

NR 2011;45(3)

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden
Ed. Johan Montelius
Arbetsmiljöverket,
Stockholm

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-30-5

ISSN 0346-7821



GÖTEBORGS
UNIVERSITET



ARBETSMILJÖ
VERKET

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 refereegranskade.

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, Lotta Dellve, Roger Persson och Kristin Svendsen
Redaktionsassistent: Cina Holmer,
Teknisk redaktör: Cina Holmer

© Göteborgs universitet & författare 2011
Göteborgs universitet, 405 30 Göteborg

ISBN 978-91-85971-30-5

ISSN 0346-7821

<http://www.amm.se/aoh>

Tryckt hos Geson Hylte Tryck, Göteborg

Redaktionsråd:

Tor Aasen, Bergen
Gunnar Ahlberg, Göteborg
Kristina Alexanderson, Stockholm
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 Järholm, Umeå
Anette Kærgaard, Herning
Ann Kryger, Köpenhamn
Carola Lidén, Stockholm
Svend Erik Mathiassen, Gävle
Gunnar D. Nielsen, Köpenhamn
Catarina Nordander, Lund
Torben Sigsgaard, Århus
Staffan Skerfving, Lund
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 PubMed, Toxline och KemI-Riskline. 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 31:a omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juli 2009 till och med september 2010. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 119).

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen sammansättning i september 2010

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Cecilia Andersson	Observatör	Industriarbetsgivarna
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Lars Erik Folkesson	Observatör	Metallindustriarbetareförbundet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Per Gustavsson		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Märit Hammarström	Observatör	Industriarbetsgivarna
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren	Observatör	Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjkh, Umeå
Kjell Larsson		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Carola Lidén		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bert-Ove Lund		Kemikalieinspektionen
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Agneta Rannug		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Håkan Westberg		Arbets- och miljömed. kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
Olof Vesterberg		

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
Asfaltrök, med inriktning på bitumenrök, vid vägbeläggning ¹	1
Formaldehyd ²	34
Organiska syraanhydrid ³	93
Sammanfattning	118
Summary	118
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	119

¹ Utkast av Ilona Silins, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet.

² Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

³ Utkast av Hans Welinder, Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet; Johan Montelius, Arbetsmiljöverket.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Asfaltrök, med inriktning på bitumenrök, vid vägbeläggning

2010-04-14

De i litteraturen huvudsakligen berörda användningsområdena för asfalt är vägbeläggning ("paving") och takläggning ("roofing"). Detta underlag fokuserar på hälsoeffekter av asfaltrök som bildas vid vägbeläggningsarbete.

Begreppet "asfaltrök" är inte enhetligt då rökens sammansättning varierar med sammansättningen och behandlingen av en av huvudkomponenterna i asfalt, bitumen, samt med tillsatser till asfalten. Vidare skiljer sig asfaltrök från stenkolsbaserad asfalt från asfaltrök som bildas från bitumenbaserad asfalt. I många studier kommenteras inte asfaltrökens innehåll och har sannolikt till delar varit okänd. Resultaten i t.ex. epidemiologiska studier kan ha påverkats av tidigare bruk av asfalt baserad på stenkolstjära eller av författarna kända eller okända tillsatser.

I amerikanska studier används termen "asphalt fumes" (asphalt = bitumen i USA) och National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, USA) har definierat "asphalt fumes" som molnet av små partiklar som formas genom kondensering av gasfasen efter upphettning av "asphalt" (50). I europeiska studier används vanligen termen "bitumen fume".

Detta dokument behandlar i första hand molnet av små partiklar som formas genom kondensering av gasfasen efter upphettning av bitumen i asfalt vid vägbeläggning. Bidrag från annat än bitumen är dock inte uteslutna i många studier. Termen "asfaltrök" används i dokument men i beskrivningen av enskilda studier har dock författarnas termer i möjligaste mån följts.

Senaste litteratursökningen gjordes i PubMed i januari 2010. Underlaget baseras delvis på ett DECOS-dokument från 2007 (20). Använda förkortningar finns förklarade i Bilaga 1 i slutet på dokumentet.

Fysikalisk-kemiska data. Förekomst och användning

CAS nr	8052-42-4
Synonymer ¹	bitumen, asfalt
Kokpunkt	>400°C vid 101,3 kPa
Smältpunkt	30-130°C
Flampunkt	>230°C
Löslighet i vatten	ingen
Relativ densitet (vatten=1)	1,0-1,18 kg/dm ³ vid 25°C 1,0-1,95 kg/dm ³ vid 15°C
Självantändningstemperatur	>400°C
Fördelningskoefficient (log P _{o/w})	>6

Asfalt består till en dominerande del av stenmaterial samt en liten del bindemedel i form av bitumen (vanligen 5-7%) (54). Bitumen är ett mörkbrunt till svart, vid rumstemperatur ytterst visköst eller nära fast, icke-flyktigt, bindande och vattenavstötande material. Bitumen mjuknar vid upphettning. Det framställs i raffinaderier genom destillation av råolja. Grundprodukten som tas fram vid destilleringen är ett bitumen som upphetas till ca 160°C för att möjliggöra tillverkning och utläggning av asfaltmassa på låg-, medel- och högtrafikerade vägar. Alla sorters bitumen utgör komplexa blandningar av kolväten med hög molekylvikt. En stor andel av dessa kolväten är paraffiner (alkaner) och naftener (cycloalkaner). Det finns även spår av metallerna järn, nickel och vanadin. Den exakta sammansättningen varierar beroende på vilken typ av råolja som använts vid framställningen. Beroende på typ av bitumen innehåller den också olika PAH (polycykliska aromatiska kolväten) (16, 54, 57). Ett flertal PAH är kända genotoxiska och carcinogena substanser, t.ex. benspyren. Bitumen innehåller ca 0,1-3 mg benspyren per kg (57). Förutom bitumen framställs idag ett flertal bitumenprodukter med olika hårdhet och funktionsegenskaper, t.ex. mjukbitumen (bitumen blandat med mjukgörare ofta i form av ett tungt oljedestillat) och bitumenemulsion (bitumen finfördelat i vatten innehållande ytaktiva kemikalier t.ex. aminer/ammoniumföreningar) (54).

”Ångkrackat bitumen” är äldre nomenklatur och betyder ett bitumen som destillerats under vakuum. I Sverige är denna typ av bitumen vanlig och används bland annat som bindemedel i asfaltmassor för vägbeläggning. Oxiderat bitumen är bitumen som behandlats med luft (”partial blowing”) och används i Sverige, främst vid takläggning (20, personligt meddelande Anna Hedelin, Nynäs AB, 2009).

¹ ”Asfalttjära” eller ”vägtjära” är en blandning av bitumen och tjära, blandningen används inte numera och är inte synonymt med dagens asfalt.

Vid tillverkning av asfalt värms stenkross och bitumen upp och blandas i ett asfaltverk till en asfaltmassa för att sedan läggas ut på vägen med en utläggningssmaskin. Genom att variera stenmaterial, stenstorlek och bitumen får man asfalt med varierande egenskaper. I vissa tillämpningar kan olika tillsatsmedel ingå; vidhäftningsmedel, t.ex. aminer (0,2-1,5% av bindemedlets vikt), mineraliska tillsatsmedel, t.ex. släckt kalk eller cement (tillsätts i slutna system; 1-2% av massans vikt), polymermodifierade bindemedel (kan t.ex. innehålla styren-butadien-styren-kedjor, 2,6% polymerer i bitumen), fibrer baserade på cellulosa eller mineralull, släppmedel (t.ex. diesel), samt andra tillsatser som returafalt, gummigranulat (från bildäck), förstyvande och temperatursänkande tillsatser (t.ex. vaxer och naturafalt). Många tillsatsmedel, som ökar i användning, tillsätts för att kunna variera och förbättra asfaltbelägningens funktionella egenskaper (2, 54). Det kan antas att dessa påverkar asfalträkens sammansättning men det finns få vetenskapliga studier där hälsoeffekter av dessa tillsatsmedel studerats.

Idag används tre typer av asfaltmassabeläggningar; varmt blandad (>120°C), halvvarmt blandad (50-120°C) samt kallt blandad (ca 50°C) (54). Den asfaltmassa som används vid vägbeläggning, bl.a. i Sverige, upphettas till temperaturer på mellan 149-177°C, vid utläggning är temperaturen mellan 112-162°C. I Sverige har det blivit vanligare med asfaltmassa som upphettas till lägre temperaturer, t.ex. blandat med mjukbitumen och bitumenemulsion som upphettas till 80-120°C (54). Vid takläggning är asfaltmassans temperatur ca 230°C (16). Gjutasfalt ("mastic asphalt") är en sorts asfalt som läggs som skyddslager och isoleringsskikt på till exempel broar, parkeringsdäck och gator. Gjutasfalt är en blandning av fin sand, stenmjöl, finmald kalksten samt bitumen (12-17%). Lägningstemperaturen är betydligt högre än konventionell asfalt, uppåt 225°C (29, 62).

Asfaltrök ("asphalt fumes") definieras som molnet av små partiklar som formas genom kondensering av gasfasen efter upphettning av asfalt (asfalt = bitumen) (50). Komponenterna i gasfasen kondenserar inte vid samma temperatur, vilket medför att arbetare både är exponerade för asfaltrök och gas. Sammansättningen av asfaltrök är svår att karaktärisera då den beror på olika faktorer som t.ex. asfaltmassans temperatur, framställningsprocessen och de ingående komponenterna i asfaltmassan (63). Asfaltmassans temperatur påverkar mängden asfaltrök som bildas, samt halten av PAH i röken. Asfaltrök genererad vid höga temperaturer innehåller sannolikt mer PAH än asfaltrök bildad vid lägre temperatur (50). Tidigare användes stenkolstjära som asfalttillsats i stor utsträckning, något som bidrog till relativt höga halter PAH i röken. Bland annat bedömdes koncentrationen benspyren ha varit 100 gånger högre i rök från asfalt med stenkolstjära (57).

60 miljoner ton bitumen och 700 miljoner ton asfaltmassa produceras varje år i i-länderna (57). Sverige har en årlig produktion av asfalt på mellan 6-7 miljoner ton (39). År 2009 producerades ca 0,85 miljoner ton bitumen i Sverige och ca 0,5 miljoner ton förbrukas årligen (personligt meddelande Matz Wiklund, Nynäs AB, 2010). De två största användningsområden för asfalt idag är vägbeläggning och takbeläggning (16).

I Västeuropa finns ca 4000 asfaltverk (asphalt mixing plant) med 5-10 anställda per verk. Cirka 100 000 människor arbetar med att lägga ut asfalten på vägar (16). En uppskattning av antalet svenska arbetare som arbetar med vägbelägningsarbete är 2800 (personligt meddelande Björn-Inge Björnberg, SEKO, 2010).

Asfaltarbete vid vägbeläggning innebär olika arbetsuppgifter. En läggarmaskinist ("paver operator") kör asfaltutläggarmaskinen som lägger ut asfalt på vägen. En skruvare ("screedman") följer asfaltläggaren och justerar kanterna samt tjockleken på asfalten. Därefter används vältar för att packa asfaltmassan (hanteras av en vältförare). Ofta ingår även manuell handläggning av asfalt med skyffel (arbetet utförs av rakare "rakers") (31). Vid tillverkning, transport och utläggning av asfaltmassor exponeras arbetarna för asfaltrök huvudsakligen genom inandning men även via huden och mag-tarmkanalen (16).

Halter i arbetsmiljö

Det finns flera metoder att mäta exponeringen för asfaltrök och gas, men ingen har visat sig vara specifik och det är svårt att karaktärisera den totala asfaltröks-exponeringen. Många studier har använt den totala partikelhalten (TPM eller TP; "total particulate matter") och/eller den bensenlösliga fraktionen av den totala partikelhalten (BSM eller BSP; "benzene soluble matter"). BSM-metoden används för att mäta de bensenlösliga partiklar som blivit luftburna som resultat av en industriell process och metoden är standard i USA. En annan metod som används mer och mer är att mäta den totala organiska halten (TOM; total organic matter; totalt kolväte).

Flera studier har analyserat den yrkesmässiga exponeringen av asfaltrök för vägbeläggare. I en studie av NIOSH, där syftet var att utveckla och testa nya metoder för att karaktärisera asfaltröks-exponering samt att identifiera eventuella hälsoeffekter associerade med asfaltextponeringen, samlades data från sju olika vägbelägningsarbetsplatser. Resultaten visade att koncentrationen asfaltrök (mätt i luft med personburen provtagningsutrustning) under en arbetsdag generellt låg under $1,0 \text{ mg/m}^3$ TPM och $0,3 \text{ mg/m}^3$ BSM (51).

I en studie från 2007 (31), där syftet var att karaktärisera de fysikaliska och kemiska egenskaperna av asfaltrök och ånga från het asfaltmassa under vägbelägningsarbete, analyserades inandnings- och hudprov. Proven visade att PAH-profilen dominerades av substanser med molekylvikter under 228 (relativt små PAH, t.ex. benspyren har molekylvikten 252 g/mol). Substituerade och heterocykliska PAH upptog ca 71% av den detekterbara masskoncentrationen för PAH. Författarna fann att partikelfasen från luftprov, samt hudproven, dominerades av PAH med molekylvikter >192 . I gasfasen från luftprov återfanns högre koncentrationer PAH än i partikelfasen, men med lägre molekylvikter. De flesta partiklarna i gasfasen var små (mass median aerodynamisk diameter $1,02 \mu\text{m}$). Asfaltröskoncentrationen (TPM) för olika arbetsuppgifter uppmättes till $1,3\text{-}1,4 \text{ mg/m}^3$ för läggarmaskinist, $0,4\text{-}1,1 \text{ mg/m}^3$ för skruvare och $0,58\text{-}0,62 \text{ mg/m}^3$ för rakare.

Totala halten PAC² ("polycyclic aromatic compounds") analyserades till 197-198 µg/m³ för läggarmaskinister, 52-206 µg/m³ för skruvare och 51-55 µg/m³ för rakare (detekterat vid våglängden 370 nm, vid vilken främst små PAH med 2-3 ringar detekteras). Koncentrationen av PAC analyserades även vid 400 nm (detekterar främst större PAH med 4-6 ringar) och uppmättes till 35-39 µg/m³, 9-40 µg/m³ och 8,4-11 µg/m³ för läggarmaskinist, skruvare respektive rakare. En tidigare studie visade liknande resultat för totalhalten av PAC (51).

Den största epidemiologiska studien som gjorts för att studera asfaltröksexponering och cancer är IARC's (International Agency for Research on Cancer) retrospektiva europeiska multicenterstudie. I en av delstudierna genomfördes en semikvantitativ exponeringsbedömning för bitumenrök vid vägbeläggning. Där bedömdes exponeringsnivåerna vara 0,15 mg/m³ (95% geometriskt KI (konfidensintervall) 0,13-1,2) vid väglägningsarbete och 0,12 mg/m³ (95% geometriskt KI 0,07-0,20) vid tillblandning av asfalt (geometriskt medelvärde). Nivåerna av bensenpyren bedömdes ligga på 2,0 ng/m³ (95% geometriskt KI 1,6-2,5) vid vägbeläggning och 2,4 ng/m³ (95% geometriskt KI 1,3-4,0) vid tillblandning (12).

En studie från 2004 avsåg att undersöka exponeringen för PAC via inandning och hudkontakt hos vägbeläggare. Studien avsåg även att studera exponeringen vid olika arbetsuppgifter. Undersökningen visade att koncentrationen vid inandning var 4,1 µg/m³ och för hudexponering 89 ng/cm² (geometriskt medelvärde). Exponeringskoncentrationerna av pyren var 0,18 µg/m³ vid inandning och 3,5 ng/cm² vid hudkontakt. Även koncentrationer för bensenpyren analyserades, men halterna låg under detektionsgränsen (<0,01 µg/m³ för luftprov och <0,8 ng/cm² för hudprov). Asfaltläggarna hade signifikant högre exponeringshalter jämfört med vägarbetare som inte exponerats för het asfaltmassa. Inandnings- och hudproverna hade samlats från 20 väglägningsarbetare under 3 hela arbetspass (45).

McClellan och medarbetare studerade även exponeringen för väglägningsarbetare med olika arbetsuppgifter. Medelhalten av PAH i luft (analyserat som pyren) uppmättes för läggarmaskinist och skruvare till 0,6 respektive 0,5 µg/m³, medan rakare och vältförare exponerades för 0,2 respektive 0,06 µg/m³ (analys av den totala inandningen under hela arbetspasset och summan av partikel- och gasfas). Den högsta exponeringskoncentrationen på hud uppmättes för rakare och skruvare (6,4 respektive 7,7 ng/cm²), medan läggarmaskinist och vältförare exponerades för lägre koncentrationer via huden (5,1 ng/cm² respektive under detektionsnivån, hudexponering under hela arbetspasset och medelvärdet mellan höger och vänster handled) (46).

I Sverige har gammal asfalt börjat återvinnas mer och mer. Detta innebär att gamla asfaltbeläggningar krossas och återanvänds som utfyllnads- eller bärlagermaterial. Återvinning av asfalt kan ske i varmt, halvvarmt eller kallt

² Skillnaden mellan PAH och PAC är att PAH endast har kol- och väteatomer i de aromatiska bensenringarna (som kan vara substituerade), medan begreppet PAC även inkluderar andra atomer (t.ex. syre- eller kväveatomer) i bensenringarna. Begreppen används ibland felaktigt (3).

tillstånd. En svårighet med varm asfaltåtervinning är att äldre asfalt ofta innehåller stenkolstjära och röken som bildas kan innehålla höga nivåer av PAH (19). Man försöker i största möjliga utsträckning använda kall återvinning med asfalttemperaturer runt 80°C (personligt meddelande Björn Samuelson, Byggindustrierna, 2009). Flera mätningar har gjorts i samband med asfaltåtervinningsarbeten i Sverige och resultaten har visat halter av bland annat benspyren på mellan 0,05-0,15 µg/m³ (40). De flesta mätningarna gjordes med kall eller halvvarm hantering samt i några fall med varmblandad massa med en temperatur på 160°C. Allt återvinningsmaterial i studien hade analyserats i förväg med avseende på PAH-innehåll. Återvunnet material som användes vid varm hantering innehöll lägre halter PAH/kg torrsbstans än material som användes vid kall- eller halvvarm hantering.

Upptag biotransformation utsöndring

Bitumen är en komplex blandning av organiska ämnen med hög molekylvikt och spår av metaller där varje ämne har sin egen farmakokinetik. Farmakokinetiken varierar dessutom troligen beroende på interaktioner mellan de ingående ämnena. Inga uppgifter i litteraturen finns rörande upptag, biotransformation och utsöndring av asfalt-rök och bitumen men väl för några av de komponenter som utgör bitumen, bland annat PAH och långa alifatiska kolväten (20). PAH absorberas genom epitelceller i andningsvägarna och huden, vilka är de huvudsakliga vägarna för upptag. PAH metaboliseras av cytokrom P450-systemet framförallt till olika hydroxylerade metaboliter samt epoxider (64). Epoxider är ofta reaktiva metaboliter som kan binda till olika makromolekyler, t.ex. DNA och proteiner, och leda till mutationer och toxicitet.

Upptag av asfaltkomponenter via hud och andningsvägar undersöktes i en studie på frivilliga försökspersoner under kontrollerade förhållanden. Tio icke-rökare, tidigare oexponerade män exponerades för bitumen B65 (20 mg/m³ varav 2,5 mg/m³ i partikelfas och 17,9 mg/m³ i gasfas). Framställningstemperaturen var 200°C. Studien utfördes i exponeringskammare under 8 timmar, med en 45 min paus efter 4 timmar. Försökspersonerna hade shorts under hela exponeringstiden. Andningsmasker användes för att förhindra inandning av bitumenrök. Två försökspersoner deltog utan andningsmask. Exponeringen mättes via metaboliter av PAH (pyren, krysen, fenantren) i urin som samlades under 24 timmar. Kontrollurin samlades före experimentet. Den totala mängden PAH-metaboliter efter både hud- och luftvägsexponering uppmättes till 370 ng/g kreatinin för 1-hydroxypyren, 690 ng/g kreatinin för 6-hydroxycrysen och 85 ng/g kreatinin för hydroxyfenantren (extrapolerat från graf). Halten PAH-metaboliter (i procent) efter endast hudexponering var 58% för pyren, 56% för krysen och 53% för fenantren (20), dvs. drygt hälften av alla metaboliter härrörde från hudupptag.

