna (naftol och 1-hydroxypyren) som indikatorer för exponering tveksamt (7). Dock kan dessa markörer vara värdefulla vid studier av effekter av exponeringsbegränsande åtgärder.

Toxiska effekter

Humandata

Förtäring av 1-2 g (barn) eller 7 g (vuxen) kan vara dödligt. Akuta symtom domineras av CNS-påverkan (yrsel, huvudvärk, förlust av pupillreflexer m.m.). Ökad förekomst av hudutslag har rapporterats hos boende i närheten av impregneringsanläggningar. Vid yrkesexponering har i flera studier hud- och

ögonirritation rapporterats, men det är oklart vilka exponeringsnivåer som ger dessa effekter. I en studie har kreosot testats enligt OECD guidelines och klassificerats som hudirriterande. Även i en annan studie klassificerades kreosot som hudirriterande (score 6,1) (7). UV-ljus har visats kunna öka toxiciteten av kreosot och fotosensibilisering har registrerats (7). Sannolikt ligger PAHers fotoreaktivitet och bildandet av irriterande/reaktiva intermediärer bakom effekten (21).

Hudexponering för kreosot, kreosotånga och kreosot innehållande damm kan ge upphov till hudirritation, rodnad, eksem och hyperpigmentering. Fototoxiska och fotoallergiska reaktioner kan uppkomma genom att huden samtidigt utsätts för kreosot och solljus. Smärtförnimmelser i huden, följt av rodnad och senare hyperpigmentering, har rapporterats vid samtidig hudexponering för kreosot och solljus (2, 7, 35).

Djurdata

Den akuta toxiciteten av kreosot är måttlig till låg. Det lägsta LD₅₀-värdet rapporterat för möss vid oral exponering är 433 mg/kg. Kreosot har visats vara hud- och ögonirriterande i försöksdjur (7). Inga NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) eller LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) har kunnat fastställas från dessa studier.

Genotoxicitet, carcinogenicitet

Genotoxicitet

Kreosot innehåller många ämnen som var och en för sig är klassificerade som genotoxiska och eftersom sammansättningen av kreosot varierar, varierar även genotoxisk potens. Kreosot har visats vara mutagen i många *in vitro*- och *in vivo*-tester (7). Kreosots genotoxicitet liknar PAHs genotoxicitet. Kreosot har bland annat visats vara positivt i en mikrokärntest hos möss. Kreosots kapacitet att bilda DNA-addukter har i huvudsak visats genom bildning av PAH-addukter i råttor och möss (7). Till exempel har prov från förorenad mark innehållande kreosot (applicerad på mushud) visats inducera DNA-addukter i flera organ (32). Kreosot har visats öka genotoxiciteten av 2,6-dinitrotoluen hos möss genom bland annat ökad bioaktivering av 2,6-dinitrotoluen (6). Kreosots cytotoxicitet har visats öka med UV-strålning (7).

Ökad förekomst av DNA-addukter har registrerats i vita blodkroppar hos kreosotexponerade arbetare (34). Inga detaljer om exponering finns angivna i studien.

Humandata, carcinogenicitet

IARC har klassificerat kreosot i grupp 2A (Ämnet är sannolikt cancerframkallande för människa) (19) och EU i kategori 2 (Skall betraktas som cancerframkallande hos människa). Det finns många äldre fallrapporter om cancer hos kreosotexponerade arbetare (7). Värderingen av tillgängliga fallbeskrivningar och

epidemiologiska studier försvåras av att exponeringsmätningar saknas och att sammansättningen av kreosot ej är beskriven.

I de följande beskrivna epidemiologiska studierna betyder KI konfidensintervall. Cancerinsjuknande vid kreosotexponering har studerats hos svenska och norska män anställda vid impregneringsföretag (23). Enbart arbetare med verifierad exponering inkluderades. En del av arbetet hade skett utomhus. Det fanns ingen ökning av den totala cancerrisken (129 fall, standardiserad incidensratkvot (SIR) 0,94, KI 95% 0,78-1,10), men en ökning av läppcancer (5 observerade fall, SIR 2,5, KI 95% 0,81-5,83, $p=0,05$) och hudcancer (ej melanom; 9 fall, SIR 2,37, KI 95% 1,08-4,50, $p=0,02$). Riskökningen sågs först då minst 20 år förflutit från anställningens början. Möjligheterna till ytterligare subgruppsanalyser begränsades av antalet fall. Däremot sågs ingen ökad risk för lungcancer (13 fall, SIR 0,79, KI 95% 0,42-1,35). Deras tolkning är att fynden talar för en ökad risk för hudcancer vid impregneringsarbete med kreosot, men att exponeringen för solljus också kan ha bidragit.

Vid uppföljning av en kohort män, anställda vid franska gas- och elföretag, identifierades 310 lungcancerfall. I en intern fall-kontrollstudie inom kohorten användes detaljerade anställningsuppgifter, som matchades med en jobb-exponeringsmatris för 15 olika kända/misstänka lungcarcinogener. Man såg en signifikant överrisk för lungcancer efter kreosotexponering, även sedan man justerat för övriga exponeringar vid företaget (114 exponerade fall, 50 exponerade kontroller, justerad oddskvot för högsta kvartilen av exponering 2,14, KI 95% 1,06-4,31, jämfört med oexponerade), och ett signifikant exponerings-respons-samband (28). Studiens starka sidor är ett jämförelsevis stort antal exponerade och att bedömning av flertalet relevanta yrkesmässiga lungcarcinogener gjorts på likartat sätt. En svaghet är att individuella rökdata saknas. Man har därför justerat för socioekonomisk status, som visats vara associerat med rökvanor vid företaget. Baserat på detta, och en tidigare undersökning av rökvanor i relation till de olika exponeringsfaktorerna, bedömer författarna att resultaten inte kan förklaras genom rökvanorna.

I en nyligen publicerad retrospektiv kohortstudie (40) av 2000 anställda med potentiell kreosotexponering vid 11 tryckimpregneringsföretag i USA, sågs en ökad dödlighet i multipelt myelom (6 fall, standardiserad mortalitetsratkvot (SMR) 4,01, KI 95% 1,47-8,73), samt en icke-signifikant ökad dödlighet i lungcancer (34 fall, SMR 1,34, KI 95% 0,93-1,87). I fall-kontrollstudier inom kohorten sågs inget samband med exponering (anställningstid, exponeringskategori, latenstid). Den statistiska styrkan för att säkerställa eventuella sådana samband var dock sannolikt begränsad, vilket illustreras av att ett statistiskt samband mellan tobaksrökning och lungcancerdödlighet ej kunde säkerställas statistiskt.

I en studie baserad på Cancermiljöregistret 1981, identifierades bland yrkesverksamma män, 10 123 insjuknanden i blåscancer och 714 insjuknanden i njurbäckencancer (36). Exponeringen för 50 olika, visade eller misstänkta, blåscarcinogener skattades i en jobb-exponeringsmatris (närmare beskriven i

Plato *et al.* (31)). Den klassades som ingen, låg (10-33%), måttlig (33-66%) eller hög (>66%) sannolikhet för exponering, samt som osäker. Personer som klassats som exponerade för kreosot hade, jämfört med oexponerade, en ökad risk att insjukna i blåscancer (48 exponerade fall, relativ risk (RR) 1,35, KI 95% 1,01-1,79), samt en icke-signifikant ökning av njurbäckencancer (6 exponerade fall, RR 2,13, KI 95% 0,94-4,8). De hade dock samtidig exponering för andra carcinogener. Vid begränsning av analysen till linjearbetare (el-, telefoni- och telegraf-företag), som klassats som lågexponerade för kreosot, men ej exponerade för någon annan potentiell blåscarcinogen, var risken signifikant ökad för båda lokalisationerna med RR 1,3 (KI 95% 1,0-1,8), respektive 2,6 (KI 95% 1,2-5,9). Den vävnad (urinvägsepitel) som canceromvandlas är densamma för båda lokalisationerna, vilket ger en viss biologisk rimlighet för en parallell riskökning. Individernas rökvanor var ej kända, vilket är en svaghet i studien eftersom tobaksrökning är en visad riskfaktor för båda tumörlokaliseringarna. Analyserna är dock justerade för socioekonomisk status och urbaniseringsgrad, som båda är associerade med rökvanor. Justeringen ökade de skattade riskerna något, vilket enligt författarna talar emot att rökning i väsentlig grad förklarar de observerade riskökningarna.

I en fall-kontrollstudie av myelom, sågs en signifikant riskökning av kreosotexponering (15). Studien begränsas av att antalet exponerade var få (7 fall, 4 kontroller, SIR 4,7, KI 95% 1,2-18) och av exponeringsklassificeringen, som byggde på självrapporterad exponering. I en senare studie av myelom (11), som också hade ett fåtal exponerade (4 fall, 5 kontroller), fann man ingen riskökning förknippad med kreosotexponering. Osäkerheten i skattningen var dock betydande (OR 0,75, 90(!)% KI 0,21-2,51) och minimikriteriet för att klassas som exponerad är oklart.

I en mindre fall-kontrollstudie av lymfom, med samma kontrollgrupp och frågeformulär för exponeringsinformation som Flodin *et al.* (15), rapporterades en ökad risk för non-Hodgkinlymfom associerad med kreosotexponering (5 exponerade fall, 1 exponerad kontroll, SIR 9,4, 90(!)% KI 1,2-69) (30). I en betydligt större fall-kontrollstudie (3), där man dock slagit samman asfalt och kreosot till en exponeringskategori, sågs ingen ökad risk för non-Hodgkinlymfom vid sådan exponering (50 exponerade fall, RR 1,0, KI 95% 0,7-1,5).

Två studier har undersökt risk för barncancer relaterad till föräldrarnas exponering för kreosot under graviditeten. I den ena undersöktes risk för all cancer, akut lymfatisk leukemi, samt hjärntumör (13). Exponeringen klassades med en jobb-exponeringsmatris. Möjligheten att belysa moderns exponering som riskfaktor begränsades av att många kvinnor inte förvärvsarbetat under graviditeten. Faderns exponering för kreosot var associerad med en icke-signifikant ökad risk för hjärntumör (5 exponerade fall, OR=3,7, KI 95% 0,8-17). I den andra studien undersöktes risken för neuroblastom (26). Exponeringsklassificeringen baserades dels på sannolikhet för en specifik exponering baserad på yrkestitel, dels på om personen uppgivit sådan exponering. Det fanns en riskökning för faderns kreosotexponering (21 exponerade fall), men riskökningen var snarare kopplad till

självrapporterad exponering än yrkestitel med sannolik sådan exponering. Eftersom det fanns hållpunkt för en generell överrapportering för fallen i relation till kontrollerna, manar författarna till viss försiktighet med slutsatserna.

Sammanfattningsvis ger de epidemiologiska studierna en splittrad bild. Flera studier visar på en möjlig överrisk för cancer, men det rör sig huvudsakligen om olika cancerformer i de olika studierna. Den sammantagna bilden av fallrapporter, epidemiologiska data och kunskapen om de humancarcinogena egenskaperna hos de i kreosot ingående PAH-föreningarna, stärker misstankarna att kreosot är carcinogent för människa.

Djurdata, carcinogenicitet

Tidiga hudpenslingsstudier visade att kreosot kan vara carcinogent. I dessa studier detekterades en ökning av hudcarcinom, papillom och även en ökad frekvens lungtumörer. Några dos-responsförhållanden kunde dock inte fastställas (7).

Kreosot har testats i en opublicerad hudcancerstudie (5, citerad i refs. 7 och 8). Två olika kreosoter användes. Kreosot 1 innehöll 10 mg BaP/kg och kreosot 2 innehöll 275 mg BaP/kg. Tabell 2 visar en jämförelse mellan kreosot 1 och 2 och klass B och C (som används i industri). Grupper av hanmöss (CD1, 62/grupp) hudexponerades för de två kreosotproverna (kreosot 1 och kreosot 2) under 78 veckor. Kreosot applicerades löst i toluen (25 µl) två gånger i veckan och halten BaP i lösningen var 0, 0,2, 0,5, 1,4 och 4,1 mg BaP/kg för kreosot 1 och 0, 1,3, 3,8, 12,6, 37,6 och 113 mg BaP/kg för kreosot 2. Behandlingen av djur i högdosgruppen (113 mg/kg) avbröts efter 274 dagar pga. minskad överlevnad. Skiv-epitelcancer och papillom inducerades på applikationsstället av båda kreosoterna, se tabell 3. För kreosot 1 fanns en tendens till ökning av tumörer i de två högdosgrupperna (1/62, 2/62). För kreosot 2 fanns en statistiskt signifikant dosberoende ökning av tumörer i de tre högsta dosgrupperna (9/62, 23/62, 20/61). Efter justering för förkortad livslängd och djur med sårbildning visar resultatet en linjär korrelation mellan hudtumörer och BaP-innehåll. Ingen tröskeldos indikerades i lågdosområdet. Endast förekomsten av hudtumörer undersöktes i denna studie. Beräkningar visade att dessa kreosotprover var fem gånger mera carcinogena än vad som kunde förklaras av blandningarnas BaP-innehåll. Med hudcancerstudien som utgångspunkt beräknade EU-kommissionens vetenskapliga kommitté för toxikologi och miljö (8) att en daglig dos på 1 ng BaP/kg motsvarar en livstidsöverbildning för hudcancer på 1 på 10 000.

Som framgått ovan framstår BaP-halten som en otillräcklig markör för den carcinogena potentialen i kreosot, och detta stöds av studier på stenkoltjärä (som i flera avseenden liknar kreosot). I en 2-års peroral cancerstudie på möss testades stenkoltjärä (från 7 olika gasverk) med olika halt BaP (0,7, 3,6, 14 mg/kg) (9). I denna studie var även stenkoltjärä fem gånger mer potent än vad som kunde förklaras av BaP-innehållet (9, 16). Sammansättningen av kreosot liksom stenkoltjärä är komplex och en mängd substanser kan bidra till den carcinogena effekten.

Tabell 2. Jämförelser mellan kreosot (kreosot 1 och kreosot 2) använda i hudcancerstudien av Buschmann *et al.* (5, citerad i refs. 7 och 8) och kreosot klass B och C som används i europeisk industri. Halter uttryckt i vikts%.

Ämne	Kreosotprodukt:	Kreosot 1	Kreosot 2	Klass B	Klass C
Naftalen		12	2	0,4	0,1
Fenantren		3	12	14	18
Antracen		0,3	0,5	1	1
Fluoranten		0,4	4	5	9
Pyren		0,1	2	3	5
Benz[a]antracen		0,003	0,1	0,03	0,04
Benzo[a]pyren		0,001	0,03	<0,005	<0,005
Dibenz[ah]antracen		0,0001	0,002	nd	nd

nd = not detected.

Tabell 3. Dos-respons förhållandet för kreosot-inducerade hudtumörer hos möss (5, citerad i refs. 7 och 8).

Exponering (koncentration BaP, mg/kg, i toluenlösning)*	Totaldosdos BaP (µg/mus)	Djur med hudtumörer
<i>Kreosot 1</i>		
0	0	0/62
0,2	0,5	0/62
0,5	1,6	0/62
1,4	4,7	1/62
4,1	14	2/62
<i>Kreosot 2</i>		
0	0	0/62
1,3	3,9	1/62
3,8	12	3/62
12,6	42	9/62
37,6	128	23/62
113	384	20/61

* Applicerad (25 µl) på huden två gånger i veckan under 78 veckor.

Kreosots tumörpromotiva effekter har inte undersökts, men flera av de ingående komponenterna har i andra studier visats ha tumörpromotiva effekter.

Reproduktionseffekter

Inga publicerade studier om reproduktionseffekter av kreosot har påträffats. Några opublicerade studier har beskrivits i en utvärdering (utkast) gjort på uppdrag av EU-kommissionen (24, 25). Slutsatsen i utkastet är att reproduktionstoxiska effekter har visats i råtta och kanin vid doser som gav mild maternell toxicitet. De huvudsakliga effekterna på fostren/ungarna var minskad överlevnad och

kroppsvikt. Effekterna sågs vid relativt höga doser kreosot (> 9 mg/kg/dag, 0,5% BaP) som gavs oralt (gavage).

Kreosot har visats konkurrera med östrogen i en kompetitiv ligandbindnings-assay *in vitro*. Effekten kunde dock inte påvisas *in vivo* (14).

Dos-respons/dos-effektsamband

Det saknas data för att bedöma dos-respons- eller dos-effektsamband när det gäller effekter på människa. I hudcancerstudien på möss sågs ett klart linjärt dos-responssamband (Tabell 3) (5, citerad i refs. 7 och 8). Data antyder avsaknad av tröskel i lågdosområdet. Det är dock oklart vilka komponenter i kreosot som bestämmer den carcinogena potensen.

Slutsatser

Kreosot är genotoxiskt och inducerar hudcancer på försöksdjur. Studier av yrkesmässigt exponerade människor tyder på att kreosot skulle kunna vara cancerframkallande för människa. Något stöd i litteraturen för att ”ny” kreosot (klass B och C) skall bedömas på annat sätt finns inte.

Kreosot är ögon- och hudirriterande. Den hudskadande effekten kan förstärkas av solljus (kreosot är fototoxiskt).

Studier med frivilliga försökspersoner och i arbetsmiljön talar för att huden är den viktigaste exponeringsvägen för kreosot.

Referenser

1. Andersson K, Levin J-O, Nilsson C-A. Sampling and analysis of particulate gaseous polycyclic aromatic hydrocarbons from coal tar sources in the working environment. *Chemosphere* 1983;12:197-207.
2. Adams RM. *Occupational Skin Disease*, 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999.
3. Blair A, Linos A, Steward PA. Evaluation of risks for non-Hodgkin's lymphoma by occupation and industry exposures from a case-control study. *Am J Ind Med* 1993;23:301-312.
4. Borak J, Sirianni G, Cohen H, Chemerynski S, Jongeneelen F. Biological versus ambient exposure monitoring of creosote facility workers. *J Occup Environ Med* 2002;44:310-317.
5. Buschmann J, Bartsch W, Dasenbrock C, Ernst H, Schneider B, Preiss A. (1997) Dermal carcinogenicity study of two coal tar products (CTP) by chronic epicutaneous application in male CD-1 mice (78 weeks). Unpublished report prepared by Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research, Hanover, for Rutgers Vft AG, Duisburg. (Citerad i refs. 7 och 8)
6. Chadwick R, George S, Kohan M, Williams R, Allison J, Talley D, Hayes Y, Chang J. Potentiation of 2,6-dinitrotoluene genotoxicity in Fisher 344 rats by pretreatment with coal tar creosote. *J Toxicol Environ Health* 1995;44:319-336.
7. CICAD. *Concise International Chemical Assessment Document; 62*. Coal tar creosote. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 2004.
8. CSTE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment). Opinion (revised) on cancer risk to consumers from creosote containing less than 50 ppm benzo-[a]-

- pyrene and/or from wood treated with such creosote and estimation of respective magnitude expressed at the 8th CSTEE plenary meeting, Brussels, 4 March 1999.
9. Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo[a]pyrene in a 2-year assay. *Carcinogenesis* 1998;19:117-124.
 10. Elovaara E, Heikkilä P, Mutanen P, Riihimäki V. Significance of dermal and respiratory uptake in creosote workers: exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of 1-hydroxypyrene. *Occup Environ Med* 1995;52:196-203.
 11. Eriksson M, Karlsson M. Occupational and other environmental factors and multiple myeloma: a population based case-control study. *Br J Ind Med* 1992;49:95-103.
 12. European Committee for Standardization (2000). *Derivatives from coal pyrolysis - coal tar based oils: Creosotes - specifications and test methods*. Brussels, European committee for standardization (Project Reference 00317007 prEN 14998; CEN/TC 317/WG 2).
 13. Feingold L, Savitz D, John E. Use of job-exposure matrix to evaluate parental occupation and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3:161-169.
 14. Fielden M, Wu Z, Sinai C, Hodgert J, Hammond G, Zacharewski T. Estrogen receptor- and aryl hydrocarbon receptor-mediated activities of coal tar creosote. *Environ Toxicol Chem* 2000;19:1262-1271.
 15. Flodin U, Fredriksson M, Persson B. Multiple myeloma and engine exhaust, fresh wood and creosote: a case-referent study. *Am J Ind Med* 1987;12:519-529.
 16. Gaylor DW, Culp SJ, Goldstein LS, Beland FA. Cancer risk estimation for mixtures of coal tars and benzo(a)pyrene. *Risk Anal* 2000;20:81-85.
 17. Heikkilä P, Hämeilä M, Pyy L, Raunu P. Exposure to creosote in the impregnation and handling of impregnated wood. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:431-437.
 18. Heikkilä P, Luotamo M, Pyy L, Riihimäki V. Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:211-217.
 19. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1 to 42. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1987;Suppl 7:177-178.
 20. IPCS. Pentachlorophenol. *Environmental Health Criteria 71*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization 1987.
 21. IPCS. Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environmental Health Criteria 202*. Geneva: International Programme on Chemical Safety, World Health Organization 1998.
 22. Jongeneelen FJ, Anzion RB, Scheepers PT, Bos RP, Henderson PT, Nijenhuis EH, Veenstra SJ, Brouns RM, Winkes A. 1-Hydroxypyrene in urine as a biological indicator of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in several work environments. *Ann Occup Hyg* 1988;32:35-43.
 23. Karlehagen S, Andersen A, Ohlson C. Cancer incidence among creosote-exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:26-29.
 24. KemI (Kemikalieinspektionen). *Creosote (PT8). Document III-A6/B6. Toxicology and metabolism*. Competent Authority Report. Rapporteur Member State: Sweden. Work programme for review of active substances in biocidal products pursuant to council directive 98/8/EC. Kemikalieinspektionen, draft October 2007.
 25. KemI (Kemikalieinspektionen). *Creosote (PT8). Document II. Risk assessment*. Competent Authority Report. Rapporteur Member State: Sweden. Kemikalieinspektionen, draft October 2007.
 26. Kerr MA, Nasca PC, Mundt KA, Michalek AM, Baptiste MS, Mahoney M. Parental occupational exposures and risk of neuroblastoma: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2000;11:635-643.

27. Lundberg P (red). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. Kreosot. *Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden* 10. Arbete och Hälsa 1989;31:19-28. Arbetslivsinstitutet, Solna.
28. Martin J, Imbernon E, Goldberg M, Chevalier A, Bonenfant S. Occupational risk factors for lung cancer in the French electricity and gas industry : a case-control survey nested in a cohort of active employees. *Am J Epidemiol* 2000;151:902-912.
29. Nylund L, Heikkilä P, Hameila P, Pyy L, Linnainmaa K, Sorsa M. Genotoxic effects and chemical composition of four creosotes. *Mutat Res* 1992;265:223-236.
30. Persson B, Dahlander A, Fredriksson M, Brage H, Ohlson C, Axelson O. Malignant lymphomas and occupational exposures. *Br J Ind Med* 1989;46:516-520.
31. Plato N, Steinbeck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Hyg* 1993;23:491-502.
32. Randerath E, Zhou G, Donnelly K, Safe S, Randerath K. DNA damage induced in mouse tissues by organic wood preserving waste extracts as assayed by ³²P-postlabeling. *Arch Toxicol* 1996;70:683-695.
33. Rappaport SM, Waidyanatha S, Serdal B. Naphthalene and its biomarkers as measures of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Environ Monit* 2004;6:413-416.
34. Roggeband R, van den Berg P, Steenwinkel M, Baan R, van den Wulp C. Biomonitoring of occupational exposure to PAH through analysis of DNA adducts in human white blood cells by quantitative immunofluorescence microscopy and ³²P-postlabeling. *Mutat Res* 1991;252:219-220.
35. Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, eds. *Textbook of Contact Dermatitis*, 2nd rev. and enlarged ed. edition. New York, NY: Springer Verlag, 1994.
36. Steinbeck G, Plato N, Alfredsson L, Norell S. Industry-related urothelial carcinogens: Application of job-exposure matrix to census data. *Am J Ind Med* 1989;16:209-224.
37. Unwin J, Cocker J, Scobbie E, Chambers H. An assessment of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the UK. *Ann Occup Hyg* 2006;50:395-403.
38. Van Rooji JG, Van Lieshout EM, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ. Effect of reduction of skin contamination on the internal dose of creosote workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:200-207.
39. Viau C, Vyscocol A. Patterns of 1-hydroxypyrene excretion in volunteers exposed to pyrene by dermal route. *Sci Total Environ* 1995;163:187-190.
40. Wong O, Harris F. Retrospective cohort mortality study and nested case-control study of workers exposed to creosote at 11 wood-treating plants in the United States. *J Occup Environ Med* 2005;47:683-697.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Etylenglykoletyleter och etylenglykoletyleteracetat

2008-02-06

Litteratursökning har skett i augusti 2005 och januari 2007 och kompletterats med viss litteratur därefter. Kriteriegruppen har 1983 publicerat ett vetenskapligt underlag om etylenglykoletyleter (EGEE) och några andra glykoletter (53). Ett vetenskapligt underlag om etylenglykolmetyleter (EGME) och dess acetat har också publicerats 1999 (54).