I en italiensk studie mättes lufthalter och huddeponeringen för 15 respektive 16 olika PAHer (inkluderande fenantren, pyren och benspyren) och utsöndringen i urinen av PAHer (pyren och fenantren) och PAH-metaboliter (1-hydroxypyren och

Tabell 1. Luft och urinhalter av PAH och PAH-metaboliter i studien av Fustinoni *et al.* (24).

Ämne	Lufthalter, ng/m ³ (variationsvidd)	Urinhalter ng/l (variationsvidd)		
		grundnivå	före skift	efter skift
PAH	565 (127-1165)			
Fenantren	33 (11-93)	17 (9-43)	18 (11-88)	34 (15-82)
Pyren	32 (1,2-282)	4 (<4-7)	5 (<4-15)	5 (<4-11)
Benspyren	0,42 (0,13-7,8)			
3-OH-Fenantren		0,04 (<0,01-0,4)	0,09 (<0,01-1,7)	0,39 (<0,01-12)
1-OH-Pyren		0,13 (<0,02-0,99)	0,22 (<0,02-3,7)	0,42 (<0,02-1,7)

3-hydroxyfenantren) vid asfaltarbete (24). I studien ingick 24 asfaltarbetare (22-59 år) och männen var klädda i shorts och kortärmad tröja. Asfaltröken kom från asfaltmassa med 4-6% bitumen upphettad till en temperatur på mellan 130-170°C. Tre eller fyra dagar in i arbetsveckan mättes huddeponeringen för PAHer under ett arbetsskift (10 timmar) genom att fästa polypropylenkompresser på olika ställen på kroppen (nacke, axlar, överarm, handled, ljumske, vrist). Lufthalter mättes med personburen mätutrustning de första fyra timmarna av arbetsskiftet och urinprov togs före och efter skiftet. Urinprov togs även måndag morgon efter minst två dagars ledighet (grundnivå). Den totala deponeringen på huden beräknades för PAHer (högst koncentration på handleder) till 86 µg, för fenantren (högst på handleder) till 25 µg, för pyren (högst på handleder) till 7,4 µg och för benspyren (högst i nacke) till 1,1 µg. Uppmätta luft- och urinhalter redovisas i tabell 1. Multipel linjär regressionsanalys användes för att testa associationen mellan 1-hydroxypyren eller 3-hydroxyfenantren i urin (efter skift) som beroende variabler och lufthalter av pyren eller fenantren, huddeponering (handled) av pyren eller fenantren och grundnivåer av 1-hydroxypyren eller 3-hydroxyfenantren som oberoende variabler. Analysen visade att 42% av variationen i PAH-metaboliter i urin efter skift förklaras av luftexponering, hudexponering och grundnivåer av metaboliterna. Huddeponering står för 12% (3-hydroxyfenantren) till 20% (1-hydroxypyren) av den totala variabiliteten. Författarnas slutsats är att handlederna är den bästa lokaliseringen för att mäta huddeposition och att exponering både via huden och via andningsvägarna bidrar till systemisk exponering för PAHer men det relativa bidraget är substansberoende (24).

Biologisk exponeringsmätning

Specifika biomarkörer för asfaltrök har inte beskrivits. Dock finns flera biomarkörer som används för att bedöma exponering av asfaltrök, t.ex. utsöndring av hydroxylerade PAH-metaboliter (t.ex. 1-hydroxypyren, en metabolit av pyren), metaboliter av thioeter eller glukarsyra via urin, analys av DNA- och proteinaddukter samt oxidativa skador (ej närmare preciserat) i perifera blodceller (9, 20).

Pyren är en av många PAH som finns i asfaltrök och dess metabolit 1-hydroxypyren används ofta för att mäta exponering för asfaltrök. 1-hydroxypyren används ibland som biomarkör för andra PAH-exponeringar, t.ex. kreosot. En studie publicerad 2007 föreslår ett Clara cell protein (CC16) från blod som biomarkör för lungepitelskador orsakade av asfaltrök hos asfaltarbetare (67).

McClellan och medarbetare analyserade 20 vägläggare och 6 kontroller med avseende på PAH-exponering under en arbetsvecka. Före skift på måndag morgon hade vägläggare och kontroller samma nivå av 1-hydroxypyren i urinen (0,8 µmol/mol kreatinin (0,4 µg/g kreatinin)). Medelnivån av 1-hydroxypyren ökade signifikant hos vägläggarna efter varje arbetsskift och låg efter fyra arbetsdagar 3,5 gånger högre än före skift dag 1. Hos kontrollerna sågs ingen ökning. 1-Hydroxypyren-nivåerna skilde sig mellan olika typer av asfaltarbete: (skruvare> rakare>läggarmaskinist>vältförare) (46).

Toxiska effekter

Humandata

Hud

Flera rapporter beskriver brännskador på huden vid direktkontakt med asfaltmassa (gäller alltså inte asfaltrök) (20). Långvarig hudexponering för asfaltrök/bitumenrök kan ge upphov till hudirritationer, dermatit, klåda och utslag (16, 60). Det är dock oklart vid vilka exponeringsnivåer hud effekter uppkommer, samt om symptomen enbart beror på asfaltrök/bitumenrök eller varm asfalt direkt på huden. Dessutom förekommer ofta hudexponering av andra ämnen, exempelvis stenkolsstäva, mineralfibrer, formaldehyd, kvartsdamm och diesel (20).

I en studie undersöktes uttrycket av proteiner associerade till celldöd (apoptos) i hudprover från 16 vägbeläggningsarbetare som kroniskt exponerats för bitumenrök (13 ±6 år). En epidermal förtunning av exponerad hud samt förändringar i proteinuttryck (bax, bcl-2 och cytokeratin) kan tyda på ökad celldöd inducerad av bitumenrök (42).

Luftvägseffekter

Ögon-, näs- och halsirritation har rapporterats från arbetare exponerade för bitumen. En norsk forskargrupp studerade andningssymptom och lungfunktion hos 64 asfaltarbetare och en referensgrupp bestående av 195 byggnadsarbetare. I en enkät efterfrågades förekomst av symptom i de nedre luftvägarna, allergi, läkardiagnostiserad astma och rökvanor. Personer som vid spirometriundersökning hade FEV₁/FVC-kvot (forcerad expiratorisk volym under första sekunden/forcerad vitalkapacitet) <0,7 i kombination med kronisk hosta, andfåddhet och/eller pipande andning, fick diagnosen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Personer som rapporterade läkardiagnostiserad astma bedömdes ha astma. Asfaltarbetare rapporterade andningssymptom i högre grad än referensgruppen, och hade en

Tabell 2. Antal arbetare med symptom från andningsvägarna, KOL och astma bland asfaltarbetare och referensgrupp (58).

Symptom	Asfaltarbetare, % (antal)	Referensgrupp, % (antal)	OR (95% KI)
Ögonirritation	22 (14)	9 (18)	2,8 (1,2-5,9)
Tryckkänsla bröstet	22 (14)	9 (18)	2,8 (1,3-5,9)
Andfäddhet (i trappor)	11 (7)	3 (6)	4,1 (1,3-13,0)
Pip i bröstet	29 (25)	21 (40)	2,6 (1,4-4,9)
Diagnostiserad astma	14 (9)	2 (4)	7,9 (2,3-26,8)
KOL	19 (12)	8 (15)	2,8 (1,2-6,5)

Referensgrupp = 195 byggnadsarbetare (utomhusarbete). OR = oddskvot (justerat för rökning och ålder). KI = Konfidensintervall. KOL = Kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

ökad förekomst av både astma och KOL, se tabell 2. Kvoten FEV₁/FVC hos asfaltarbetare var 0,78 och hos referensgruppen 0,80 (p<0,01). Inga uppgifter gällande exponeringsnivåer angavs (58).

Spirometri utfördes före och efter arbets säsongen hos 140 asfaltarbetare och en kontrollgrupp bestående av 126 byggnadsarbetare. Arbetarna fick även besvara enkätfrågor. Man fann att FEV₁ och FEF₅₀ (forcerat mittexpiratoriskt flöde) var signifikant lägre hos asfaltarbetare (93 respektive 85% av förväntat normalvärde) än i referensgruppen (97 respektive 93% av förväntat normalvärde). Skruvare uppvisade den största försämringen av lungfunktionen under säsongen jämfört med läggarmaskinister och vältförare, se tabell 3a. Trots att läggarmaskinister, skruvare och vältförare exponerades för signifikant högre nivåer PAH (1,3-1,8 µg/m³) jämfört med andra asfaltarbetare (0,3-0,5 µg/m³) ansågs exponeringsnivåerna vara låga till måttliga (samt låg under gränsvärdet för yrkesexponering) (68). Även totaldamm (total dust) och oljedimma analyserades, se tabell 3b. Det fanns inget samband mellan halten PAH i luft och lungfunktionsnedsättning. Det låga antalet observationer i varje subgrupp gör dock tolkningarna osäkra.

I en studie från NIOSH (11) sammanfattas sju undersökningar från lika många asfaltbeläggningsplatser på vägar. Rapporten avsåg att jämföra arbetares exponering för asfalt uppblandat med gummi från kasserade bildäck med exponering för konventionell asfalt, bland annat undersöktes akuta effekter av asfaltrök. Studien pågick under fyra dagar; under två dagar användes gummiasfalt och under två dagar konventionell asfalt. Totalt deltog 94 arbetare, 52 exponerade och 42 oexponerade. Under studien fick deltagarna fylla i frågeformulär om sin hälsa samt kontinuerligt utföra PEF (Maximalt expiratoriskt flöde)-tester. Irritation i ögon, näsa och hals var de vanligaste rapporterade akuta symtomen. De angavs som milda och övergående. Symptom som halsirritation (hos arbetare med konventionell asfalt) var signifikant ökat jämfört med oexponerade (OR (Odds-kvot) 3,6 p<0,03). När gruppen exponerades för gummiasfalt var alla symptom signifikant ökade p<0,01 (OR: ögonsymptom 4,0, näsirritation 4,3, hosta 5,6

Tabell 3a. Lungfunktionsförändringar efter asfaltsäsongen hos asfaltarbetare, enligt yrkeskategorier (68).

Yrkeskategori	FVC Före säsong	Förändring FVC	FEV ₁ Före säsong	Förändring FEV ₁	FEF ₅₀ Före säsong	Förändring FEF ₅₀
Läggarmaskinist N=16	4,9±0,5	0,05±0,3	3,9±0,5	0,04±0,2	4,9±1,9	0,13±0,7
Skruvare N=42	4,8±0,8	-0,13±0,4 ^a	3,7±0,6	-0,09±0,3 ^{a,b}	4,6±1,5	-0,34±1,3
Vältförare N=12	4,3±0,7	0,05±0,3	3,4±0,4	-0,04±0,1	4,4±1,4	-0,28±0,6
Asfaltfräsare N=6	4,9±1,4	0,21±0,3	3,9±1,5	-0,04±0,2	4,9±2,7	-0,87±1,1
Arbetare asfaltverk N=30	4,6±0,8	-0,01±0,3	3,5±0,6	-0,02±0,2	4,2±1,6	-0,21±0,8
Lastbilschaufför (asfalt) N=18	4,5±0,8	-0,01±0,3	3,5±0,6	-0,04±0,2	4,2±1,5	0,11±1,2

FVC = Forcerad vitalkapacitet, FEV₁ = Forcerad expiratorisk volym under första sekunden, FEF₅₀ = Forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av FVC.

^ap<0,05.

^bp<0,05. Skruvare jämfört med andra asfaltarbetare, justerat för rökning.

Tabell 3b. Exponeringsnivåer för olika yrkeskategorier, geometriskt medelvärde samt geometrisk standardavvikelse (68).

Yrkeskategori	Totaldamm (mg/m ³)	Total PAH (µg/m ³)	Oljedimma (mg/m ³)
Läggarmaskinist N=16	0,3±1,9	1,8±1,9 ^b	0,23±3,4
Skruvare N=32	0,3±2,5	1,6±2,2 ^b	0,09±2,3
Vältförare N=8	0,4±2,7	1,3±4,3 ^b	Ingen uppgift
Asfaltfräsare N=9	2,4±1,5 ^a	0,5±1,8	0,19±2,6
Arbetare asfaltverk N=9	0,9±1,8	0,5±1,7	Ingen uppgift
Lastbilschaufför (asfalt) N=10	0,1±2,4	0,3±1,4	Ingen uppgift

^aAsfaltfräsare jämfört med andra asfaltarbetare, p<0,001.

^bLäggarmaskinister, skruvare och vältförare jämfört med andra asfaltarbetare, p<0,001.

och halsirritation 20,1). Fyra arbetare visade variation i lungfunktion mätt med regelbundna PEF-mätningar, och för tre av dem bedömdes den vara arbetsrelaterad. Beräknad genomsnittlig exponering för asfaltarbetarna varierade mellan 0,06-0,81 mg/m³ TP samt 0,02-0,44 mg/m³ BSP (vid arbete med konventionell asfalt) och 0,17-0,48 mg/m³ TP och 0,02-0,25 mg/m³ BSP (vid arbete med gummi-asfalt). De dagar som akuta symtom angavs i frågeformuläret (ögon-, näs- och halsirritation) var koncentrationen av TP och BSP signifikant högre jämfört med symptomfria dagar (för konventionell asfalt), medan endast TP var signifikant högre de dagar symtom rapporterades hos gummi-asfaltarbete, se tabell 4. Analys av asfaltröken (både från konventionell- och gummi-asfalt) visade att PAC med 2-3

Tabell 4. Genomsnittshalter mg/m³ (geometriskt medelvärde och variationsvidd) av asfaltrök och dagar med och utan symptom (ögon-, näs- eller halsirritation) (11).

Analys metod	Gummiasfalt			Konventionell asfalt		
	Ögon-, näs- eller halsirritation			Ögon-, näs- eller halsirritation		
	Inga symptom	Symptom	p-värde	Inga symptom	Symptom	p-värde
TP	0,18 (0,01-0,78)	0,30 (0,04-1,38)	<0,01	0,13 (0,02-1,20)	0,23 (0,01-1,26)	0,02
BSP	0,08 (0,01-0,61)	0,13 (0,00-1,10)	0,26	0,05 (0,01-0,49)	0,16 (0,01-0,82)	<0,01

TP = total particulate (mg/m³), BSP = benzene-soluble particulate (mg/m³).

ringar var vanligare än PAC med 4-6 ringar. Även nivåerna av svavelinnehållande substanser ("organic sulfur-containing compounds") och bensotiasol (markör vid gummiinblandning) var högre vid arbete med gummiasfalt. Man fann även höga halter bensen vid arbete med gummiasfalt (0,77 ppm). Författarna skriver att asfaltarbetarna var medvetna om vilken asfalttyp de hanterade de olika dagarna, samt att de var oroad över exponeringen från gummiasfalten, något som kan ha bidragit till rapporterings-"bias". Författarna menar att trots att inget entydigt dos-responssamband kunde fastställas mellan exponering för asfaltrök och akuta symptom, tyder de uppgivna hälsoeffekterna i studien på att ett kausalt samband kan föreligga (11).

En annan studie inkluderade 333 asfaltarbetare (varav 79 personer med personburna exponeringsmätare) och en referensgrupp med 247 verkstadsanställda. Arbetare med exponeringsmätare arbetade i smågrupper på 5-6 arbetare och representerade olika yrkeskategorier (läggarmaskinister, rakare och vältförare). Veckomedelvärdet för exponeringen för asfaltrök var 0,36 mg/m³ för asfaltarbetarna. De asfaltexponerade arbetarna hade fler symptom jämfört med oexponerade, t.ex. onormal trötthet, minskad aptit, ögon- och halsirritationer (strupe och svalg). Resultaten baserades på summan av symptomen som visade en signifikant ökad frekvens i asfaltgruppen jämfört med referensgruppen. Symptomsumman för asfaltgruppen med exponeringsmätning var 1,94 ±0,22, 1,39 ±0,10 för den andra asfaltgruppen och 0,75 ±0,08 för referensgruppen (signifikant skillnad mellan grupp 2 och grupp 3, p<0,001). Asfaltarbetare med uppgifter i garage och tunnlar hade signifikant högre symptomsumma jämfört med andra asfaltarbetare, 2,44 ±0,54 jämfört med 1,25 ±0,22 (p<0,05). Symptomsumman påverkades inte av väder, trafiktäthet, eller specifika arbetsuppgifter men korrelerade signifikant med asfalttemperaturen. Ökning av symptomsumman sågs vid temperaturer mellan 145°C och 155°C, samt vid en koncentration av asfaltrök över 0,4 mg/m³ (symptomsumman för exponering under 0,4 mg/m³ var 1,3 medan symptomsumman för exponering högre än 0,4 mg/m³ var 3,0, p<0,05). Symptomen hade inte styrkts med läkarundersökning utan baserades enbart på enkätsvar (52). En senare omarbetning av resultaten visade avsaknad i sambandet mellan summan av symptomen och exponering för den totala mängden

flyktiga substanser/asfaltrök (53). DECOS kritiserar att denna omarbetning endast publicerats som ett abstrakt som saknar detaljerad beskrivning av modellerna som användes (20).

Randem och medarbetare studerade sambandet mellan asfaltarbete och dödlighet i icke-maligna sjukdomar i en kohort med norska asfaltarbetare. Bland 803 dödsfall mellan 1970 och 1996 sågs en icke signifikant ökad dödlighet i sjukdomar relaterade till andningsorganen, SMR (Standardiserad mortalitetskvot) 1,3 (95% KI 0,97-1,6) (56).

Hjärt-kärlsjukdomar och inflammationsmarkörer

Idag beskrivs ofta hjärt-kärlsjukdom, åderförkalkning, som en inflammatorisk sjukdom. I flera meta-analyser har man observerat ett samband mellan en förhöjning av inflammatoriska markörer i blodet, t.ex. interleukin-6, CRP (C-reaktivt protein) och fibrinogen, och ökad förekomst hjärtkärlsjukdom (17, 18). I en studie mättes inflammatoriska markörer före och efter asfalteringssäsongen. Under säsongen ökade interleukin-6 signifikant hos icke-rökande asfaltarbetare ("asphalt pavers") men däremot skedde ingen signifikant ökning för CRP (ökade med 10%) eller fibrinogen. I gruppen asfaltarbetare ingick läggarmaskinister, skruvare, vältförare och asfaltfräsare, för exponeringsnivåer se tabell 3b (68). Detta resultat visar på en svag inflammatorisk reaktion.

Sambandet mellan PAH-exponering och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom undersöktes i en kohortstudie. Kohorten inkluderade 12 367 asfaltarbetare och 418 fall av hjärtsjukdom. Både den kumulativa exponeringen och en skattning av medalexponeringen för benspyren var associerad med en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom (dos-respons). En medalexponering för 273 ng benspyren/m³ eller högre motsvarade en relativ risk på 1,64 (95% KI 1,1-2,4) (13). Samtidig exponering för stenkolsstära kan ha bidragit till höga exponeringskoncentrationer för benspyren. 273 ng/m³ är en mycket hög exponering jämfört med andra refererade studier i detta dokument.

I en studie av Randem och medarbetare undersöktes sambandet mellan asfaltarbete och dödlighet i icke-maligna sjukdomar i en kohort med norska asfaltarbetare. Bland 803 dödsfall mellan 1970 och 1996 observerades ingen ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar (56).

I en dansk yrkeskohort studerades dödligheten bland asfaltarbetare. Den exponerade gruppen bestod av 1320 män och 43 024 oexponerade kontroller (manliga arbetare inom andra yrkesområden). Uppföljningstiden var 10 år (1970-1980) under vilken totalt 113 asfaltarbetare och 3811 oexponerade avled. En icke signifikant ökad förekomst av hjärt-kärlsjukdom som dödsorsak sågs bland annat, SMR 1,13 (95% KI 0,68-2,29) (28). Rökvanor eller andra livsstilfaktorer hade inte kontrollerats. Författaren anmärker att uppföljningstiden var kort.

Djurdata

I de flesta djurstudier har laboratoriegenererad asfaltrök/bitumenrök använts, vilken i många fall inte är kvalitativt jämförbar med den asfaltrök som bildas på arbetsplatser.

En studie på kaniner rapporterade att direktapplikation av vakuumdestillerad råolja ("residues from a vacuum distillation of the residuum from atmospheric distillation of crude oil") orsakade lätt irritation på hud och ögon (20). Lokala hud effekter och dermatit uppkom efter både kort- och långtidsexponering av bitumenkondensat. Sår och små abscesser uppkom efter långtidsexponering (20). Tre veckovisa hudappliceringar av destillerade bitumenprodukter ("bitumen vacuum residuum distillation products") gavs under fyra veckor till kaniner. Minskad matkonsumtion rapporterades vid 1000 mg/kg kroppsvikt, samt minimal till måttlig dermatit och keratos (ökad tillväxt av keratin på huden) vid 1000-2000 mg/kg kroppsvikt (20).

Luftvägseffekter

Råttor som inandades 10-58 mg/m³ asfaltrök (upphettad till 170°C) under 5 dagar uppvisade inga tecken på akuta lungeeffekter (bland annat studerades neutrofil infiltration, laktatdehydrogenasaktivitet, reaktiva syreradikaler samt produktion av proinflammatoriska markörer som TNF-alfa (Tumörnekrotisk faktor alfa) och interleukin-1. Däremot sågs en ökad aktivitet av det metaboliserande proteinet CYP1A1 i bronkiolära epitelceller (Clara celler), med en samtidig minskning av CYP2B1-aktivitet vid ökande totaldoser asfaltrök (44). Inte heller intratrakeal instillation av asfaltrökskondensat (0,1, 0,5 och 2,0 mg i 1-3 dagar) på råttor resulterade i akuta effekter på lunga då samma markörer som ovan studerades (43).

Toxiska effekter av bitumenröksexponering vid inandning undersöktes i Wistar råttor där syftet var att bestämma koncentrationer och maximal tolererbar dos för en framtida cancerstudie. Bitumenröken genererades för att likna exponering under vägbeläggningsarbete i Tyskland. 16 råttor/grupp exponerades för 4, 20 och 107 mg/m³ bitumenrök under 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka i 14 veckor. Ingen dödlighet relaterad till bitumenröksexponeringen påvisades. Resultaten visade att 107 mg/m³ bitumenrök orsakade en signifikant lägre kroppsvikt hos hanråttor. Dessutom orsakade denna dos statistiskt signifikanta exponeringsrelaterade histopatologiska förändringar (hyalinos, basalcellshyperplasi, mucosacellshyperplasi och inflammatorisk cellinfiltration) i näs- och bihålor (enligt CICAD saknas dock p-värden i industrirapporten från Fraunhofer, som sammanfattas i ref. 16).

Fem dagars exponering för 16 mg/m³ bitumenrök gav irritationer i nosen hos råttor (65). Möss som inandades en bitumen-vatten aerosol under 16,5-21 månader uppvisade tecken på lunginflammation ("pneumonitis"), emfysem och bronkit. Koncentrationen bitumenrök/bitumen-aerosol angavs dock inte (20).

Effekter på immunförsvaret

En studie från 2008 (1) undersökte immunotoxiska effekter av asfaltrök och asfaltrökskondensat (genererad vid 150°C) på möss. Författarna rapporterade en dosrelaterad trend ($p < 0,01$) med statistiskt signifikant suppression av specifikt IgM (immunoglobulin M)-svar vid systemisk exponering (intraperitoneal injektion) av asfaltrökskondensat 0,625-5 mg/kg). Intraperitoneal injektion av den partikulära fasen (5 mg/kg), inandning av asfaltrök (35 mg/m³) och asfaltröksång (11 mg/m³) orsakade en signifikant minskad specifik reaktion mot SRBC (Fårerythrocyter). Hudexponering (under 4 dagar) för asfaltrökskondensat orsakade en signifikant minskad reaktion för det totala (vid 50 mg/kg) och specifika (vid 250 mg/kg) IgM svaret efter injektion av SRBC. Immunosuppression analyserades med IgM plaque forming cell assay. Den immunologiska reaktionen vid intravenös injektion av SRBC med och utan förbehandling med asfaltrök jämfördes. Resultaten visade att asfaltröken hade immunosuppressiva effekter vid systemisk exponering samt vid hud- och luftvägsexponering i möss.

Genotoxicitet

In vitro

Ett flertal studier har undersökt effekten av bitumenrök och dess genotoxiska effekt *in vitro*. Vissa studier har använt laboratoriegenererad bitumenrök som framställts vid höga temperaturer (>200°C) (20). Ett antal *in vitro* studier (bland annat med Ames test) har visat inga eller svaga mutagena effekter av bitumenrök framställd vid relevanta temperaturer (5). En nyligen publicerad *in vitro* studie med humana bronkiala epitelceller (BEAS 2 celler) utförd i Finland visade att asfaltrök insamlad vid vägläggning eller genererad i laboratorium vid ca 150°C från gjutasfalt gav upphov till ökad halt av mikrokärnor (MN). Däremot sågs ingen ökad halt av mikrokärnor när cellerna exponerades för asfaltrök från konventionell asfalt (41).

Djurdata

I en *in vivo* studie undersöktes bitumenrökens genotoxicitet genom att Big Blue[®] möss³ exponerades för asfaltrök (genererad vid 170°C, 100 mg/m³ TPM, benspyren koncentration 198 ng/m³) via inhalation under 5 dagar. Ingen skillnad i genotoxicitet (mutationer och addukter) mellan kontroldjur och exponerade djur detekterades i lunga fyra veckor efter avslutad exponering (48). En liknande studie med inhalationsexponering av Big Blue[®] råttor resulterade i signifikant förhöjning av 1-hydroxypyren i urinen, signifikant ökning av DNA-addukter i lungvävnad, samt svagt (icke signifikant) förändrade mutationsspektra (i målceller i lunga) hos de exponerade djuren (8). Andra *in vivo*-studier, som har påvisat genotoxicitet (ad-

³ Big Blue möss och råttor är transgena djur som innehåller en vektor som gör det lättare att studera mutationer orsakade av exponering. Bland annat kan mutationsfrekvenser (kvantitativt) och specifika mutationer (kvalitativt) detekteras i flera olika organ.

dukter och mutationer) och förändrat genuttryck i lungvävnad, har också använt höga koncentrationer (25-198 mg/m³ TPM) av arbetsplats- eller laboratoriegenererad bitumenrök (5, 20, 25, 27).

DNA-skador i form av DNA-fragmentering studerades i alveolära makrofager och lungvävnad från asfaltröksexponerade råttor. Djuren exponerades för asfaltrök (25 och 38 mg/m³, genererad vid 170°C) under 6 timmar per dag i fem dagar. Asfaltröksexponeringen orsakade DNA-skador både i lungvävnad och i alveolära makrofager (studerat med Comet assay). Även 6 timmars exponering för 59 mg/m³ asfaltrök resulterade i signifikant ökade nivåer av DNA-skador (jämfört med kontrolldjur som andats luft). Ett dos-responssamband kunde ses vid kumulativ mängd asfaltrök (mg-timmar/m³). Ingen ökning av mikrokärnor i benmärgserythrocyter kunde detekteras efter exponering för 58 mg/m³ i 6 timmar/dag i 5 dagar (70).

Uppkomst av DNA-addukter studerades i lungvävnad från 48 möss som exponerats för asfaltrök genom inandning (genererad vid 180°C). Mössen exponerades under 4 timmar/dag i 10 dagar. Resultaten visade signifikant ökade nivåer av PAH-DNA-addukter i asfaltröksexponerade möss jämfört med kontrollmöss som andats ren luft. Exponeringskoncentrationerna låg mellan 152-198 mg/m³ ("total exposure") (69).

Den genotoxiska effekten av bitumenrökskondensat på hud har studerats i experiment med råttor. Kondensatet applicerades två gånger (med två dagars mellanrum). Lymfocyter, hud- och lungprov samlades för analys av DNA-addukter medan urin samlades för att undersöka 1-hydroxypyren. Kondensatet upptogs mycket snabbt av huden och resulterade i addukter i hud, lunga och lymfocyter men inte i lever och njurar. Adduktmönstret skiljde sig mycket från mönstret orsakat av stenkoltjäarakondensat (positiv kontroll), sannolikt pga. förekomst av större mängder heterocykliska PAH (framförallt svavelinnehållande) i bitumen jämfört med stenkoltjära, och det fanns inget samband mellan uppkomst av addukter och halten av 1-hydroxypyren i urin. Adduktmönstret skiljde sig även mellan de olika organen, troligen på grund av skillnader i organspecifik metabolism (26). PAH-koncentrationen (4-6 ringar) i bitumenkondensat var 86 µg/g (framställt vid 160°C) och 94 µg/g (framställt vid 200°C).

Humandata

DNA-strängbrott mättes i perifera mononukleära blodceller från 34 asfaltarbetare (7 takbeläggare, 18 vägbeläggare och 9 asfaltmålare). Blodprov togs måndagar och fredagar. För takbeläggarna fann man att antalet DNA-strängbrott vid slutet av arbetsveckan var signifikant förhöjt jämfört med en kontrollgrupp (22). Inga uppgifter om exponeringsnivåer angavs i artikeln.

Urin- och blodprover från 28 asfaltarbetare och 28 kontrollpersoner analyserades i en studie från 1998. Urinproven visade en ökad koncentration 1-hydroxypyren hos asfaltarbetare jämfört med kontroller, 0,78 ± 0,46 respektive 0,52 ± 0,44 µmol/mol kreatinin. Systerkromatidutbyten (SCE) och MN analyserades från blodprov. Asfaltarbetare hade signifikant högre nivåer av SCE per cell jämfört

med kontrollpersoner, $5,13 \pm 0,64$ respektive $2,25 \pm 0,42$, $p < 0,05$. Även frekvensen MN i perifera lymfocyter var högre bland asfaltarbetare $4,71 \pm 0,67$ jämfört med $1,79 \pm 0,32$ hos kontrollpersoner, $p < 0,0001$. Inga uppgifter om nivåer av PAH i luft angavs (10).

SCE och MN jämfördes i en grupp på 28 svenska vägbeläggare och 30 oexponerade kontroller (icke-rökare). Koncentrationen PAH som asfaltarbetarna exponerats för analyserades och medelkoncentrationen beräknades till $2,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,2-23,8). Inga signifikanta skillnader i systerkromatidutbyten och mikrokärnor mellan grupperna kunde påvisas. Man rapporterade ingen ökning av halten 1-hydroxypyren efter två arbetsskift ($0,96 \mu\text{mol}/\text{l}$) jämfört med halten innan skift ($0,96 \mu\text{mol}/\text{l}$) hos vägbeläggarna. Däremot hade vägbeläggarna ca 30% högre koncentrationer 1-hydroxypyren i urinen jämfört med kontrollgruppen före skift (37). I studien korregerades inte 1-hydroxypyren för mängd kreatinin i urinen.

En australiensisk studie undersökte MN i blodceller och exponerade urotelceller från 12 vägbeläggare och 18 kontroller (sjukhuspersonal). Antalet MN i urotelceller var högre bland vägbeläggare jämfört med kontrollerna ($12 \pm 0,65$ MN/1000 celler, $8,7 \pm 0,46$ MNceller/1000 celler jämfört med $6,9 \pm 0,18$ MN/1000 celler, $5,2 \pm 0,11$ MNceller/1000 celler). Även i lymfocyter detekterades högre nivåer av MN bland vägbeläggarna jämfört med kontroller ($16 \pm 0,63$ MN/1000 celler, $11 \pm 0,24$ MNceller/1000 celler jämfört med $9,2 \pm 0,29$ MN/1000 celler, $5,9 \pm 0,13$ MNceller/1000 celler). Skillnaderna mellan vägbeläggare och kontroller var signifikanta $p < 0,01$. PAH-metaboliter i urinen hade inte analyserats. Man hade kontrollerat för rökning (49).

En studie från 2006 visade inga ökade nivåer av systerkromatidutbyten bland 19 asfaltarbetare, jämfört med en kontrollgrupp. Man analyserade också oxidativa DNA-skador med hjälp av en formamido-pyrimidin-glykosylas (Fpg)-modifierad comet assay och fann oxidativa DNA-skador hos 37% av de exponerade mot 0% hos kontrollgruppen. Hos de exponerade påvisades $40 \pm 12\%$ celler med DNA-fragmentering (comets) mot $11 \pm 4,5\%$ i kontrollgruppen ($p = 0,000$, Anova test). Koncentrationen total-PAH (huvudsakligen PAH med 2-3 ringar) var $2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (range 0,43-16) för de exponerade arbetarna (15).

McClellan och medarbetare har i två studier beskrivit exponering för bitumenrök respektive uppkomst av DNA-addukter hos asfaltarbetare i Boston (45, 47). DNA-adduktstudien omfattade 49 vägläggare och 36 kontroller som följdes under ett år. Man tog blodprov från varje individ under vår, sommar, höst och vinter. DNA-addukter analyserades i mononukleära vita blodceller med ^{32}P postlabeling teknik. Under arbets säsongen (vår, sommar och höst) ökade DNA-adduktnivån från $3/10^{10}$ nukleotider första arbetsdagen till $46/10^{10}$ nukleotider efter femte arbetsdagen hos flertalet av vägläggarna. DNA-adduktnivån var högst för både exponerade och kontroller under vinterperioden och totalt sett hade kontrollerna högre DNA-adduktnivåer. Den exponeringsrelaterade ökningen av DNA-addukter under arbetsveckor med konstaterad PAH-exponering talar dock för att väglägningsarbete leder till DNA-skada.

I en studie från 2009 studerades exponering för asfaltrök och SCE och MN hos 26 turkiska asfaltarbetare och 24 ”matchade” män med administrativt arbete. Arbetarna hade signifikant högre halter 1-hydroxypyren efter arbetsskift jämfört med kontrollgruppen. Studien visade också ökade nivåer av genotoxiska markörer i lymfocyter ($7,2 \pm 1,6$ SCE per cell hos exponerade jämfört med $5,5 \pm 1,1$ SCE per cell hos kontroller och $2,0 \pm 0,21$ MN/1000 binukleära celler hos exponerade jämfört med $1,5 \pm 0,14$ MN/1000 binukleära celler hos kontroller). Frekvenserna SCE och MN var förhöjda efter två veckors arbetsskift men det framgick inte om ökningarna var signifikanta. Författarna menar att de ökade nivåerna av SCE och MN framförallt speglar den kroniska exponeringen. Inga uppgifter om exponeringsnivåer för asfaltrök/PAH angavs (38).

Det har funnits osäkerhet kring de genotoxiska fynd som rapporterats, både *in vitro* och *in vivo*. *In vitro* dels på grund av olika källor (kondensat, lösningar, extrakt) av bitumenrök/asfaltrök, dels på grund av att bitumenrök/asfaltrök genererad vid olika, och ibland höga ($>230^{\circ}\text{C}$) temperaturer har använts i studierna. I studier av yrkesmässigt exponerade har resultaten influerats av olika exponeringssituationer, olika grad av användning av skyddsutrustning och olika confounding-faktorer (t.ex. rökning och annan samtidig exponering). Den holländska gruppen DECOS menade att PAH kan penetrera hud och orsaka DNA addukter men att sambandet mellan bitumen-/asfaltröksexponering och genotoxicitet är oklart (20). Flera studier har sedan dess tillkommit.

Sammanfattningsvis är det klarlagt från djurförsök att inhalation av höga halter av bitumenrök, som genererats vid 170 eller 180°C , orsakar DNA-skador i lungvävnad hos råttor och möss (69, 70) och att exponering för bitumenrökskondensat (genererat vid 160 eller 200°C) på huden på råttor orsakar DNA-skador i huden och i perifer vävnad (26). Vidare har studier av bitumenröksexponerade vägläggare visat på ökad förekomst av DNA-fragmentering, DNA-addukter, SCE och MN vid exponeringar som ökat mängden 1-hydroxypyren i urinen (10, 15, 38, 47, 49). Nivåerna av MN, som är en etablerad riskmarkör för cancer, var förhöjd vid arbete med bitumen i tre av de fyra studierna som rapporterades sedan 1998, se tabell 5.

Carcinogenicitet

Humandata

En stor europeisk multicenterstudie utförd av IARC (55) visar att den ökade risken för lungcancer bland asfaltarbetare som man tidigare observerat med stor sannolikhet beror på tobaksrökning samt eventuell exponering för stenkolsstjära. Andra epidemiologiska studier har observerat en ökad risk för blåscancer bland väglägningsarbetare (14, 28, 57) och magcancer (29, 30, 36, 57, 66), men sambanden med bitumen är osäkert.

Tabell 5. Observerad påverkan på arvsmassan vid yrkesmässig exponering för bitumenrök.

Material	Exponering/exponeringsmarkör		Effekt	Utfall	Ref.
	PAH i luft ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1-hydroxypyren i urin ($\mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin)			
Perifert blod, mononukleära blodceller, 27 bitumenexponerade (vägbeläggare och bitumenmålare)			Enkelsträngsbrott (alkalisk eluering)	Negativ	22
Perifert blod, lymfocyter, 28 bitumenexponerade (vägbeläggare), 28 kontr. (universitets- och sjukhuspersonal)		0,78±0,46 (exp. efter arbetsvecka) 0,52±0,44 (kontr. under dagtid)	Syterkromatidutbyten Mikrokärnor	Positiv Positiv	10
Perifert blod, lymfocyter, 28 bitumenexponerade (vägbeläggare), 30 kontr. (byggnadsarbetare)	2,3 (geom. medelv, range 0,2-24)	0,96 (0,04-3,8)*, exp. före skift 0,96 (0,23-4,0)* exp. efter 2 skift 0,60 (0,14-2,2)* kontr. Prov taget på eftermiddagen	Syterkromatidutbyten Mikrokärnor	Negativ Negativ	37
Perifert blod, lymfocyter, 19 bitumenexponerade (vägbeläggare), 22 kontr. (admin. personal)	2,8 (medelv, range 0,43-16)	0,52 (exp. före skift) 1,5 (exp. efter 1 skift) 0,95 (kontr. före skift)	Syterkromatidutbyten DNA-fragmentering (comets)	Negativ Positiv	15
Perifert blod, lymfocyter och celler från urinblåsan, 12 bitumenexponerade (vägbeläggare), 18 kontr. (sjukhuspersonal)			Mikrokärnor	Positiv	49
Perifert blod, mononukleära blodceller, 49 bitumenexponerade (vägbeläggare), 36 kontr. (millers - skrapar av gammal asfalt)		0,8±0,8 (exp. före skift, n=20) 1,9±1,9 (exp. efter 1 skift, n=20) 0,8±0,6 (kontr. före skift, n=6) 0,8±0,8 (exp. efter 1 skift, n=6)	DNA-addukter	Positiv	45, 47
Perifert blod, lymfocyter, 26 bitumenexponerade (vägbeläggare), 24 kontr. (admin. personal)		0,18±0,07 (exp. före skift) 0,39±0,21 (exp. efter två arbetsveckor) 0,16±0,008 (kontr. före skift)	Syterkromatidutbyten Mikrokärnor	Positiv Positiv	38

exp. = exponerade, kontr. = kontroller

* geometriskt medelvärde $\mu\text{mol}/\text{l}$ (variationsvidd).

Tabell 6. Relativ risk (RR) för utvalda dödsorsaker bland vägbeläggningsarbetare jämfört med andra anläggnings- och byggnadsarbetare (6).