Kemisk-fysikaliska egenskaper

Etylenglykoletyleter (EGEE)

CAS-nr	110-80-5
Synonymer	etylenglykolmonoetyleter, 2-etoxietanol, etylglykol
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$
Molvikt	90,12
Densitet	0,93 (20°C)
Kokpunkt	135°C
Smältpunkt	-100°C
Ångtryck	0,76 kPa (25°C)
Avdunstningshastighet	0,41 (butylacetat=1)
Flampunkt	43°C ("closed cup")
Mättnadskoncentration	7600 ppm (25°C)
Relativ ångdensitet (luft =1)	3,1
Fördelningskoefficient (log $P_{\text{oktanol/vatten}}$)	-0,32
Omvandlingsfaktorer (20°C, 101 kPa)	1 ppm=3,74 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ =0,27 ppm

Etylenglykoletyleteracetat (EGEEA)

CAS-nr	111-15-9
Synonymer	etylenglykolmonoetyleteracetat, 2-etoxietylacetat, 2-etoxietanolacetat, etylglykolacetat
Strukturformel	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$
Molvikt	132,16
Densitet	0,97 (20°C)
Kokpunkt	156°C
Smältpunkt	-62°C

Ångtryck	0,37 kPa (25°C)
Avdunstningshastighet	0,2 (butylacetat=1)
Flampunkt	52°C ("closed cup")
Mättnadskoncentration	3700 ppm (25°C)
Relativ ångdensitet (luft =1)	4,6
Fördelningskoefficient (log P _{oktanol/vatten})	0,59
Omvandlingsfaktorer (20°C, 101 kPa)	1 ppm=5,48 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ =0,18 ppm

EGEE och dess acetat (EGEEA) är vid rumstemperatur lättantändliga, färglösa vätskor med relativt lågt ångtryck och svag doft. EGEE är blandbart i alla proportioner med vatten, etanol och etyleter. EGEEA har något sämre vattenlöslighet (23 g/100 ml vid 20°C) och är mer lös i olja än EGEE. EGEEA är helt blandbart med bl.a. aromatiska kolväten, etanol och etyleter (10, 18, 42, 44, 68, 73).

Användning, förekomst, exponering

EGEE och EGEEA förekommer inte naturligt (42). Båda glykoletrarna har använts internationellt som lösningsmedel för hartser, lacker, färger och bläck. De har använts tillsammans med andra lösningsmedel t.ex. vid silkscreentryckning (textilier, papper, plast), vid lädertillverkning, flygplans- och fartygsmåleri, målning/ytbeläggning av bilar, lackering av metallbehållare avsedda för livsmedel, tillverkning av kretskort och vid färgtillverkning. Användning som antifrysmedel i flygplansbränsle och som kemisk intermediär har också rapporterats (8, 43, 52, 79, 92). I Sverige förekom EGEE år 2003 i 21 produkter och EGEEA i 19 produkter. Ämnena framställdes inte i landet. Båda glykoletrarna ingick i färger och EGEE även i limmer och i metallytbehandlingsmedel (47). EGEE och EGEEA är inte tillåtna i konsumentprodukter. Ämnena klassas inom EU som reproduktions- toxiska, kategori 2 (även beredningar innehållande $\geq 0,5\%$) (49, 50, 51).

Vid silkscreentryckning har medelhalten EGEEA i luft under en dag vanligen rapporterats till <10 ppm. En finsk studie uppgav medelvärdet (8 timmar) olika veckodagar till mellan 2,7 och 9,1 ppm, med enstaka enskilda 8-timmarsvärden på uppemot 40 ppm (55). En kinesisk studie rapporterade 8-timmarsvärden mellan 1,4 och 16,5 ppm (medelvärde, 7,4 ppm) på en tryckeriavdelning. Genomsnittliga lufthalter upp till ca 60 ppm hade dock förekommit tidigare (11, 58). Veulemans *et al.* (89) uppgav generellt relativt låga lufthalter vid silkscreentryckeri-produktion med genomsnitt (4-timmarsprov) på 2,2 ppm EGEEA och 1,6 ppm EGEE. Johanson *et al.* (45) rapporterade också låga lufthalter EGEEA, i genomsnitt 0,9 ppm (8 timmar). Andra data anger genomsnittsvärden på 2,6 ppm för EGEEA och 0,2 ppm för EGEE vid silkscreentryckning (92). Silkscreentryckning innefattar frekvent rengöringsarbete med EGEE/EGEEA och exponering har även skett genom direkt hudkontakt (55, 92).

Medelnivåer (8 timmar) upp till 24 ppm (geometriskt medelvärde 6,6 ppm) EGEE har uppgivits vid tillverkning av gjutgods (14, 74). Vid tillverkning av lack har genomsnittsvärden upp till 2-3 ppm EGEE/EGEEA rapporterats (4, 84).

I samband med målningsarbete i flygplan har medellufthalter (95-250 minuter) på ca 15 ppm EGEEA (range 5,4-27,8 ppm) uppmätts (91, 92). Hos fartygsmålare har gruppmedelvärden på 2-3 ppm EGEE/EGEEA rapporterats, dock med enskilda medelhalter (TWA) upp till omkring 20 ppm (52, 79). Vid såväl flygplans- som fartygsmålari har spraymålning förekommit och eftersom andningsskydd ofta använts har en stor del av exponeringen sannolikt skett genom hudupptag av ånga (52, 91, 92).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Den kemiska strukturen och löslighetsegenskaperna stödjer att EGEE och dess acetat tas upp snabbt via hud, lungor och mag-tarmkanal (42). Det relativa upptaget (retentionen) i luftvägar rapporterades i en studie till ca 80 % vid exponering av försökspersoner för 14 ppm EGEE under 4 x 15 minuter (10 minuter mellan exponeringarna) (48). I studier med exponering av försökspersoner för 2,7-11 ppm EGEE eller 2,5-9 ppm EGEEA under 4 x 50 minuter (10 minuter mellan exponeringarna), i vila, uppgavs retentionen till omkring 60-65% (EGEE) respektive 50-60 % (EGEEA). Retentionen ökade till ca 70 % vid arbete motsvarande 30 eller 60 W vid exponering för 5 ppm EGEE (4 x 50 minuter). Liknande resultat erhöles vid exponering för 5 ppm EGEEA (27, 29).

EGEE och EGEEA tas upp snabbt och effektivt via huden, framför allt som vätska, men signifikant hudupptag har påvisats även för EGEE i ångform. Absorptionshastigheten för utspädd EGEE/EGEEA på humanhud *in vitro* har i olika studier beräknats till 0,6-1,4 mg/cm²/timme (6, 21, 57, 85). EGEE i vattenlösning tas upp mer effektivt än utspädd EGEE. Maximal absorptionshastighet för 75%-ig respektive 50%-ig EGEE-lösning var 1,9 respektive 1,5 mg/cm²/timme på humanhud *in vitro* (85). Vid exponering av försökspersoner för EGEE i vätskeform beräknades upptagshastigheten till 0,7 (0,4-1,1) mg/cm²/timme. Extrapolering av data till 2000 cm² hud (motsvarar båda händerna och underarmarna) och 1 timmes exponering gav ett hudupptag på i medeltal 1539 mg. Detta upptag beräknades vara 20 ggr större än upptaget vid inhalation under 8 timmar vid det svenska nivågränsvärdet (5 ppm). Författarna beräknar vidare att 42% av det totala upptaget vid helkroppsexponering för EGEE-ånga sker via huden (48). *In vitro* försök med humanhud har visat att EGEE respektive EGEEA försämrar hudens barriärfunktion något mer än respektive lika mycket som vatten (21).

De kemiska egenskaperna indikerar att EGEE fördelas ganska jämnt mellan blod och andra vävnader, men har låg löslighet i fettväv. EGEEA är mer fettlösligt än EGEE och bör sålunda distribueras till fettväv i något större utsträckning (29, 44). EGEEA hydrolyseras dock snabbt till EGEE av karboxylesteraser i näslemhinna och blod. Hydrolys har också påvisats i lever, njurar och lungor för 2-alkoxyetylacetater som t.ex. EGEEA (25, 81). 2-Alkoxietanoler (t.ex. EGEE) är substrat för alkoholdehydrogenas som katalyserar omvandling till aldehyder, som i sin tur metaboliseras via aldehyddehydrogenas till alkoxiättiksyror. Toxiciteten av EGEE beror på biotransformation via etoxiacetaldehyd (EALD) till etoxiättiksyra (EAA) och detta är således den viktigaste metabolismvägen för EGEE.

Biotransformation via mikrosomal oxidation till etylenglykol är en annan metabolismväg för EGEE (8, 25, 56, 61). Toxikokinetiska beräkningar anger maximal koncentration av EAA i blod hos kvinnor vid yrkesmässig exponering för 2 ppm EGEE 8 timmar/dag, alternativt 64 ppm 15 minuter/dag (i början av arbetsdagen), 5 dagar/vecka under 14 dagar, till omkring 0,9 µM vid arbetsdagens slut dag 11-12 (83).

Metabolism genom alkoholdehydrogenas kan hämmas av etanol och pyrazol (8). Även samtidig exponering för vanliga lösningsmedel som toluen och xylen kan påverka metabolismen av EGEE/EGEEA genom att minska bildningen av EAA och därmed minska t.ex. den testikeltoxiska effekten (13, 100). Esterifiering av EGEE till EGEEA har inte visats påverka graden av testikeltoxicitet i djurförsök (63).

Utsöndring sker huvudsakligen som metaboliter i urin. Försökspersoner som exponerades för 2,7-11 ppm EGEE eller 2,5-9 ppm EGEEA under ca 4 timmar utsöndrade i genomsnitt 23 % respektive 22 % av absorberad dos som EAA i urin inom 42 timmar. ≤0,5 % av upptaget EGEE respektive EGEEA återfanns i oförändrad form i utandningsluft. Halten EAA i urin ökade med dosen. Vid exponering för 2,7, 5,4, och 11 ppm EGEE under 4 timmar i vila uppmättes 3,2, 6,1 och 8,8 mg EAA/l (2,7, 5,1, 7,3 mg EAA/g kreatinin), 4 timmar efter avslutad exponering. Motsvarande exponering för 2,5, 5 och 9 ppm EGEEA resulterade efter samma tid i en urinutsöndring på 2,2, 4,0, 6,5 mg EAA/l (1,8, 3,3, 5,4 mg EAA/g kreatinin). Även ökad arbetsintensitet gav ökad urinutsöndring av EAA. Maximal utsöndringshastighet för EAA i urin förelåg 3-4 timmar efter avslutad exponering och eliminationshalveringstiden bestämdes till 21-24 timmar (27, 28, 29, 30). I en senare studie (31) anger dock författarna eliminationshalveringstiden för EAA (baserat på samma material) till 42 timmar. I studien rapporteras vidare betydligt kortare halveringstid, ca 7 timmar, för EAA (fritt och konjugerat) hos råttor (0,5-100 mg EGEE/kg; peroral singeldos) (31). Den långa halveringstiden för EAA hos människa kan ge ackumulation (4, 84, 89). Halveringstiden för utsöndring av EAA i urin beräknades i en studie över yrkesmässigt exponerade arbetare till omkring 60 timmar, med stora variationer (84).

Biologisk exponeringsmätning

EAA i urin kan användas som exponeringsmarkör för EGEE och EGEEA. Fältstudier och toxikokinetiska beräkningar anger att exponering för 5 ppm EGEE eller EGEEA under arbetsveckan (8 timmar/dag, 5 dagar/vecka) motsvarar mellan 50 och 150 mg EAA/g kreatinin i urinprov taget efter den femte arbetsdagen (tabell 1). Faktorer som kan påverka EAA-värdet i urin och som kan förklara att sambanden mellan nivåer i luft och urin skiljer sig åt mellan olika studier är framför allt bidrag från hudexponering, arbetsbelastning, tidpunkt för provtagning och analysmetod.

Tabell 1. Samband mellan EGEE eller EGEEA i luft (omräknat till 5 ppm) och EAA i urin.

Referens	EAA (mg/g kreatinin)	Anmärkning
<i><u>Efter femte arbetsdagens slut/i slutet av arbetsveckan</u></i>		
(89)	150	Fältstudie, hudexponering sannolik.
Droz (se ref. 1)	114	Teoretiska beräkningar baserade på Groeseneken <i>et al.</i> ($t_{1/2}$ EAA=42 timmar), enbart inhalationsexponering, värde vid lätt (50 W) arbete.
(86)	100	Teoretiska beräkningar (toxikokinetisk modell; grunddata anges ej), enbart inhalationsexponering.
Hattis, 1988 (se ref. 1)	68	Teoretiska beräkningar baserade på Groeseneken <i>et al.</i> ($t_{1/2}$ EAA=22 timmar), enbart inhalationsexponering.
(56)	65	Fältstudie, hudexponering sannolik.
Bilaga 1	48-61	Teoretiska beräkningar baserade på Groeseneken <i>et al.</i> ($t_{1/2}$ EAA=42 respektive 21 timmar), enbart inhalationsexponering.
<i><u>Annan tidpunkt/ej angiven tidpunkt</u></i>		
Angerer <i>et al.</i> (se ref. 1)	100 (120 mg/l)	Fältstudie, hudexponering sannolik, värde efter två arbetsdagar.
Vincent, 1991 (se ref. 1)	34-50	Fältstudie, hudexponering kan ha bidragit, tidpunkt på veckan ej angiven.
Droz (se ref. 1)	38	Teoretiska beräkningar baserade på Groeseneken <i>et al.</i> ($t_{1/2}$ EAA=42 timmar), enbart inhalationsexponering, värde efter en 8-timmarsexponering vid vila.
(45)	38	Fältstudie, hudexponering sannolik, tidpunkt på veckan ej angiven.
NIOSH, 1991 (se ref. 1)	25	Teoretiska beräkningar baserade på Groeseneken <i>et al.</i> ($t_{1/2}$ EAA=42 timmar), enbart inhalationsexponering, värde efter en 8-timmarsexponering.

Toxiska effekter

Humandata

Effekter på CNS, lever och njurar rapporterades hos en kvinna som av misstag drack 40 ml EGEE. Hon blev yr, fick bröstsmärtor och förlorade medvetandet. Förgiftningsbilden innefattade bl.a. cyanos, lungödem, metabolisk acidos, kramper, leverförstoring och gulsot. Aceton, protein och röda blodkroppar påträffades i urinen (42, 68).

Nittiofyra målare vid skeppsvarv och 55 kontroller studerades med avseende på hematologiska effekter (tabell 2). Vid jämförelse mellan exponerad grupp och kontrollgrupp sågs inga signifikanta skillnader mellan medelnivåer för hemoglobinhalt i blod (Hb) eller totalt antal vita blodkroppar av PMN typ (polymorfkärniga granulocyter), men 9 av 147 personer hade Hb-värden <140 g/l (anemi) och alla dessa var målare. Värderna för röda blodkroppars storlek och hemoglobininnehåll var normala hos alla 9. Fem målare (ingen i kontrollgruppen) hade lågt antal vita blodkroppar (PMN <1800 celler/ μ l), men ingen av dessa hade också anemi. Genomgång av medicinska journaler (12/14) visade att sänkning av Hb respektive PMN uppkommit under anställningen som målare. Uppmätta lufthalter (8 timmar) av EGEE respektive EGME i exponerad grupp rapporterades till $\leq 21,5$ ppm (medel: 2,6) respektive $\leq 5,6$ ppm (medel: 0,8), men det uppgavs att nivåerna troligen var högre i vanliga fall. 4 av de 10 som hade högst exponering bar andningsskydd. Hudupptag förekom sannolikt och var troligen betydande (i viss utsträckning även direkt hudkontakt). Luftmätningar och produktgenomgång indikerade generellt försumbar bensenexponering. 45 av 94 målare karakteriserades som blyexponerade, men alla hade blodblyhalter ≤ 40 μ g/dl ($\leq 1,9$ μ mol/l), de flesta <20 μ g/dl (<1 μ mol/l). Författarna drar slutsatsen att exponering för bensen eller bly inte kunde förklara de hematologiska effekterna och dessa tillskrevs glykoleterexponeringen (79, 93).

Effekter på blodbildningen rapporterades vidare i en tvärsnittsstudie över målare vid skeppsvarv exponerade för lösningsmedel innehållande EGEEA (52). 30 män bedömda som högexponerade (grupp A) och 27 män bedömda som lågexponerade (grupp B) samt en kontrollgrupp ingick i studien. Lägre antal vita blodkroppar än normalt (<4500 celler/ μ l) konstaterades hos 6/57 målare (5 ur grupp A) och 0/41 kontroller, dock hade endast 2 av de 6 målarna värden under 4000 celler/ μ l och dessa ingick i grupp A. Multipel regressionsanalys visade att personer i grupp A och B hade lägre värden på vita blodkroppar än kontrollgruppen efter kontroll för rökning och alkoholkonsumtion och att antalet vita blodkroppar minskade med ökad halt EAA. Vid jämförelse av gruppgenomsnitt sågs signifikant lägre värden på antal vita blodkroppar och granulocyter och högre värden på röda blodkroppars storlek i grupp A, men inga signifikanta skillnader mellan grupperna för antal trombocyter eller röda blodkroppar, Hb-värde, volymandel röda blodkroppar i blod (hematokrit) eller hemoglobininnehåll i röda blodkroppar. Benmärgsprov från 3 personer med minskat antal vita blodkroppar (2 i grupp A, 1 i grupp B) indikerade hypoplastisk benmärg. Inga signifikanta skillnader mellan exponerade och kontroller uppgavs i leverfunktionstester. Personburen provtagning visade lufthalter av EGEEA $\leq 18,3$ ppm (medel: 3,0) i grupp A (n=18) och $\leq 8,1$ ppm (medel: 1,8) i grupp B (n=12). 9/18 i grupp A hade värden >5 ppm och de flesta av dessa var spraymålare. Det uppgavs att andningsskydd bars av många arbetare i grupp A, men hudupptag kan antas. EAA i urin var $\leq 227,3$ mg/g kreatinin (medel 9,2) i grupp A (n=25) och $\leq 15,1$ mg/g kreatinin (medel 0,6) i grupp B (n=26). Lufthalter upp till 155, 250 och 159 ppm rapporterades för toluen, xylen och

metylisobutylketon (MIBK) (grupp A). Bensen eller andra etylenglykoletrar identifierades ej och uppmätta blodblyvärden var <20 µg/dl (<1µmol/l).

I en studie med 12 kvinnor och 17 män vid en silkscreenfabrik som använde EGEEA som huvudsakligt lösningsmedel vid rengöring/tryckeriverksamhet och 56 personer i en lågexponerad kontrollgrupp rapporterades signifikant lägre värde på Hb och volymandel röda blodkroppar i blod hos kvinnliga tryckeriarbetare, jämfört med kvinnliga kontrollpersoner (tabell 2), men inga signifikanta effekter på övriga parametrar (antal röda och vita blodkroppar, lymfocyter och trombocyter, röda blodkroppars storlek och innehåll av hemoglobin). Hos män observerades inga skillnader för någon av de undersökta parametrarna. Negativt dos-respons samband för Hb samt volymandel och antal röda blodkroppar i blod med lufthalter av EGEEA sågs i regressionsmodeller efter justering för confounders (sågs ej för antal vita blodkroppar eller trombocyter). Den genomsnittliga lufthalten av EGEEA (8 timmar) var 0,07 ppm i kontrollgruppen (n=26) och 7,4 ppm i den mer exponerade gruppen (n=29), men exponeringsskillnader förelåg mellan könen. Genomsnitt för kvinnliga respektive manliga tryckeriarbetare var 9,3 och 4,9 ppm. Vid manuell tryckning tillbringade personalen 8 timmar vid sin maskin (10/12 var kvinnor) och rengöringsarbete förekom ibland med hudupptag av EGEEA som följd. Dessa arbetare kunde också exponeras för ”små mängder” toluen och MIBK. Bensen eller andra ämnen som är kända för att kunna påverka blodbildningen upptäcktes ej, varken i råmaterial eller i luftprover. Betydligt högre exponeringsnivåer av EGEEA hade förekommit i fabriken tidigare, men författarna bedömer att detta knappast påverkat resultatet i studien (58). Användning av butylgummihandskar infördes året efter hälsoundersökningen och nya hematologiska undersökningar genomfördes år 2000 och 2002. Nu sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna för Hb och volymandel röda blodkroppar i blod hos kvinnor, men något lägre värden förelåg (speciellt år 2000) hos såväl tryckeriarbetare som kontrollgrupp. Hos män sågs signifikant skillnad mellan tryckeriarbetare och kontrollgrupp för trombocyttal år 2000 och 2002. I en longitudinell analys av arbetare som deltagit vid alla tre undersökningstillfällena (tryckeriarbetare: 5 kvinnor, 12 män; kontrollgrupp: 12 kvinnor, 13 män) konstaterades dock att Hb samt antal och volymandel röda blodkroppar i blod, men inte antal vita blodkroppar och trombocyter, var signifikant associerade med exponeringen. Hb och relaterade parametrar ökade mer hos exponerade än i kontrollgruppen och författarna drar slutsatsen att hudupptag snarare än inhalation var den huvudsakliga exponeringsvägen för EGEEA (11).

Djurdata

Den akuta toxiciteten av EGEE och EGEEA är låg till måttlig. LD₅₀-värden (dos som ger 50 % dödlighet) mellan 3,3 och 15,2 g/kg bw vid hudapplikation och mellan 1 och 8,1 g/kg bw vid administration via munnen (peroralt) har rapporterats (råtta, mus, marsvin, kanin) (8, 42, 46). LC₅₀ (koncentration som ger 50 % dödlighet) av EGEE har rapporterats till 1820 ppm (7 timmar) för mus och 4000 ppm (4 timmar) respektive 2000 ppm (8 timmar) för råtta. I försök med EGEEA

har uppgivits att 2/6 råttor dog vid exponering för 1500 ppm (8 timmar) (9, 46, 95). RD₅₀-värdet (koncentration som ger 50%-ig minskning i andningsfrekvensen), som är ett mått på respiratorisk irritation, uppgavs i en sammanställning till 719 ppm för EGEEA (mus) (2).

I en inhalationsstudie på dräktiga råttor och kaniner med exponering 6 timmar per dag för 50, 100, 200 eller 300 ppm EGEEA rapporterades dosberoende hematologiska effekter (mödrar) hos båda djurslagen (tabell 4). Hos råttor sågs signifikant lägre Hb och volymandel röda blodkroppar samt lägre värden på röda blodkroppars antal och storlek vid nivåer ≥ 100 ppm. Signifikant ökat antal vita blodkroppar och minskat antal trombocyter noterades vid lufthalter ≥ 200 ppm. Hos kanin observerades signifikant minskat antal trombocyter vid lufthalter ≥ 100 ppm och ökad storlek på röda blodkroppar vid 300 ppm. Blod i urinen sågs hos kanin vid 200 och 300 ppm. Sämre viktökning rapporterades också, hos kanin initialt vid lufthalter ≥ 100 ppm och hos råttor från 200 ppm och uppåt. Ökad absolut levervikt visades vid 300 ppm hos kanin. Hos råttor noterades ökad absolut levervikt i alla dosgrupper och ökad relativ levervikt vid nivåer ≥ 100 ppm. 50 ppm bedöms som NOEL för maternell toxicitet i studien för båda djurslagen (88).

I en annan reproduktionsstudie exponerades råttor för 10, 50 eller 250 ppm EGEE 6 timmar/dag och kaniner för 10, 50 eller 175 ppm EGEE 6 timmar/dag under dräktighet (tabell 3). I råttstudien visades smärre hematologiska effekter hos mödrarna (lägre Hb och volymandel röda blodkroppar i blod, mindre storlek på röda blodkroppar) vid 250 ppm, men ingen påverkan på kroppsvikt. I kaninstudien observerades inga sådana effekter vid någon dosnivå. I samma studie sågs dock marginellt lägre Hb hos kaninmödrar vid exponering för 400 ppm EGEEA (ej vid 100 ppm). Påverkan på kroppsvikt och födointag (signifikant vid 400 ppm) noterades också (20).

Lägre Hb och minskning av antal och volymandel röda blodkroppar sågs vidare hos kanin i ett annat försök vid exponering för 400 ppm. I försöket exponerades råttor och kanin för 25, 100 eller 400 ppm EGEE 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor. Anemin föreföll vara ett resultat av ökad destruktion av röda blodkroppar (benmärg normal). Sämre kroppsviktökning observerades också, främst vid 400 ppm (signifikant även vid 25 men ej 100 ppm efter 13 veckor). Hos råttor noterades enstaka statistiskt signifikanta värden på hematologiska eller klinisk-kemiska variabler och organvikter (bl.a. minskad absolut och relativ hypofysvikt hos handjur vid 400 ppm), men detta bedömdes av författarna som ej behandlingsrelaterat eller av oklar biologisk signifikans. Inga behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar observerades hos något djurslag, annat än påverkan på testiklarna hos kanin (tabell 3). Ökat tårflöde och ökad utsöndring av nossekret sågs i alla exponerade grupper (båda djurslagen) jämfört med kontroller, men uppgavs ej vara dosrelaterat. Oftalmologisk undersökning visade heller inga behandlingsrelaterade effekter. NOAEL i studien bedömdes vara 100 ppm för kanin (beräknades motsvara ca 50 mg/kg bw/dag; man antog 100% upptag) och 400 ppm för råttor (5).