Dödsorsaker	Relativ risk (95% KI)
Alla orsaker	0,97 (0,90-1,0)
All cancer	0,96 (0,84-1,1)
Cancer i ”head and neck”	1,34 (0,93-1,9)
Lungcancer	0,99 (0,77-1,3)

Vissa äldre epidemiologiska studier som undersökt sambandet mellan asfalt-röksexponering och cancer studerade takbeläggare eller gjutasfaltarbetare, vars exponering inte speglade den typiska vid vägbeläggning. I många fall kunde man inte utesluta annan samtidig exponering som påverkat resultatet. En vanlig confounding-faktor vid asfaltarbete kan t.ex. vara samtidig exponering för stenkols-tjära. För att utreda de cancerframkallande egenskaperna i asfalt-rök samlade IARC en mycket stor retrospektiv kohort som inkluderade arbetare inom asfaltindustrin från sju europeiska länder (däribland Sverige). Det primära målet var att bedöma om en ökad risk för lungcancer kunde associeras med bitumenröksexponering. Kohorten inkluderade 29 820 arbetare exponerade för bitumen (vägbeläggare, asfaltblandare och takbeläggare) och 32 245 anläggnings- och byggnadsarbetare utan exponering för bitumen. Uppföljningsperioden var mellan år 1953 och 2000. Den sammanlagda dödligheten bland bitumen/asfaltarbetare var lägre jämfört med den övriga befolkningen. En liten statistisk signifikant ökning av lungcancerfall sågs bland bitumenarbetare (SMR 1,17 95% KI 1,04-1,30), medan de andra byggnadsarbetarna inte skiljde sig från den allmänna befolkningen (SMR 1,01 95% KI 0,89-1,15). Den relativa risken för lungcancer för bitumenarbetare var, jämfört med de andra byggnadsarbetarna, 1,09 (95% KI 0,89-1,34). Resultaten skiljde sig mellan länderna. Dödligheten i lungcancer var associerad med medlexponering av bitumenrök men inte med kumulativ exponering eller exponeringslängd. I studien fann man också en relativ risk på 1,34 (95% KI 0,93-1,94) för cancer i ”head and neck”⁴ bland vägbeläggningsarbetare, se tabell 6. SMR för ”head and neck” cancer var 1,37 (95% KI 0,98-1,88) och för lungcancer 1,15 (95% KI 0,93-1,40) för vägbeläggningsarbetare. Man hade inte justerat för rökning och författarna skriver att yrkesexponering av andra ämnen kan ha påverkat resultaten. I IARCs retrospektiva multikohortstudier (6, 7) ingår några av de individuella studier som refereras till i detta underlag. Dessa är Bergdahl och Järholm 2003 (4), som ingår i Randem *et al.* 2004 (59) som i sin tur ingår i Boffetta *et al.* 2003 (6, 7).

En detaljerad känslighetsanalys beträffande olika antaganden i exponeringsbedömningen (inklusive användning av stenkols-tjära) har publicerats (21). Författarna menar att känsligheten för olika antaganden i exponeringsuppskattningen är relativt låg.

⁴ ”Head and neck cancer” inkluderar cancer i mun, näsa, bihåla, spottkörtlar, svalg, hals och strupe, samt lymfkörtlar i halsen.

Sambandet mellan cancer och asfaltröksexponering studerades i den svenska bygghälsokohorten (4). Cancerinsjuknanden och cancerdödlighet bland asfaltarbetare jämfördes med en grupp byggnadsarbetare som inte exponerats för asfaltrök, samt med den allmänna befolkningen. I studien beskrivs även en minskad användning av stenkoltjära i asfalt i Sverige från mitten av 1970-talet. Författarna bedömde att PAH-nivåerna vid vägbeläggning på 1980- och 90-talet låg mellan 1-2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vidare bedömde författarna att halten bitumenrök vid vägbeläggning under 1980- och 90-talet låg runt 1 mg/m^3 . Det totala antalet cancerinsjuknanden och cancerdödsfall var lägre än förväntat. Av 32 lungcancerfall hade 24 personer varit rökare vid första undersökningen (asfaltarbetare följdes från 1971 till 1995). Den relativa risken för lungcancer jämfört med andra byggnadsarbetare var, justerat för rökvanor, bland asfaltarbetare 1,03 (95% KI 0,70-1,45). Man fann heller ingen ökad risk för lungcancer bland arbetare som hade påbörjat asfaltarbete 1954 eller tidigare (trots användning av stenkoltjära i asfaltblandningar innan 1970-talet). Ingen ökad risk för annan typ av cancer kunde heller påvisas. Studien ingår i Randem *et al.* 2004 (59).

En nordisk studie undersökte cancerincidens efter anställning inom asfaltindustrin. Studien inkluderade 22 362 asfaltarbetare från Danmark, Finland, Norge och Sverige. Uppföljningsperioden varierade mellan länderna från 1953-1971 till 1994-1999. Jämförelse gjordes med den allmänna befolkningen. Under perioden insjuknade 842 vägbeläggare i cancer, SIR (Standardiserad incidensrat) 0,90 (95% KI 0,84-0,96), 50 drabbades av magcancer, SIR 1,29 (95% KI 0,96-1,70), 164 av lungcancer, SIR 1,26 (95% KI 1,08-1,47), 45 av icke-melanom hudcancer, SIR (0,52 95% KI 0,38-0,70) och 62 vägbeläggare drabbades av blåscancer, SIR 0,94 (95% KI 0,72-1,20). Risken för blåscancer ökade med anställningstiden, RR (Relativ risk) var 1,85 (95% KI 0,90-3,78) vid mer än 30 år sedan första anställning (59). Man hade inte kontrollerat för rökning eller eventuell annan samtidig exponering. En annan begränsning var att i den norska delen av kohorten började observationstiden redan 1953, trots att det fanns tecken på att man fram till 1970 hade ett selektivt bortfall som, vilket författaren senare påpekat, ledde till en underskattning av cancerrisken (57).

Sambandet mellan exponering för PAH under asfaltarbete vid vägbeläggning och risk för blåscancer studerades i en kohortstudie. 7298 arbetare som enbart arbetat med vägbeläggning anställda mellan 1913 och 1999 på olika företag i Danmark, Norge, Finland och Israel ingick i studien. Författarna bedömde bensenpyren-exponeringen (PAH) genom att ta hänsyn till bland annat arbetshistorik, förändringar i vägbeläggningstekniker över tid och exponeringsnivåer. Man fann 48 fall av blåscancer bland vägbeläggare, av dessa hade 39 exponerats för asfaltrök under minst 15 år före diagnos. Inget samband mellan den kumulativa exponeringen för PAH och blåscancerincidens identifierades, däremot fann man ett samband mellan genomsnittlig exponeringsnivå och blåscancer, som stärktes då 15 års latenstid tillämpades (RR 1,5 för 99-<139 ng bensenpyren/ m^3 , 95% KI 0,54-4,4, RR 2,7 för 139-<204 ng bensenpyren/ m^3 , 95% KI 1,0-7,3 och RR 1,9 för >204

ng/m³ benspyren, 95% KI 0,66-5,5, p för trend 0,15) (14). Författarna hade inte kontrollerat för annan exponering och information om rökning saknades.

En svensk kohortstudie undersökte sambandet mellan yrkesexponeringar och risken för magsäckscancer ("magsäck, dock inte övre magmun"). Studien baserades på den svenska bygghälsokohorten och inkluderade 256 357 manliga byggnadsarbetare som varit anställda inom den svenska byggindustrin mellan 1971 och 1993. Arbetare inkluderade i bygghälsokohorten hade tidigare, vid hälsoundersökningar, besvarat frågor gällande tidigare arbetsuppgifter och rökning. 948 fall av magsäckscancer som inträffat under uppföljningstiden mellan 1971 och 2002 identifierades. Av dessa hade 14 exponerats för asfaltrök. Hög yrkesexponering för asfaltrök gav en IRR (incidensratkvot) på 0,9 (95% KI 0,5-1,5). Kombinerad exponering för rök (inklusive asfaltrök, dieselavgaser och metallrök) resulterade i en IRR för magcancer på 1,2 (95% KI 1,1-1,4) och inkluderade 262 exponerade (66).

I en annan kohortstudie av väsentligen samma population (260 052 manliga byggnadsarbetare, följda 1971-2000) studerades sambandet mellan yrkesexponering och cancer i matstrupen och övre magmunnen. Yrkesexponeringen klassades av yrkeshygieniker och information om rökvanor och BMI (Kroppsmasseindex) hämtades från hälsoundersökningar. 4766 personer klassades som högexponerade för asfaltrök. Ingen ökad risk sågs för cancer i matstrupen, däremot sågs en ökad risk för cancer i övre magmunnen baserad på 6 fall (IRR=2,3, 95% KI 1,0-5,3, p=0,04) (36).

Cancerödrligheten inom asfaltindustrin studerades i en dansk yrkeskohort. Den exponerade gruppen bestod av 1320 män anställda inom asfaltindustrin. Oexponerade kontroller var 43 024 manliga arbetare inom andra yrkesområden. Uppföljningstiden var 10 år (1970-1980). Totalt 113 asfaltarbetare och 3811 oexponerade avled under uppföljningstiden. Cancer i andningsvägarna, SMR 1,4 (95% KI 0,82-2,3), och blåscancer, SMR 3,0 (95% KI 0,98-7,0), tillhörde de vanligaste cancerorsakerna för asfaltarbetarna (28). Exponeringskategorin var bred och inkluderade all sorts asfaltarbete. Rökvanor eller andra livsstilfaktorer hade inte kontrollerats. Författaren anmärker att uppföljningstiden var kort.

I en fall-kontrollstudie undersöktes alla blåscancerfall i ett område i Kanada, där 835 personer med diagnostiserad blåscancer fick besvara en enkät. Frågorna behandlade bland annat yrkeshistoria samt rökning och kostvanor. Även en grupp på 781 matchade kontrollpersoner fick besvara enkäten. Man såg en signifikant ökad risk för blåscancer efter arbete med asfalt/tjära 8-28 år tidigare (OR 3,11 p=0,019). Jobb-kategorin "arbete inom asfalt/tjära" är bred och resultaten bygger enbart på personernas egna rapporter om exponering. Författarna kritiserar själva att responsen från deltagarna i studien kanske inte var representativ då endast 67% av fallen och 53% av kontrollerna svarade (61). Vidare är det troligt att personerna även varit exponerade för stenkoltjära.

Hansen (29, 30) har i två epidemiologiska studier undersökt sambandet mellan svåra hälsoeffekter och asfaltröksexponering. En dansk kohort med 679 gjutasfaltarbetare följdes från 1959 till 1986. Under denna tid inträffade 169 dödsfall. Dödligheten bland gjutasfaltarbetare var högre jämfört med danska män under samma tidsperiod, SMR 1,6 (95% KI 1,4-1,9) och dödligheten i cancer var högre, SMR 2,3 (95% KI 1,7-2,9). Man fann en ökning av lungcancer bland gjutasfaltarbetare, SMR 2,9 (95% KI 1,9-4,3) samt ökad dödlighet i levercirros, SMR 4,7 (95% KI 1,9-9,6). För personer över 40 år sågs en ökad incidens av cancer i munnen, SMR (standardiserad morbiditetskvot) 11 (95% KI 1,4-40, 2 fall), matstrupen, SMR 7,0 (95% KI 1,4-20, 3 fall), ändtarmen, SMR 2,2 (95% KI 1,3-6,6, 7 fall), och lunga, SMR 3,4 (95% KI 2,3-5,0, 27 fall). Dödligheten i bronkit, emfysem och astma var förhöjd bland gjutasfaltarbetare, SMR 2,1 (95% KI 0,95-3,9). I studierna hade man inte kontrollerat för rökning, alkohol eller andra livsstilsfaktorer. Gjutasfalt upphettas till högre temperaturer (runt 230°C) än asfalt vid konventionell vägbeläggning samt innehåller högre halter bitumen. Till skillnad från konventionell vägbeläggningssasfalt har man i gjutasfalt inte tidigare tillsatt stenkolstjära som bindemedel (med undantag för en kortare period under andra världskriget). Danska myndigheter uppmätte i slutet av 1970-talet mycket höga halter asfaltrök vid gjutasfaltarbete, framförallt vid golveläggning (flooring), 0,5-260 mg/m³ (medelvärde 42 mg/m³), men även vid vägbeläggning, 4,3 och 3,4 mg/m³. Koncentrationer av PAH analyserades och uppmättes till 0,2 mg/m³ (medel). Medelvärdet för benspyren var 5,8 µg/m³ (29, 30).

En fall-kontrollstudie (55) utfördes för att undersöka det svaga sambandet mellan bitumenexponering och lungcancerrisk som konstaterats i den tidigare europeiska kohortstudien som beskrivs ovan (6, 7). Exponeringsbedömningar utfördes för bitumenrök, PAH från bitumen (inandningsexponering) och bitumenkondensat (hudexponering) samt för organiska ångor ("organic vapour"), asbest, kvarts, dieselavgaser, rökning och stenkolstjära. Bedömningarna baserades på tidigare information från företagen samt på personliga intervjuer. Totalt 433 fall (manliga arbetare under 75 år, från Danmark, Finland, Frankrike, Tyskland, Nederländerna, Norge och Israel, som avlidit eller diagnostiserats för lungcancer mellan 1980 fram till 2002-2005) och 1253 "matchade" kontroller inkluderades i analysen. Oddsquoten för lungcancer efter bitumenröksexponering (någonsin) var 1,1 (95% KI 0,84-1,5). Man fann inget samband mellan lungcancerrisk och antal år av exponering, kumulativ exponering eller medelxponering. Liknande resultat observerades vid exponering för PAH och organiska ångor. Exponering för bitumenkondensat (någonsin) gav en oddsquoten på 1,2 (95% KI 0,88-1,6) för lungcancer, man fann inget samband med exponeringstid (antal år), kumulativ exponering eller medelxponering. Vid kumulativ exponering för stenkolstjära fann man dock ett samband med ökad lungcancerrisk. Oddsquoten hade justerats för land, ålder och tobakspaket-år. Enligt författarna kunde två slutsatser dras från studien; dels att en stor del av överdödligheten i lungcancer relativt den allmänna befolkningen som observerades i den tidigare kohortstudien sannolikt berodde på en hög tobakskonsumtion bland dessa arbetare och möjligen även på grund av

stenkolstjäraexponering, dels att andra kemikalier inte verkade ha någon bidragande effekt. Författarna sammanfattar att det inte finns några konsistenta bevis för ett samband mellan lungcancerrisk och bitumenexponering, varken genom inandning eller via hudupptag (55).

Djurdata

Lungcancer

En 2-års cancerstudie på råttor publicerades 2007. Råttor exponerades för 6,8, 34,4 eller 172 mg/m³ (totalt kolväte) bitumenrök. Dosgrupperna bestod av 50 djur. Asfaltröken regenererades i laboratorium från bitumenrökskondensat som samlats ovanför behållare med lagrad het bitumen vid ett asfaltverk. En analys av individuella PAH visade att i 6,8 mg/m³ bitumenrök låg bensenhalten under detektionsgränsen. I bitumenrök på 34,4 och 172 mg/m³ var halten bensen 5 respektive 30 ng/m³. Både hematologiska och histopatologiska analyser utfördes. Dödligheten skiljde sig inte mellan grupperna, däremot fann man en signifikant minskning av medelkroppsvikten vid de två högsta doserna (34,4 och 172 mg/m³) bland både hanar och honor. Flera icke-neoplastiska förändringar var signifikant ökade hos djuren framförallt i de högsta dosgrupperna. Bland annat såg man i näshåla och lunga dosrelaterade degenerativa, inflammatoriska och proliferativa förändringar. Författarna skriver att detta kan vara potentiella preneoplastiska förändringar men de fann inga tecken på progressivitet. Man fann ingen ökning av tumörer när dosgrupperna jämfördes med kontrollgrupperna. I en enskild hane i högsta dosgruppen observerades ett lågt differentierat adenocarcinom i näshålan. Författarna ansåg att bitumenrök var icke-carcinogent på råttor (23), se tabell 7.

Hudcancer

I de flesta djurstudier som gjorts för att studera sambandet mellan hudcancer och asfaltröksexponering har höga temperaturer använts, vanligen 200-300°C för att generera bitumen-/asfaltrökskondensat. Ett par studier rapporterar ökad förekomst av hudtumörer jämfört med oexponerade kontrolldjur. Då laboratoriegenererad bitumen-/asfaltrök inte motsvarar den asfaltrök som väglägningsarbetare exponeras för är resultaten svårtolkade. Att flera olika källor till bitumen-/asfaltrökskondensat använts, samt att de lösts i olika organiska lösningsmedel, kan också ha bidragit till att resultaten är motstridiga och svåra att tolka i djurstudierna (20).

Sammanfattning av tidigare bedömningar

IARC har klassificerat bitumen i grupp 3 (ämnet går inte att klassificera vad avser carcinogenicitet för människa) (32, 33). Stenkolstjära är klassat som grupp 1 (cancerframkallande för människa) (34, 35).

Tabell 7. Icke-neoplastiska förändringar i andningsvägarna. Två-års studie på Wistar råttor (23).

Lokalisation	Hanar (kontroll, 6,8, 34,4, 172 mg/m ³ totalt kolväte) 50 djur i varje dosgrupp	Honor (kontroll, 6,8, 34,4, 172 mg/m ³ totalt kolväte) 50 djur i varje dosgrupp
<i>Nos/bihålor</i>		
Luktepitel: basalcellshyperplasi	0/1/1/20***	0/0/3/27***
Respiratoriskt epitel: cellhyperplasi	0/3/3/13***	0/0/2/20***
Bägarcellshyperplasi	1/11**/25***/46***	7/10/37***/47***
Luktepitel: eosinofil cytoplasmatisk inklusion	1/13***/16***/31***	12/11/27***/38***
Respiratoriskt epitel: eosinofil cytoplasmatisk inklusion	2/5/7/22***	7/3/21**/24***
Mucosa: mononukleär/inflammatorisk cellinfiltration	2/8/18***/27***	11/5/22*/34***
Respiratoriskt epitel: erosion	0/0/2/6*	0/0/0/1
<i>Lunga</i>		
Bronkiolo-alveolär hyperplasi, bronkiolär typ	4/1/22***/46***	6/7/21**/44***
Alveolär histiocyto	32/31/47***/50***	39/34/44/50***
Kolesterol ”granulom cleft”	0/0/2/6*	0/0/2/6*
Mononukleär/inflammatorisk cellinfiltration	0/3/8**/3	0/0/6*/1
<i>Lungassocierade lymfnoder</i>		
Ackumulering av makrofager (histiocyto)	1/1/0/12**	1/2/5/26***

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, signifikant skiljt från kontroll.

Extrakt från ångkrackat och oxiderat bitumen (dvs. ej rök från dessa produkter) har av IARC klassificerats som möjligen cancerframkallande för människa (grupp 2B). Klassificering bygger dock på äldre djurstudier där ångkrackat/vakuumdes-tillerat eller oxiderat bitumen penslats på hud, ibland i utspädd form, ibland löst i bensen eller toluen. I flertalet av dessa studier saknas information om koncentrationer och/eller relevanta kontrollgrupper (32, 33).

Både DECOS (20) och CICAD (16) anser att fler studier behövs för att kunna bedöma om bitumenrök är cancerframkallande. DECOS bedömer bitumenrök som misstänkt human carcinogen.

Reproduktionseffekter

Inga rapporter om reproduktionseffekter har hittats.

Dos-effekt-/Dos-responssamband

De viktigaste dos-effekt/dos-responssambanden sammanfattas i tabell 8. Många studier saknar mätningar av lufthalter i samband med exponering för asfaltrök och det är därför svårt att fastställa dos-effektsamband för vissa effekter (t.ex. lungfunktionseffekter och human genotoxicitet). Man bör ha i åtanke att i många studier (framförallt ”fältstudier”) är röken från asfalt inte helt definierad och det är oklart om och vilka tillsatser som gjorts. Det är därför svårt att säga vad i röken som orsakar effekterna och hur generaliserbara och representativa enskilda studier är för svenska förhållanden. Vid återvinning av gammal asfalt (returasfalt) kan nivåerna av många PAH vara betydligt högre i röken jämfört med vid läggning av konventionell asfalt (t.ex. halterna av benspyren eller andra genotoxiska PAH).

Luftvägar

Irritativa symptom i ögon, näsa hals, samt hosta har rapporterats vid exponering för asfaltrök (bitumenrök). Symptom rapporterades vid 0,23 mg/m³ (TP) och 0,16 mg/m³ (BSP) vid arbete med konventionell asfalt. Tillsats av gummi i asfalten ökade de irritativa effekterna vid liknande exponeringsnivåer. De dagar symptom rapporterades var koncentrationen bitumenrök nästan dubbelt så hög (0,30 mg/m³ TP) jämfört med symptomfria dagar (0,18 mg/m³ TP) (11). Effekter på lungfunktionen samt obstruktiv lungsjukdom bland asfaltröksexponerade arbetare har rapporterats, men studierna är få och bevisen svaga (58, 68).

Hjärta, inflammation, påverkan på immunförsvaret

Möss som exponerades för asfaltrök (35 mg/m³) påverkades med försämrat immunsvar. Likaså gav intraperitoneala injektioner av asfaltrökskondensat 0,625-5 mg/kg dosberoende nedsättningar av immunsvaret (immunosuppression) (1). I en epidemiologisk studie har man observerat att en ökad exponering för benspyren ger en ökad risk för dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom (vid kumulativ exponering och medexponering) (13). Asfaltarbetare hade högre nivåer av interleukin-6 efter arbets säsongen, vilket kan tyda på en svag inflammatorisk reaktion. Den geometriska medexponeringen för totaldamm varierade mellan 0,3 och 2,4 mg/m³ (68).

Genotoxicitet

I studier på råttor har DNA-skador detekterats vid koncentrationer på mellan 38-59 mg/m³ (total exponering) och 152-198 mg/m³ (4 timmar/dag i 10 dagar) (27, 69, 70). I studier på människa har man observerat ökade nivåer av DNA strängbrott, DNA addukter och mikrokärnor i blodceller vid asfaltröksexponering vid vägarbete (10, 15, 38, 47, 49). Exponeringsnivåerna är dock okända i dessa studier. Två studier visar att halterna av SCE inte är ökade hos asfaltröksexponerade arbetare vid koncentrationer av PAH på 2,3 och 2,8 µg/m³ (15, 37).

Cancer

Signifikant ökad hyperplasi (celltillväxt) i näs- och bihåla har detekterats vid 6,8, 34, 107 och 172 mg/m³ (totalt kolväte) i råttor. Vid 172 mg/m³ (totalt kolväte) identifierades ett lågt differentierat adenocarcinom i näshålan (råttor) (23). Flera epidemiologiska studier har studerat cancerincidens och dödlighet efter asfalt-röksexponering. I några av dessa har man funnit en ökad risk för blås- och magcancer (14, 28, 29, 30, 36), men sambandet med bitumen är osäkert. En majoritet av de epidemiologiska studier som studerat sambandet mellan cancer och asfalt-röks/bitumenexponering har inte kontrollerat för rökning. Dessutom har man i de flesta studier tittat på en bred grupp av asfalt/bitumenarbetare, som inte bara innefattar vägbeläggare. Det finns flera tidigare studier som har visat en ökad lungcancerrisk efter exponering för asfalt-rök men ingen av dem har varit justerad för rökning (6, 7). Asfalt-rök (och bitumenrök) innehåller flera PAH/PAC som man vet är genotoxiska och carcinogena men en stor europeisk multicenterstudie utförd av IARC 2009 som justerats för rökvanor påvisade ingen ökad lungcancerrisk efter exponering för bitumen utan tillblandning av stenkolstjära (55).

Slutsatser

Data saknas för att fastställa kritisk effekt vid exponering för asfalt-rök vid väglägningsarbete. Ögon-, näs- och halsirritation har konstaterats vid en exponering för asfalt-rök på 0,23 mg/m³ (mätt som totalpartiklar, 0,16 mg/m³ mätt som bensenlös fraktion), men det kan ej uteslutas att tillsatser bidragit.

Fältstudier på asfaltarbetare visar att asfalt-rök är genotoxiskt. Några exponeringsnivåer är ej angivna i dessa studier men de har gjorts vid användning av nutida vägläggningstekniker. Det kan ej uteslutas att tillsatser bidragit. Även djurstudier påvisar genotoxicitet om än med bitumenrök genererad vid högre temperatur än vad som används vid vägläggning.

Arbete med asfalt vid vägläggning är möjligen carcinogent. I de epidemiologiska studier där man sett ett samband är dock bitumenrökens roll oklar.

Studier med frivilliga försökspersoner talar för att hudupptaget av polyaromatiska kolväten kan vara betydande vid exponering för asfalt-rök.

Tabell 8. Dos-effektsamband (bitumen-/asfaltrök)

Koncentration (mg/m ³)	Exponering/tid	Effekter	Ref.
<i>Humanstudier</i>			
0,23 (TP), 0,16 (BSP)	2 dagar, konventionell asfalt	Irritation i ögon, näsa, hals (52 asfaltarbetare).	11
0,30 (TP), 0,13 (BSP)	2 dagar, gummi-asfalt	Irritation i ögon, näsa, hals (52 asfaltarbetare).	11
0,36 (asfaltrök)	5 dagar	Irritation i ögon, hals, trötthet, minskad aptit (333 asfaltarbetare).	52
0,0028 (PAH)	3 dagar	Oxidativa DNA-skador, DNA fragmentering (comets) i lymfocyter (19 asfaltarbetare).	15.
<i>Djurstudier</i>			
6,8 (totalt kolväte)	2 år	Icke-neoplastiska histologiska förändringar i näs- och bihåla.	23
16 (asfaltrök)	5 dagar	Irritation i nos (råtta).	65
34 (totalt kolväte)	2 år	Minskad kroppsvikt och icke-neoplastiska histologiska förändringar i näs- och bihåla (råtta).	23
35 (asfaltrök)	1 och 2 veckor	Effekter på immunförsvaret.	1
38 (asfaltrök)	6 timmar/dag, 5 dagar	DNA-skador i alveolära makrofager från råttlunga (comet assay).	70
50 (TPM)	5 dagar	DNA-addukter i lunga (råttor).	27
53 (asfaltrök)	1 timme	Ökning av CYP1A1 aktivitet.	44
59 (asfaltrök)	6 timmar	Minskning av CYP2B1 aktivitet.	
59 (asfaltrök)	6 timmar	DNA-skador i alveolära makrofager från råttlunga (comet assay).	70
107 (totalt kolväte)	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 14 veckor	Minskad kroppsvikt och histopatologiska förändringar i näs- och bihåla (råtta).	16
172 (totalt kolväte)	2 år	Minskad kroppsvikt, icke-neoplastiska histologiska förändringar i näs- och bihåla samt ett adenocarcinom i nashålan (1/50 råttor).	23
152-198 (TPM)	4 timmar/dag, 10 dagar	DNA-addukter i lunga (48 möss).	69
0,625-5*	Intraperitoneal injektion dagligen under 1 vecka	Dos-respons avseende immunosuppression.	1
1000*	Dermal applicering, 3 gånger/vecka i 4 veckor	Minskad matkonsumtion (kanin).	20
1000-2000*	Dermal applicering, 3 gånger/vecka i 4 veckor	Dermatit, keratos (kanin).	20

TP/TPM = totala partikelhalten, BSP = den bensenlösliga fraktionen av den totala partikelhalten, PAH = polycykliska aromatiska kolväten

*Bitumen-/asfaltrökskondensat (mg/kg)

Potentiella intressekonflikter

Bengt Järholm (ledamot) har anmält att han deltagit i ett projekt som delvis hade stöd av "Development Fund of the Swedish Construction Industry", och som resulterade i några publikationer som refereras i underlaget.

Inga andra potentiella intressekonflikter uppgivna.

Referenser

1. Anderson SE, Munson AE, Tomblyn S, Meade BJ, Diotte NM. The humoral immune response of mice exposed to simulated road paving-like asphalt fumes. *J Immunotox* 2008;5:307-313.
2. Andersson A, Jacobsson T, Persson BO. *Tillsatsmedel i asfalt - påverkan på arbetsmiljö och omgivning*. Rapport från Peab Asfalt 2004.
3. Andersson JT. Editorial. PAC or PAH, that is the question. *Polycyclic Aromatic Compounds* 2009;29:1-2.
4. Bergdahl IA, Järholm B. Cancer morbidity in Swedish asphalt workers. *Am J Indust Med* 2003;43:104-108.
5. Binet S, Pfohl-Leszkowicz A, Brandt H, Lafontaine M, Castegnaro M. Bitumen fumes: review of work on the potential risk to workers and the present knowledge on its origin. *Sci Total Environ* 2002;300:37-49.
6. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langård S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kaupinnen T, Stucker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl IA, Cenée S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Schill W. Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. I. Results of the analysis based on job titles. *Am J Indust Med* 2003;43:18-27.
7. Boffetta P, Burstyn I, Partanen T, Kromhout H, Svane O, Langård S, Järholm B, Frentzel-Beyme R, Kaupinnen T, Stucker I, Shaham J, Heederik D, Ahrens W, Bergdahl IA, Cenée S, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Schill W. Cancer mortality among European asphalt workers: an international epidemiological study. II. Exposure to bitumen fume and other agents. *Am J Indust Med* 2003;43:28-39.
8. Bottin MC, Gate L, Rihn B, Micillino JC, Nathalie M, Martin A, Nunge H, Morel G, Wrobel R, Ayi-Fanou L, Champmartin C, Keith G, Binet S. Genotoxic effects of bitumen fumes in Big Blue® transgenic rat lung. *Mutat Res* 2006;596:91-105.
9. Burgaz S, Borm PJ, Jongeneelen FJ. Evaluation of urinary excretion of 1-hydroxypyrene and thioethers in workers exposed to bitumen fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:397-401.
10. Burgaz S, Erem O, Karahalil B, Karakaya AE. Cytogenetic biomonitoring of workers exposed to bitumen fumes. *Mutat Res* 1998;419:123-130.
11. Burr G, Tepper A, Feng A, Olsen L, Miller A. *Crumb-rubber modified asphalt paving: occupational exposures and acute health effects*. US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health 2002, (NIOSH Health hazard evaluation report: HETA No.2001-0536-2864).
12. Burstyn I, Boffetta P, Kaupinnen T, Heikkilä P, Svane O, Partanen T, Stucker I, Frentzel-Beyme R, Ahrens W, Merzenich H, Heedeik D, Hooiveld M, Langård S,

- Randem BG, Järholm B, Bergdahl I, Shaham J, Ribak J, Kromhout H. Estimating exposures in the asphalt industry for an international epidemiological cohort study of cancer risk. *Am J Indust Med* 2003;43:3-17.
13. Burstyn I, Kromhout H, Partanen T, Svane O, Langård S, Ahrens W, Kauppinen T, Stucker I, Shaham J, Heederik D, Ferro G, Heikkilä P, Hooiveld M, Johansen C, Randem BG, Boffetta P. Polycyclic aromatic hydrocarbons and fatal ischemic heart disease. *Epidemiology* 2005;16:744-750.
 14. Burstyn I, Kromhout H, Johansen C, Langard S, Kauppinen T, Shaham J, Ferro G, Boffetta P. Bladder cancer incidence and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among asphalt pavers. *Occup Environ Med* 2007;64:520-526.
 15. Cavallo D, Ursini CL, Bavazzano P, Cassinelli C, Frattini A, Perniconi B, Di Francesco A, Ciervo A, Rondinone B, Iavicoli S. Sister chromatid exchange and oxidative DNA damage in paving workers exposed to PAHs. *Ann Occup Hyg* 2006;50:211-218.
 16. CICAD. *Concise International Chemical Assessment Document; 59*. Asphalt (Bitumen). International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 2004.
 17. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
 18. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JPT, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Lowe GDO, Gudnason V. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008;5:e78:0600-0610.
 19. de Alvarez E, Antonsson AB. *Hur står det till med arbetsmiljön i kretsloppet?* IVL Svenska Miljöinstitutet AB, IVL rapport/report B 1419, 2001:1-50.
 20. DECOS. Bitumen (vapour and aerosol). *Health-based recommended occupational exposure limit*. The Hague: Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Health Council of the Netherlands, 2007/01OSH:1-154.
 21. de Vocht F, Burstyn I, Ferro G, Olsson A, Hashibe M, Kromhout H, Boffetta P. Sensitivity of the association between increased lung cancer risk and bitumen fume exposure to the assumptions in the assessment of exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:723-733.
 22. Fuchs J, Hengstler JG, Boettler G, Oesch F. Primary DNA damage in peripheral mononuclear blood cells of workers exposed to bitumen-based products. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:141-146.
 23. Fuhrst R, Creutzenberg O, Ernst H, Hansen T, Pohlman G, Preiss A, Rittinghausen S. 24 months inhalation carcinogenicity study of bitumen fumes in Wistar (WU) rats. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:20-43.
 24. Fustinoni S, Campo L, Cirila PE, Martinotti I, Buratti M, Longhi O, Foa V, Bertazzi PA. Dermal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in asphalt workers. *Occup Environ Med* 2010;67:456-463.
 25. Gate L, Langlais C, Micillino JC, Nunge H, Bottin MC, Wrobel R, Binet S. Bitumen fume-induced gene expression profile in rat lung. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;215:83-92.
 26. Genevois C, Brandt HCA, Bartsch H, Obrecht-Pflumio S, Wild CP, Castegnaro M. Formation of DNA adducts in skin, lung and lymphocytes after skin painting of rats with undiluted bitumen or coal-tar fume condensates. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* 1996;8:75-92.

27. Genevois-Charmeau C, Binet S, Bonnet P, Lafontaine M, Brandt H, Kriech A, De Groot PC, Wissel H, Garren L, Morele Y, Nunge H, Castegnaro M. Inhalation study on exposure to bitumen fumes: formation of DNA adducts in various rat tissues following nose-only inhalation. *Polycyclic Aromatic Hydrocarbon* 2001;18:427-449.
28. Hansen E. Cancer mortality in the asphalt industry: a ten year follow up of an occupational cohort. *Brit J Indust Med* 1989;46:582-585.
29. Hansen E. Cancer incidence in an occupational cohort exposed to bitumen fumes. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:101-105.
30. Hansen E. Mortality of mastic asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 1991;17:20-24.
31. Herrick RF, McClean MD, Meeker JD, Zwack L, Hanley K. Physical and chemical characterization of asphalt (bitumen) paving exposures. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:209-216.
32. IARC. Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-Oils and Soots. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Volume 35. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1985;35:39-81.
33. 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 7:133-134.
34. IARC. Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4, Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-Oils and Soots. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Volume 35. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1985;35:83-159.
35. 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 7:175-176.
36. Jansson C, Johansson AL, Bergdahl IA, Dickman PW, Plato N, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers. *Cancer Causes Control* 2005;16:755-764.
37. Järholm B, Nordström G, Högstedt B, Levin JO, Wahlström J, Ostman C, Bergendahl C. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and genotoxic effects on nonsmoking Swedish road pavement workers. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:131-136.
38. Karaman A, Pirim I. Exposure to bitumen fumes and genotoxic effects on Turkish asphalt workers. *Clin Toxicol* 2009;47:321-326.
39. Kemikalieinspektionen. Produktregistret, Solna 2009. (<http://www.kemi.se/>)
40. Lindahl T, Ulmgren N. *Återvinning av asfaltmassor innehållande stenkolstjära. Sammanfattande slutrapport av SBUF-projekt*. NCC Roads Sverige, FoU Asfalt. Rapport 2003-09, Stenkolstjära i returafalt.
41. Lindberg HK, Väänänen V, Järventaus H, Suhonen S, Nygren J, Hämeilä M, Valtonen J, Heikkilä P, Norppa H. Genotoxic effects of fumes from asphalt modified with waste plastic and tall oil pitch. *Mutat Res* 2008;653:82-90.
42. Loreto C, Rapisarda V, Carnazza ML, Musumeci G, D'Agata V, Valentino M, Martinez G. Bitumen products alter bax, bcl-2 and cytokeratin expression: An in vivo study of chronically exposed road pavers. *J Cutan Pathol* 2007;34:699-704.

43. Ma JYC, Barger MW, Kriech AJ, Castranova V. Effects of asphalt fume condensate exposure on acute pulmonary responses. *Arch Toxicol* 2000;74:452-459.
44. Ma JYC, Rengasamy A, Frazer D, Barger MW, Hubbs AF, Battelli L, Tomblyn S, Stone S, Castranova V. Inhalation exposure of rats to asphalt fumes generated at paving temperatures alters pulmonary xenobiotic metabolism pathways without lung injury. *Environ Health Perspect* 2003;111:1215-1221.
45. McClean MD, Rinehart RD, Ngo L, Eisen EA, Kelsey KT, Herrick RF. Inhalation and dermal exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 2004;48:663-671.
46. McClean MD, Rinehart RD, Ngo L, Eisen EA, Kelsey KT, Wiencke JK, Herrick RF. Urinary 1-hydroxypyrene and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 2004;48:565-578.
47. McClean MD, Wiencke JK, Kelsey KT, Varkonyi A, Ngo L, Eisen EA, Herrick RF. DNA adducts among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg* 2007;51:27-34.
48. Micillino JC, Coulais C, Binet S, Bottin MC, Keith G, Moulin D, Rihn BH. Lack of genotoxicity of bitumen fumes in transgenic mouse lung. *Toxicology* 2002;170:11-20.
49. Murray EB, Edwards JW. Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,4'-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Rev Environ Health* 2005;20:163-176.
50. NIOSH. *Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to asphalt fumes*. Cincinnati, OH, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH 1977 (DHEW (NIOSH) Publication No 78-106).
51. NIOSH. *Hazard review. Health effects of occupational exposure to asphalt*. US Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Cincinnati, OH 2000, (DHHS (NIOSH) Publication No. 2001-110).
52. Norseth T, Waage J, Dale I. Acute effects and exposure to organic compounds in road maintenance workers exposed to asphalt. *Am J Indust Med* 1991;20:737-744.
53. Norseth T, Waage J, Dale I, Kupper L. Acute health effects and asphalt exposure in road maintenance workers. *International Congress on Occupational Health*. Singapore 2000;26:375. (Abstract).
54. NVF (Nordiska Vägtekniska Förbundet). *Asfaltens gröna bok*. NVF-rapport 2/2000, 46 sidor.
55. Olsson A, Kromhout H, Agostini M, Hansen J, Funch Lassen C, Johansen C, Kjaerheim K, Langård S, Stucker I, Ahrens W, Behrens T, Lindbohm ML, Heikkilä P, Heederik D, Portengen L, Shaham J, Ferro G, de Vocht F, Burstyn I, Boffetta P. A case-control study of lung cancer nested in a cohort of European asphalt workers. *Environ Health Perspect* 2010;118:1418-1424.
56. Randem BG, Langård S, Kongerud J, Dale I, Burstyn I, Martinsen JI, Andersen A. Mortality from non-malignant diseases among male Norwegian asphalt workers. *Am J Indust Med* 2003;43:96-103.
57. Randem BG. *Cancer incidence, non-malignant mortality and obstructive pulmonary disease in asphalt workers*. Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway, 2004. (Doktorsavhandling)
58. Randem BG, Ulvestad B, Burstyn I, Kongerud J. Respiratory symptoms and airflow limitation in asphalt workers. *Occup Environ Med* 2004;61:367-369.