I en kortfattat beskriven studie på råtta och kanin (få djur) uppgavs normala värden på Hb och ingen påverkan på antal röda eller vita blodkroppar vid inhalationsexponering för 200 ppm EGEEA 4 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 10 månader. Inga signifikanta skillnader i kroppsviktsökning noterades heller. Vid histologisk undersökning sågs mycket diskreta förändringar i njurarna (fokal tubulär nefrit med degeneration av epitelet med hyalin och granulära tubulära ansamlingar), men endast hos handdjur. Inga förändringar i andra undersökta organ (hjärna, lungor, hjärta, lever, mjälte, pankreas, urinblåsa, binjurar, testiklar, äggstockar) rapporterades (87).

Tecken på destruktion av röda blodkroppar och något ökad andel omogna vita blodkroppar rapporterades i en äldre studie på råtta med exponering för omkring 370 ppm EGEE 7 timmar/dag under 5 veckor (96). Lägsta koncentration av EGEE respektive EGEEA som gav signifikant sönderfall av röda blodkroppar ("erythrocyte osmotic fragility test") hos honråtta direkt efter 4 timmars inhalationsexponering uppgavs i en annan studie till 125 respektive 62 ppm, medan högsta koncentration som ej gav denna effekt var 62 respektive 32 ppm (9). Inga närmare detaljer om resultaten med EGEE/EGEEA föreligger, men data från försök med etylenglykolbutyleter indikerade att råtta och andra gnagare lättare får ökat blodkroppssönderfall än människa vid glykoleterexponering (9). I en äldre studie på hund med få djur rapporterades kraftig ökning av andelen omogna vita blodkroppar och en liten sänkning av antal och volymandel röda blodkroppar samt Hb vid inhalationsexponering för ca 800 ppm EGEE 7 timmar/dag under 12 veckor. De röda blodkropparna var små och förändrade. Histologisk undersökning av vävnader (bl.a. lever, njurar, lungor, mjälte, hjärta) gav ingen klar indikation på andra exponeringsrelaterade effekter (97).

I ett försök med peroral administration (kapsel) av EGEE till hund 1 gång/dag, 7 dagar/vecka under 13 veckor av doser motsvarande 47, 93, och 186 mg/kg bw/dag (50, 100 och 200 µl/kg/dag) sågs dosrelaterad reduktion av Hb och volymandel röda blodkroppar i blod efter 5-13 veckor och 47 mg/kg bw/dag uppgavs som NOEL. Vid ett liknande 13-veckorsförsök med sondmatning av råtta rapporterades 93 mg/kg bw/dag som NOEL för dessa blodbildsförändringar (186 mg/kg bw/dag gav "eventuellt" påverkan på Hb och volymandel röda blodkroppar i blod). Smärre histopatologiska förändringar i njurarna (hund), upplagring av järn i mjälten (råtta) och testikelförändringar (båda djurslagen) noterades vid administration av 186 mg/kg bw/dag, men inga effekter på levern observerades vid denna nivå (80).

Vid sondmatning till råtta 6 gånger/vecka under 4 veckor med 150 mg EGEE/kg bw rapporterades benmargssuppression (reduktion av antal vita blodkroppar och trombocyter, sänkta värden på Hb och volymandel röda blodkroppar i blod och hemoglobinhalt i röda blodkroppar). Lågre binjurevikt och sänkta värden på plasmaprotein, plasmakreatinin och alkaliska fosfataser noterades också, men däremot ej påverkan på aspartataminotransferas (ASAT), alaninaminotransferas (ALAT), blodureakväve eller total kolesterol. Benmargssuppression av liknande grad samt sänkt plasmakreatinin, alkaliska fosfataser och ASAT observerades vid

administration av EGEE (150 mg/kg bw) i kombination med toluen (250 mg/kg bw) och xylen (500 mg/kg bw). Benmärgstoxicitet av EGEE minskar således ej vid samtidig administration av dessa lösningsmedel, i motsats till vad som är fallet med testikeltoxicitet (100).

EGEE, EGEEA och EAA studerades i en studie på råttor med avseende på immunotoxisk potential. Respektive ämne tillfördes genom sondmatning i doser mellan 50 och 400 mg/kg/dag under två dagar till råttor immuniserade med trinitrofenyl-lipopolysackarid (TNP-LPS), men ingen signifikant påverkan på antikroppssvaret noterades (78).

EGEE och EGEEA anses inte ge signifikant hudirritation vid prövning på försöksdjur. Vid prövning av EGEE och EGEEA på kanin enligt en EEC testmetod (ocklusivt, 4 timmar) bedömdes båda ämnena som ej irriterande. I Draizetest på kanin (ocklusivt, 24 timmar) med EGEEA blev klassificeringen mildt hudirriterande. EGEE har rapporterats förorsaka omedelbar smärta i ögonen vid direktkontakt med vätskan, men baserat på ögontester vid olika laboratorier bedömdes att ämnet endast ger svag och övergående ögonirritation (8, 101).

Mutagenicitet, genotoxicitet

EGEE och EGEEA har rapporterats vara icke mutagena vid prövning *in vitro* på E.coli eller olika stammar av Salmonella typhimurium med eller utan metabolisk aktivering (8, 42, 46, 68). I en studie visades också att metaboliterna EALD (upp till 100 µmol/platta) och EAA (upp till 21 µmol/platta) inte var mutagena på bakterier (Salmonella typhimurium TA97a, TA98, TA100, TA102) vid testning med eller utan metabolisk aktivering (39). Negativt resultat har vidare rapporterats i studier med EGEE och EGEEA i mutagentest på däggdjursceller *in vitro*. I en studie uppgavs dock att EGEE var svagt positivt i mutationstest på muslymfomceller (3-5 µl/ml) efter metabolisk aktivering (46, 69).

Systerkromatidutbyten (SCE) har rapporterats i flera *in vitro* studier vid prövning med EGEE på däggdjursceller (CHO celler), såväl med som utan metabolisk aktivering, samt i en *in vitro* studie på humanlymfocyter. Även kromosomaberrationer sågs i studier med EGEE på CHO celler (bara vid test utan metabolisk aktivering), medan ökning av kromosombrott ej påvisades på humanlymfocyter *in vitro* (46, 68). När såväl EGEE som dess metaboliter testades i en omfattande studie på däggdjursceller (bl.a. V79) *in vitro* rapporterades att EGEE gav tveksamt eller svagt positivt (vid höga koncentrationer) resultat i tester för induktion av SCE, kromosomaberrationer, mikrokärnor och aneuploidi, bedömdes som ej kromosombrytande och ej inducerade morfologisk transformation, medan EALD var genotoxiskt vid lägre koncentrationer. EALD gav ökning av kromosomaberrationer, SCE, mikrokärnor och aneuploidi vid 0,1-1 mM, men var negativt i test för morfologisk transformation. EAA gav ej ökning av kromosomaberrationer eller SCE, men bedömdes som svagt positivt vid 10 mM i mikrokärntest. I test för tumörpromotiv aktivitet sågs dosberoende hämning av intercellulär kommunikation med EGEE vid icke cytotoxiska koncentrationer (55-166 mM), medan varken

EALD eller EAA hade någon sådan effekt (22). Sammantaget antyder tillgängliga data en potential för induktion av cytogenetisk skada *in vitro*.

Några få *in vivo* tester med EGEE och EGEEA föreligger. EGEE bedömdes vara ej mutagen i mutationstest ("sex-linked recessive lethal test") på bananflugor (46, 60, 68). I en studie på mus med singelinjektion i bukhålan av upp till 3 g EGEE/kg bw eller 200 mg EAA/kg bw rapporterades ingen signifikant ökning av mikrokärnor i benmärgsceller (22). I ett abstrakt uppgavs ingen signifikant ökning av mikrokärnor i perifera polykromatiska röda blodkroppar vid injektion i bukhålan på mus av EGEE i dos om 25%, 50% eller 80% av LD₅₀ (2589 mg/kg) (32). I ett annat abstrakt angavs EGEEA som ej kromosombrytande *in vivo* (mikrokärntest, benmärgsceller från mus) (77).

Vid cytogenetisk undersökning av blod (taget tisdag efter skift) från 19 arbetare, mer eller mindre exponerade för glykoletrar och andra lösningsmedel, sågs inga förhöjda värden på SCE eller mikrokärnor i lymfocyter. De 12 personer som arbetade med produktion av lack hade högst exponering av EGEE/EGEEA. Genomsnittliga lufthalter (personburen provtagning) av EGEE och EGEEA för dessa var 2,9 ppm (range <0,6-15,2) respektive 0,5 ppm (range <0,1-3,7) måndag (efter exponeringsfri weekend) och 2,1 ppm (range <0,1-6,2) respektive 0,1 ppm (range <0,1-0,4) tisdag, men hudupptag förekom. EAA i urin för de 12 arbetarna var 53,2 mg/l (medelvärde) måndag före skift (range 2,3-180) och 53,8 mg/l (range 11,1-143,7 mg/l) tisdag efter skift (84).

Carcinogenicitet

Inga adekvata cancerstudier har påträffats i litteraturen.

Anticarcinogen effekt (leukemi) har rapporterats på försöksdjur vid administration av EGEE. I en studie observerades minskad leukemirespons (blodbildsförändringar, mjältpåverkan) hos råttor som injicerades under huden med leukemisceller vid daglig tillförsel av 2,5 g/l EGEE i dricksvatten (ca 150 mg/kg bw/dag) under 2 månader, jämfört med kontrollgrupp som ej fick EGEE (19).

Reproduktionstoxicitet

Humandata

Vissa etylenglykoletrar är toxiska för spermier, men påverkar framför allt mogna spermatocyter. Effekterna har därför ansetts reversibla vid upphörd exponering (72). Detta har ifrågasatts i en senare studie (62).

En undersökning av målare vid skeppsvarv visade att dessa oftare hade nedsatt spermiekvalitet, jämfört med en kontrollgrupp, men bortfallet i studien var stort (94). 10/73 målare hade ≤ 20 miljoner spermier/ml och 4 av dessa saknade i stort sett spermier. Motsvarande siffror för kontrollgruppen var 2/40 respektive 0/40. (Andel män med spermiekoncentration ≤ 20 miljoner/ml: 13,7 % vs. 5%; $p=0,12$). Även minskning av antal spermier/ejakulat noterades vid jämförelse med kontrollgrupp. Signifikant skillnad ($p=0,05$) förelåg mellan exponerade icke rökare och

icke rökare i kontrollgruppen (36,4% vs.15,6%; OR=2,8). Exponeringen hos målarna var i medeltal 2,6 ppm EGEE och 0,8 ppm EGME (8 timmars tidsvägda medelvärden; TWA), men variationen var stor med genomsnittsvärden (TWA) upp till 21,5 ppm EGEE respektive 5,6 ppm EGME och hudupptag förekom. Författarna reserverar sig också för representativiteten i mätningarna och bedömer att högre exponeringar kan ha förekommit. De anger vidare att arbetsuppgifterna och därmed exponeringen varierade mycket (rotation) och att varken luftprovtagning eller urinprovtagning gjorde det möjligt att uppskatta individuell exponering. Målarna exponerades för många andra ämnen, men författarna gör bedömningen att glykoleterexponering kan vara orsak till observerade effekter. De målare som karakteriserades som blyexponerade hade blodblyhalter $\leq 40 \mu\text{g/dl}$, i de flesta fall $< 20 \mu\text{g/dl}$ (79, 94).

Även i en tvärsnittsstudie med undersökning av spermiekvalitet hos män exponerade för EGEE i samband med tillverkning av gjutgods sågs effekter. 37 män med potentiell daglig exponering och 38 män som ej var exponerade ingick i studien (bortfallet i studien var stort), men det uppgavs att användningen av EGEE upphört i 2 av 3 byggnader 2-3 veckor före utvärderingen. En marginellt signifikant minskning ($p=0,05$) av antal spermier per ejakulat sågs i den exponerade gruppen. Andelen män med en spermiekoncentration ≤ 20 miljoner/ml var också högre (16,2% vs. 10,5%; ej signifikant), men inga män saknade spermier helt. Uppmätta medelnivåer av EGEE vid personburen provtagning (8 timmar, TWA) varierade från icke detekterbara till 24 ppm med 6,6 ppm som geometriskt medelvärde. Vissa analysproblem förelåg dock och enligt författarna kan de verkliga lufthalterna ha varit högre. Stänk och spill uppgavs förekomma. Detekterbara mängder EAA i urin förelåg i nästan alla prov från exponerade, med nivåer från 16 till 163 mg/g kreatinin (14, 74). Signifikant effekt av EGEE exponering på spermiekoncentration ($p=0,034$) och semenvolym ($p=0,032$) erhöles vid kombinerad analys (76) av ovan beskrivna studier (74, 94).

I en belgisk fall-kontrollstudie med 1019 män med kliniskt diagnostierad infertilitet eller reducerad fertilitet och 475 kontroller med normal fertilitet upptäcktes EAA i urin hos 39 fall och 6 kontroller (OR=3,11; $p=0,004$), med koncentrationer från 1,3 till 71 mg/l. 39 av dessa män hade en spermiekoncentration < 20 miljoner/ml (11 saknade spermier helt). Metoxiättiksyra (metabolit av EGME) upptäcktes endast hos ett fall och 2 kontroller (90). Nedsatt fertilitet rapporterades ej i en tvärsnittsstudie över 1538 män anställda i halvledarindustrin (delstudie inom Semiconductor Health Study) (75).

Ingen påverkan på olika menstruationsparametrar (cykellängd, duration, flöde, dysmenorre) visades i en studie över 52 kvinnor som tillverkade LCD skärmar och som exponerades för EGEEA, vid jämförelse med en referentgrupp ($n=55$). Åttatimmarsmätningar i andningszonen (personburet) gav ett geometriskt genomsnittsvärde på 0,51 ppm (range: 0,15-3,03 ppm). Urinprov lämnades före och efter arbetsskiftet och genomsnittsvärdena var 0,12 (range: 0,02-0,88), respektive 0,16 (range: 0,02-1,24) mg/g kreatinin. Ingen hudkontakt med EGEEA uppgavs förekomma (12).

Förhöjd frekvens spontanabort har rapporterats i flera epidemiologiska studier över kvinnor i halvledarindustrin i USA (7, 17, 71, 82). Kvinnorna exponerades för EGEE, EGEEA, EGME och/eller andra etylenglykoletrar, men även för andra typer av lösningsmedel. Knapphändiga uppgifter om exponeringsnivåer föreligger och dermal exponering mättes inte direkt i någon av studierna.

I studierna av Beaumont *et al.* (7) och Swan *et al.* (82) ingick 14 tillverkningsföretag inom halvledarindustrin (891 graviditeter) (Semiconductor Health Study; SHS). Lufthalterna av EGEEA, som tidsvägt medelvärde (fullskiftprovtagning), var i genomsnitt 0,022 ppm (maximalt medelvärde 0,75 ppm), men hudupptag vid direktkontakt med vätskan förekom också. Personburna mätningar av EGME i luft gav nivåer <0,010 ppm, medan medexponeringen för 1-metoxipropylacetat uppgavs till 0,008 ppm. Klusteranalys (exponeringsbedömning) indikerade stor andel individer med samtidig exponering för xylen, n-butylacetat och etylenglykoletrar. Ett statistiskt samband med spontanabort uppgavs föreligga för vart och ett av dessa lösningsmedel hos arbetare inom området fotolitografi och etsning och risken syntes öka med exponeringen. Dock uppgavs låg frekvens spontanabort bland de få kvinnor som exponerats för xylen och/eller n-butylacetat men inte etylenglykol-etrar, alternativt etylenglykoletrar men inte xylen eller n-butylacetat (34, 38, 82). I en mindre, prospektiv studie inom ramen för SHS användes urinprov för att fastställa graviditet och upptäcka subkliniska missfall. 403 kvinnor (inklusive kontroller) följdes under upp till 6 månader genom analys av koriongonadotropin (HCG) och 52 kvinnor blev gravida. 3 av dessa kvinnor var exponerade för etylenglykoletrar och alla 3 fick spontanabort. 2 av de 3 var också exponerade för fluorid. Spontanabort sågs vidare hos en fjärde kvinna, som inte inkluderades i den prospektiva studien men var exponerad för etylenglykoletrar (24).

Studien av Correa, Gray m.fl. (17, 26) innefattar en retrospektiv kohortundersökning över anställda kvinnor (561 graviditeter) och fruar till anställda män (589 graviditeter) vid två elektronikfabriker. Signifikant ökad risk för spontanabort sågs hos kvinnliga anställda vid "hög potentiell exponering" för etylenglykoletrar dvs. EGEEA och dietylenglykoldimetyler (RR=2,8, 95% KI, 1,4-5,6), liksom signifikant ökad risk för subfertilitet (OR=4,6, 95% KI, 1,6-13,3). Båda dessa effekter visade tendens till ökning med ökad grad av exponering. Bland fruar till anställda män observerades ingen ökad frekvens spontanaborter eller signifikant ökad risk för subfertilitet. Inga individuella exponeringsmätningar utfördes. Medelnivåer < 0,2 ppm för etylenglykoletrar rapporterades vid enstaka mätningar på platser med potentiellt hög exponering. Hudkontakt nämndes som en trolig och mer betydelsefull exponeringsväg, eftersom etylenglykoletrar kan penetrera skyddshandskar. Samexponering med n-butylacetat, N-metyl-2-pyrrolidin och xylen förelåg, men det uppgavs att ingen överfrekvens av studerade effekter setts vid exponering för enbart dessa ämnen. Samexponering förelåg också med hexametyldisilazin. Effekten av etylenglykoletrar enbart gick därför inte att utvärdera enligt författarna. I en liten prospektiv studie vid samma fabriker studerades 148 kvinnor som planerade att bli gravida. Kvinnorna fick lämna

morgonurin som analyserades med avseende på HCG och steroidhormoner samt daglig information om arbetsrelaterade exponeringar. Det uppgavs att 4/6 konceptioner slutade som subkliniska eller kliniska missfall hos potentiellt etylenglykoleterexponerade kvinnor (26).

I en retrospektiv nested fall-kontrollstudie, genomförd av brittiska HSE, baserad på 2207 kvinnor som arbetat inom halvledarindustrin matchades 36 fall (kvinnor med spontanabort) med 80 kontroller. Ingen signifikant förhöjd risk för spontanabort 1987-1993 rapporterades, varken generellt, för specifika arbetsgrupper (t.ex. vid arbete med fotolitografi) eller för specifik kemisk exponering. Studien genomfördes dock när etylenglykoletrar höll på att elimineras och endast 2 fall och 10 kontroller bedömdes ha exponerats under graviditeten. Inga mätdata presenteras, men författarna uppger att företagsdata indikerar genomsnittsnivåer av etylenglykoletrar motsvarande dem som förekommit i USA. De gör bedömningen att befintliga epidemiologiska data (år 1999) inte medger slutsatser angående samband mellan risk för spontanabort och etylenglykoleterexponering inom halvledarindustrin (23).

Ett möjligt samband mellan glykoleterexponering under första trimestern och missbildningar rapporterades i en västeuropeisk fall-kontrollstudie. För missbildningar av typ kluven läpp indikerade data ökad risk med ökad exponering (inga lufthalter anges i studien). Dock uppgavs att endast en kvinna hade exponerats för etylenglykoleter eller acetat av EGME/EGEE-typ (15, 33). I en senare, liknande fall-kontrollstudie med data från Slovakien uppgavs 15 kvinnor ha varit potentiellt exponerade för glykoletrar (≥ 7 med möjlig exponering för EGEE). 10 av dessa 15 kvinnor tillhörde dem som bedömdes ha högst potential för exponering (7 fall, 3 kontroller). OR för ”alla missbildningar” i denna grupp var 2,7 (95 % KI, 0,7-11) (16). Maldonado *et al.* (59) sammanfattar, baserat på sensitivitetsanalys, att dessa studier inte är konklusiva.

Djurdata

EGEE och EGEEA har studerats i ett flertal djurförsök, vid olika administrationsätt och på olika djurslag, och det får anses klarlagt att dessa etylenglykoletrar ger reproduktionstoxiska effekter hos båda könen (46, 68). Minskad testikel- och bi-testikelvikt, histologiska förändringar i testiklarna, onormala spermier, försämrade spermierörlighet, minskat antal spermier och vid högre doser testikelatrofi och avsaknad av spermier har observerats hos handjur. Förändringarna har varit fullständigt eller partiellt reversibla, även vid exponering för höga doser (40, 68, 70, 74, 98). Vid administration av EGEE/EGEEA till hondjur har t.ex. förlängd dräktighet, embryo-/fosterdödlighet, missbildningar, tillväxthämning och påverkan på CNS-funktioner hos avkomman påvisats (59, 68, 98).

Effekter på handjur

I en inhalationsstudie på kanin och råttor med exponering för 25, 100 eller 400 ppm EGEE 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor sågs effekter på kanin i högdosgruppen i form av minskad testikelvikt och hos 3/10 djur lätta degenerativa

förändringar i testiklarna. Behandlingsrelaterade effekter på testiklarna observerades inte hos råtta vid någon dosnivå (5). NOAEL på kanin (100 ppm) beräknades av författarna motsvara ca 50 mg/kg bw/dag (man antog 100 % upptag).

I en studie från 1971 rapporterades testikelskada på råtta vid injektion under huden av 400 µl EGEE/kg bw 1 gång/dag, 7 dagar/vecka under 4 veckor, medan inga sådana effekter sågs vid nivån 200 µl/kg bw (186 mg/kg/dag) (80). I samma studie gjordes försök med peroral administration av EGEE till hund och råtta en gång/dag, 7 dagar/vecka under 13 veckor. Histopatologiska testikelförändringar noterades vid administration av 186 mg/kg bw/dag hos båda djurslagen, medan inga sådana förändringar rapporterades vid 93 mg/kg bw/dag (80).

Vid peroral administration till råtta av 150 eller 300 mg EGEE/kg bw, 5 dagar/vecka under 6 veckor observerades bl.a. signifikant lägre testikelvikt, reducerat antal spermatiser i testiklar, minskat spermieantal i bitestiklar och ökad andel onormala spermier vid den högre dosnivån. Signifikant påverkan sågs också vid den lägre nivån (de båda sistnämnda effekterna), men endast hos gruppen med ”sexuellt aktiva” handjur (41). I en sen studie med sonmatning av 100, 200, 400 eller 800 mg EGEE/kg bw 6 dagar/vecka under 4 veckor observerades signifikant minskade bitestikel- respektive testikelvikter hos råtta vid dosnivåer ≥ 100 , respektive ≥ 400 mg/kg bw. Vid histopatologisk undersökning av testiklarna sågs dosberoende påverkan på spermatogenesisen vid nivåer ≥ 200 mg/kg bw. Reduktion av kroppsviktökning förelåg också från 200 mg/kg bw och uppåt (99). Signifikant minskad testikelvikt har rapporterats i andra studier på råtta vid peroral administration av EGEE (6 gånger/vecka, 4 veckor) vid dosnivåer ≥ 150 mg/kg bw, men inte ≤ 100 mg/kg bw (13, 100). Histopatologisk undersökning (dosnivå: 150 mg/kg bw) visade bl.a. degenerativa förändringar i testiklarna med nekrotiska könsceller (spermatogonier, spermatoocyter) och hyperplasi av Leydigceller, men ej anmärkningsvärda förändringar i bitestiklarna, även om lägre bitestikelvikter rapporterades (100).

I en NTP studie (refereras kortfattat i 8 och 46) gavs EGEE i dricksvatten (1250-20 000 ppm) i doser motsvarande 100-2200 mg/kg bw/dag till råtta under upp till 13 veckor. Det uppgavs bl.a. att testikeldegeneration observerades hos alla råttor vid dosnivåer ≥ 5000 ppm. Signifikant lägre spermiekoncentration noterades vid nivåer ≥ 2500 ppm (undersöktes ej vid 1250 ppm). Utpräglad till måttlig testikeldegeneration sågs i 60-dagars exponeringsstudier vid 10 000 och 20 000 ppm, medan inga effekter visades vid 5000 ppm och djuren var endast partiellt återställda 30 till 56 dagar efter avslutad exponering.

I studier på mus har visats att esterifiering av EGEE till acetatet inte påverkade graden av testikeltoxicitet (63). På råtta har visats att samtidig exponering för andra lösningsmedel t.ex. toluen och xylen kan påverka metabolismen av EGEE/EGEEA, minska bildningen av den aktiva metaboliten EAA och därmed minska den testikeltoxiska effekten (13, 100).

Effekter på hondjur/foster

Signifikant minskning av östruscykelns längd rapporterades hos råttor när 10 000 ppm EGEE tillfördes i dricksvatten under upp till 13 veckor. I studien gavs EGEE i dricksvatten till råttor i doser (1250-20 000 ppm), vilka motsvarade 100-2200 mg/kg bw/dag (se ovan, NTP studie refererad i 8, 46).