59. Randem BG, Burstyn I, Langgård S, Svane O, Järholm B, Kauppinen T, Bergdahl IA, Johansen C, Hansen J, Partanen T, Kromhout H, Ferro G, Boffetta P. Cancer incidence of Nordic asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:350-355.
60. Riiala R, Heikkilä P, Kanerva L. A questionnaire study of road pavers' and roofers' work-related skin symptoms and bitumen exposure. *Int J Dermatol* 1998;37:27-30.
61. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. *Br J Indust Med* 1988;45:361-367.
62. Samuelson B. *Byggbranschens arbetsmiljö, Beläggning. Påbyggnadsutbildning*. Sveriges Byggindustrier 2001, 16 sidor.
63. Schulte PA. Gaps in scientific knowledge about the carcinogenic potential of asphalt/bitumen fumes. *J Occup Environ Hyg* 2007;4:3-5.
64. Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet* 2006;21:257-276.
65. Sikora ER, Stone S, Tomblyn S, Frazer DG, Castranova V, Dey RD. Asphalt exposure enhances neuropeptide levels in sensory neurons projecting to the rat nasal epithelium. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66:1015-1027
66. Sjødahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Airborne exposures and risk of gastric cancer: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:2013-2018.
67. Ulvestad B, Randem BG, Andersson L, Ellingsen DG, Barregard L. Clara cell protein as a biomarker for lung epithelial injury in asphalt workers. *J Occup Environ Med* 2007;49:1073-1078.
68. Ulvestad B, Randem BG, Hetland S, Sigurdardottir G, Johannessen E, Lyberg T. Exposure, lung function decline and systemic inflammatory response in asphalt workers. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:114-121.
69. Wang JJ, Marshall WD, Frazer DG, Law B, Lewis DM. Characterization of DNA adducts from lung tissue of asphalt fume-exposed mice by nanoflow liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Anal Biochem* 2003;332:79-88.
70. Zhao HW, Yin XJ, Frazer D, Barger MW, Siegel PD, Millecchia L, Zhong BZ, Tomblyn S, Stone S, Ma JKH, Castranova V, Ma JYC. Effects of paving asphalt fume exposure on genotoxic and mutagenic activities in the rat lung. *Mutat Res* 2004;557:137-149.

BILAGA 1

Förkortningar

BMI	Kroppsmasseindex (eng: Body mass index)
BSM	Den bensenlösliga fraktionen av den totala partikelhalten) (eng: Benzene soluble matter)
CICAD	Concise International Chemical Assessment Documents
CRP	C-reaktivt protein (eng: C reactive protein)
CYP1A1	Cytokrom p4501A1
CYP2B1	Cytokrom p4502B1
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Standards
FEV ₁	Forcerad expiratorisk volym under första sekunden
FEF ₅₀	Forcerat expiratoriskt flöde vid 50% av FVC
FVC	Forcerad vitalkapacitet
IARC	International Agency for Research on Cancer
IgM	Immunoglobulin M
IRR	Incidensratkvot (eng: Incidence rate ratio)
KI	Konfidensintervall
KOL	Kroniskt obstruktiv lungsjukdom
MN	Mikrokärnor (eng: Micronuclei)
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OR	Oddsquot (Odds ratio)
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten (eng: Polycyclic aromatic hydrocarbon)
PAC	Polycykliska aromatiska föreningar (eng: Polycyclic aromatic compound)
PEF	Maximalt (peak) expiratoriskt flöde (eng: Peak expiratory flow)
RR	Relativ risk
SCE	Systerkromatidutbyten (eng: Sister chromatid exchange)
SIR	Standardiserad incidensrat (eng: Standardised incidence ratio)
SMR	Standardiserad mortalitetskvot (eng: Standardised mortality ratio)
SMR	Standardiserad morbiditetskvot (eng: Standardised morbidity ratio)
SRBC	Fåreerythrocyter (eng: Sheep red blood cells)
TPM	Totala partikelhalten (eng: Total particulate matter)
TNF	Tumörnekrotisk faktor (eng: Tumor necrosis factor)
TOM	Totalt kolväte (eng: Total organic matter)

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Formaldehyd

2010-06-09

Detta underlag baserar sig i huvudsak på ett kriteriedokument från DECOS/NEG, 2003 (32) och IARC, 2006 (58). Kompletterande datasökningar gjordes i september 2009 och april 2010 på PubMed. Kriteriegruppen har tidigare avgivit vetenskapliga underlag om formaldehyd 1981 och 1983 (122, 123).

Kemisk-fysikaliska data Användning

CAS nr	50-00-0
Synonymer	metanal, oxometan, oxymetylen, metylenoxid, metylaldehyd
Formel	CH ₂ O
Molekylvikt	30,03
Smältpunkt	-92°C
Kokpunkt	-20°C
Ångtryck	0,2 kPa (20°C)
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 1,23 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,81 ppm (20°C, 101,3 kPa)
Övriga data	Formalin: vattenlösning av formaldehyd (ibland stabiliserad, t.ex. med metanol), koncentrerad formalin innehåller vanligen 30-50% formaldehyd. Paraformaldehyd: fast, lågmolekylär polymer av formaldehyd, innehåller 90-99% formaldehyd. 1,3,5-Trioxan: fast, cyklisk trimer av formaldehyd.

Formaldehyd är vid rumstemperatur en färglös gas med stickande lukt (123). De flesta kan känna igen lukten vid 1 ppm, men lukttröskeln har uppgivits till mellan 0,05 och 0,18 ppm. Ämnet är mycket reaktivt och polymeriseras lätt. Det är också brännbart och kan bilda explosiva blandningar med luft. Formaldehyd är blandbart med vatten och aceton och lösligt i etanol. Det föreligger i vattenlösning som hydrat. Formaldehyd kan reagera med väteklorid eller andra oorganiska klorider och bilda det cancerframkallande ämnet 1,1'-diklordinmetyleter (11, 32, 58, 123).

Formaldehyd ingår i den normala metabolismen hos människa och förekommer naturligt i frukt och andra födoämnen. Ämnet bildas även t.ex. i samband med

förmultning och förbränning av organiskt material (11, 58). Industriellt används formaldehyd framför allt för produktion av fenol-, urea-, melamin- och polyacetalhartser. De tre förstnämnda hartstyperna brukas som lim/bindemedel i massa, papper och träprodukter, vid produktion av plast och vid ytbeläggning av bl.a. textil, medan polyacetalhartser främst används vid produktion av plast (58). Till exempel förekommer formaldehyd vid framställning av olika typer av träskivor, spånskivor, MDF-board och plywood (100). I syrahärdande lacker bildas formaldehyd under själva härdningsprocessen, men lackerna innehåller inte formaldehyd annat än i mycket låga halter före härdning (100). Formaldehyd eller formaldehydavgivande komponenter används också ofta som konserveringsmedel i olika kemiska produkter, exempelvis skärvätskor och vattenbaserad målarfärg. Ämnet förekommer vidare på patolog- och cytologlaboratorier. Formaldehyd eller ämnen som avger formaldehyd (formaldehydavgivare) nyttjas även som konserveringsmedel i kosmetika, hygienprodukter och födoämnen (11, 58, 100; 2010-04-26 <http://www.skane.se/templates/page.aspx?id=123138>). På grund av sin allergiframkallande förmåga får formaldehyd enligt EU:s kosmetikadirektiv inte användas i kosmetika och hygienprodukter i halter över 0,2% (74). Formaldehyd är klassificerat som allergiframkallande vid hudkontakt (R 43) med en specifik klassificeringsgräns på 0,2% (67).

Arbetsmiljöverket har i projekt 2004 och 2006 kartlagt formaldehydexponering i olika branscher (100). Vid ytbehandling med syrahärdande lacker uppmättes 0,08-0,5 ppm (0,1-0,6 mg/m³) vid hälften av heldagsmätningarna; 3 värden var >0,5 ppm (>0,6 mg/m³) med 0,7 ppm (0,9 mg/m³) som högsta uppmätta halt. Sprutmålning med härdande lack och blandning av lack angavs som moment med exponeringar nära eller över gällande svenskt gränsvärde (0,5 ppm). Vid heldagsmätningar i samband med tillverkning av t.ex. boardmaterial och limning av faner/plywood var 30% av mätningarna mellan 0,08-0,5 ppm (0,1-0,6 mg/m³) och resten lägre. Vid bearbetning av olika skivmaterial angavs i rapporten att formaldehyd inte utgör något väsentligt problem. Låg exponering vid heldagsmätning, vanligen ≤0,024 ppm (≤0,03 mg/m³) uppmättes också där skärvätskor (verkstadsmaskiner) förekom. Formaldehyd mättes även på patolog-/cytologlaboratorier vid sjukhus. Låga exponeringsnivåer påvisades, vilket kan bero på att det är 4%:ig formalin som används. Heldagsmätningar visade att de flesta värden var <0,05 ppm (<0,06 mg/m³). Som högsta dagsmedelvärde angavs 0,12 ppm (0,15 mg/m³). De högsta korttidsvärden som uppmättes, 0,92 ppm (1,14 mg/m³; 35 minuter) och 0,84 ppm (1,04 mg/m³; 30 minuter), var vid tömning av hinkar med förbrukad formalin i utslagsvask.

Inhalationsexponering för formaldehyd i andra sammanhang än vid yrkesmässig exponering kan ske t.ex. vid exponering för cigarettök, bilavgaser, emissioner från byggnadsmaterial, möbler, vattenbaserade färger och textilier. En annan inomhuskälla är matlagning och öppen eld (11). Resultat från personburna mätningar i Sverige under senare år visar medelvärden omkring 0,01-0,025 ppm (13-31 µg/m³; range: 6-94) i grupper utan yrkesmässig exponering (11). Vid

rökning av ett paket cigaretter/dag har uppgivits att rökare kan inhalera 0,4-2 mg formaldehyd (58).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Formaldehyd i vattenlösning kan tas upp genom huden. Vid *in vitro* försök med humanhud bestämdes upptagshastigheten för koncentrerad formalinlösning (37%; metanolinnehåll 10-15%) till 319 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$ och för 3,7%-ig formaldehydlösning i fosfatbuffert (innehållande 1-1,5% metanol) till 16,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{timme}$ (58, 79). Resultatet kan ha påverkats av tillsatt metanol, som är en känd upptagsaccelerator, eftersom permeabilitetskoefficienten skiljer sig åt mellan de olika exponeringarna (64).

Upptaget vid inhalationsexponering är högt och sker, på grund av ämnets vattenlöslighet, i övre luftvägarna. Adsorption av formaldehyd på dammpartiklar har undersökts för att utvärdera i vilken utsträckning sådana partiklar kan fungera som bärare. Dosen av partikelassocierad formaldehyd som kommer till nedre luftvägarna har bedömts vara åtminstone 10 000 gånger lägre än den dos i gasfas som når övre luftvägarna (58). Adsorption av formaldehyd på inhalede partiklar ändrar alltså inte depositionsmönstret nämnvärt (vid jämförelse med formaldehydgas) (58). I djurexperimentella studier har visats att formaldehyd försvinner från inandningsluften fullständigt och baserat på detta har upptaget beräknats till 100% (11, 32). En del formaldehyd löser sig dock i slemskiktet, reagerar med komponenter i slemmet, och transporteras bort av epitelcellernas flimmerhår, varvid underliggande epitel skyddas (14, 58). Denna skyddsfunktion försämras vid högre lufthalter. I en inhalationsstudie på råttor visades omfattande hämning av den mukociliära funktionen i nosen vid 15 ppm, mycket mindre hämning vid 6 ppm, minimal hämning vid 2 ppm och ingen sådan effekt vid 0,5 ppm (96). Fri formaldehyd kan binda kovalent med olika komponenter (t.ex. DNA, nukleosider, nukleotider, proteiner, aminosyror och glutation) och bilda addukter och DNA-protein-tvärbindingar (DPC). Alternativt kan fri formaldehyd inaktiveras genom metabolism i luftvägarnas slemhinnor (t.ex. i epitelceller) eller i blodet (20, 21, 22, 32, 80, 102).

Upptaget (exogent) formaldehyd metaboliseras snabbt i blodet (av röda blodkroppar). Halveringstiden i råttplasma är ca 1 minut (58). Viktiga metabolismvägar i cellen innefattar oxidation till format (myrsyrans salt), men formaldehyd kan också reduceras till metanol. Formaldehyd metaboliseras till format främst via formaldehyddehydrogenas (ADH3) eller direkt via aldehyddehydrogenaser (ALDH1A1, ALDH2). I det första fallet reagerar formaldehyd spontant med glutation (GSH) och bildar S-hydroximetylglutation, som oxideras av ADH3 till S-formylglutation. S-formylglutation metaboliseras sen av S-formylglutationhydrolas varvid format bildas. Format omvandlas till koldioxid och vatten som kan andas ut eller elimineras via njuren tillsammans med myrsyra. Formaldehyd/myrsyra kan även "elimineras" genom att ingå som fragment i kroppens C_1 pool och inkorporeras i andra molekyler. Formaldehyd är en normal endogen

metabolit som finns i alla typer av celler och är en intermediär vid biosyntes av puriner, tymidin och vissa aminosyror (11, 32, 58, 80, 129).

Koncentrationen av endogent formaldehyd i blod hos människa är 2-3 mg/l (ca 0,1 mmol/l). Denna koncentration representerar totala koncentrationen av både fritt och reversibelt bundet endogent formaldehyd i blod. Liknande nivåer föreligger i blod hos apa och råtta (50, 58). På grund av deposition i övre luftvägar och snabb metabolism har man, även vid lufthalter på flera ppm formaldehyd inte kunnat påvisa någon ökning av formaldehydhalter i blod (11, 58). Blodnivåerna var ej signifikant ökade hos apa efter exponering för 6 ppm under 4 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) eller hos råtta efter inhalation av 14,4 ppm under 2 timmar (50, 58). Vid exponering av 6 försökspersoner (icke rökare) för 1,9 ppm under 40 minuter var genomsnittskoncentrationen i blod 2,61 och 2,77 µg/g, före respektive efter exponering (ej signifikant skillnad). Några individer hade signifikant högre formaldehydkoncentration i blod efter exponeringen, medan andra hade signifikant lägre koncentration jämfört med före exponeringen (50). Genomsnittsnivån av format i urin hos en grupp studenter rapporterades till 12,5 mg/l med stora intra- och interindividuella variationer. Inga signifikanta förändringar av formathalten uppgavs efter exponering för upp till 0,36 ppm formaldehyd under en 3-veckorsperiod (urinproverna togs inom 2 timmar efter avslutad exponering) (40).

I ett nyligen publicerat arbete (80) föreslås addukten S-[1-(N²-deoxiguanosinyl)metyl]glutation som en specifik biomarkör för formaldehydexponering. Isotopmärkning av formaldehyd vid exponeringsförsök ger möjlighet att särskilja sådana specifika addukter från samma typ av addukter bildade vid endogen formaldehydexponering (80). Samma författare har rapporterat att DNA-addukten N²-hydroximetyl-deoxiguanosin kan spåras i nässlemhinna vid extern formaldehydexponering och användning av isotopmärkt formaldehyd (81).

Toxiska effekter

Djurdata

Effekter i luftvägarna

Sensorisk irritation, uttryckt som RD₅₀ (50% reduktion av andningsfrekvensen) vid korttidsexponering, har rapporterats till 10-30 ppm för råtta och ca 3-5 ppm för mus (31, 33). 0,3 ppm uppgavs som RD₁₀ och nära eller vid NOEL (no effect level) på mus (31).

I en relativt ny studie på råtta (4) med inhalationsexponering för 0,6, 1,8 och 5 ppm formaldehyd 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under upp till 3 veckor (del av studie) undersöktes cellproliferation i nässlemhinna och andra förändringar i nosen. Vid histopatologisk undersökning observerades förändringar främst i respiratoriskt epitel och övergångsepitel, företrädesvis inflammatorisk cellinfiltration, epitelial hyperplasi och epitelial skivepitelmetaplasi. Det uppgavs därvid att otvetydigt behandlingsrelaterade förändringar endast förelåg vid 5 ppm. Ökad incidens av epitelial hyperplasi sågs dock även vid 1,8 ppm. Minimal

inflammation noterades i alla exponeringsgrupper (inklusive kontrollgrupp), men konsistent ökning av frekvens och grad observerades bara vid 5 ppm. Cellproliferation utvärderades dag 5 och 15. Det konstaterades att signifikant ökad cellproliferation i näsepitel förelåg vid 5 ppm dag 5, men att grad och omfattning hade minskat dag 15. Vid genomanalys påvisades inga signifikanta förändringar vid 0,6 ppm. Minimala förändringar i genuttryck sågs vid 1,8 ppm, medan förändringar i många olika gener observerades vid 5 ppm.

Åtskilliga djurexperimentella studier med subkronisk och kronisk inhalations-exponering för formaldehyd har rapporterats (32, 33, 58). I en översikt gjord av TNO (Holland) uppgavs att lätta effekter på nässlemhinna (hyperplasi/metaplasi av respiratoriskt epitel) setts i studier på råttor vid lufthalter omkring 2-3 ppm och kraftigare effekter av samma slag samt cellnekros och allvarlig inflammation i nässlemhinnan vanligen observerats vid nivåer ≥ 6 ppm. 1 ppm rapporterades inte inducera hyperplasi/metaplasi i respiratoriskt epitel och ansågs som NOAEL (no adverse effect level) för nässkada (7).

I en jämförande inhalationsstudie på råttor visades att koncentrationen snarare än totaldosen av formaldehyd var avgörande för effekterna i luftvägarna (142). Signifikant ökad grad och incidens av histopatologiska förändringar i respiratoriskt näsepitel (bl.a. fokal skivepitelmetaplasi) sågs vid intermitterande exponering för 4 ppm 4 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor, men inte vid sammanhängande exponering för 2 ppm 8 timmar/dag under samma period (142). Det har också indikerats att tid för återhämtning och reparation kan påverka grad och omfattning av skador i nässlemhinnan (7). I översikten av Arts *et al.* (7) angavs att uppenbar toxicitet (bl.a. cellnekros, omfattande hyperplasi/metaplasi) vanligen observerats vid exponeringsnivåer från ca 6 ppm och uppåt, men i studien av Cassee & Feron (23) med intermitterande 8-timmars exponering för 3,6 ppm under 3 dygn och exponeringsfria perioder på endast 4 timmar observerades såväl degeneration som nekros och hyperplasi/skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel samt måttlig till markant inflammation i nässlemhinnan hos råttor. I en studie på apa, råttor och hamster med nästan kontinuerlig inhalationsexponering för 0,2, 1 eller 3 ppm formaldehyd under 26 veckor sågs biologiskt signifikanta förändringar vid 3 ppm hos råttor och apa, men ej hamster. Hos råttor sågs effekter i luftvägarna i form av ökad förekomst av inflammation i nässlemhinnan samt skivepitelmetaplasi/hyperplasi och basalcellshyperplasi i näsmusslorna vid 3 ppm och hos apa påvisades ökad incidens av "näsutsöndring", heshet och hos 6/6 djur skivepitelmetaplasi/hyperplasi i näsmusslorna. Vid 1 ppm noterades skivepitelmetaplasi/hyperplasi (näsmisslor) hos 1/6 apor (109). I studien av Zwart *et al.* (153) med exponering 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka påvisades skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel i ett begränsat område i yttre delen av nosen hos råttor efter exponering för 3 ppm formaldehyd under 13 veckor, men detta observerades inte vid motsvarande exponering för 0,3 eller 1 ppm.

I en 2-årsstudie på råttor och mus med exponering för 2, 5,6 eller 14,3 ppm, 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka uppgavs att signifikanta formaldehydinducerade skador var begränsade till näshåla och övre delen av luftstrupen. Hos råttor visades

koncentrationsberoende ökning (≥ 2 ppm) i frekvens, svårighetsgrad och distribution av inflammation i nässlemhinnan, epitelial dysplasi (basalcellshyperplasi) och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel i näshålan. Vid 2 ppm var utbredningen av dessa förändringar begränsad till området längst ut i nosen och frekvensen skivepitelmetaplasi var nära 100% efter 24 månader. Möss uppvisade tydliga irritationsinducerade effekter vid 14,3 ppm, även om effekter också sågs vid 5,6 ppm. Fokal atrofi av luktepitel noterades hos mus vid 5,6 ppm och 14,3 ppm (66). I en annan 2-årsstudie med exponering för 0,7, 2, 6, 9,9 eller 15 ppm rapporterades inga effekter relaterade till formaldehyd hos råttor vid 0,7 eller 2 ppm. Vid 6 ppm sågs minimal fokal skivepitelmetaplasi i näshålan hos råttor och i de båda högsta exponeringsgrupperna inkluderade effekterna i näshåla bl.a. epitelial hypertrofi/hyperplasi, skivepitelmetaplasi och inflammatoriska förändringar (95). (Se även under rubriken Carcinogenicitet).

Kamata *et al.* (65) exponerade råttor för 0,3, 2 eller 15 ppm formaldehyd under 28 månader (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) och noterade dosberoende, signifikant ökad incidens av skivepitelmetaplasi med eller utan epitelialcellshyperplasi i näshåla vid lufthalter ≥ 2 ppm. Vid 15 ppm sågs dessutom signifikant ökad incidens av epitelialcellshyperkeratos (näsepitel). I en råttstudie med exponering för 0,1, 1 och 9,2 ppm under 3 månader (efterföljande observationsperiod på 25 månader) eller 0,1, 1 eller 9,8 ppm under 28 månader påvisades formaldehydrelaterade effekter i nosen hos djur med oskadad nässlemhinna bara vid 9,2-9,8 ppm (se tabell 3). Hos djur med avsiktligt (genom elektrokoagulering) skadad nässlemhinna påvisades ökad incidens av skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel och inflammation i nässlemhinnan vid lufthalter $\geq 0,1$ ppm och basalcellshyperplasi i respiratoriskt epitel ≥ 1 ppm (28 månades exponering) (145). (Se även under rubriken Carcinogenicitet).

Hyperreaktivitet i luftvägarna efter formaldehydexponering studerades hos marsvin av Swiecichowski *et al.* (125). Djuren exponerades för 0,86, 3,4, 9,4 och 31,1 ppm formaldehyd under 2 timmar eller 0,11, 0,31, 0,59 och 1,05 ppm under 8 timmar. Bronkkonstriktion, uttryckt som ökat sR_i , specifikt totalt luftvägsmotstånd (reversibel inom 1 timme), sågs omedelbart efter 2 timmars exponering för $\geq 9,4$ ppm eller 8 timmars exponering för $\geq 0,3$ ppm (signifikant vid $\geq 1,05$ ppm). Två timmars exponering för $\geq 9,4$ ppm sänkte också effektiv dos acetylkolin (infusion) som gav fördubbling av specifika luftvägsmotståndet i vila (ED_{200}) (signifikant 2-6 timmar efter exponeringen). Även exponering för 1,05 ppm under 8 timmar hade denna effekt och var signifikant, vid jämförelse med kontroll, till och med 24 timmar efter exponeringen. DECOS/NEG (32) konkluderade att NOAEL för luftvägsreaktivitet hos marsvin är 0,11 ppm formaldehyd.

Irritation och adjuvanteffekter av formaldehyd undersöktes i en studie på råttor med 5 grupper exponerade för koksalt, ovalbumin (OVA), OVA + 0,4 ppm formaldehyd, OVA + 2,5 ppm formaldehyd eller 2,5 ppm formaldehyd (utan OVA-immunisering). OVA exponering skedde genom injektion i bukhålan dag 10 och 18 (dos anges ej) och inhalation dag 22-28 (provokation med 1% OVA-aerosol, 30 minuter). Exponering för formaldehyd ägde rum dag 0-21 (6 timmar/dag; 0,4 ppm

eller 2,5 ppm). Negativa kontroller var ej immuniserade och fick bara koksalt. Metakolin användes för att mäta hyperreaktivitet i luftvägarna. Formaldehyd ökade graden av luftvägsreaktivitet (dosberoende) hos OVA immuniserade djur (jämfört med enbart OVA-immuniserade djur). Hos enbart formaldehydexponerade (2,5 ppm) var luftvägsreaktiviteten högre än hos negativa kontroller, men lägre än i de formaldehydexponerade OVA grupperna. Även graden av strukturella förändringar i lungorna (histologisk undersökning) hos OVA-immuniserade djur ökade med formaldehydexponering, särskilt vid 2,5 ppm, medan lätta, ej signifikanta förändringar i lunga observerades hos enbart formaldehydexponerade (2,5 ppm). För att utvärdera inflammatoriska effekter av formaldehyd undersöktes cytokinnivåer (IL-4, IFN- γ) i lunga och antal eosinofila celler i bronkalveolärsköljvätska. IL-4 (signifikant vid 2,5 ppm) och eosinofiler (signifikant vid 0,4 och 2,5 ppm) var dosberoende ökade hos OVA-immuniserade djur exponerade för formaldehyd (jämfört med enbart OVA-immuniserade djur), medan IFN- γ ej påverkades signifikant. IFN- γ var signifikant ökat och IL-4 signifikant minskat (ej signifikant påverkan för antal eosinofiler) hos enbart formaldehydexponerade djur (2,5 ppm), jämfört med negativa kontroller. Författarna anger olika mekanismer för utveckling av formaldehydrelaterad astma. Det konstateras att formaldehyd ensamt (2,5 ppm) kan fungera som irritant och inducera ökad luftvägsreaktivitet, något som kan vara involverat i patogenesen av astma (108). Försök på mus indikerade att formaldehydexponering för 0,8 ppm, men ej 0,1 ppm, under 5 veckor (24 timmar/dygn, 5 dygn/vecka) ökar OVA-specifik IgE- (men inte IgG-) antikroppsproduktion ($p < 0,05$) hos djur sensibiliserade med OVA-allergen (sensibilisering genom upprepade injektioner i bukålan med 10 μg OVA dag 0 och 7). Formaldehyd per se (djuren ej sensibiliserade med OVA allergen) inducerade varken formaldehydspecifika IgE- eller IgG-antikroppar under exponeringsperioden (41).

Andra effekter

Få andra effekter än luftvägseffekter har rapporterats i djurexperimentella inhalationstudier vid lägre exponeringsnivåer. Özen *et al.* (154) rapporterade signifikant högre nivåer (dosberoende) av zink och koppar och något lägre nivåer av järn ($p < 0,05$ vid 9,8 ppm) i hjärnbarken hos råttor vid exponering för 4,9 och 9,8 ppm ($6,1$ eller $12,2 \text{ mg/m}^3$) 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 eller 13 veckor. Dosberoende försämrad viktökning ($p < 0,001$) noterades också. I en liten studie på mus (82) uppgavs att effekter på centrala nervsystemet observerats. Djuren (5 djur/dosgrupp; enbart handjur) exponerades för 0,8 ppm (1 mg/m^3) och 2,4 ppm (3 mg/m^3), 6 timmar/dag under 7 dagar. Testning i beteendetest ("Morris water maze" med eller utan plattform i pool) började 30 minuter efter exponering varje dag. Signifikant ($p < 0,01$) och tydlig påverkan på spatial inlärning och minne (djuren uppgavs t.o.m. som förvirrade) förelåg vid 2,4 ppm, medan signifikanta effekter ej sågs vid 0,8 ppm. Superoxiddismutas (SOD), malondialdehyd (MDA) och glutation (GSH) mättes i hjärna direkt efter sista testningen och signifikant påverkan på alla tre parametrarna observerades vid 2,4 ppm. Ökning av MDA och

minskning av SOD och GSH konstaterades, vilket enligt författarna tydde på en oxidativ stressinducerad neuronskada. Signifikant ökat genuttryck av N-metyl-D-aspartat (NMDA) transmittorreceptorer (NR1 och NR2B mRNA) i hjärna påvisades också vid 2,4 ppm och detta bedömdes kunna vara en kompensatorisk mekanism på grund av hämmad synapstransmission. Författarna sammanfattar att studien indikerar negativ påverkan på inlärning och minne vid 2,4 ppm, men ej vid lägre lufthalt. I en kortfattat beskriven ny studie (131) rapporterades att försämring av spatialt inlärning/minne observerats hos möss som fått 0,5 mM formaldehyd som injektion i bukhålan under 30 dagar och sedan testats i beteendeförsök ("Morris water maze" med eller utan plattform i pool), vid jämförelse med bl.a. kontrollgrupp som injicerats med fysiologiskt koksalt. Efter det sista beteendetestet avlivades djuren och det konstaterades att formaldehydnivån i hjärna var förhöjd ($p < 0,01$), jämfört med kontrollgruppen. Injektion av formaldehyd med resveratrol (antioxidant, växtpolyfenol) rapporterades delvis reducera försämringen i testresultat.

Beteendeeffekter rapporterades också i en liten studie på råttor (beteendeförsök med labyrint; 13 djur/dosgrupp) med exponering för 2,6 och 4,6 ppm, 10 minuter/dag, 7 dagar/vecka under 90 dagar (därefter observation 1 månad). Testning skedde till en början 1 gång/vecka och därefter var 10:e dag (minst 22 timmar efter senaste exponering för att undvika påverkan på luktorgan). Antal misstag var signifikant ökat vecka 12 under exponeringsperioden, men ingen signifikant skillnad förelåg mellan 2,6 och 4,6 ppm. Signifikant ökad tidsåtgång, jämfört med kontrollgrupp, observerades från vecka 7, men inte heller för denna parameter förelåg dos-respons. Beteendeeffekterna kvarstod i viss utsträckning vid testning under observationsperioden. Författarna angav att inga tecken på försämrade rörlighet observerats i någon grupp. Histologisk undersökning i ljusmikroskop av olika delar av hjärna/ryggmärg visade inga förändringar. Baserat på resultaten i studien klassificerade författarna formaldehyd som "troligen neurotoxiskt" (106). I ett annat försök med exponering för 0,1, 0,5 och 5,4 ppm, 2 timmar/dag under 10 dagar, studerades råttor varje dag 2 timmar efter exponeringen i ett beteendetest som används för att undersöka minne och inlärning. Konsekvent och signifikant ökad tid för att simma genom en labyrint, jämfört med kontroller, observerades efter 5-6 dagars exponering vid 5,4 ppm. Flera dagar noterades signifikant ökning även vid 0,5 ppm. Signifikant ökning av fel (simning åt fel håll, rundsimning) sågs efter några få dagars exponering vid alla lufthalter, jämfört med kontroller, men utan tydligt dos-samband. Författarna bedömde att formaldehydexponeringen i försöket påverkat lärande och minne (85). Ofullständigt beskrivna metoder och svagheter när det gäller statistiska analyser (bl.a. många jämförelser och risk för slumpmässiga signifikanser) gör dock studien mycket svårbedömd och ingen bedömning av dos-responssamband kan göras för någon del av studien. Orsaken till de observerade effekterna i båda studierna (85, 106) är oklar. Påverkan på ögon och luktorgan på grund av irritationseffekter i någon form har framförts som en möjlig orsak (58).

Minskad kroppsviktökning påvisades i en 13-veckorsstudie på råttor vid exponering för 9,2 ppm. Sämre kroppsviktutveckling har också noterats vid långtidsexponering för 5,6 ppm och 1 ppm. Effekten vid 1 ppm är dock svåröklarad, eftersom något högre kroppsvikt än hos kontroller sågs vid samma lufthalt (och exponeringsscheman) hos råttor som hade avsiktligt skadad näslemhinna (66, 145). Inga andra systemiska effekter observerades i dessa studier. I studien av Rusch *et al.* (109) med i stort sett kontinuerlig exponering för 3 ppm under 26 veckor påvisades reducerad kroppsviktökning samt minskad absolut och relativ levervikt jämfört med kontroller (råttor). Woutersen *et al.* (144) rapporterade att inga relevanta skillnader för hematologiska parametrar (Hb, hematokrit, antal erythrocyter, totalleukocyter och olika typer av leukocyter) eller urinparametrar (bl.a. pH, protein, glukos) påvisats hos råttor vid exponering för 0, 1, 10 eller 20 ppm 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 13 veckor. Värderna för albumin, urea, kreatinin och glukos i plasma var ej heller dosberoende och signifikant förändrade, jämfört med kontroller. Inga skillnader observerades vidare för relativ levervikt eller GSH-innehåll i levern. Aktiviteten av alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och alkaliska fosfataser i plasma var dock signifikant högre vid 20 ppm, men bara hos handjur. Vid 20 ppm sågs också signifikant försämrad viktutveckling hos båda könen och beteendestörningar (t.ex. okoordinerade rörelser, klättring) de första 30 minuterna av varje exponeringsperiod. Något sämre viktökning noterades även vid 10 ppm (handjur).

Signifikant ökad lipidperoxidation (mätt som MDA) i plasma ($p < 0,05$) och lever ($p < 0,05$) hos råttor noterades i en annan studie vid 10,1 ppm (ej signifikant vid 5,1 ppm) vid exponering under 2 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka). Även signifikant ökad proteinoxidation (plasma, lever) sågs vid 10,1 ppm (icke signifikant ökning i plasma vid 5,1 ppm). Totalt 32 proteiner i plasma identifierades genom proteomikanalys som upp- eller nedreglerade (bl.a. angavs fibrinogen- γ -kedjeprekursor som nedreglerat). Vidare rapporterades cytokinerna IL-4 respektive IFN- γ i plasma vara dosberoende upp- respektive nedreglerade, vilket uppgavs antyda en inflammatorisk effekt (61). Sögut *et al.* studerade biokemiska effekter på råttlever vid 10 och 20 ppm (8 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 veckor). Signifikant minskad GSH-koncentration (dosberoende) och xantinoxidasaktivitet (vid 20 ppm) påvisades. Kväveoxidkoncentration och myeloperoxidasaktivitet var oförändrade och nivåerna av MDA lägre (ej signifikant), jämfört med kontroller (126). Effekter på hjärtat (råttor) studerades vid samma lufthalter (8 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 4 eller 13 veckor). Superoxid-dismutas (SOD)-aktiviteten i hjärtvävnad var signifikant ökad i alla exponerade grupper, medan katalasaktiviteten var minskad i alla exponeringsgrupper (signifikant bara vid 10 och 20 ppm efter 4 veckor). Inga signifikanta skillnader sågs för lipidperoxidation (mätt som tiobarbitursyrareaktantsubstanser, MDA) eller kväveoxidnivåer (42).

Vid helkroppsexponering av mus och råttor för 0,5, 1, 2, 6, 10 eller 15 ppm under 28 dagar (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) och studium av nasofarynx-associerad lymfoid vävnad (NALT) och lymfnoder i övre luftvägarna rappor-

terades inga signifikanta effekter på mus. De enda distinkta effekterna av exponeringen som påvisades på råttor var hyperplasi av lymfepitel av NALT (hos några av djuren associerat med minskad cellularitet dvs minskat antal lymfocyter) vid 15 ppm. (Minskad cellularitet uppgavs även hos 1 av 8 råttor vid 2 ppm, men då utan tecken på epitelial hyperplasi och orsakssambandet med formaldehyd är oklart) (38).

Kontaktallergi

Flera sensibiliseringsförsök på mus respektive marsvin har visat att formaldehyd är ett potent kontaktallergen. Vid Local Lymph Node Assay (LLNA) är EC₃-värdet <1% och i Guinea Pig Maximization Test (GPMT) sensibiliseras >60% av djuren (12). I marsvinsstudier med formaldehyd i koksaltlösning eller vatten och multidosdesign estimerades maximal andel sensibiliserade djur till omkring 80-85% i GPMT och 60% i Buehler test (2, 3, 35).

Humandata

Irritationseffekter

Vid ökande formaldehydhalter uppträder vanligen först ögonirritation och därefter irritation i näsan (32). Relativt stor skillnad mellan individer kan dock föreligga när det gäller irritation vid exponering för formaldehyd (103). I en översikt från 1997 sammanfattades ett stort antal vetenskapliga artiklar med inriktning på irritationseffekter av formaldehyd, som granskats av en expertpanel (the Industrial Health Foundation panel). Författarna rapporterade att ögonirritation (klart relaterad till formaldehyd) för de flesta inte uppträder vid nivåer <1 ppm och att om så sker ser man en tillvänjning. Granskade studier över frivilliga försökspersoner uppgavs indikera att måttlig-svår irritation av ögon, näsa och strupe oftast inte uppkommer förrän luftkoncentrationen överstiger 2-3 ppm. Vidare uppgavs bl.a. att personer som exponerades för 0,3 ppm under 4-6 timmar i kammarstudier vanligen rapporterade ögonirritation i samma omfattning som personer exponerade för ren luft (103).

I en annan, senare, översikt gjord av TNO (Holland), analyserades och bearbetades resultat från publicerade studier ytterligare (referenserna 70 och 104, se nedan, ingick inte). Det uppgavs att 0-exponering saknades i många studier som mätte subjektiv irritation vid formaldehydexponering och att det generellt var svårt att bedöma om irritationssymptom, t.ex. ögonirritation, berodde på exponeringen, om de angetts av färre än 20% av de exponerade (bakgrundsincidens). Författarna ifrågasatte också om den mycket låggradiga irritation (t.ex. ögonirritation) som angetts vid subjektiv skattning vid låga lufthalter verkligen är irritation och därmed relevant. Upplevelse av luktintensitet angavs som en trolig modulerande faktor vid rapportering av irritation. Vid användning av en normaliserad skala noterade författarna att mild/lätt, men "ej besvärlig", ögonirritation förelåg i studierna med försökspersoner vid formaldehydnivåer från 1 ppm och uppåt, mild/lätt irritation i luftvägarna vid nivåer ≥ 2 ppm och mild/lätt halsirritation ≥ 3 ppm. Vidare rapporterades att nivåer upp till 3 ppm inte resulterade i andnöd eller

hosta. Benchmarkdosanalyser baserade på studierna av Andersen & Mölhavé (1) och Kulle (71) presenterades också i översikten. Baserat på studien av Andersen & Mölhavé (1) beräknades t.ex. en benchmarkdos (95% konfidensintervall, 10% extra risk) på 0,24 ppm för lätt obehag ("slight discomfort") om man antar bakgrundsincidens 6,25% och 0,43 ppm vid bakgrundincidens 12,5 %. Baserat på studien av Kulle (71) beräknades bl.a. en benchmarkdos (95% konfidensintervall) på 0,56 ppm vid 10% extra risk för mild ("ej besvärlig") ögonirritation, en exponeringsnivå som också förväntades ge ca 3% extra risk för måttlig ("besvärlig") ögonirritation. På samma sätt beräknades en extra risk på 30% för mild ögonirritation och 9,5% för måttlig ögonirritation vid 1 ppm. Det senare bedömde författarna av översikten (7) som den första toxikologiskt relevanta effekten i studien av Kulle (71).

Andersen & Mölhavé (1) exponerade 16 studenter (varav 5 rökare) för 0,24, 0,4, 0,8, och 1,6 ppm formaldehyd under 5 timmar. Vid de båda lägre koncentrationerna upplevdes inga besvär (ögonirritation, torrhet/irritation i näsa, hals) de första timmarna, men besvären ökade därefter, för att under den sista exponeringstimmén ligga kvar på samma nivå ("lätt obehag"). 3/16 respektive 5/16 uppgav besvär vid 0,24 ppm respektive 0,4 ppm (tabell 2). Vid de båda högre exponeringsnivåerna ökade besvären redan under den första timmens exponering för att sedan nå en plåtå efter ca 3 timmar eller t.o.m. sjunka (vid 1,6 ppm). Nästan samtliga (15/16 och 15/16) rapporterade besvär efter exponeringen vid dessa lufthalter. I genomsnitt skattades besvären fortfarande som ringa, även om skattningspoängen var lite högre än vid de lägsta exponeringsnivåerna. En del individer uppgav också mer än lindriga besvär (upp till 40-50 av 100 på skattningsskala) vid 0,8 och 1,6 ppm (1). Studien angavs av DECOS/NEG som ej väldokumenterad (32).