100 % resorptioner observerades vid den högsta dosnivån när dräktiga råttor exponerades för 130, 390 eller 600 ppm EGEEA (tabell 4). Vid 390 ppm sågs ökning av resorptioner, lägre fostervikter samt ökning av hjärtkärlmissbildningar och skelettvariationer (möjligen även skelettmissbildningar). Signifikant ökning av skelettvariationer ($p < 0,05$) och något minskade fostervikter ($p < 0,05$) noterades även vid 130 ppm. Ett foster från denna grupp hade en hjärtdefekt och författarna bedömde att exponering för såväl 130 som 390 ppm var teratogent och orsakade tillväxtretardation på råttor. "Ingen uppenbar toxicitet" uppgavs förekomma hos mödrarna, men inga data rapporterades. Den viktreduktion som sågs vid de högre exponeringsnivåerna bedömdes bero på ökning av resorptioner (67).

I en studie med exponering av råttor och kaniner för 50, 100, 200, eller 300 ppm EGEEA, 6 timmar/dag under dräktighet, rapporterades toxicitet hos båda djurslagen (mödrar) vid lufthalter ≥ 100 ppm (tabell 4). Hos råttor sågs signifikant lägre fostervikter och ökning av missbildningar vid nivåer ≥ 200 ppm. Variationer (ej betecknade som missbildningar) förelåg vid alla dosnivåer, vid 50 ppm dock endast i form av reducerad förbening. På kanin observerades ökning av resorberade kullar, icke livsdugliga embryon/kull och missbildningar vid lufthalter ≥ 200 ppm. Vid 300 ppm dokumenterades missbildningar hos alla levande foster (endast 3 kullar). Ökning av skelettvariationer konstaterades vid dosnivåer ≥ 100 ppm. 50 ppm angavs i studien som NOEL för utvecklingstoxicitet för båda djurslagen (88).

Både EGEEA och EGEE undersöktes i en annan inhalationsstudie med exponering under dräktighet (20). Kaniner exponerades för 25, 100 eller 400 ppm EGEEA 6 timmar/dag och påverkan på kroppsvikt (och födointag) påvisades hos mödrar vid alla dosnivåer, men var bara signifikant vid 400 ppm. Marginell påverkan på hematologiska parametrar (mödrar) rapporterades också vid 400 ppm. Hos avkomma i denna grupp sågs skelettmissbildningar och fostertoxicitet (tabell 4). Vid exponering för 100 ppm noterades tecken på svag fostertoxicitet bl.a. lägre fostervikter och försenad förbening och 25 ppm bedömdes som NOEL för utvecklingstoxicitet. När kaniner fick EGEE (10, 50 eller 175 ppm, 6 timmar/dag) observerades inga effekter på mödrar (kroppsvikt, klinisk observation) vid någon dosnivå, men hematologisk undersökning gjordes ej. Ökning av skelettvariationer hos avkomman och ett foster med en hjärtkärldefekt sågs vid 175 ppm och 50 ppm bedömdes som NOEL för utvecklingstoxicitet på kanin (tabell 3).

I samma studie (20) exponerades råttor (24 djur/grupp) för 10, 50 eller 250 ppm EGEE 6 timmar/dag (tabell 3). Smärre blodbildsförändringar sågs hos mödrar vid 250 ppm. Ökning av sena intrauterina dödsfall, lägre fostervikter och skelettförändringar hos avkomman rapporterades också vid denna nivå. Vid 50 ppm noterades ökad incidens av enstaka små skelettvariationer av oklar signifikans (partiellt förbenat bröstben, ofullständigt förbenade halskotor, extra revben)

och denna exponeringsnivå bedömdes av författarna som svagt toxisk för foster (LOEL), medan 10 ppm bedömdes som NOEL (utvecklingstoxicitet) (20). Fynden av små skelettvariationer vid 50 ppm är svårbedömda och ofullständigt redovisade. Andra författare har i senare studier omvärderat dessa data och bedömt att NOEL i studien (utvecklingstoxicitet, råttor) är 50 ppm (73, 83).

Vid exponering för 615 ppm EGEE 7 timmar/dag under dräktighet observerades allvarlig påverkan på mödrar och 100 % resorberade foster hos kanin (tabell 3). Motsvarande exponering för 160 ppm gav signifikant ökning av resorberade foster och ökad incidens ($p < 0,05$) av hjärtkärlmissbildningar, smärre njuranomalier och skelettvariationer. Ingen signifikant påverkan på tillväxt (längd, vikt) hos foster noterades dock. Inte heller påverkades fertilitet, uttryckt som antal implantationer/hona. Påverkan på mödrarnas kroppsvikt var också ringa i denna grupp (160 ppm). I samma studie sågs 100 % resorberade foster hos råttor vid exponering 7 timmar/dag för 765 ppm EGEE under dräktighet, enbart eller i kombination med exponering för 650 ppm EGEE tre veckor före dräktighet. Vid exponering för 200 ppm EGEE under dräktighet, enbart eller i kombination med exponering för 150 ppm före dräktighet, visades signifikant försämrad intrauterin tillväxt samt ökad incidens ($p < 0,05$) av smärre hjärtkärldefekter och skelettvariationer (tabell 3). Inga tecken på toxicitet hos mödrar uppgavs ha förelegat vid exponering för 200 ppm EGEE, även om relativa organvikter ibland var påverkade (histopatologisk undersökning gjordes). Exponering av honor enbart före dräktighet (150 ppm eller 650 ppm) gav ej signifikanta effekter på embryon/foster eller på fertilitet. Författarna sammanfattar att EGEE är embryotoxiskt och teratogent för båda djurslagen (3, 35).

I en studie med exponering av råttor för 100 ppm EGEE 7 timmar/dag, dag 7-13 eller 14-20 under dräktighet, utfördes beteendetester (bl.a. neuromuskulär funktion, inlärning) på ungarna från 10-90 dagars ålder (få djur/test) och bestämning av neurotransmittorer på nyfödda och 21 dagar gamla ungar. Den enda påverkan på mödrar som observerades i studien var en något förlängd dräktighet vid exponering dag 14-20. Påverkan i beteendetester hos avkomma noterades såväl vid intrauterin exponering dag 7-13 som dag 14-20. Även effekter på neurokemiska parametrar observerades. Hos nyfödda sågs en minskning av noradrenalin (båda exponeringsperioderna). Hos 21 dagar gamla ungar som exponerats i livmodern dag 7-13 visades bl.a. en ökning av acetylkolin och/eller noradrenalin i olika delar av hjärnan, i storhjärnan även en ökning av dopamin, medan intrauterin exponering dag 14-20 gav ökade halter acetylkolin, dopamin och serotonin i storhjärnan. Vid samtidig exponering för etanol (peroralt) och 100 ppm EGEE intrauterint dag 7-13 reducerades beteendeffekter och neurokemiska effekter hos avkomman, jämfört med exponering för enbart EGEE, medan samtidig exponering dag 14-20 istället syntes ha motsatt verkan (64, 65, 66).

Vid sondmatning av råttor med 12, 23, 47, 93, 186 och 372 mg EGEE/kg bw/dag (12,5, 25, 50, 100, 200 och 400 $\mu\text{l/kg/dag}$), 7 dagar/vecka, dag 1-21 under dräktighet rapporterades lägre fostervikter och mer skelettvariationer vid 93 mg/kg bw/dag och detta betecknades som en "effektnivå". 47 mg/kg bw/dag var möjligen

en ”begynnande effektnivå” (något högre andel foster med smärre avvikelser) och 23 mg/kg bw/dag angavs som NOEL för reproduktionseffekter. Vid motsvarande exponering i form av injektioner under huden (25, 50, 100 µl EGEE/kg/dag) bedömdes 93 mg/kg bw/dag som en effektnivå och 47 mg/kg bw/dag som NOEL för råtta (80).

Reproduktionseffekter har också påvisats vid applikation av utspädd EGEE och EGEEA på huden på råtta. Milda tecken på toxicitet (ataxi) hos mödrarna och 100 % embryodödlighet observerades vid applikation av 465 mg (0,5 ml) EGEE, 4 gånger/dag, dag 7-16 under dräktighet. Vid en lägre dos (ca 230 mg; 0,25 ml) EGEE sågs levande foster hos 11/21 djur, minskat antal levande foster/kull, minskade fostervikter och ökad incidens skelettpåverkan och kardiovaskulära missbildningar. Viss inhalationsexponering förelåg, lufthalter mellan 37 och 68 ppm rapporterades i högdosgruppen (36). I en studie med hudapplikation av ekvimolära mängder EGEE (ca 230 mg; 0,25 ml) och EGEEA (340 mg; 0,35 ml) erhölls liknande resultat. Inga kliniska tecken på toxicitet sågs, men EGEEA reducerade mödrarnas viktökning något mer än EGEE. EGEEA var också lite mer embryotoxiskt än EGEE (fler totalt resorberade kullar, fler döda embryon/kull). Spektrum och frekvens av missbildningar och variationer var tämligen likartade för båda ämnena. Totalt 21/34 (EGEE) respektive 8/10 foster (EGEEA) hade någon typ av missbildning (kardiovaskulära missbildningar: 9 respektive 5 foster), jämfört med 3/87 i kontrollgruppen (37).

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) modeller har använts i syfte att översätta ett NOEL för utvecklingstoxicitet, 50 ppm, erhållet i en djurexperimentell studie med EGEE (ref 20, se ovan) till en exponeringsnivå för en gravid kvinna. 25 ppm EGEEA (8 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 38 veckor) har därvid beräknats ge samma genomsnittskoncentration av EAA i blod (daglig blod AUC) och 40 ppm EGEEA samma maxkoncentration av EAA i blod, som 50 ppm hos råtta. På samma sätt beräknades att ett LOEL från Tyl *et al.* (ref 88, se ovan) för utvecklingstoxicitet (råtta) på 100 ppm skulle vara ekvivalent med 55 respektive 80 ppm hos en gravid kvinna. Hudexponering antas vara i stort sett obefintlig (25). Det sammanfattades i ett senare arbete att 25 ppm kunde betraktas som en nivå för EGEE och EGEEA som motsvarade NOEL, 50 ppm, för råtta (83).

Dos-effekt-/dos-responssamband

Det är svårt att dra kvantitativa slutsatser om dos-effekt eller dos-responssamband för EGEE och EGEEA från befintliga humanstudier på grund av osäkerheter i exponeringssituationen. Hudupptag genom direktkontakt med vätskan kan föreligga och dessutom hudpenetration av ångor, vilket kan leda till en undervärdering av exponeringen vid utvärdering av exponeringsnivåer genom luftprovtagning. I studier med genomsnittliga luftnivåer av EGEE/EGEEA på omkring 2-10 ppm (skattning från tabell 2), men med enskilda medelvärden (TWA) på upp till 24 ppm och ett okänt, troligen betydande, inslag av hudexponering har påverkan på blodbild och spermier rapporterats (tabell 2). Spontanabort och nedsatt fertilitet har också rapporterats i några studier av kvinnor yrkesmässigt exponerade för

mycket låga lufthalter av EGEE/EGEEA (och sannolikt betydande hudupptag), men dessa epidemiologiska data medger inga slutsatser om betydelsen av EGEE/EGEEA i förhållande till andra agens på arbetsplatsen.

Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering för EGEE och EGEEA sammanfattas i tabell 3 och 4. Hematologiska effekter har observerats i djurförsök med EGEEA vid inhalationsexponering för 100 ppm, medan inga signifikanta hematologiska förändringar setts vid 50 ppm (88). 50 ppm har också angivits som NOEL för utvecklingstoxicitet för EGEE och EGEEA (20, 73, 83, 88). I en ofullständigt rapporterad studie har dock LOEL för råtta angetts till 50 ppm (20). Vid lufthalter omkring 100 ppm har effekter på avkomma t.ex. lägre fostervikter, ökning av skelettvariationer och påverkan i beteendetester rapporterats i flera studier. Vid högre exponeringsnivåer har även ökning av missbildningar observerats. Effekter på testiklar har setts hos kanin vid inhalationsexponering för 400 ppm EGEE, men ej vid 100 ppm. 100 ppm beräknades motsvara ca 50 mg/kg bw/dag vid 100% upptag (5). Om man antar att upptaget via luftvägar är 60% blir inhalationsdosen ca 30 mg/kg bw/dag.

Reproduktionseffekter har också påvisats vid hudapplikation av outspädd EGEE och EGEEA på råtta. Applikation av 465 mg (0,5 ml) EGEE 4 gånger/dag, dag 7-16 under dräktighet gav 100 % embryodödlighet. Lufthalter mellan 37 och 68 ppm rapporterades. Vid applikation av ca 230 mg (0,25 ml) EGEE sågs levande foster hos 11/21 djur, minskat antal levande foster/kull, minskade fostervikter och ökad incidens skelettpåverkan och kardiovaskulära missbildningar (36). Vid hudapplikation av ekvimolära mängder EGEE (ca 230 mg; 0,25 ml) och EGEEA (340 mg; 0,35 ml) var EGEEA lite mer embryotoxiskt än EGEE, men spektrum och frekvens av missbildningar och variationer var tämligen likartade för båda ämnena (37).

I djurexperimentella studier med peroral administration av EGEE har effekter på blodbilden setts vid dosnivåer omkring 90-150 mg/kg bw/dag (80, 100). I en av dessa studier rapporterades ett NOEL för blodbildsförändringar på hund på ca 50 mg/kg bw/dag (80). I samma studie observerades lägre fostervikter och mer skelettvariationer på råtta vid en dosnivå på ca 90 mg/kg bw/dag, möjligen även vid ca 50 mg/kg bw/dag ("begränsande effektnivå"), och NOEL för reproduktionseffekter angavs till 23 mg/kg bw/dag. Vid injektioner under huden av EGEE (råtta) uppgavs en effektnivå för reproduktionseffekter på ca 90 mg/kg bw/dag och NOEL till omkring 50 mg/kg bw/dag (80). Effekter på testiklar och spermier har rapporterats i försök med upprepad peroral administration av EGEE, vid dosnivåer omkring 150-200 mg/kg bw (13, 41, 80, 99, 100).

Baserat på PBPK-modeller och EAA-koncentrationer i blod har beräknats att en exponeringsnivå (8 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 38 veckor) på 25 ppm EGEE eller EGEEA för en gravid kvinna motsvarar NOEL för utvecklingstoxicitet, 50 ppm, för råtta (25, 83).

Slutsatser

Data från yrkesmässig exponering för EGEE och EGEEA och djurdata anger att kritisk effekt är påverkan på blodbild och reproduktion. EGEE och EGEEA kan betraktas som likvärda ur toxikologisk synpunkt. EGEE/EGEEA absorberas effektivt både via luftvägar och hud (även i ångform) och hudupptaget kan vara betydande.

Hos yrkesmässigt exponerade personer har påverkan på blodbild och reproduktion rapporterats vid 2-10 ppm. Lufthalter är dock opålitliga för att värdera risken, eftersom hudupptag kan föreligga. Likartade effekter ses på djur, men vid högre exponeringsnivåer.

Tabell 2. Rapporter om yrkesmässig exponering för EGEE/EGEEA med koppling till hälsoeffekter (eller frånvaro därav).

Lufthalt ^a , ppm, medel (range)	EAA i urin, mg/g kreat., medel (range)	Exponeringssituation	Antal personer	Observerade effekter	Ref.
<u>EGEE</u>					
2,6 (ND-21,5) ^b	-	Fartygsmålare, troligen betydande hudexponering, även EGME (TWA medel 0,8 ppm, range 0-5,6 ppm)	94 målare 55 kontr.	Hb<140 g/l: 9 målare, 0 kontroller, granulocytopeni: 5 målare (ej samma), 0 kontroller	79, 93
2,6 (ND-21,5) ^b	-	Som ovan	73 målare 40 kontr.	Lägre antal spermier/ejakulat (icke rökare), p=0,05; ≤ 20 miljoner spermier/ml: 10/73 vs. 2/40, p=0,12 (4 målare och 0 kontroller saknade i stort sett spermier)	79, 94
6,6 (ND-23,8) ^c	- (ND-163)	Tillverkning av gjutgods, troligen hudexponering	37 expon. 38 kontr.	Lägre antal spermier/ejakulat, p=0,05; ≤20 miljoner spermier/ml: 6/37 vs. 4/38, ej signifikant	14, 74
<u>EGEEA</u>					
0,51 (0,15-3,03)	f. skift ^e 0,12 (0,02-0,88) e. skift ^e 0,16 (0,02-1,24)	Tillverkning av LCD skärmar, ingen direkt hudkontakt	52 expon. 55 kontr.	Ingen påverkan på olika menstruationsparametrar	12
1,8 (ND-8,1)	0,6 (ND-15,1)	Fartygsmålare, troligen betydande hudexponering, även toluen, xylen, MIBK	27 målare 41 kontr.	Leukopeni: 1 målare (4200 celler/μl), 0 kontroller	52
3,0 (ND-18,3) ^d	9,2 (ND-227,3)	Som ovan	30 målare 41 kontr.	Lägre antal vita blodkroppar, ökad storlek på röda blodkroppar; leukopeni (<4500 celler/μl): 5 målare, 0 kontroller	52
4,9 (1,4-8,7)	-	Silkscreenfabrik, möjligen hudexponering, även lite toluen och MIBK	17 expon. män 29 kontr. män	Inga signifikanta exponeringsrelaterade effekter på blodbildsparametrar	11, 58
9,3 (4,1-16,5)	-	Silkscreenfabrik, troligen hudexponering, även lite toluen och MIBK	12 expon. kv. 27 kontr. kv.	1998: lägre Hb (131 vs. 138 g/l), lägre volymandel röda blodkroppar (40 vs. 42%)	11, 58

ND=ej detekterbar

^apersonburen provtagning, 8-timmars tidsvägt medelvärde.

^bförfattarna reserverar sig för representativiteten i mätningarna och bedömer att högre exponeringar kan ha förekommit.

^cförfattarna anger analysproblem och bedömer att de verkliga lufthalterna kan ha varit högre.

^dpersonburen provtagning, minst 6 timmar.

^eanges som EGEEA i urin.

Tabell 3. Några inhalationsstudier^a med EGEE på försöksdjur.

Lufthalter ^b ppm (mg/m ³)	Exponering	Art	Effekter	Ref.
10 (37)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	<i>Kanin</i> : inga effekter. <i>Råtta</i> : NOEL ^c i studien för utvecklings- toxicitet.	20
25 (93)	6 tim/d, 5 d/v, 13 v	kanin råtta	<i>Båda djurslagen</i> : ökat tårflöde, ökad utsöndring av nossekret (ej dosrelaterat).	5
50 (187)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	<i>Kanin</i> : NOEL i studien för utvecklings- toxicitet. <i>Råtta</i> : NOEL i studien för toxicitet hos mödrar. NOEL ^c i studien för utvecklings- toxicitet. LOEL ^c i studien för utvecklings- toxicitet (ökning av enstaka små skelett- variationer).	20, 73, 83
100 (390)	6 tim/d, 5 d/v, 13 v	kanin råtta	<i>Kanin</i> : NOAEL i studien. <i>Båda djurslagen</i> : ökat tårflöde, ökad utsöndring av nossekret (ej dosrelaterat).	5
100 (374)	7 tim/d, dag 7-13 eller 14-20 under dräktighet	råtta	Något förlängd dräktighet vid exponering dag 14-20. Utvecklingseffekter: påverkan i beteendetester och effekter på neurokemiska parametrar (båda exponeringsperioderna).	64, 65, 66
150 (561)	7 tim/d, 3 v före dräktighet	råtta	Ej signifikanta effekter på embryon/foster eller fertilitet.	3, 35
160 (598)	7 tim/d, dag 1-18 under dräktighet	kanin	Effekter hos mödrar: ökad relativ levervikt, sämre intag av föda (ej nämnvärd påverkan på kroppsviktökning). Utvecklingstoxicitet: ökad incidens av resorberade foster, missbildningar (bl.a. hjärtat), smärre njuranomalier och skelettvariationer.	3, 35
175 (655)	6 tim/d, dag 6-18 under dräktighet	kanin	NOEL i studien för toxicitet hos mödrar. LOEL i studien för utvecklingstoxicitet: ökad incidens av skelettvariationer (försenad förbening, extra revben), ett foster med hjärtkärldefekt.	20
200 (748)	7 tim/d, dag 1-19 under dräktighet	råtta	Effekter hos mödrar: ökad relativ lever-, njur- och mjältvikt. Utvecklingstoxicitet: försämrad intrauterin tillväxt, ökad incidens (p<0,05) av smärre hjärtkärldefekter och skelettvariationer (bl.a. försenad förbening, extra revben).	3, 35
150 (561) + 200 (748)	7 tim/d, 5 d/v, 3 v före dräktig- het + dag 1-19 under dräktighet	råtta	Utvecklingstoxicitet: försämrad intrauterin tillväxt, ökad incidens av skelettvariationer (bl.a. försenad förbening, extra revben).	3, 35

Tabell 3. Fortsättning.

Lufthalter ^b ppm (mg/m ³)	Exponering	Art	Effekter	Ref.
250 (935)	6 tim/d, dag 6-15 under dräktighet	råtta	LOEL i studien för toxicitet hos mödrar: små blodbildsförändringar (lägre värde på Hb samt röda blodkroppars volymandel och storlek). Utvecklingstoxicitet: ökning av sena intrauterina dödsfall, skelettförändringar (t.ex. försämrad förbening, variationer), lägre fostervikter.	20
370 (1370)	7 tim/d, 5 d/v, 5 v	råtta	Ökad upplagring av järn och minskning av myeloida celler i mjälte, ökad andel omogna vita blodkroppar (granulocyter).	96
400 (1480)	6 tim/d, 5 d/v, 13 v	kanin råtta	<i>Kanin</i> : LOAEL i studien: blodbildsförändringar, sämre kroppsviktsökning, minskad testikelvikt, hos 3/10 djur lätta degenerativa förändringar i testiklarna. <i>Råtta</i> : NOAEL i studien. <i>Båda djurslagen</i> : ökat tårflöde, ökad utsöndring av nossekret (ej dosrelaterat).	5
615 (2300)	7 tim/d, dag 1-18 under dräktighet	kanin	Allvarlig toxicitet hos mödrar: ökad dödlighet, lägre kroppsvikt, ökad relativ lever- och njurvikt. 100% resorberade foster.	3, 35
ca 800 (ca 3000)	7 tim/d, 5 d/v, 12 v	hund	Små och förändrade (hypokromi, polykromatofili) röda blodkroppar, liten sänkning av antal och volymandel röda blodkroppar samt Hb, kraftig ökning av andelen omogna vita blodkroppar (granulocyter). Inga anmärkningsvärda förändringar vid histologisk undersökning (bl.a. lever, njurar, lungor, mjälte, hjärta).	97

^ahelkroppsexponering.

^bomvandlingsfaktorer 1 ppm=3,74 mg/m³; 1 mg/m³=0,27 ppm (om ej annat angivits i aktuell studie).

^c10 ppm bedömt som NOEL för utvecklingstoxicitet (råtta) och 50 ppm som LOEL av författaren (20). Baserat på samma studie har 50 ppm bedömts som NOEL av andra författare (73, 83).

Tabell 4. Några inhalationsstudier^a med EGEEA på försöksdjur.

Lufthalter ^b ppm (mg/m ³)	Exponering	Art	Effekter	Ref.
25 (137)	6 tim/d, dag 6-18 under dräktighet	kanin	NOEL i studien för utvecklingstoxicitet.	20
50 (274)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	NOEL i studien för toxicitet hos mödrar och utvecklingstoxicitet (båda djurslagen).	88
100 (548)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	LOEL i studien för toxicitet hos mödrar (båda djurslagen); <i>kanin</i> : minskat antal trombocyter; sämre viktökning initialt; <i>råtta</i> : minskning av Hb, antal, volymandel och storlek på röda blodkroppar, ökad absolut och relativ levervikt. LOEL i studien för utvecklingstoxicitet (båda djurslagen); <i>kanin</i> : ökning av skelettvariationer; <i>råtta</i> : ökning av variationer.	88
100 (548)	6 tim/d, dag 6-18 under dräktighet	kanin	NOEL i studien för toxicitet hos mödrar. LOEL i studien för utvecklingstoxicitet: lägre fostervikter, ökad incidens av skelettvariationer (försenad förbening).	20
130 (712)	7 tim/d, dag 7-15 under dräktighet	råtta	LOEL i studien för utvecklingstoxicitet: något minskade fostervikter, ökning av skelettvariationer, ett foster med hjärtdefekt.	67
200 (1096)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	Toxicitet hos mödrar; <i>kanin</i> : minskat antal trombocyter, blod i urinen, sämre viktökning initialt; <i>råtta</i> : blodbildsförändringar (lägre värden på antal röda blodkroppar och trombocyter, Hb, volymandel och storlek på röda blodkroppar, ökat antal vita blodkroppar), sämre viktökning, ökad absolut och relativ levervikt. Utvecklingstoxicitet; <i>kanin</i> : ökning av resorberade kullar, icke livsdugliga embryon, missbildningar (bl.a. hjärtat) och variationer; <i>råtta</i> : lägre fostervikter, ökning av skelettmissbildningar och variationer.	88
300 (1644)	6 tim/d, dag 6-18 (kanin)/ dag 6-15 (råtta) under dräktighet	kanin råtta	Toxicitet hos mödrar; <i>kanin</i> : minskat antal trombocyter, ökad storlek på röda blodkroppar, blod i urinen, sämre viktökning, ökad levervikt; <i>råtta</i> : blodbildsförändringar, sämre viktökning, ökad absolut och relativ levervikt. Utvecklingstoxicitet; <i>kanin</i> : resorption av 16/19 kullar, missbildningar hos alla levande foster (bl.a. hjärtat); <i>råtta</i> : ökning av variationer och missbildningar (bl.a. hjärtat), lägre fostervikter.	88

Tabell 4. Fortsättning.

Lufthalter ^b ppm (mg/m ³)	Exponering	Art	Effekter	Ref.
390 (2137)	7 tim/d, dag 7-15 under dräktighet	råtta	Utvecklingstoxicitet: ökning av resorptioner, missbildningar och skelettvariationer, lägre fostervikter.	67
400 (2192)	6 tim/d, dag 6-18 under dräktighet	kanin	LOEL i studien för toxicitet hos mödrar: marginellt lägre Hb, lägre kroppsvikt och födointag. Utvecklingstoxicitet: ökning av intrauterina dödsfall, skelettmissbildningar, skelettvariationer och smärre defekter. Lägre fostervikter.	20
600 (3288)	7 tim/d, dag 7-15 under dräktighet	råtta	100 % resorptioner.	67

^ahelkroppsexponering.

^bomvandlingsfaktorer 1 ppm=5,48 mg/m³; 1 mg/m³=0,18 ppm (om ej annat angivits i aktuell studie).

Referenser

1. ACGIH. 2-Ethoxyethanol (EGEE) and 2-ethoxyethyl acetate (EGEEA). *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001:7 pp.
2. Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol* 1998;72:125-140.
3. Andrew FD, Hardin BD. Developmental effects after inhalation exposure of gravid rabbits and rats to ethylene glycol monoethyl ether. *Environ Health Persp* 1984;57:13-23.
4. Angerer J, Lichterbeck E, Begerow J, Jekel S, Lehnert G. Occupational chronic exposure to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:123-126.
5. Barbee SJ, Terrill JB, DeSousa DJ, Conaway CC. Subchronic inhalation toxicology of ethylene glycol monoethyl ether in the rat and rabbit. *Environ Health Persp* 1984;57:157-163.
6. Barber ED, Teetsel NM, Kolberg KF, Guest D. A comparative study of the rates of *in vitro* percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:493-497.
7. Beaumont JJ, Swan SH, Hammond SK, Samuels SJ, Green RS, Hallock MF, Dominguez C, Boyd P, Schenker MB. Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am J Ind Med* 1995;28:735-750.
8. Boatman RJ, Knaak JB. Ethers of ethylene glycol and derivatives. In: Bingham E, Cohns B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology vol 7*, 5th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2001:73-270.
9. Carpenter CP, Pozzani UC, Weil CS, Nair JH, Keck GA, Smyth HF. The toxicity of butyl cellosolve solvent. *AMA Arch Ind Health* 1956;14:114-131.
10. CCOHS (Canadian Centre for Occupational Health and Safety). *Cheminfo*. 2-ethoxyethanol and 2-ethoxyethyl acetate. <http://ccinfoweb.ccohs.ca/cheminfo/browse/A.html>

11. Chen HI, Liou SH, Hsieh MH, Shih TS, Sun CW, Wu TN, Chang HY, Loh CH. Hematological follow-up of an intervention program adding rubber glove-wearing to local ventilation for 2-ethoxyethanol acetate-exposed workers. *J Occup Health* 2007;49:285-293.
12. Chia SE, Foo SC, Khoo NY, Jeyaratnam J. Menstrual patterns of workers exposed to low levels of 2-ethoxyethylacetate (EGEEA). *Am J Ind Med* 1997;31:148-152.
13. Chung WG, Yu IJ, Park CS, Lee KH, Roh HK, Cha YN. Decreased formation of ethoxyacetic acid from ethylene glycol monoethyl ether and reduced atrophy of testes in male rats upon combined administration with toluene and xylene. *Toxicol Lett* 1999;104:143-150.
14. Clapp DE, Smallwood AW, Moseley C, DeBord KE. Workplace assessment of exposure to 2-ethoxyethanol. *Appl Ind Hyg* 1987;2:183-187.
15. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananché B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L. Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 1997;8:355-363.
16. Cordier S, Szabova E, Fevotte J, Bergeret A, Plackova S, Mandereau L. Congenital malformations and maternal exposure to glycol ethers in the Slovak Republic. *Epidemiology* 2001;12:592-593.
17. Correa A, Gray RH, Cohen R, Rothman N, Shah F, Seacat H, Corn M. Ethylene glycol ethers and risks of spontaneous abortion and subfertility. *Am J Epidemiol* 1996;143:707-717.
18. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 55th ed. Weast RC ed. Cleveland, Ohio: CRC Press, Inc, 1974.
19. Dieter MP, Jameson CW, Maronpot RR, Langenbach R, Braun AG. The chemotherapeutic potential of glycol alkyl ethers: structure-activity studies of nine compounds in a Fischer-rat leukemia transplant model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:173-180.
20. Doe JE. Ethylene glycol monoethyl ether and ethylene glycol monoethyl ether acetate teratology studies. *Environ Health Persp* 1984;57:33-41.
21. Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ Health Persp* 1984;57:193-197.
22. Elias Z, Danière MC, Marande AM, Poirot O, Terzetti F, Schneider O. Genotoxic and/or epigenetic effects of some glycol ethers: results of different short-term tests. *Occup Hyg* 1996;2:187-212.
23. Elliott RC, Jones JR, McElvenny DM, Pennington MJ, Northage C, Clegg TA, Clarke SD, Hodgson JT, Osman J. Spontaneous abortion in the British semiconductor industry: an HSE investigation. *Am J Ind Med* 1999;36:557-572.
24. Eskenazi B, Gold EB, Lasley BL, Samuels SJ, Hammond SK, Wight S, O'Neill Rasor M, Hines CJ, Schenker MB. Prospective monitoring of early fetal loss and clinical spontaneous abortion among female semiconductor workers. *Am J Ind Med* 1995;28:833-846.
25. Gargas ML, Tyler TP, Sweeney LM, Corley RA, Weitz KK, Mast TJ, Paustenbach DJ, Hays SM. A toxicokinetic study of inhaled ethylene glycol ethyl ether acetate and validation of a physiologically based pharmacokinetic model for rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;165:63-73.
26. Gray RH, Correa A, Hakim R, Cohen R, Corn M, Shah F, Rothman N, Hou W, Secat H. Ethylene glycol ethers and reproductive health in semiconductor workers. *Occup Hyg* 1996;2:331-338.
27. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Respiratory uptake and elimination of ethylene glycol monoethyl ether after experimental human exposure. *Br J Ind Med* 1986;43:544-549.
28. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Urinary excretion of ethoxyacetic acid after experimental human exposure to ethylene glycol monoethyl ether. *Br J Ind Med* 1986;43:615-619.

29. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Pulmonary absorption and elimination of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 1987;44:309-316.
30. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Ethoxyacetic acid: a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Br J Ind Med* 1987;44:488-493.
31. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R, Van Vlem E. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses of ethylene glycol monoethyl ether. *Toxicol Lett* 1988;41:57-68.
32. Guzzie PJ, Slesinski RS, Hengler WC, Tyler TR. Assessment of 2-ethoxyethanol for genotoxicity using a battery of in vitro and in vivo test systems. *Environ Mutagen* 1986;8 Suppl 6:33.
33. Ha MC, Cordier S, Dananché B, Bergeret A, Mandereau L, Brono F. Congenital malformations and occupational exposure to glycol ethers: a European collaborative case-control study. *Occup Hyg* 1996;2:417-421.
34. Hammond SK, Hines CJ, Hallock MF, Woskie SR, Kenyon EM, Schenker MB. Exposures to glycol ethers in the semiconductor industry. *Occup Hyg* 1996;2:355-366.
35. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 1981;7 Suppl 4:66-75.
36. Hardin BD, Niemeier RW, Smith RJ, Kuczuk MH, Mathinos PR, Weaver TF. Teratogenicity of 2-ethoxyethanol by dermal application. *Drug Chem Toxicol* 1982;5:277-294.
37. Hardin BD, Goad PT, Burg JR. Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Persp* 1984;57:69-74.
38. Hines CJ, Selvin S, Samuels SJ, Hammond SK, Woskie SR, Hallock MF, Schenker MB. Hierarchical cluster analysis for exposure assessment of workers in the semiconductor health study. *Am J Ind Med* 1995;28:713-722.
39. Hoflack JC, Lambolez L, Elias Z, Vasseur P. Mutagenicity of ethylene glycol ethers and of their metabolites in *Salmonella typhimurium* his⁻. *Mutat Res* 1995;341:281-287.
40. Horimoto M, Isobe Y, Isogai Y, Tachibana M. Rat epididymal sperm motion changes induced by ethylene glycol monoethyl ether, sulfasalazine, and 2,5-hexandione. *Reprod Toxicol* 2000;14:55-63.
41. Hurtt ME, Zenick H. Decreasing epididymal sperm reserves enhances the detection of ethoxyethanol-induced spermatotoxicity. *Fundam Appl Toxicol* 1986;7:348-353.
42. IPCS. 2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates. *Environmental Health Criteria 115*. WHO, Geneva: International Programme on Chemical Safety 1990.
43. Johanson G. Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol Lett* 1988;43:5-21.
44. Johanson G, Dynésius B. Liquid/air partition coefficients of six commonly used glycol ethers. *Br J Ind Med* 1988;45:561-564.
45. Johanson G, Michel I, Norbäck D, Nise G, Tillberg A. Biological monitoring of exposure to ethylene glycol ethers. *Arch Toxicol Suppl* 1989;13:108-111.
46. Johnson W Jr. Final report on the safety assessment of ethoxyethanol and ethoxyethanol acetate. *Int J Toxicol* 2002;21 Suppl 1:9-62.
47. Kemikalieinspektionen. *Flödesanalyser för kemiska ämnen*.
<http://apps.kemi.se/flodessok/floden/flodenbild/floden.cfm?id=580>
<http://apps.kemi.se/flodessok/floden/flodenbild/floden.cfm?id=581>
48. Kezic S, Mahieu K, Monster AC, de Wolff FA. Dermal absorption of vaporous and liquid 2-methoxyethanol and 2-ethoxyethanol in volunteers. *Occup Environ Med* 1997;54:38-43.
49. KIFS 2005:5. *Kemikalieinspektionens författningssamling*. Kemikalieinspektionens föreskrifter med EG-harmoniserad bindande klassificering och märkning (Klassificeringslistan).

50. KIFS 2006:6. *Kemikalieinspektionens författningssamling*. Föreskrifter om ändring i Kemikalieinspektionens föreskrifter (KIFS 2005:7) om klassificering och märkning av kemiska produkter.
51. KIFS 2007:2. *Kemikalieinspektionens författningssamling*. Föreskrifter om ändring i Kemikalieinspektionens föreskrifter (KIFS 1998:8) om kemiska produkter och biotekniska organismer.
52. Kim Y, Lee NR, Sakai T, Kim KS, Yang JS, Park S, Lee CR, Cheong HK, Moon Y. Evaluation of exposure to ethylene glycol monoethyl ether acetates and their possible haematological effects on shipyard painters. *Occup Environ Med* 1999;56:378-382.
53. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden. 4. Några glykoletrar*. Arbete och Hälsa 1983;35:44-48. Arbetskyddsverket, Solna.
54. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Vetenskapliga underlag för hygieniska gränsvärden. 20. Etylenglykolmetyleter och etylenglykolmetyleteracetat*. Arbete och Hälsa 1999;25:81-93. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.
55. Laitinen J. Correspondence between occupational exposure limit and biological action level values for alkoxyethanols and their acetates. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:117-124.
56. Laitinen J, Liesivuori J, Savolainen H. Urinary NAG and GAG as biomarkers of renal effects in exposure to 2-alkoxyalcohols and their acetates. *JOEM* 1998;40:595-600.
57. Larese Filon F, Fiorito A, Adami G, Barbieri P, Coceani N, Bussani R, Reisenhofer E. Skin absorption in vitro of glycol ethers. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:480-484.
58. Loh CH, Shih TS, Liou SH, Lin YC, Hsieh AT, Chen CY, Liao GD. Haematological effects among silk screening workers exposed to 2-ethoxy ethyl acetate. *Occup Environ Med* 2003;60:e7.
59. Maldonado G, Delzell E, Tyl RW, Sever LE. Occupational exposure to glycol ethers and human congenital malformations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:405-423.
60. Mason JM, Valencia R, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ Mol Mutagen* 1992;19:227-234.
61. Moslen MT, Kaphalia L, Balasubramanian H, Yin YM, Au WW. Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol. *Toxicology* 1995;96:217-224.
62. Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, Eustache F. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male worker in the Paris Municipality. *Occup Environ Med* 2007;64:467-473.
63. Nagano K, Nakayama E, Oobayashi H, Nishizawa T, Okuda H, Yamazaki K. Experimental studies on toxicity of ethylene glycol alkyl ethers in Japan. *Environ Health Persp* 1984;57:75-84.
64. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, Taylor BJ, Hornung RW. Ethoxyethanol behavioral teratology in rats. *Neurotoxicology* 1981;2:231-249.
65. Nelson BK, Brightwell WS. Behavioral teratology of ethylene glycol monomethyl and monoethyl ethers. *Environ Health Persp* 1984;57:43-46.
66. Nelson BK, Brightwell WS, Setzer JV, O'Donohue TL. Reproductive toxicity of the industrial solvent 2-ethoxyethanol in rats and interactive effects of ethanol. *Environ Health Persp* 1984;57:255-259.
67. Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT. Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Persp* 1984;57:261-271.
68. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). *Criteria for a recommended standard*. Occupational exposure to ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, and their acetates. DHHS (NIOSH) publication 91-119, Cincinnati, US, 1991.

69. NTP. *NTP Technical report on toxicity studies of ethylene glycol ethers 2-methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, 2-butoxyethanol (CAS Nos. 109-86-4, 110-80-5, 111-76-2) administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F₁ mice*. NTP Toxicity Report Series no 26, *DHHS (NIH) publication 93-3349*, Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, 1993.
70. Oudiz DJ, Zenick H, Niewenhuis RJ, McGinnis PM. Male reproductive toxicity and recovery associated with acute ethoxyethanol exposure in rats. *J Toxicol Environ Health* 1984;13:763-775.
71. Pastides H, Calabrese EJ, Hosmer DW, Harris DR. Spontaneous abortion and general illness symptoms among semiconductor manufacturers. *JOM* 1988;30:543-551.
72. Paul M. Occupational reproductive hazards. *Lancet* 1997;349:1385-1388.
73. Paustenbach DJ. Assessment of the developmental risks resulting from occupational exposure to select glycol ethers within the semiconductor industry. *J Toxicol Environ Health* 1988;23:29-75.
74. Ratcliffe JM, Schrader SM, Clapp DE, Halperin WE, Turner TW, Hornung RW. Semen quality in workers exposed to 2-ethoxyethanol. *Br J Ind Med* 1989;46:399-406.
75. Schenker MB, Gold EB, Beaumont JJ, Eskenazi B, Hammond SK, Lasley BL, McCurdy SA, Samuels SJ, Saiki CL, Swan SH. Association of spontaneous abortion and other reproductive effects with work in the semiconductor industry. *Am J Ind Med* 1995;28:639-659.
76. Schrader SM, Turner TW, Ratcliffe JM, Welch LS, Simon SD. Combining reproductive studies of men exposed to 2-ethoxyethanol to increase statistical power. *Occup Hyg* 1996;2:411-415.
77. Slesinski RS, Guzzie PJ, Tyler TR. Cytotoxicity and genotoxic potential of ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEE-Ac) in a battery of short-term test systems. *Environ Mol Mutagen* 1988;11 Suppl 2:97.
78. Smialowicz RJ, Williams WC, Riddle MM, Andrews DL, Luebke RW, Copeland CB. Comparative immunosuppression of various glycol ethers orally administered to Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:621-627.
79. Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 1988;14:497-507.
80. Stenger EG, Aeppli L, Muller D, Peheim E, Thomann P. Zur Toxikologie des Äthylenglykolmonoäthyläthers. *Arzneim-Forsch* 1971;21:880-885.
81. Stott WT, McKenna MJ. Hydrolysis of several glycol ether acetates and acrylate esters by nasal mucosal carboxylesterase in vitro. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:399-404.
82. Swan SH, Beaumont JJ, Hammond SK, VonBehren J, Green RS, Hallock MF, Woskie SR, Hines CJ, Schenker MB. Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: agent-level analysis. *Am J Ind Med* 1995;28:751-769.
83. Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, Corley RA, Reitz RH, Paustenbach DJ, Holson JF, Whorton MD, Thompson KM, Gargas ML. Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicol Sci* 2001;62:124-139.
84. Söhnlein B, Letzel S, Weltle D, Rudiger HW, Angerer J. Occupational chronic exposure to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:479-484.
85. Traynor MJ, Wilkinson SC, Williams FM. The influence of water mixtures on the dermal absorption of glycol ethers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;218:128-134.
86. Truchon G, Tardif R, Droz PO, Charest-Tardif G, Pierrehumbert G. Biological exposure indicators: Quantification of biological variability using toxicokinetic modeling. *J Occup Environ Hyg* 2006;3:137-143.
87. Truhaut R, Dutertre-Catella H, Phu-Lich N, Ngoc-Huyen V. Comparative toxicological study of ethylglycol acetate and butylglycol acetate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51:117-127.

88. Tyl RW, Pritts IM, France KA, Fisher LC, Tyler TR. Developmental toxicity evaluation of inhaled 2-ethoxyethanol acetate in Fischer 344 rats and New Zealand white rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1988;10:20-39.
89. Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E. Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:239-242.
90. Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 1993;50:71-78.
91. Vincent R, Poirot P, Subra I, Rieger B, Cicolella A. Occupational exposure to organic solvents during paint stripping and painting operations in the aeronautical industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:377-380.
92. Vincent R, Rieger B, Subra I, Poirot P. Exposure assessment to glycol ethers by atmosphere and biological monitoring. *Occup Hyg* 1996;2:79-90.
93. Welch LS, Cullen MR. Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 1988;14:527-536.
94. Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 1988;14:509-526. Erratum in *Am J Ind Med* 1989;15:239.
95. Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. The acute toxicity of vapors of several monoalkyl ethers of ethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:157-163.
96. Werner HW, Nawrocki CZ, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. Effects of repeated exposures of rats to vapors of monoalkyl ethylene glycol ethers. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:374-379.
97. Werner HW, Mitchell JL, Miller JW, von Oettingen WF. Effects of repeated exposure of dogs to monoalkyl ethylene glycol ether vapors. *J Ind Hyg Toxicol* 1943;25:409-414.
98. Wess JA. Reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether and their acetates. *Scand J Work Environ Health* 1992;18 Suppl 2:43-45.
99. Yoon CY, Hong CM, Cho YY, Chung YH, Min HK, Yun YW, Lee BJ, Yang KH, Lee YS, Kim CK. Flow cytometric assessment of ethylene glycol monoethyl ether on spermatogenesis in rats. *J Vet Med Sci* 2003;65:207-212.
100. Yu II, Lee JY, Chung YH, Kim KJ, Han JH, Cha GY, Chung WG, Cha YN, Park JD, Lee YM, Moon YH. Co-administration of toluene and xylene antagonized the testicular toxicity but not the hematopoietic toxicity caused by ethylene glycol monoethyl ether in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett* 1999;109:11-20.
101. Zissu D. Experimental study of cutaneous tolerance to glycol ethers. *Contact Derm* 1995;32:74-77.

Bilaga 1.

Toxikokinetisk beräkning av EAA i urin efter exponering för EGEE

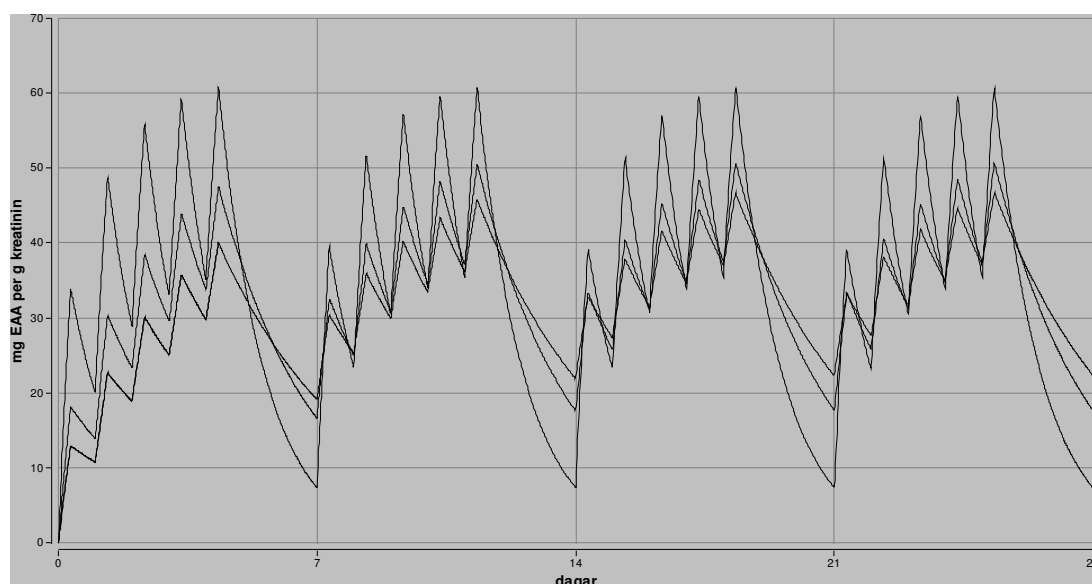
Antaganden:

- Linjär och tidsberoende kinetik, dvs ingen enzymsmättnad, induktion etc.
- En-kompartiment modell.
- Exponering för 5 ppm 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 4 veckor.
- Upptag i andningsvägarna är 64% (27).
- Inandad luftvolym under en 8-timmars arbetsdag är 10 m³.
- Halveringstiden för utsöndringen av EAA i urin är 21 timmar (28), 42 timmar (31) alternativt 60 timmar (84*).
- 42-timmars utbyte (recovery) av EAA i urin efter exponering ca 4 timmar är 23.1% (på molär bas) av inandad mängd EGEE (27, 28). Detta ger ett totalt utbyte på 30.8% (på molär bas) vid en halveringstid på 21 timmar ($0.231/(1-e^{-\ln 2/21 \cdot 42})=0.308$).
- mg EAA/g kreatinin är ekvivalent med µg EAA/minut, dvs. kreatininutsöndringen är 1mg/minut.

Tabell. Beräkningar med programvaran Berkeley Madonna.

EAA i urin, mg/g kreatinin	Halveringstid 21 timmar	Halveringstid 42 timmar	Halveringstid 60 timmar*
Fredag efter skift efter 1 vecka	60.8	47.5	40,1
Fredag efter skift efter 4 veckor	60.8	50.7	46,8

*fältstudie, hudupptag sannolikt



Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Organiska syraanhydrider

2008-06-04

Dokumentet utgör ett underlag för riskbedömning av de organiska syraanhydriderna ftalsyraanhydrid (FA), trimellitinsyraanhydrid (TMA), maleinsyraanhydrid (MA), hexahydroftalsyraanhydrid (HHFA), metylhexahydroftalsyraanhydrid (MHHFA), metyltetrahydroftalsyraanhydrid (MTHFA), tetrahydroftalsyraanhydrid (THFA) och tetraklorftalsyraanhydrid (TKFA). Dokumentet baseras på ett kriteriedokument framtaget i samarbete mellan den nordiska expertgruppen och den nederländska expertkommittén (19). Detta underlag har kompletterats med litteraturundersökningar t.o.m. september 2007. Underlaget uppdaterar det vetenskapliga underlaget från 1991 (28).

Kemisk-fysikaliska data. Förekomst

<i>Anhydrid</i>	<i>CAS nr</i>	<i>Förkortning</i>	<i>Summaformel</i>	<i>Molvikt</i>
Ftalsyraanhydrid	85-44-9	FA	$C_8H_4O_3$	148,12
Trimellitinsyraanhydrid	552-30-7	TMA	$C_9H_4O_5$	192,13
Maleinsyraanhydrid	108-31-6	MA	$C_4H_2O_3$	98,06
Hexahydroftalsyraanhydrid	85-42-7	HHFA	$C_8H_{10}O_3$	154,17
Metylhexahydroftalsyraanhydrid	25550-51-0	MHHFA	$C_9H_{12}O_3$	168,19
Metyltetrahydroftalsyraanhydrid	26590-20-5	MTHFA	$C_9H_8O_3$	166,19
Tetrahydroftalsyraanhydrid	85-43-8	THFA	$C_8H_8O_3$	152,16
Tetraklorftalsyraanhydrid	117-08-8	TKFA	$C_8Cl_4O_3$	285,88

Tabell 1. Några kemisk-fysikaliska data för organiska syraanhydrider. För ytterligare data hänvisas till kriteriedokumentet (19).

Anhydrid	Aggregationstillstånd vid rumstemp.	Smältpunkt (°C)	Kokpunkt (°C)	Ångtryck (Pa)	Mättnadskonc. (ppm)
FA	Kristallin	130,8	284 (subl)	<6,6 vid 20°C	<65
TMA	Kristallin	161-163,5	240-245	<10 vid 25°C	<99
MA	Kristallin	53	202 (subl)	25 vid 20°C	250
HHFA	Vätska	35-36	158 (2,3 kPa)		
MHHFA	Vätska	-29	120 (130 Pa)		
MTHFA	Vätska		>200	0,1 vid 20°C	1
THFA	Kristallin	101,9	195 (6,7 kPa)	1,3 vid 20°C	13
TKFA	Kristallin	254-255	371 (subl)		

subl = sublimerar

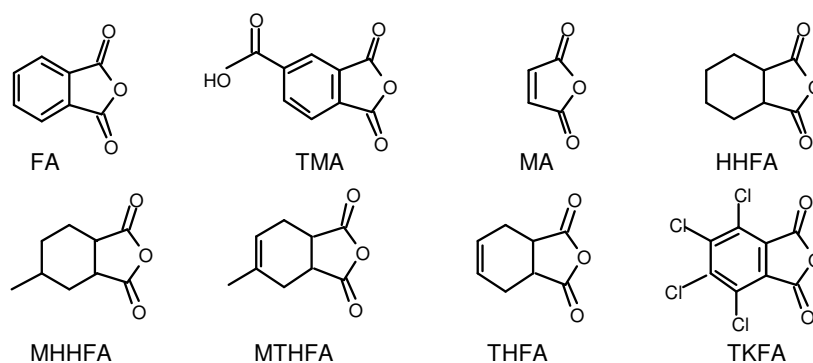


Fig. 1. Strukturformler för organiska syraanhydrider.

Några kemisk-fysikaliska data ges i tabell 1 och strukturformler i fig 1. För FA har fördelningskoefficienten för oktanol/vatten uppgivits vara $\log P_{ow} = -0,62$ (dvs. mer lösligt i vatten än i oktanol) och luktröskeln $320 \mu\text{g}/\text{m}^3$. För MA har luktröskeln uppgivits vara $1230 \mu\text{g}/\text{m}^3$. För ytterligare data och synonymer hänvisas till kriteriedokumentet (19).

Organiska syraanhydrider förekommer främst vid tillverkning av polyester- och alkydplaster (FA, TMA, MA, THFA, TKFA) och som härdare vid framställning av epoxiplaster (FA, HHFA, MHHFA, MTHFA). Organiska syraanhydrider förekommer inte naturligt. Exponering förekommer vid framställning och hantering av föreningarna. I Sverige har de högsta halterna i arbetsplatsluft registrerats vid satsning av pulverformiga ämnen (FA, MA) till reaktorer samt vid arbetsmoment som innebär upphettning av fri organisk syraanhydrid (HHFA, MHHFA, MTHFA). Ångtrycken för organiska syraanhydrider är låga, tabell 1. Exponering sker därför i huvudsak i form av partiklar. I samband med upphettning bildas vid rumstemperatur partiklar efter kondensering/sublimering.

Nedan anges ett urval av halter uppmätta med personburen mätutrustning i svenska (om ej annat anges) företag:

FA. Vid satsning av FA-pulver till reaktorer vid tillverkning av alkydbindemedel har upp till 17 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ uppmätts. Det tidsvägda medelvärdet under ett arbets-skift uppskattades till ca 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (31). Betydligt lägre medelvärde (38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) har senare uppmätts i en engelsk studie (45). Vid bearbetning av PVC, innehållande ftalater som mjukgörare, bildas även låga halter av FA (44).

TMA. I Sverige har halter mellan 6 och 180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ uppmätts vid pulverlackering (7). I den tidigare omnämnda engelska studien uppmättes halter vid laddning av reaktorer på upp till 20 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Halterna vid andra arbetsmoment låg normalt under 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (45).

MA. Vid laddning av reaktorer med MA uppmättes 600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (32).

THFA. Några exponeringsdata för denna förening har inte återfunnits i litteraturen.

HHFA och MHHFA. Dessa föreningar hanteras oftast samtidigt i blandning. I två företag som isolerar elektroniska komponenter uppmättes upp till 470 μg HHFA/ m^3 vid gjutning. De personburna dagsmedelvärdena varierade mellan 23 och 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Motsvarande halter för MHHFA var 9-48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ med ett toppvärde på 403 (47). I ett japanskt företag hanterande huvudsakligen HHFA, men också MHHFA, låg medelhalterna av HHFA under 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (55).

MHHFA uppmättes i två elektronikföretag i Finland (37). Vid tillverkning av kondensatorer varierade operatörernas medelxponering mellan 68 och 118 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vid ugnarbete mättes upp till 1900 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Den högsta halten på företaget var 2200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, mätt som 8-timmars medelxponering. Även i intilliggande kontorslokaler var halterna avsevärda (17-43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

MTHFA. I ett företag som tillverkade stommar till granatgevär uppmättes upp till 380 μg MTHFA/ m^3 luft med ett medelvärde på 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i den mest exponerade gruppen (46). I två japanska företag påvisades halter på 5 respektive 26-64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (53).

I en prospektiv studie utförd under åren 1988 till 1997 med 163 deltagare uppmättes sammanlagda exponeringen för HHFA och MHHFA, eller för MTHFA. Exponeringsnivåerna beräknades med hjälp av mätdata och registrerade arbetsuppgifter. Den tidsvägda medelxponeringen beräknades till 15,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ med ett variationsområde från under detektionsgränsen (1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) till 189 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (49)

TKFA. I en studie på ett kanadensiskt företag redovisas exponeringsnivåer på 140-590 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Efter åtgärder sjönk halterna till en nivå under 110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (27).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Efter exponering av frivilliga försökspersoner för gasformig HHFA (80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) i 8 timmar, återfanns 1-4% i utandningsluften (17). Ett annat försök visade att mer än 85% av upptagen HHFA återfinns som hexahydroftalsyra (HHF-syra) i urinen (15). Då 1400 μg HHFA upplöst i vaselin (2% HHFA) placerades på huden (total yta 2 cm^2) under ocklusion, hos tre försökspersoner i 48 timmar, skattades upp-

taget till 1,4-4,5, 0,2-1,3 respektive 0-0,4%, för de tre personerna (16). Upptaget bestämdes genom uppsamling, i 4-timmarsintervaller, av urinen under totalt 72 timmar och analys av HHF-syra. Författarna drar slutsatsen att hudupptaget av organiska syraanhydrider är lågt på frisk hud.

Lindh *et al.* (26) studerade distributionen av radioaktivt märkt HHFA i marsvin och råttor med autoradiografi efter 3-8 timmars inhalationsexponering. Mellanhöga till höga nivåer av radioaktivitet detekterades i slemhinnan i näsan och luftstrupen, medan halten i lungvävnad var obetydlig. Vävnadsbunden radioaktivitet fanns också i mag-tarmkanalen och konjunktivan och låga halter återfanns i njurkortex (endast hos råttor). Radioaktiviteten fanns kvar i minst 7 dagar efter avslutad exponering. Med undantag för lungorna var radioaktiviteten endast delvis extraherbar med organiska lösningsmedel och vatten, vilket indikerar att den var kovalent bunden. Radioaktiviteten i dialyserad plasma hittades i huvudsak i albuminfraktionen vid gelfiltrering.

Anhydridgruppen reagerar relativt snabbt med aminosyror och konjugeras med plasmaproteiner (19). Addukter i plasmaproteiner, inkluderande humant serumalbumin (HSA), har uppmätts i sera från HHFA- och MHHFA-exponerade arbetare. Halveringstiden för addukterna var ca 20 dagar (38). När humana erythrocyter exponerades för HHFA och MHHFA erhöles en konjugering med hemoglobin (25). Organiska syraanhydrider reagerar med vatten till motsvarande karboxylsyror och utsöndras i denna form i urin. Hos personer som yrkesmässigt exponerades för $1630 \mu\text{g FA}/\text{m}^3$ sågs en ökning av pre-skift koncentrationen av ftalsyra i urinen under arbetsveckan. Halveringstiden för FA i urin är 14 timmar. Halveringstiden för HHFA i urin är 2-3 timmar medan den i plasma är 1,7-1,8 timmar. Hos arbetare exponerade för kommersiell MTHFA varierar utsöndringstiden i urin mellan 3,3 och 6 timmar för de fyra isomererna (19).

Biologisk exponeringsmätning

HHF-syra i plasma och urin hos experimentellt exponerade försökspersoner har visat en god överensstämmelse med lufthalter. Hos arbetare exponerade för MHHFA varierade halveringstiden i urin mellan 4 och 10 timmar. Det fanns en stark linjär och proportionell korrelation mellan lufthalter och motsvarande halter i urin. Exponering för $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 timmars medexponering) motsvarar en urinhalt på $140 \text{ nmol MHHF-syra}/\text{mmol kreatinin}$ och ca $40 \text{ nmol}/\text{l}$ i hydrolyserad plasma (24). Motsvarande studier av MTHFA-exponerade personer i Japan visade att utsöndringen av MTHF-syra i urin ökade under exponering för att därefter avklinga med en halveringstid av ca 3 timmar. En exponering på $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (8 timmars medexponering) motsvarades av en utsöndring i urin på $900 \text{ nmol}/\text{mmol kreatinin}$ (56). De totala plasmaproteinaddukterna av HHFA och MHHFA korrelerade starkt till exponering mätt i form av urinhalter av HHF-syra och MHHF-syra (39). Exponering för HHFA, mätt som HHF-syra i urin, korrelerade väl med HHFA-hemoglobinaddukter i blod (19).

Tillgängliga data talar för att det skulle vara möjligt att för några av ämnena (främst MHHFA och HHFA) uttrycka samband mellan exponering och effekt i

form av utsöndrad halt av syra i urinen eller som proteinaddukter i plasma. Ett sådant förfarande skulle vara attraktivt då det ger ett integrerat dosmått över en längre tid och tar hänsyn till såväl exponering via inhalation som via hudupptag och visar effekter av skyddsutrustning.

Toxiska effekter

Humandata

Organiska syraanhydrider framkallar irritation på huden, ögats slemhinnor och i andningsorganen och framkallar symptom såsom klåda, tårflöde, nysningar, rinnande näsa, hosta och andnöd (19).

Rhinokonjunktivit och/eller astma har påvisats hos exponerade arbetare för alla här redovisade organiska syraanhydrider förutom THFA. Såväl omedelbara som sena reaktioner eller en kombination av båda har påvisats i provokationsförsök med FA, MA, HHFA, MTHFA och TKFA. I kriteriedokumentet beskrivs ett flertal tvärsnittsstudier som visar på samband mellan industriell hantering av organiska syraanhydrider och astma (19).

Arbetsrelaterade luftvägsbesvär eller astma förekommer såväl hos exponerade arbetare med specifika IgE-antikroppar (sensibiliserade) som hos arbetare utan specifika IgE-antikroppar riktade mot organiska syraanhydrider. Det har därför antagits att det finns olika mekanismer bakom luftvägssjukdom inducerad av organiska syraanhydrider. En mekanism med en IgE-associerad allergisk reaktion (3, 18, 19) och en annan IgE-oberoende specifik överkänslighetsreaktion av oklar natur. Den senare kan bero på en cellmedierad allergi (13, 14). Även icke-immunologiska mekanismer till följd av irriterativa/toxiska effekter kan ge luftvägsbesvär (1, 29, 33). Då samband mellan IgE och luftvägssjukdom närmast uteslutande har studerats i tvärsnittsstudier kan dock eventuella samband maskeras eller underskattas.

Det finns omfattande data som påvisar astma eller rinit med samtidig förekomst av specifika IgE-antikroppar för samtliga, här redovisade, organiska syraanhydrider utom för THFA. Sensibilisering har påvisats med hudpricktest och IgE-antikroppar i serum mot HSA-konjugat av organiska syraanhydrider. Den biologiska halveringstiden för IgE-antikropparna efter upphörd exponering är ca 1 år (19). I en prospektiv studie fann Nielsen *et al.* (36) ett signifikant samband mellan specifika IgE-antikroppar och symptom. Alla med IgE-antikroppar hade dock inte utvecklat symptom. Genom att undersökningen avbröts vid positiv test för specifika antikroppar mot organiska syraanhydrider går det heller inte att ange hur många som skulle utvecklat symptom vid fortsatt exponering.

Sambandet mellan atopi respektive rökning och sensibilisering och symptomutveckling vid exponering för syraanhydrider har undersökts i ett flertal studier (3, 5, 6, 11, 27, 33, 35, 36, 43, 46, 47, 49, 50, 52). Några studier visar att rökning och fr.a. atopi ökar risken för sensibilisering och symptomutveckling, men resultaten är inte konsistenta.

Medan allergiskt kontakteksem (Typ IV allergi) sällan har beskrivits är IgE-associerad kontakturtikaria mer vanligt förekommande. Således har FA, MA, MHHFA, MTHFA och HHFA rapporterats kunna orsaka kontakturtikaria hos exponerade arbetare med specifika IgE-antikroppar och positivt hudpricktest (19). Yokota *et al.* (54) rapporterar ett fall av urtikaria gentemot MHHFA, men inte HHFA, efter enbart luftburen exponering för båda anhydriderna.

FA och MA. Exponering för dessa båda föreningar förekommer ofta samtidigt. I en studie på 60 arbetare med toppnivåer på upp till 17 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ fann Nielsen *et al.* (31) att av de 35 som hade högst exponering (medelvärde ca 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) hade 5 arbetsrelaterad astma och 24 arbetsrelaterade besvär i form av rinit (40%) och/eller konjunktivit (46%). Exponeringstiden var i genomsnitt 13 år. Bland de 25 med lättare exponering (under 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) hade fem personer arbetsrelaterad rinit respektive konjunktivit. Ingen hade astma. Deras exponeringstid var 12 år. Lufthalterna av FA mättes med personburen mätutrustning och totalt gjordes 29 mätningar med en total provtagningstid på 20 timmar. I den högexponerade gruppen hade en och i den lågexponerade gruppen tre personer specifika IgE-antikroppar mot FA. Resultaten tyder på en huvudsakligen icke-IgE-medierad effekt av FA. Personerna var också exponerade för andra anhydrider, inklusive MA, men i betydligt mindre utsträckning.

I en engelsk retrospektiv studie av arbetare i tre fabriker hanterande FA och MA och i viss mån TMA fanns fyra fall av sensibiliserade personer bland sammanlagt 285 nuvarande och tidigare anställda (3). Exponeringsmätningar gjordes med personburen mätutrustning under ett helt skift och under vissa arbetsmoment då höga halter kunde förväntas. Mätningarna gjordes under en tidsperiod av 2 till 4 veckor och antalet prover var 84, 39 och 84, för FA, MA respektive TMA. Medelxponeringen för FA i de tre fabrikerna var 8,9, 61,9 respektive 11,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Motsvarande värden i två av fabrikerna för MA var 2,8 och 1,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Halterna av TMA var 0,9, 0,7 respektive 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Det finns endast ett fåtal fall av MA-associerad astma rapporterad utan att samtidig exponering för FA förekommit. I ett fall utfördes en provokationstest av två MA-exponerade arbetare varvid både tidig och sen reaktion mot MA erhöles (10). I en annan studie reagerade en arbetare, som efter en månads exponering för MA och FA insjunknat i astma, positivt mot MA vid provokationstest. Vid provokation för FA erhöles däremot ingen reaktion (22).

TMA. Både omedelbar och sen typ av luftvägsreaktion har rapporterats. Symptomen vid sen astmatisk reaktion var hosta, pipande andning och andnöd 4-8 timmar efter exponeringen. En särskild lungsjukdom som kan leda till svåra besvär, ”pulmonary disease-anaemia syndrome”, med blödningar har påtalats. Hos 9 arbetare exponerade för höga halter TMA (1700-3600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) från pulverfärg hade fyra irritationsmedierade effekter medan tre hade symptom som motsvarar en astmatisk reaktion (23). I ett företag som tillverkade TMA gjordes åren 1976-1987 en utvärdering av 196 arbetare. IgE-associerad astma eller rinit fanns hos 21 arbetare och sen astmatisk reaktion hos 10. En arbetare hade det särskilda syndromet med lungsjukdom och anemi. Endast 46 personer var helt symptomfria

(58). I en tvärsnittsstudie i samma fabrik under 1988-1989 undersöktes ytterligare 310 arbetare och bland dessa hade 2 av 8 i den högst exponerade gruppen, 0,54-6500 $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ (geometriskt medelvärde 170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; baserat på 29 personburna mätningar), TMA-specifika IgE-antikroppar (59). Vid en undersökning av 25 arbetare med TMA-inducerad astma fann Grammer *et al.* (12) att 88% hade rinit medan 68% rapporterade symptom på konjunktivit. Hos de patienter som hade såväl rinit som astma, hade rinit föregått astma i 77% av fallen. Motsvarande siffra för konjunktivit var 82%. Således föregår symptom på rinit och konjunktivit ofta utvecklingen av astma.

I en fabrik där enda använda syraanhydriden var TMA, undersöktes förekomsten av specifika IgE-antikroppar hos 107 personer med pricktest. Exponeringsmätningar gjordes med personburen mätutrustning under ett helt skift och under vissa arbetsmoment då höga halter kunde förväntas. Mätningarna gjordes under en tidsperiod av 2 till 4 veckor och totalt 49 luftprover analyserades. Personerna delades in i tre exponeringsgrupper, <10, 10-40 och >40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ och resultatet var att 1 av 63, 5 av 36 respektive 2 av 8 var pricktestpositiva. Dessutom matchades 12 fall med arbetsrelaterade respiratoriska symptom med vardera 4 kontroller i en fall-kontrollstudie. Slutsatsen var att bland arbetare exponerade över 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ var det signifikant vanligare med positiv specifik hudpricktest och arbetsrelaterade symptom från luftvägarna än bland de som exponerades för lägre halter än 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3).

HHFA och MHHFA. I två svenska företag som isolerade elektrotekniska komponenter med HHFA- och MHHFA- baserade epoxiplaster erhöles de högsta halterna av HHFA vid gjutning (130 respektive 470 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Halten av MHHFA var som högst 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Medlexponeringen var som högst 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Totalt togs 167 luftprover i gjutavdelningen med personburen eller stationär mätutrustning under en tidsperiod av två år. Tjugotre (24%) av de exponerade var positiva avseende specifika antikroppar mot HHFA (47).

I en fabrik som producerade kondensatorer mättes halterna av HHFA och MHHFA i luften med personburen (122 prover, total provtagningstid 427 timmar) och stationär (97 prover) mätutrustning vid 10 tillfällen under ett år. Arbetsrelaterade symptom var signifikant förhöjda hos exponerade arbetare (n=154) jämfört med en referensgrupp från en mekanisk industri, ögonbesvär 23% mot 14%, näsbesvär 28% mot 16%, näsblödning 8% mot 0% och besvär från nedre luftvägar 10% mot 4%. Trettiofyra (22%) hade specifika IgE-antikroppar mot den ena eller båda anhydriderna. Besvärerna var relaterade till exponeringen och till specifika IgE-antikroppar. Arbetarna delades in i tre exponeringskategorier utifrån aktuell exponering (HHFA + MHHFA) <10, 10-50 respektive >50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Det fanns en signifikant korrelation mellan exponering och symptom från ögon, näsa och nedre luftvägar. Även i den lägst exponerade gruppen fanns en påtaglig ökning av andelen med specifika IgE-antikroppar (13% HHFA, 15% MHHFA) medan prevalensen av symptom inte var statistiskt signifikant förhöjd. (35). En amerikansk studie hade redan tidigare påvisat astma och rinit/konjunktivit hos arbetare exponerade för HHFA (30).

I ett japanskt företag som använde HHFA och MHHFA som härdare i ett epoxi-system utfördes en tvärsnittsstudie sedan halterna av organiska syraanhydrider i flera år legat under $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Av 32 arbetare hade 8 (25%) förhöjda halter av specifika IgE. Av dessa 8 hade 5 arbetsrelaterade besvär från ögon och näsa. Symptomen uppträdde framför allt vid vissa arbetsmoment då kortvariga höga exponeringstoppar kan antas. De övriga 24 personerna angav inga arbetsrelaterade besvär. Fyra av de 8 IgE-positiva bedömdes ha blivit sensibiliserade av tidigare högre exponeringar (55).

MTHFA. I en svensk studie av en grupp på 144 arbetare med pågående exponering och av 26 arbetare med tidigare exponering för MTHFA hade 31% arbetsrelaterade symptom från ögonen, 53% från näsa, 26% från svalget, och 11% led av astma. Motsvarande resultat från en kontrollgrupp om 33 personer från en närliggande mekanisk verkstad, med låg exponering för irriterande ämnen, var 0, 9, 6 respektive 0 %. Det fanns ett statistiskt säkerställt samband mellan exponering och symptom från ögon och övre luftvägar samt med torrhosta. 25 personer hade positiv hudpricktest mot ett konjugat av MTHFA och HSA medan 28 hade specifika IgE-antikroppar. Ingen i kontrollgruppen hade positivt hudpricktest eller specifika antikroppar. Totalt togs 56 luftprover (provtagningstid 50-300 minuter/prov) med fr.a. personburen mätutrustning, men även stationär mätutrustning användes. Total provtagningstid var 222 timmar. Koncentrationen av MTHFA var under $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Hos arbetare exponerade för $5-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($n=70$) hade 56% symptom från ögon och övre luftvägar, 9% hade astma och 16% hade specifika antikroppar. Motsvarande tal för en grupp ($n=55$) med högre exponering ($20-150 \mu\text{g}/\text{m}^3$) var 65%, 11 och 22%. Fem sensibiliserade arbetare som lämnat företaget blev symptomfria och mindre reaktiva mot metakolin. 41 arbetare som stannade kvar på företaget fick ingen förbättring trots en tiofaldig reduktion av exponeringen (33, 46).

Vid två japanska företag studerades 28 arbetare som var exponerade för MTHFA-halter mellan $1,09$ och $22,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. MTHFA-halten i luft mättes två gånger per år med stationär mätutrustning. Specifika IgE-antikroppar återfanns hos 32% av arbetarna. Åtta av dem hade besvär från övre luftvägar (51). I en senare studie av 148 arbetare från samma företag hade 66% specifika IgE-antikroppar (52). I en studie (troligen samma studiebas som i Yokota *et al.* 1997 (52), men med annat urval) av två japanska kondensatorillverkande industrier (A och B) uppmättes i monterings- och inspektionsområdena 26 till $64 \mu\text{g MTHFA}/\text{m}^3$ (geometriska medelvärden) med en variationsbredd på $7,5-421 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (fabrik A) respektive $4,9$ till $5,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, variationsbredd $0,7-22,4$ (fabrik B). MTHFA-halten i luft mättes med stationär mätutrustning under 60 till 120 minuter på eftermiddagen när lufthalten nått en platåfas. Mätningarna gjordes två gånger per år, under två år, i de olika exponeringsområdena. I fabrik A hade 24 av 37 (65%) anställda specifika IgE-antikroppar mot MTHFA, och i fabrik B, 38 av 58 (66%), men sensibilisering kan vara en följd av tidigare högre exponering. Arbetsrelaterade symptom från ögon och näsa var signifikant vanligare hos sensibiliserade personer än hos icke sensibiliserade i båda fabrikena, och bland sensi-

biliserade personer i fabrik A jämfört med fabrik B. Inget fall av astma rapporterades. Enligt författarna var nedre gränsen för när arbetsrelaterade symptom uppträdde, 15-22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (53), men det är oklart hur författarna kommit fram till detta.

I en tysk studie 1991 undersöktes 110 arbetare exponerade för HHFA och MTHFA. Tjugo var sensibiliserade (förekomst av specifika IgE-antikroppar och/eller positivt pricktest med syraanhydrid) och de som hade arbetsrelaterade symptom testades vidare med inhalationsprovokation. Enligt författarna bekräftades den kliniska relevansen av sensibilisering hos sex av dessa. Efter studien förbättrades luftkvaliteten och processen övergick till att använda enbart MTHFA. Då undersökningen av arbetarna upprepades 1995 mättes lufthalterna av MTHFA (3 personburna och 5 stationära mätningar) och befanns vara $<0,5-36 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Mellan de två undersökningstillfällena hade 27 av de som undersöktes 1991 lämnat företaget. Relativa risken för att lämna företaget var 2,6 (KI 95% 1,4-4,9) för sensibiliserade jämfört med icke sensibiliserade. 1995 fanns fortfarande 10 av de sensibiliserade från 1991 kvar på företaget. Av de sex som bedömts ha en kliniskt relevant sensibilisering 1991 fanns 5 kvar på företaget och alla rapporterade färre och 4 av 5 lindrigare symptom än 1991 (8, 9). Tyvärr framgår det inte av studien vilken exponering de sensibiliserade arbetarna hade 1991 och inte heller graden av deras besvär.

I en studie av Nielsen *et al.* (34) undersöktes immunologiska markörer för MTHFA-exponering i en grupp om 43 arbetare. Tio arbetare med arbetsrelaterade besvär och positiva avseende specifika IgE mot MTHFA hade signifikant högre halter av tryptas i nasal sköljvätska jämfört med 19 icke-sensibiliserade arbetare med arbetsrelaterade näsbesvär. Det fanns också en signifikant högre halt av ECP (eosinophil cationic protein) i serum jämfört med en oexponerad kontrollgrupp.

HHFA, MHHFA och MTHFA. I en prospektiv studie i tre fabriker (49) undersöktes sambandet mellan exponering och inducering av IgE-antikroppar hos 163 tidigare oexponerade personer (66 kvinnor, 97 män). Observationstiden var 1-105 (medelvärde 32) månader. Lufthalterna av organiska syraanhydrider (MTHFA, HHFA och MHHFA) mättes årligen, med personburen eller stationär mätutrustning under en 9-, 4- respektive 9-årsperiod i de tre fabriker. Totalantalet prover var 748 med en total provtagningstid på ca 2000 timmar. Medelvärdet av exponeringen för HHFA och MHHFA, eller för MTHFA, hos deltagarna var 15,4 ($<1-189$) $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Specifika IgE-antikroppar påvisades hos 21 personer (13%) med en medelinduktionstid på 8,8 (1-35) månader. Incidensen av sensibilisering var 4,92 fall per 100 person-års exponering. Andelen sensibiliserade ökade med ökad exponering. I gruppen exponerad för 0-5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ var 6% sensibiliserade, i gruppen >5-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 10%, i gruppen >10-15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 15% och i gruppen >15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 25% (avläst ur figur 1, ref. 49) vilket uttryck i antal personer motsvarar 2 av 34, 8 av 77, 3 av 20 respektive 8 av 32 (Hans Welinder, personligt meddelande). Det fanns inget samband mellan sensibilisering och toppnivåer av exponeringen (49). Även om omfattande exponeringsmätningar gjorts i denna studie kan höga exponeringstopp inte uteslutas.

I samma prospektiva studie följdes symptomutveckling hos 146 nyanställda personer (62 kvinnor, 84 män) i upp till 8,5 år (36). Lufthalterna av organiska syraanhydrider mättes årligen, se ovan (49). Medel exponeringarna varierade mellan 6 och 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Incidensen av arbetsrelaterade symptom från ögon, näsa, svalg och nedre luftvägar var 9,1, 6,4, 4,6 respektive 3,1 per 100 person-års exponering. Slutsatserna i arbetet är att exponering för organiska syraanhydrider är förenat med frekventa dosrelaterade symptom från ögon och luftvägar (36). Författarna anger att symptom uppkom även vid medel exponeringar under 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, men någon statistisk analys redovisas inte.

TKFA. Yrkesbetingad astma mot TKFA har verifierats genom provokationstest med inhalation. Arbetare från olika företag har i olika studier visat såväl tidig som sen reaktion. Positiva reaktioner har erhållits vid hudpricktest och RAST mot konjugat av TKFA-HSA. I en 12-årig uppföljningsstudie efter upphörd exponering sedan fabriken stängts kvarstod regelbundna symptom och bronkiell hyperreaktivitet under de 12 åren (4).

I en kanadensisk tvärsnittsstudie av 52 arbetare i en fabrik där exponering endast förekommit under två år hade 35% av arbetarna arbetsrelaterad astma medan 31% (15 av 49) hade specifika IgE-antikroppar. Luftprover togs med personburen och stationär mätutrustning (totalt 15 prover) och medel exponeringen låg mellan 210 och 390 μg TKFA/ m^3 . Man såg inget samband mellan förekomst av specifika IgE-antikroppar och rapporterade arbetsrelaterade respiratoriska symptom eller FEV₁-minskning under skift. Efter det att exponeringen reducerats till <110 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ minskade besvären och inga nya fall av astma eller sensibilisering tillkom, men författarna påpekar att uppföljningstiden (4 månader) var kort och det var få personer (27).

THFA. Inga uppgifter om THFA-inducerade arbetsrelaterade hälsoeffekter har hittats i litteraturen.

Djurdata

MA och TMA har påvisats vara extremt irriterande för kaninögon (19). I en sex månaders inhalationsstudie utsattes grupper av råttor, hamstrar och apor för 0, 1000, 3000 respektive 10 000 μg MA/ m^3 , 6 timmar/dag, under 5 dagar/vecka. Tecken på dosrelaterade irritativa reaktioner i ögon och näsa erhöles vid alla exponeringsnivåer. Histopatologiska undersökningar påvisade reversibla inflammatoriska förändringar i näsan hos alla arter (42). Lungfunktionsundersökning av aporna visade ingen påverkan av lungfunktionen. Vid inhalationsprovokation med TMA av brunråttor som ej sensibiliserats erhöles en påverkan på andningsmönstret typiskt för irritation och som påtagligt skiljer från det mönster som ses hos TMA-sensibiliserade djur (1, 2). Förändringarna tolkades som effekter snarare på nedre än övre luftvägar. Den minsta koncentration som gav effekt var 14 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Motsvarande reaktioner på marsvin har rapporterats av Larsen och Regal (20).

Respiratorisk sensibilisering

Djur har sensibiliserats avseende FA genom såväl inhalation av FA som genom subkutan injektion av FA. Avseende TMA har djur sensibiliserats genom inhalation av TMA, intradermal injektion av TMA i olja och hudexponering av TMA i pulverform (19). Brunråttor exponerades för torrt TMA-pulver på huden vid fyra tillfällen under 21 dagar. Behandlingen inducerade specifika IgE-antikroppar mot TMA. 35 dagar efter första behandlingen provocerades de genom inhalation av TMA-aerosol i halter mellan 200 och 40 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gav en tidig allergisk reaktion i form av ökat luftvägsmotstånd. Halter på 5000 respektive 40 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ gav såväl tidig som sen allergisk reaktion (62). Förändringar i luftvägarna studerades på brunråttor efter inhalation av TMA även av Zhang *et al.* (63). Råttorna utsattes för en aerosol av 40, 400, 4000 respektive 40 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ under 10 min en gång i veckan under 10 veckor. De provocerades med 40 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Djuren reagerade med att utveckla specifika IgE-antikroppar och såväl tidig som sen allergisk reaktion vid de två högsta halterna. Reaktionerna var starkast vid 40 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vid inhalationsexponering av råttor gav koncentrationer mellan 30 och 300 $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ lungblödningar och antikroppsutveckling medan halter på 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ inte hade påtaglig effekt (21, 57).

Provokation av marsvin sensibiliserade genom intradermal injektion av fri HHFA respektive fri MTHFA resulterade i såväl luftvägsobstruktivitet som plasmaextravasation och reaktionerna korrelerade till nivåerna av specifika IgG1-antikroppar i serum (60).

Efter intradermal sensibilisering av marsvin för ekvimolära mängder (0,3 M i 0,1 ml) av olika organiska syraanhydrider uppmättes IgG1 titrar (48). Resultatet gav följande rangordning (högst titer först): MTHFA > FA = MA > TMA = HHFA = MHHFA > THFA. Motsvarande studie (61) gjordes av bildningen av IgE-antikroppar i brunråttor (0,2 M i 0,1 ml), vilket gav följande rangordning (högst titer först): FA > TMA = HHFA = MHHFA > MA = THFA = MTHFA. Titem av IgG1- och IgE-antikroppar har av författarna föreslagits vara ett mått på den sensibiliserande potentialen.

Sammanfattningsvis vad avser djurförsök kan efter sensibilisering antikroppar påvisas såväl mot anhydriden som mot nya antigena determinanter i anhydrid-modifierat albumin. Vanligen påvisas IgG-antikroppar men hos brunråttor har även IgE-antikroppar påvisats. Vid provokation med antingen fri anhydrid eller motsvarande albuminkonjugat har tidiga reaktioner i luftvägarna registrerats med pletysmografi. Dos-responssamband har iakttagits genom att ökad exponering leder till ökad antikroppsproduktion och ökade toxiska reaktioner i form av ökad bronkiell reaktivitet, ökat vaskulärt läckage i luftvägarna och infiltration av eosinofila granulocyter i lungorna. Efter exponering för TMA har "haemorrhagic lung foci" påvisats. En god korrelation mellan exponering, antikropps nivåer och lungskada föreligger även här. Man skall emellertid vara försiktig med att översätta resultat av djurförsök till människa. Tester på olika djurslag kan ge olika resultat. Sålunda reagerar olika råttstammar högst varierande avseende IgE riktade mot allergen. Därtill kan en del av dessa undersökningar vara svåra att reproducera

på grund av skilda förhållanden i olika djurstallar och laboratorier som kan påverka resultaten.

De redovisade djurstudierna bekräftar de erfarenheter som erhållits från människa men har ej utförts vid halter som ger vägledning avseende lägsta effektnivåer.

Mutagenicitet Cancerogenicitet Reproduktionseffekter

Ames test med FA och TKFA påvisade ingen mutagen aktivitet. Dessa substanser visade heller ingen effekt på kromosomaberrationer eller systerkromatidutbyte i vare sig ovarieceller från hamster eller leverceller från råttor. Vid en studie med 10 mM FA erhöles emellertid en ökning av kromosomaberrationer (19).

IARC (International Agency for Research on Cancer) har inte klassificerat någon av de i underlaget redovisade organiska syraanhydriderna avseende carcinogenicitet.

Fosterskadande effekter har studerats för FA på möss. Effekter har ej kunnat påvisas vid icke-toxiska doser för moderdjuren. Baserat på djurstudier har inte heller MA påvisats utgöra någon risk för reproduktiva eller teratogena effekter (41).

Dos-effekt-/dos-responssamband

Dos-effekt/dos-responssamband hos människor och djur sammanfattas i tabell 2 respektive tabell 3. Studierna på människa är genomförda i kemiska industrier där även flera andra kemiska ämnen samtidigt förekommer varför det kan vara svårt att särskilja t.ex. irriterande effekter av organiska syraanhydrider från irriterande effekter av andra ämnen. Den sensibiliserande effekten är däremot specifik. Data talar för att organiska syraanhydrider är starkt sensibiliserande.

Akuta effekter vid försök på djur eller människa är irritation av slemhinnor och hud. Detta är särskilt markant vid exponering för organiska syraanhydrider i pulverform. En halt av 1000 µg MA/m³ har gett ögonirritation hos djur (42). Data avseende människor är ytterst begränsade.

Djur immuniseras (bildning av specifika antikroppar) dosrelaterat vid hudexponering eller genom en intradermal injektion av fri eller proteinbunden organisk syraanhydrid. Vid provokation av sensibiliserade djur reagerar också djuren dosberoende (40, 60). För flertalet av organiska syraanhydrider har det i djurstudier visats att de är sensibiliserande med utvecklande av IgE-antikroppar. Detta gäller också människa för alla här beskrivna anhydrider utom för THFA.

Hos råttor har lungblödningar och antikroppsutveckling påvisats efter 2 veckors exponering för 30 µg TMA/m³ (21, 57) (tabell 3).

Kriteriegruppens bedömning är att bildning av specifika IgE-antikroppar mot organiska syraanhydrider kan betraktas som en kritisk effekt. Detta är motiverat av den stora risk som sensibiliserade personer löper att drabbas av besvär/sjukdom vid fortsatt exponering. En liknande ståndpunkt har tagits av en holländsk expertgrupp (13).

Tillgängliga humandata har också uppenbara brister och det rör sig nästan uteslutande om tvärsnittsstudier. En uppenbar svårighet när det gäller att precisera effekten av specifika organiska syraanhydrider är också förekomsten av bland-exponeringar. Vidare saknas data avseende MA och THFA. En faktor av betydelse för dos-effekt-/dos-responssambanden kan vara exponeringens varierande fysikaliska karaktär, dvs. gas- eller partikelform.

De i tabell 2 redovisade sambanden mellan exponering och effekt relaterar till genomsnittsexponeringar. Sambanden diskuteras nedan grupperat efter ämnen och förekomst.

FA och MA. I en tvärsnittsstudie av arbetare exponerade för FA hade de med en medelxponering av $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ drabbats av arbetsrelaterad konjunktivit (46%), rinit (40%) och astma (14%). I gruppen exponerade för halter under $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hade ingen astma medan 20% hade konjunktivit och rinit (31). I en annan studie av 285 arbetare exponerade för FA och MA var totalt fyra sensibiliserade vid medelxponeringsnivåer mellan 9 till 62 respektive 2 till $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (3). Dessutom förekom en låg halt av TMA. Det framkommer ej mot vilka anhydrider arbetarna sensibiliserats.

TMA. I en kohort av TMA-exponerade arbetare ökade prevalensen av sensibilisering och arbetsrelaterade symptom med ökad exponering. Bland arbetare exponerade över $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ var det signifikant vanligare med en positiv specifik hudpricktest och arbetsrelaterade symptom från luftvägarna än bland dem exponerade för mindre än $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (3). Vid högre halter ($1700\text{-}3600 \mu\text{g}/\text{m}^3$) utvecklade exponerade arbetare (3 av 9) astma (23). I en tvärsnittsstudie av Zeiss *et al.* (59) hade 2 av 8 personer i den högst exponerade gruppen, $0,54\text{-}6500 \mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ (geometriskt medelvärde $170 \mu\text{g}/\text{m}^3$), TMA-specifika IgE-antikroppar.

HHFA och MHHFA. HHFA och MHHFA är sensibiliserande ämnen redan vid låga exponeringsnivåer. I en grupp ($n=95$) exponerade för medelhalter upp till $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ utvecklade 24% specifika IgE-antikroppar (47). I ett företag som arbetade med epoxiplaster med HHFA och MHHFA som härdare undersöktes 154 arbetare (35). Halterna av organiska syraanhydrider i luft var relativt låga, HHFA $<1\text{-}94 \mu\text{g}/\text{m}^3$ och MHHFA $<3\text{-}77 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Andelen IgE-sensibiliserade mot någon eller båda anhydriderna var 22%. Arbetsrelaterade besvär var mer ofta förekommande bland de exponerade än hos 57 matchade kontroller (ögon 23% mot 14%, näsa 28% mot 16%, blödningar från näsa 8% mot 0%, lägre luftvägar 10% mot 4%). Arbetarna delades in i tre exponeringskategorier utifrån aktuell exponering (HHFA + MHHFA) <10 , $10\text{-}50$ respektive $>50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Det fanns en signifikant korrelation mellan exponering och symptom från ögon, näsa och nedre luftvägar. Även i den lägst exponerade gruppen fanns en signifikant ökning av andelen med specifika IgE-antikroppar (13% HHFA, 15% MHHFA) medan prevalensen av symptom inte var statistiskt signifikant förhöjd.

MTHFA. I en japansk studie i en kondensatortillverkande industri där medelxponeringen var $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (variationsbredd $1\text{-}22 \mu\text{g}/\text{m}^3$) förekom sensibilisering, men sensibilisering kan vara en följd av tidigare högre exponering. Prevalensen

arbetsrelaterade symptom från ögon och näsa, både bland sensibiliserade och osensibiliserade, var högre i en annan fabrik med högre medel exponering och bland sensibiliserade jämfört med osensibiliserade i båda fabrikena (53). I en tysk studie var exponeringsnivåerna $<0,5-36 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Av 5 personer med kliniskt relevant sensibilisering visade alla färre och 4 av 5 lindrigare symptom efter det att halterna reducerats till dessa exponeringsnivåer från högre nivåer (8, 9). Iakttagelsen står delvis i kontrast mot observationer redovisade av Nielsen *et al.* (33). Hos arbetare exponerade för $5-20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hade 56% symptom från ögon och övre luftvägar, 9% hade astma och 16% hade specifika antikroppar. Motsvarande tal för en grupp med högre exponering ($20-150 \mu\text{g}/\text{m}^3$) var 65, 11 och 22% (33, 46).

HHFA, MHHFA och MTHFA. I en prospektiv studie undersöktes sambandet mellan exponering och inducering av IgE-antikroppar hos 163 tidigare oexponerade arbetare (49). Observationstiden var 1-105 (MV 32) månader. Medelvärdet av exponeringen för organiska syraanhydrider hos deltagarna var $15,4 (<1-189) \mu\text{g}/\text{m}^3$. Incidensen av sensibilisering var 4,92 fall per 100 person-års exponering. Andelen sensibiliserade ökade med ökad exponering. I gruppen exponerad för $0-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ var 6% sensibiliserade, i gruppen $>5-10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 10%, i gruppen $>10-15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 15% och i gruppen $>15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 25% (49). I samma prospektiva studie följdes symptomutveckling hos 146 nyanställda personer (62 kvinnor, 84 män) i upp till 8,5 år (36). De sammanvägda lufthalterna av organiska syraanhydrider (MTHFA, HHFA och MHHFA) mättes årligen. Medel exponeringarna varierade mellan 6 och $39 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Incidensen av arbetsrelaterade symptom från ögon, näsa, farynx, och nedre luftvägar var 9,1, 6,4, 4,6 respektive 3,1 per 100 person-års exponering. Författarna anger att symptom uppkom även vid medel exponeringar under $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, men någon statistisk analys redovisas inte.

TKFA. I en kanadensisk tvärsnittsstudie av 52 arbetare i en fabrik där exponering för TKFA endast förekommit under två år hade 35% av arbetarna arbetsrelaterad astma och 31% (15 av 49) hade specifika IgE-antikroppar. Medel exponeringen låg mellan 210 och $390 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Efter det att exponeringen reducerats till $<110 \mu\text{g}/\text{m}^3$ minskade besvären och inga nya fall av astma eller sensibilisering tillkom (27). Observationstiden var dock kort och antalet personer få.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för organiska syraanhydrider är sensibilisering. Detta har observerats vid medel exponeringsnivåer omkring $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Sensibilisering kan leda till allergiska besvär såsom astma och rinit. Med nuvarande kunskap går det inte att särskilja de olika organiska syraanhydridernas potens eller lägsta effektnivå för sensibilisering.

Djurstudier visar på sensibilisering av luftvägarna genom hudexponering. Storleken på hudupptaget kan dock inte bedömas.

Tabell 2. Dos-effekt/dos-responssamband hos människa vid inhalationsexponering för organiska syraanhydrider.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal expon.	Medelxponeringslängd (år)	Effekt	Ref.
MA//FA/TMA*				
<3 (MA) 9-62 (FA) 0,5-0,9 (TMA)	285		Totalt fyra fall (1,4%) med specifika IgE	3
FA				
<100	25	11,9 (0,3-40)	12% specifika IgE 20% konjunktivit 20% rinit 0% astma	31
400	35	13,3 (0-43)	3% specifika IgE 46% konjunktivit 40% rinit 14% astma	
TMA				
< 10	63		1 pricktestpositiv	3
10-40	36		5 pricktestpositiva	
>40	8		2 pricktestpositiva Bland arbetare exponerade över 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ var det signifikant vanligare med en positiv specifik hudpricktest och arbetsrelaterade symptom från luftvägarna än bland dem exponerade för mindre än 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
1700 - 3600	9		11% specifika IgE 44% irriterande besvär 33% astma	23
170 (0,54-6500)	8		2 hade TMA-specifika IgE-antikroppar	59
HHFA/MHHFA*				
30 (2-62)	32	9 (0,2-21)	8 (25%) hade specifika IgE. Av dessa hade 5 arbetsrelaterade symptom från ögon och näsa	55
ca 35 (2-470)	95	7,0 (0,1-25)	23 (24%) personer med specifika IgE	47

Tabell 2. Fortsättning.

Exponering (µg/m ³)	Antal expon.	Medelxponen- ringslängd (år)	Effekt	Ref.
0 (kontrollgrupp)	57	5,0	0% specifika IgE 14% ögonbesvär 16% näsbesvär 4% nedre luftvägssymptom	35
<10	53	6,0	15% (MHHFA), 13% (HHFA) specifika IgE 15% ögonbesvär 30% näsbesvär 8% nedre luftvägssymptom	
10-50	72	3,5	26% (MHHFA), 26% (HHFA) specifika IgE 25% ögonbesvär 26% näsbesvär 14% nedre luftvägssymptom	
>50	29	5,5	17% (MHHFA), 21% (HHFA) specifika IgE 34% ögonbesvär 28% näsbesvär 17% nedre luftvägssymptom	
MTHFA				
5 (1-22)	58	12,4 (1,3-20)	66% specifika IgE 26% ögonbesvär 34% näsbesvär 0% astma	53
26-64 (7-421)	37	5,6 (0,2-13)	65% specifika IgE 57% ögonbesvär 70% näsbesvär 0% astma	
<0,5 – 36	84		Av 5 personer med kliniskt relevant sensibilisering visade alla färre och 4 av 5 lindrigare symptom efter det att halterna reducerats från högre nivåer	8, 9
0 (kontrollgrupp)	33		0% specifika IgE 9% besvär från ögon och övre luftvägar 0% astma	33
5 – 20	70		16% specifika IgE 56% besvär från ögon och övre luftvägar 9% astma	
20-150	55	2,0 (0,1-6,0)	22% specifika IgE 65% besvär från ögon och övre luftvägar 11% astma	

Tabell 2. Fortsättning.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal expon.	Medelxponen- ringslängd (år)	Effekt	Ref.
HHFA/MHHFA/ MTHFA**				
≤ 5	163	0,7	6% specifika IgE	49
>5-10	totalt	(0,1-2,9)	10% specifika IgE	
>10-15			15% specifika IgE	
>15			25% specifika IgE	
6-39	146	$\leq 9,0$	Incidens av arbetsrelaterade symptom per 100 person-års exponering var 9,1 ögon, 6,4 näsa, 4,6 svalg, 3,1 nedre luftvägar	36
TKFA				
210-390	52	2,5 (0,1-8,1)	35% astma 31% specifika IgE-antikroppar (15 av 49)	27
<110	5	<0,33	0% astma 0% specifika IgE-antikroppar	

* Avser blandexponering

** Exponering för HHFA och MHHFA, eller för MTHFA

Tabell 3. Dos-effekt/dos-respons samband hos djur efter inhalationsexponering för organiska syraanhydrider.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal djur	Exponeringstid	Effekt	Ref.
MA				
1000			Irritativa effekter i ögon och övre luftvägar	42
TMA				
10	60	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 2 veckor	Begränsad effekt på råttor vid inhalation	21, 57
30	60	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 2 veckor	Antikroppsutveckling och lungblödningar	
100	60	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 2 veckor	Maximal antikroppsutveckling	
40	4	10 veckor 10 min/vecka	0% positiv IgE	63
400	4	10 veckor 10 min/vecka	25% positiv IgE	
4000	8	10 veckor 10 min/vecka	100% positiv IgE 100% tidig och sen astmatisk reaktion vid provokation	
40 000	8	10 veckor 10 min/vecka	100% pos IgE	

Referenser

1. Arts JHE, de Koning MW, Bloksma N, Kuper CF. Respiratory irritation by trimellitic anhydride in Brown Norway and Wistar rats. *Inhal Toxicol* 2001;13:719-728.
2. Arts JHE, Bloksma N, Leusink-Muis T, Kuper CF. Respiratory allergy and pulmonary irritation to trimellitic anhydride in Brown Norway rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003;187:38-49.
3. Barker RD, van Tongeren MJA, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occup Environ Med* 1998;55:684-691.
4. Barker RD, Harris JM, Welch JA, Venables K, Newman Taylor A. Occupational asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride: a 12-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:717-719.
5. Barker RD, van Tongeren MJA, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ. Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in workers exposed to acid anhydrides. *Eur Respir J* 2000;15:710-715.
6. Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, Zimmermann FB, Schmitt B, Egen-Korthaus M, Tenkhoff N, Degens PO. A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:395-403.
7. Blomqvist A, Duzakin-Nystedt M, Ohlson C-G, Andersson L, Jönsson B, Nielsen J, Welinder H. Airways symptoms, immunological response and exposure in powder painting. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:123-131.
8. Drexler H, Weber A, Letzel S, Kraus G, Schaller KH, Lehnert G. Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65:279-283.
9. Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S. Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on results. *Occup Environ Med* 1999;56:202-205.
10. Durham SR, Graneek BJ, Hawkins R, Taylor AJ. The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:398-406.
11. Grammer LC, Shaughnessy MA, Lowenthal M, Yarnold PR. Risk factors for immunologically mediated respiratory disease from hexahydrophthalic anhydride. *J Occup Med* 1994;36:642-646.
12. Grammer LC, Ditto AM, Tripathi A, Harris KE. Prevalence and onset of rhinitis and conjunctivitis in subjects with occupational asthma caused by trimellitic anhydride (TMA). *J Occup Environ Med* 2002;44:1179-1181.
13. Health Council of the Netherlands. *Prevention of work-related airways allergies. Recommended occupational exposure limits and periodic screening*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no 2008/03E.
14. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
15. Jönsson B, Skarping G. Method for the biological monitoring of hexahydrophthalic anhydride by the determination of hexahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion-monitoring. *J Chromatogr* 1991;572:117-131.
16. Jönsson BAG, Welinder H, Hansson C, Ståhlbom B. Occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride: air analysis, percutaneous absorption, and biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:43-47.

17. Jönsson BAG, Skerfving S. Toxicokinetics and biological monitoring in experimental exposure of humans to gaseous hexahydrophthalic anhydride. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:183-190.
18. Kimber I, Dearman RJ. Chemical respiratory allergy: role of IgE antibody and relevance of route of exposure. *Toxicology* 2002;181-182:311-315.
19. Keskinen H. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of health risks from chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 136. Cyclic acid anhydrides.* Arbete och Hälsa 2004;15:1-74. Arbetslivsinstitutet, Stockholm.
20. Larsen CP, Regal JF. Trimellitic anhydride (TMA) dust induces airway obstruction and eosinophilia in non-sensitized guinea pigs. *Toxicology* 2002;178:89-99.
21. Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Zeiss CR, Roger JC, Garvin PJ. The pathologic and immunologic response to inhaled trimellitic anhydride in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;87:67-80.
22. Lee HS, Wang YT, Cheong TH, Tan KT, Chee BE, Narendran K. Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med* 1991;48:283-285.
23. Letz G, Wugofski L, Cone JE, Patterson R, Harris KE, Grammer LC. Trimellitic anhydride exposure in a 55-gallon drum manufacturing plant: clinical, immunologic, and industrial hygiene evaluation. *Am J Ind Med* 1987;12:407-417.
24. Lindh CH, Jönsson BAG, Welinder H. Biological monitoring of methylhexahydrophthalic anhydride by determination of methylhexahydrophthalic acid in urine and plasma from exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70:128-132.
25. Lindh CH, Jönsson BA. Quantification method of human hemoglobin adducts from hexahydrophthalic anhydride and methylhexahydrophthalic anhydride. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998;710:81-90.
26. Lindh CH, Jönsson BAG, Johannesson G, Zhang XD, Welinder H, Brittebo EB. Binding of the potent allergen hexahydrophthalic anhydride in the mucosa of the upper respiratory and alimentary tract following single inhalation exposures in guinea pigs and rats. *Toxicology* 1999;134:153-168.
27. Liss GM, Bernstein D, Genesove L, Roos JO, Lim J. Assessment of risk factors for IgE-mediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:237-247.
28. Lundberg P (red). Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Några organiska syraanhydrider. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden, 11.* Arbete och Hälsa 1991;7:16-28. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
29. Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-328.
30. Moller DR, Gallagher JS, Bernstein DI, Wilcox TG, Burroughs HE, Bernstein IL. Detection of IgE-mediated respiratory sensitization in workers exposed to hexahydrophthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:663-672.
31. Nielsen J, Welinder H, Schütz A, Skerfving S. Specific serum antibodies against phthalic anhydride in occupationally exposed subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:126-133.
32. Nielsen J, Bensryd I, Almquist H, Dahlqvist M, Welinder H, Alexandersson R, Skerfving S. Serum IgE and lung function in workers exposed to phthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1991;63:199-204.
33. Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br J Ind Med* 1992;49:769-775.
34. Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Andersson P, Skerfving S. Symptoms and immunologic markers induced by exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1994;49:281-286.
35. Nielsen J, Welinder H, Jönsson B, Axmon A, Rylander L, Skerfving S. Exposure to hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides – dose-response for sensitization and airway effects. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:327-334.

36. Nielsen J, Welinder H, Bensryd I, Rylander L, Skerfving S. Ocular and airway symptoms related to organic acid anhydride exposure – a prospective study. *Allergy* 2006;61:743-749.
37. Pfäffli P, Hämeilä M, Riala R, Tornaues J, Wirmoila R. Exposure to methylhexahydrophthalic anhydride (MHHPA) in two workplaces of the electric industry. *J Environ Monit* 2004;6:295-299.
38. Rosqvist S, Johannesson G, Lindh CH, Jönsson BAG. Quantification of protein adducts of hexahydrophthalic anhydride and methylhexahydrophthalic anhydride in human plasma. *J Environ. Monit* 2000;2:155-160.
39. Rosqvist S, Johannesson G, Lindh CH, Jönsson BAG. Total plasma protein adducts of allergenic hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides as biomarkers of long-term exposure. *Scand J Work Environ Health* 2001;27:133-139.
40. Sarlo K, Clark ED, Ferguson J, Zeiss CR, Hatoum N. Induction of type I hypersensitivity in guinea pigs after inhalation of phthalic anhydride. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:747-756.
41. Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1986;7:359-366.
42. Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol* 1988;10:517-524.
43. Sikora R, Harris KE, Kenamore B, Grammer LC. Immunoglobulin E antibody against environmental allergens in subjects with trimellitic anhydride-induced asthma. *J Occup Environ Med* 1999;41:190-194.
44. Vainiotalo S, Pfäffli P. Air impurities in the PVC plastics processing industry. *Ann Occup Hyg* 1990;34:585-590.
45. van Tongeren MJA, Barker RD, Gardiner K, Harris JM, Venables KM, Newman Taylor AJ, Harrington JM. Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. *Ann Occup Hyg* 1995;39:559-571.
46. Welinder H, Nielsen J, Gustavsson C, Bensryd I, Skerfving S. Specific antibodies to methyltetrahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Clin Exp Allergy* 1990;20:639-645.
47. Welinder HE, Jönsson BAG, Nielsen JE, Ottosson HE, Gustavsson CA. Exposure-response relationships in the formation of specific antibodies to hexahydrophthalic anhydride in exposed workers. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:459-465.
48. Welinder H, Zhang X, Gustavsson C, Björk B, Skerfving S. Structure-activity relationships of organic acid anhydrides as antigens in an animal model. *Toxicology* 1995;103:127-136.
49. Welinder H, Nielsen J, Rylander L, Ståhlbom B. A prospective study of the relationship between exposure and specific antibodies in workers exposed to organic acid anhydrides. *Allergy* 2001;56:506-511.
50. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Newman Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J* 1985;290:201-204.
51. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K. Study on allergic rhinitis in workers exposed to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Environ Health Prev Med* 1996;1:133-135.
52. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K. Risk factors for sensitisation to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Occup Environ Med* 1997;54:667-670.
53. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:14-18.
54. Yokota K, Johyama Y, Miyaue H, Matsumoto N, Yamaguchi K. Occupational contact urticaria caused by airborne methylhexahydrophthalic anhydride. *Ind Health* 2001;39:347-352.

55. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K. A cross-sectional survey of 32 workers exposed to hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides. *Ind Health* 2002;40:36-41.
56. Yokota K, Johyama Y, Kunitani Y, Michitsuji H, Yamada S. Methyltetrahydrophthalic acid in urine as an indicator of occupational exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:413-417.
57. Zeiss CR, Levitz D, Leach CL, Hatoum NS, Ratajczak HV, Chandler MJ, Roger JC, Garvin PJ. A model of immunologic lung injury induced by trimellitic anhydride inhalation: antibody response. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:59-63.
58. Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PFD, Harris J, Levitz D. A twelve-year clinical and immunologic evaluation of workers involved in the manufacture of trimellitic anhydride (TMA). *Allergy Proc* 1990;11:71-77.
59. Zeiss CR, Mitchell JH, Van Peenen PFD, Kavich D, Collins MJ, Grammer L, Shaughnessy M, Levitz D, Henderson J, Patterson R. A clinical and immunologic study of employees in a facility manufacturing trimellitic anhydride. *Allergy Proc* 1992;13:193-198.
60. Zhang XD, Lötvall J, Arakawa H, Welinder H, Skerfving S. Relationship between IgG1 levels and airway responses in guinea pigs actively and passively sensitised to hexahydrophthalic anhydride. *Allergy* 1998;53:20-27.
61. Zhang XD, Welinder H, Jönsson BAG, Skerfving S. Antibody responses of rats after immunization with organic acid anhydrides as a model of predictive testing. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:220-227.
62. Zhang XD, Fedan JS, Lewis DM, Siegel PD. Asthmalike biphasic airway responses in Brown Norway rats sensitized by dermal exposure to dry trimellitic anhydride powder. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:320-326.
63. Zhang XD, Andrew ME, Hubbs AF, Siegel PD. Airway responses in Brown Norway rats following inhalation sensitization and challenge with trimellitic anhydride. *Toxicol Sci* 2006;94:322-329.

Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 29. Arbete och Hälsa 2009;43(1):1-73. Göteborgs Universitet.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden under perioden oktober 2007 – juni 2008.

Nyckelord; Etylenglykoletyleter, Etylenglykoletyleteracetat, Hygieniskt gränsvärde, Kreosot, Organiska syraanhydrider, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 29. Arbete och Hälsa 2009;43(1):1-73. University of Gothenburg, Sweden.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Criteria Group at the Swedish Work Environment Authority from October, 2007 through June, 2008.

Key Words; Creosote, Ethylene glycol ethyl ether, Ethylene glycol ethyl ether acetate, Occupational exposure limit (OEL), Organic acid anhydrides, Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIX" will be published in Arbete och Hälsa 2009.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i Arbete och Hälsa år;volym(nr)	Nr. i serien av vetenskapliga underlag
Acetaldehyd	1987-02-17	1987;38	8
Acetamid	1991-12-11	1992;46	13
Aceton	1987-10-20	1988;31	9
Acetonitril	1989-09-12	1991;7	11
Akrylamid	1991-04-17	1992;2	12
Akrylater	1984-09-12	1985;31	6
Akrylnitril	1987-04-28	1987;38	8
Alicykliska kolväten, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984;43	5
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983;35	4
Alifatiska kolväten, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983;35	4
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992;2	12
Alkaner, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983;35	4
Allylalkohol	1986-09-09	1987;38	8
Allylamin	1983-08-25	1983;35	4
Allylklorid	1989-06-06	1989;31	10
Aluminium	1982-04-21	1982;23	3
reviderat	1994-09-14	1995;18	16
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005;16	26
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981;19	1
Ammoniak	1987-04-28	1987;38	8
reviderat	2005-10-24	2006;9	27
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005;16	26
Amylacetat	1983-03-23	1983;35	4
reviderat	2000-06-14	2000;21	21
Anilin	1988-10-26	1989;31	10
Antimon och antimonföreningar	1999-12-08	2000;21	21
Antrakinon	1987-11-26	1988;31	9
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982;8	2
reviderat	1984-02-15	1984;43	5
Arsin	1987-10-20	1988;31	9
Asbest	1981-10-21	1982;23	3
Barium	1987-06-16	1987;38	8
reviderat	1994-01-26	1994;29	15
Bensen	1981-03-04	1982;8	2
reviderat	1988-02-24	1988;31	9
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985;31	6
Beryllium	1984-04-25	1984;43	5
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981;19	1
reviderat	1990-09-05	1992;2	12
reviderat	2004-12-08	2005;16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	1986;34	7
Bornitrid	1993-01-27	1993;36	14
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983;35	4
Butadien	1985-10-23	1986;34	7

1-Butanol	1981-06-17	1982;23	3
Butanoler	1984-06-06	1984;43	5
1-Butylacetat	1984-06-06	1984;43	5
Butylacetater	1998-02-11	1998;24	19
Butylamin	1982-08-25	1983;35	4
Butylglykol	1982-10-06	1983;35	4
γ -Butyrolakton	2004-06-02	2004;16	25
Cyanamid	1998-09-30	1999;25	20
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997;24	18
Cyanväte	2001-02-07	2001;19	22
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984;43	5
Cyklohexanon	1982-03-10	1982;23	3
reviderat	1999-02-24	1999;25	20
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985;31	6
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991;7	11
Desfluran	1998-05-27	1998;24	19
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989;31	10
4,4'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987;38	8
reviderat	2001-10-03	2002;18	23
4,4'-diamino-3,3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004;16	25
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	1979-05-30	1981;19	1
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994;29	15
Dieselavgaser	2002-12-04	2003;15	24
Dietanolamin	1991-09-04	1992;46	13
Dietylamin	1982-08-25	1983;35	4
2-Dietylamoetanol (DEAE)	1995-01-25	1995;18	16
Dietylglykol	1992-09-16	1993;36	14
Dietylglykolbutyleter +acetat	1995-01-25	1995;18	16
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997;24	18
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995;18	16
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996;24	17
Dietyltriemin	1982-08-25	1983;35	4
reviderat	1995-01-25	1995;18	16
Difenylamin	1995-01-25	1995;18	16
4,4'- Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
reviderat	2001-05-30	2001;19	22
Diisocyanater	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
reviderat	2001-05-30	2001;19	22
Diisopropylamin	1990-02-07	1991;7	11
Diklorbensener	1998-02-11	1998;24	19
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982;23	3
1,2-Diklorethan	1980-02-29	1981;19	1
Diklorometan	1980-02-29	1981;19	1
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985;31	6
Dikväveoxid	1981-12-09	1982;23	3
reviderat	2006-06-07	2006;9	27
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994;29	15
Dimetyladipat	1998-12-09	1999;25	20
Dimetylamin	1997-12-10	1998;24	19

N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991;7	11
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987;38	8
Dimetyleter	1994-09-14	1995;18	16
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992;2	12
Dimetylformamid (DMF)	1983-03-23	1983;35	4
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999;25	20
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993;36	14
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999;25	20
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987;38	8
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992;46	13
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992;2	12
Dioxan	1982-08-25	1983;35	4
reviderat	1992-03-04	1992;46	13
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993;36	14
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992;2	12
Disulfiram	1989-10-31	1991;7	11
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996;24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992;46	13
Etanolånga	1990-05-30	1991;7	11
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997;24	18
Etylacetat	1990-03-28	1991;7	11
Etylamin	1982-08-25	1983;35	4
Etylamilketon	1990-09-05	1992;2	12
Etylbensen	1986-12-16	1987;38	8
Etylendiamin	1982-08-25	1983;35	4
Etylenglykol	1981-10-21	1982;23	3
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985;31	6
Etylenglykoletyleter + acetat	2008-02-06	2009;43(1)	29
Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999;25	20
Etylenglykolisopropyleter +acetat	1994-11-16	1995;18	16
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994;29	15
Etylenklorid	1980-02-29	1981;19	1
Etylenoxid	1981-12-09	1982;23	3
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001;19	22
Etyleter	1993-01-27	1993;36	14
Etylglykol	1982-10-06	1983;35	4
Etylklorid	1991-12-11	1992;46	13
Fenol	1985-02-13	1985;31	6
Ferbam	1989-09-12	1991;7	11
Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992;2	12
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982;8	2
reviderat	1987-12-01	1988;31	9
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991;7	11
Fluorider	2004-09-15	2005;16	26
Fluorväte	1984-04-25	1984;43	5
reviderat	2004-09-15	2005;16	26
Formaldehyd	1979-11-20	1981;19	1
reviderat	2004-09-15	2005;16	26
Formamid	1989-12-12	1991;7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999;25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998;24	19

Fotogen	1988-02-24	1988;31	9
Freoner	1982-06-02	1982;23	3
Ftalater	1982-12-08	1983;35	4
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991;7	11
Furfural	1984-04-25	1984;43	5
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985;31	6
Gallium	1995-01-25	1995;18	16
Glutaraldehyd	1998-09-30	1999;25	20
Glykoletrar	1982-10-06	1983;35	4
Glyoxal	1995-09-13	1996;24	17
Grafit	1997-12-10	1998;24	19
Halotan	1985-04-25	1985;31	6
2-Heptanon	1990-09-05	1992;2	12
3-Heptanon	1990-09-05	1992;2	12
Hexakloretan	1993-09-15	1994;29	15
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
reviderat	2001-05-30	2001;19	22
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983;35	4
n-Hexan	1982-01-27	1982;23	3
n-Hexanal	2006-03-29	2006;9	27
2-Hexanon	1990-09-05	1992;2	12
Hexylenglykol	1993-11-17	1994;29	15
Hydrazin	1992-05-13	1992;46	13
Hydrokinon	1989-10-31	1991;7	11
Indium	1994-03-23	1994;29	15
Industriella enzymer	1996-06-05	1996;24	17
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002;18	23
Isoforon	1991-02-20	1992;2	12
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
Isopropanol	1981-12-09	1982;23	3
Isopropylamin	1990-02-07	1991;7	11
Isopropylbensen	1982-06-02	1982;23	3
Isopropylglykol	1994-11-16	1995;18	16
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991;7	11
Kadmium	1980-01-18	1981;19	1
reviderat	1984-02-15	1984;43	5
reviderat	1992-05-13	1992;46	13
reviderat	2003-02-05	2003;15	24
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005;16	26
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999;25	20
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993;36	14
Kalciumoxid	1999-02-24	1999;25	20
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997;24	18
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001;19	22
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000;21	21
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005;16	26

Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000;21	21
Kaprolaktam	1989-10-31	1991;7	11
Katekol	1991-09-04	1992;46	13
Klor	1980-12-09	1982;8	2
Klorbensen	1992-09-16	1993;36	14
reviderat	2003-04-02	2003;15	24
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994;29	15
Klordinfluormetan	1982-06-02	1982;23	3
Klordinoxid	1980-12-09	1982;8	2
Klorfenoler	1985-09-04	1986;34	7
Klorkresol	1990-12-12	1992;2	12
Kloropren	1986-04-16	1986;34	7
Kobolt	1982-10-27	1983;35	4
reviderat	2003-10-22	2004;16	25
Kolmonoxid	1981-12-09	1982;23	3
Koppar	1981-10-21	1982;23	3
Kreosot	1988-10-26	1989;31	10
reviderat	2007-12-05	2009;43(1)	29
Kresol	1998-02-11	1998;24	19
Krom	1979-12-14	1981;19	1
reviderat	1993-05-26	1993;36	14
reviderat	2000-05-24	2000;21	21
Kromtrioxid	2000-05-24	2000;21	21
Kumen	1982-06-02	1982;23	3
Kvarts	1996-03-13	1996;24	17
Kvicksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984;43	5
Kväveoxider	1985-12-11	1986;34	7
Kväveoxid	1985-12-11	1986;34	7
reviderat	2007-06-13	2008;42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986;34	7
reviderat	2007-09-12	2008;42(3)	28
Lacknafta	1986-12-16	1987;38	8
reviderat	2006-11-13	2006;9	27
Laktater	1995-03-29	1995;18	16
Laktatestrar	1999-06-02	1999;25	20
Litium med föreningar	2003-06-04	2003;15	24
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993;36	14
Litiumnitrid	1993-01-27	1993;36	14
Lustgas	1981-12-09	1982;23	3
reviderat	2006-06-07	2006;9	27
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985;31	6
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991;7	11
Mangan	1983-02-15	1983;35	4
reviderat	1991-04-17	1992;2	12
reviderat	1997-06-04	1997;24	18
Mesityloxid	1983-05-04	1983;35	4
Metakrylater	1984-09-12	1985;31	6
Metanol	1985-04-25	1985;31	6
Metylacetat	1990-03-28	1991;7	11
Metylamin	1982-08-25	1983;35	4
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993;36	14

Metyl bromid	1988-04-27	1988;31	9
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987;38	8
reviderat	2001-10-03	2002;18	23
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004;16	25
Metylenklorid	1980-02-29	1981;19	1
Metyletylketon	1985-02-13	1985;31	6
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985;31	6
Metylformiat	1989-12-12	1991;7	11
Metylglykol	1982-10-06	1983;35	4
Metyloamylketon	1990-09-05	1992;2	12
reviderat	2002-02-06	2002;18	23
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002;18	23
Metyljodid	1979-05-30	1981;19	1
Metylklorid	1992-03-04	1992;46	13
Metylkloroform	1981-03-04	1982;8	2
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987;38	8
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993;36	14
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987;38	8
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988;31	9
reviderat	1998-09-30	1999;25	20
α -Metylstyren	2000-11-01	2001;19	22
Mjöldamm	1997-12-10	1998;24	19
Molybden	1982-10-27	1983;35	4
Monoklorbensen	1992-09-16	1993;36	14
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992;2	12
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992;46	13
Monoterpener, några	1987-02-17	1987;38	8
Morfolin	1982-12-08	1983;35	4
reviderat	1996-06-05	1996;24	17
Myrsyra	1988-06-15	1988;31	9
Natriumfluorid	2004-09-15	2005;16	26
Naftalen	1998-05-27	1998;24	19
1,5-Naftylendiisocyanat	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
Natriumcyanid	2001-02-07	2001;19	22
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000;21	21
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992;2	12
Nickel	1982-04-21	1982;23	3
Nikotin	2004-06-02	2004;16	25
Nitroetan	1989-04-04	1989;31	10
Nitroglycerin	1985-02-13	1985;31	6
Nitroglykol	1985-02-13	1985;31	6
Nitrometan	1989-06-06	1989;31	10
Nitropropan	1986-10-28	1987;38	8
2-Nitropropan	1995-03-29	1995;18	16
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992;2	12
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983;35	4
Nitrotoluen	1991-02-20	1992;2	12
Oljedimma	1981-04-08	1982;8	2
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991;7	11
reviderat	2008-06-04	2009;43(1)	29

Oxalsyra	1988-02-24	1988;31	9
Ozon	1987-04-28	1987;38	8
reviderat	2007-02-07	2008;42(3)	28
Pappersdamm	1990-02-07	1991;7	11
Penicilliner	2005-11-23	2006;9	27
Pentaerytritol	1994-11-16	1995;18	16
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999;25	20
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986;34	7
Pentylacetat	2000-06-14	2000;21	21
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985;31	6
Piperazin	1984-09-12	1985;31	6
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987;38	8
Platina	1997-06-04	1997;24	18
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984;43	5
Polyisocyanater	1988-04-27	1988;31	9
Propen	1995-09-13	1996;24	17
Propionsyra	1987-11-26	1988;31	9
Propylacetat	1994-09-14	1995;18	16
Propylenglykol	1984-06-06	1984;43	5
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983;35	4
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987;38	8
Propylenoxid	1986-06-11	1986;34	7
Pyridin	1992-05-13	1992;46	13
Resorcinol	1991-09-04	1992;46	13
Selen och selenföreningar	1985-12-11	1986;34	7
reviderat	1993-02-22	1993;36	14
Sevofluran	1998-05-27	1998;24	19
Silver	1986-10-28	1987;38	8
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989;31	10
Stearater, några	1993-11-17	1994;29	15
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994;29	15
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987;38	8
Strontium	1994-01-26	1994;29	15
Styren	1980-02-29	1981;19	1
reviderat	1989-10-31	1991;7	11
Svaveldioxid	1985-04-25	1985;31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991;7	11
Svavelväte	1983-05-04	1983;35	4
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982;8	2
reviderat	1987-12-01	1988;31	9
reviderat	2003-12-03	2004;16	25
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991;7	11
Talk, damm	1991-06-12	1992;2	12
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004;16	25
Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987;38	8
Terpentin	1987-02-17	1987;38	8
Tetrabrometan	1990-05-30	1991;7	11
Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991;7	11
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995;18	16

Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991;7	11
Tetrakloretan	1997-06-04	1997;24	18
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981;19	1
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986;34	7
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991;7	11
Tetranitrometan	1989-04-04	1989;31	10
Thiram	1989-10-31	1991;7	11
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994;29	15
Tiourinämne	1987-12-01	1988;31	9
reviderat	1999-06-02	1999;25	20
Titandioxid	1989-12-21	1989;31	10
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991;7	11
Toluen	1980-02-29	1981;19	1
reviderat	2002-02-06	2002;18	23
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001;19	22
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001;19	22
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982;8	2
reviderat	1988-04-27	1988;31	9
reviderat	2001-05-30	2001;19	22
Trietanolamin	1982-08-25	1983;35	4
reviderat	2002-10-23	2003;15	24
Trietylamin	1984-12-05	1985;31	6
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999;25	20
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982;8	2
Trikloretylen	1979-12-14	1981;19	1
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986;34	7
2,4,6- Triklorfenol	1985-09-04	1986;34	7
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982;23	3
Triklorbensener	1992-09-16	1993;36	14
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982;23	3
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991;7	11
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995;18	16
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992;2	12
Trädamm	1981-06-17	1982;8	2
reviderat	2000-06-25	2000;21	21
Vanadin	1983-03-15	1983;35	4
Vinylacetat	1989-06-06	1989;31	10
Vinyltoluen	1990-12-12	1992;2	12
Vätebromid	1998-02-11	1998;24	19
Vätefluorid	1984-04-25	1984;43	5
Väteperoxid	1989-04-04	1989;31	10
Xylen	1980-02-29	1981;19	1
reviderat	2005-09-14	2005;16	26
Zink	1982-04-21	1982;23	3
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991;7	11
Zinkkromat	2000-05-24	2000;21	21
Ziram	1989-09-12	1991;7	11
Ättiksyra	1988-06-15	1988;31	9

Insänt för publicering december 2008