Kulle (71) fann signifikanta dos-respons samband vid formaldehydexponering under 3 timmar vid subjektiv symptomsfattning av ögonirritation och luftförmåelse, men däremot ej för näs-/halsirritation eller i lungfunktionstester. 19 försökspersoner som ej var rökare deltog i studien. 4/10 och 5/19 uppgavs förnimma mild lukt vid 0,5 och 1 ppm. Luktörmåelse var den känsligaste markören. 1/19 och 0/10 rapporterade milda ögonsymptom vid 0-exponering (ren luft) respektive 0,5 ppm. 4/19 upplevde mild ögonirritation och 1/19 måttlig ögonirritation vid 1 ppm. Motsvarande siffror för 2 ppm var 6/19 och 4/19 och för 3 ppm 5/9 och 4/9. Signifikant skillnad förelåg ej vid 1 ppm, jämfört med ren luft, men författarna bedömde ändå att tröskeln för ögonirritation ligger mellan 0,5 och 1 ppm. IARC anger, baserat på dessa data, att ögonirritation ökade linjärt vid koncentrationer mellan 0,5 och 3 ppm (58).

Bender *et al.* (13) studerade ögonirritation hos försökspersoner som exponerades för 0,35, 0,56, 0,7, 0,9 eller 1 ppm under 6 minuter (5-28/grupp). Responstid tills ögonirritation noterades vid exponeringen jämfördes med responstid vid exponering för ren luft (varje individ var sin egen kontroll). Stora variationer i responstid förelåg, men en signifikant trend mot tidigare respons med ökad formaldehydkoncentration sågs. Skillnaden var endast signifikant vid 1 ppm,

jämfört med ren luft, men det bedömdes att signifikans kunde ha förelagat vid 0,7 och 0,9 ppm om grupperna varit större. Ögonirritationen rapporterades som mycket lätt vid 0,35-0,9 ppm (graderades ej vid 0-exponering). Författarna bedömde att data överensstämmer med andra studier i vilka ögonirritation rapporterats vid 0,4-1 ppm.

Såväl objektiva mätningar av ögonirritation (blinkfrekvens) som subjektiv skattning av ögon-, näs- och halsirritation rapporterades i studien av Weber-Tschopp *et al.* (138). Vid ca 1 ppm låg medelskattningarna för ögon- och näsirritation mellan ”inte alls” och ”lite”, men författarna angav att signifikanta förändringar för ögon- och näsirritation förelåg vid 1,2 ppm. För halsirritation uppgavs signifikanta förändringar vid 2,1 ppm. Blinkfrekvens (medelvärden) mättes vid kontinuerlig exponering och signifikanta värden sågs från 1,7 ppm, men stor skillnad förelåg mellan individer. Författarna preciserar vidare att exponering för 2,1 ppm gav fördubblad blinkfrekvens hos 33% av försökspersonerna, medelstark ögonirritation hos 10% och stark eller mycket stark ögonirritation hos 7%. 20% av försökspersonerna ville lämna exponeringskammaren vid denna nivå.

I ett annat kammarförsök exponerades 11 friska försökspersoner och 9 försökspersoner med yrkesmässig exponering för formaldehyd, för 0,4 ppm ($0,5 \text{ mg/m}^3$) formaldehyd under 2 timmar. De senare var alla hudsensibiliserade mot formaldehyd (lapptestade) och upplevde övergående ögonirritation, men ej inflammation i näslemhinnan, på arbetsplatsen. Före exponeringen samt 10 minuter, 4 timmar och 18 timmar efter exponeringen studerades irritations-symptom i näsa (bl.a. nysningar, klåda, slemhinnesvullnad) kliniskt (poängsattes) och dessutom antal celler (epiteliala, eosinofiler, neutrofiler, basofiler, mononukleära) och nivåer av albumin och totalprotein i nässköljvätska. Irritationssymptom förelåg under exponeringen, men avklingade sedan. Signifikant ökning av inflammatoriska (eosinofila) celler och protein (albumin, totalprotein) i nässköljvätska observerades under och upp till 18 timmar efter exponering, jämfört med före exponering. Ingen skillnad i respons mellan friska och sensibiliserade försökspersoner förelåg vid formaldehydexponeringen (104). I en senare studie (70) undersöktes 10 friska personer utan yrkesmässig exponering för formaldehyd och 10 personer med yrkesmässig exponering med inflammation i näslemhinnan och astma (antogs vara formaldehydrelaterat). De exponerades för ren luft eller i genomsnitt 0,4 ppm ($0,5 \text{ mg/m}^3$) formaldehyd (range 0,16-0,57 ppm; $0,2\text{-}0,7 \text{ mg/m}^3$) under 2 timmar. Nässköljning gjordes före exponering samt 30 minuter, 4 timmar och 24 timmar efter exponering. Under formaldehydexponeringen utvecklade alla personer nässymptom (nysningar, klåda, slemhinnesvullnad). Ökning av totalleukocyter och eosinofila leukocyter noterades strax efter exponeringen och var ungefär lika stor för båda grupperna av försökspersoner. Ökad albumin/totalproteinkvot påvisades också då och tolkades som ökad permeabilitet i näslemhinnan. Ingen av astmatikerna utvecklade kliniska symptom på bronkiritration under provokationen med formaldehyd. Inga signifikanta förändringar i FEV₁, PEF eller PC₂₀H (histaminreaktivitet)-värden

observerades varken hos astmatiker eller friska efter provokationen. Resultaten indikerar enligt författarna en ospecifik icke allergisk inflammationsprocess i nässlemhinnan.

Lang *et al.* (73) exponerade var och en av 21 försökspersoner 10 gånger à 4 timmar för olika koncentrationer av formaldehyd, ibland med etylacetat (EA), för att maskera lukten. Halterna var ca 0,05 ppm (med eller utan EA), 0,15 ppm, 0,3 ppm (med eller utan EA) och 0,5 ppm (med eller utan EA) samt 0,3 ppm med 4 toppexponeringar à 0,6 ppm och 0,5 ppm med 4 toppexponeringar à 1 ppm (med eller utan EA). Inga signifikanta formaldehydrelaterade effekter med avseende på luftflöde och luftmotstånd i näsan eller lungfunktion observerades. Vid objektiva mätningar av ögonirritation sågs effekter endast vid exponeringsnivån 0,5 ppm med toppexponeringar (effekterna uppgavs som minimala). Signifikant ökad medelblinkfrekvens ($p < 0,05$) observerades vid exponeringar med eller utan EA, medan ökning av måttligt rodnad bindhinna ($p < 0,05$) bara sågs vid exponeringar utan EA (tabell 1). Resultat vid olika exponeringar avseende mycket lätt och lätt rodnad bindhinna (grad 1 och 2) redovisades inte i studien. Även subjektiv skattning av upplevda symptom gjordes och rapporterades vara högst (värst) efter drygt 3 timmar hos alla individer. I försöken utan EA förelåg signifikant högre värden för ögonirritation och luktsymptom både vid 0,3 ppm och 0,5 ppm, jämfört med nära-0-exponering. Ögonirritationen skattades i genomsnitt som mycket svag. Vid 0,5 ppm med toppexponeringar låg medelskattningarna lite högre, men ögonirritationen var fortfarande svag. Vid exponering utan EA förelåg signifikant högre medelskattning för näsirritation bara vid 0,5 ppm med toppexponeringar, medan genomsnittlig skattning av respiratorisk irritation var signifikant ökad vid 0,3 ppm utan toppexponeringar och 0,5 ppm med toppexponeringar, dock med mycket låga poäng. Författarna sammanfattar att ögonirritation var den känsligaste effektparametern. När en personlighetsvariabel lades in som co-variabel vid utvärderingarna av subjektiva symptomsfattningar förelåg dock signifikans för ögonirritation endast vid 0,5 ppm med toppexponeringar (med eller utan EA) och vid grundexponering för 0,5 ppm med EA. 0,3 ppm sågs då ej längre som en effektnivå. För näsirritation förelåg signifikans vid 0,5 ppm med toppexponeringar (med eller utan EA). Baserat på både objektiva och subjektiva resultat angavs 0,5 ppm med toppexponeringar på 1 ppm som LOEL (lowest effect level), medan 0,5 ppm som konstant exponeringsnivå och 0,3 ppm med toppexponeringar på 0,6 ppm ansågs utgöra NOEL-nivåer för ögonirritation. Vid bedömning av effektnivå togs hänsyn till möjlig påverkan av formaldehydlukt, influens av EA och personlighetstyp (73). Författarnas bedömning att signifikans ej föreligger för subjektiv symptomsfattning av ögonirritation vid 0,3 ppm kan dock ifrågasättas. Det är ett litet material och sambanden försvagas om man tillför ytterligare en variabel ("personlighet"). Dessutom kan en selektion ha skett genom att oroliga/känsliga individer inte ställer upp som försökspersoner. Kriteriegruppen betraktar följaktligen 0,3 ppm som en effektnivå för ögonirritation (mycket svag) i studien.

I en svensk studie över 66 arbetare vid en formaldehydproducerande fabrik med uppgiven exponering nästan enbart för formaldehyd rapporterades i frågeformulär

(ej närmare specificerat) en ökning av symptom från ögon, näsa och nedre luftvägar, jämfört med en referensgrupp (n=36). Bl.a. uppgavs symptom på "arbetsplatsrelaterad" obehagskänsla i ögon (20% vs. 0%), näsa (53% vs. 3%; $p < 0,001$) och nedre luftvägar (33% vs. 3%). En tredjedel (36%) av de formaldehydexponerade arbetarna hade dermatologiska problem, t.ex. eksem, klåda, mot 11% i referensgruppen. Lufthalter mellan 0,04 och 0,5 ppm med ett medelvärde på 0,22 ppm (0,05-0,6 mg/m^3 , medel 0,26 mg/m^3) uppmättes hos de exponerade vid personburen provtagning (141). Studien har uppgivits som ej välkontrollerad och ej väldokumenterad (32).

I studien av Ballarin *et al.* (10) undersöktes celler från respiratorisk nässlemhinna hos 15 icke rökare som exponerades för formaldehyd i en plywoodfabrik och 15 matchade kontroller. Medelnivåer (8 timmar) på 0,07-0,3 ppm (0,09-0,39 mg/m^3) för formaldehyd rapporterades. Även låggradig exponering för trädamm (0,23-0,73 mg/m^3) förelåg. Cytologisk undersökning visade att den exponerade gruppen hade kronisk inflammation i nässlemhinnan och signifikant högre frekvens skivepitelmetaplasi än kontrollerna, men dos-responssamband förelåg ej. Histopatologiska förändringar i nässlemhinna har också påvisats hos formaldehydexponerade arbetare i flera andra äldre studier, men utifrån dessa kan heller inte fastställas vid vilka lufthalter sådana förändringar kan ha uppkommit (33).

Signifikanta skillnader för bl.a. ögonirritation och halsirritation rapporterades i en studie över 150 medicinstudenter som exponerades för formaldehyd i samband med dissektioner, jämfört med 189 matchade kontroller. Medelkoncentrationen vid personburen provtagning vid dissektion (14 studenter) var 0,74 ppm (range 0,4-1,2 ppm). Inga skillnader vid lungfunktionstest före och efter en dissektionsperiod (medelvärden för FEV₁ och FVC) påvisades hos 22 slumpvis utvalda exponerade män och kvinnor (25).

Formaldehyd är ett av de ämnen som framför allt framhålls och misstänks orsaka t.ex. symptom från ögon, näsa och hals i inomhusmiljöer, t.ex. kontorslandskap, men även andra faktorer kan bidra till symptombilden. Luftalternerna av formaldehyd i sådana miljöer kan vara omkring 6-18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (69, 111).

Astma, allergi

Effekten av formaldehyd på bronker och nedre luftvägar har undersökts i flera experimentella studier genom exponering av astmatiker (11, 32, 58). I en studie observerades inga signifikanta förändringar hos astmatiker (på gruppnivå) i lungfunktion eller i luftvägsreaktivitet vid bronkialprovokation med metakolin (däremot irritativa symptom i ögon, näsa, svalg) vid exponering för 3 ppm (3,6 mg/m^3) under 3 timmar i vila (112). I en annan studie (143) noterades ökad luftvägsreaktivitet med sänkt tröskeldos vid bronkialprovokation med metakolin hos 8 av 12 astmatiker efter 40 minuters exponering för 2 ppm formaldehyd, men medelvärdet/medianvärdet i gruppen var ej signifikant minskat. Lungfunktion undersöktes vid tidigare exponeringar för 2 ppm formaldehyd (40 minuter), men inga konsistenta signifikanta förändringar observerades då. Harving *et al.* (44)

exponerade astmatiker för upp till 0,7 ppm under 90 minuter utan att påvisa signifikanta effekter, jämfört med före exponering, på lungfunktion eller luftvägsreaktivitet (bronkialprovokation med histamin). Fall av formaldehydrelaterad yrkesastma har dock rapporterats och hos ett mindre antal personer konfirmerats vid bronkialprovokation med formaldehyd (18, 52, 53, 99). IARC anger att mekanismen troligen är överkänslighet, eftersom reaktionerna ofta är fördröjda, det är en latensperiod med exponering utan symptom och för formaldehyd tidigare (yrkesmässigt) oexponerade astmatiker inte reagerar vid samma koncentrationer. IARC uppger emellertid att höga formaldehydnivåer förmodligen kan framkalla astma genom en irritationsmekanism, men att det är osannolikt att ämnet framkallar astma hos ej sensibiliserade individer vid nivåer ≤ 3 ppm (58). Andra författare anser det ej klarlagt att formaldehyd kan sensibilisera luftvägarna (32, 70). Formaldehydspecifikt IgE har sällan upptäckts i samband med astma, vilket tyder på ej IgE-medierade mekanismer för formaldehyd. Sådana föreslagna mekanismer innefattar 1, att formaldehyd ensamt ger inflammation i bronker eller 2, att formaldehyd fungerar som adjuvant vid sensibilisering med vanliga allergen (108).

Vid studier av hälsoproblem i bostads- och skolmiljöer har man ibland mätt formaldehyd. I en metaanalys (92) sammanfattades 7 studier med 364 fall av barnastma. 6 av studierna omfattade barn i skolåldern. Exponering hade skett i hemmiljö, skola eller utomhus. Uppmätta lufthalter av formaldehyd varierade mellan studierna och uppgifter om individuell exponering saknades. Baserat på 7 studier beräknades 3%-ig ökning (95% KI 1,02-1,04, "fixed-effects model") eller 17%-ig ökning (95% KI 1,01-1,36, "random-effects model") i astmarisk för varje ökning med $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ formaldehyd. Om en studie uteslöts blev OR i båda fallen 1,24 (95% KI 1,09-1,42 i "fixed-effects model"; 95% KI 1,07-1,44 i "random-effects model") för varje ökning med $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Barnen i denna studie hade genomsnittsålder < 2 år. En 3,5 gånger högre risk för astma uppgavs föreligga hos barn vid de högsta exponeringsnivåerna ($80 \mu\text{g}/\text{m}^3$; 7 studier) jämfört med oexponerade barn. Författarna betonade dock att sambandet med astma i förhållande till observerade formaldehydnivåer var osäkert. Risk för resterande confounding i det poolade resultatet angavs och författarna poängterade vikten av prospektiva studier för att studera sambandet mellan formaldehydexponering och barnastma (92). I en del av studierna som ingår i metaanalysen rapporterades även ökad risk för astmasymptom för andra uppmätta eller observerade luftföroreningar/omgivningsfaktorer (svaveldioxid, ozon, kvävedioxid, flyktiga organiska föreningar (VOC), tobaksrök, mögel, kattallergen m.fl.). Kriteriegruppen bedömer att det från dessa studier är svårt att dra några slutsatser avseende formaldehyd.

I en tvärsnittsstudie med 99 exponerade arbetare i en boardfabrik och 165 kontroller från oljeindustrin sågs signifikant lägre lungfunktion ($\text{FEV}_{1,0}/\text{FVC}$) hos exponerade efter kontroll för ålder och rökvanor. OR var 3 (95% KI 1,1-8,1) för $\text{FEV}_{1,0}/\text{FVC} < 0,75$ hos exponerade rökare jämfört med kontrollgrupp. Signifikant ökning av symptom från nedre luftvägarna rapporterades (frågeformulär) i den exponerade gruppen (hänsyn togs till ålder och rökning) och konsistent med detta en ökning av självrapporterad astma. Koncentrationerna av formaldehyd var 0,07-

0,27 ppm (0,09-0,32 mg/m³) vid provtagning på 5 platser och upp till 50% av formaldehyden härrörde från partiklar. Medelkoncentrationen av totaldamm (21 timmar) vid såglinjen var 0,27 mg/m³ och partikelstorleken (MMAED) 2,5 µm. Författarna anger att de rapporterade effekterna kan bero på att formaldehyd transporterats på partiklarna till de nedre delarna av luftvägarna (54).

Casset *et al.* (24) exponerade (munandning) astmatiker med kvalsterallergi för 0,07 ppm (0,09 mg/m³) formaldehyd eller placebo (luft; formaldehyd: 0,03 mg/m³) under 30 minuter. De utsattes därefter för bronkialprovokationstest med kvalsterallergen. Därvid noterades 20% sänkning av FEV₁ vid en lägre induktionsdos kvalsterallergen (genomsnitt) och ökad bronkial reaktion (maximal FEV₁ reduktion 15 vs. 11% inom 6 timmar) hos formaldehydexponerade, jämfört med luftexponerade (tabell 2).

Hudeffekter, kontaktallergi

Formaldehyd är ett välkänt kontaktallergen och orsakar allergiskt kontakteksem (74). Sensibilisering och eksem orsakas av bl.a. kemiska produkter, kosmetika och hygienprodukter, textilier och plaster. Formaldehyd och formaldehydavgivare används ofta som konserveringsmedel i produkter som kommer i kontakt med huden. Vid klinisk lapptestning med formaldehyd hos eksempatienter har en prevalens på runt 3 % visats i Sverige (75) och 2-4% i tio Europeiska länder (132). Prevalensen kontaktallergi mot formaldehyd i den allmänna befolkningen var i en dansk studie 1,7 % (98).

Hjärt-kärlsjukdom

De flesta kohortstudier av arbetande som använder nationell eller lokal dödsorsaksstatistik som jämförelse observerar en underdödlighet med avseende på hjärt-kärlsjukdom. Detta är ett förväntat utfall när en arbetande grupp jämförs med den totala nationella befolkningen eftersom den totala befolkningen innehåller människor som till följd av hjärtsjukdom inte kan arbeta. I några studier som använder proportionella mortalitetskvoter (PMR) var PMR signifikant över 1. En sådan överrisk iakttoogs hos balsamerare från Kalifornien och New York (134) och balsamerare och begravningsentreprenörer från USA (48). Tre studier delar upp kohorten i olika strata med avseende på exponering. I en kohort bestående av 25 619 personer som arbetade i industrier som tillverkade eller använde formaldehyd kunde kohorten delas upp i en exponerad subgrupp och en oexponerad subgrupp. Risken för död i cirkulationsorganens sjukdomar var högre i den exponerade gruppen (SMR 0,88, 95% KI 0,85-0,91) än i den oexponerade gruppen (SMR 0,77, 95% KI 0,72-0,83). Den grupp som hade en högsta exponering av formaldehyd, 2 till <4 ppm, hade en signifikant överrisk för död i cirkulationsorganens sjukdomar (SMR 1,21) men däremot inte den grupp som exponerats för >4 ppm (SMR 1,04). Nästan hälften av kohorten (47%) var exponerade för en eller flera andra kemiska ämnen (46). I en grupp gjuteriarbetare i amerikansk bilindustri hade de formaldehydexponerade en något högre risk för ischemisk hjärtsjukdom (SMR 0,97, 95% KI 0,82-1,14) än övriga gjuteriarbetare (SMR 0,87,

95% KI 0,73-1,04) (5). I en brittisk kohort bestående av 14 014 personer som arbetade i industrier som tillverkade eller använde formaldehyd observerades ett SMR på 0,98 (95% KI 0,94-1,02) i cirkulationsorganens sjukdomar. I den hög-exponerade subgruppen med formaldehydexponering över 2 ppm var risken något högre (SMR 1,04, 95% KI 0,97-1,11) (26). Dessa tre sistnämnda studier antyder ett möjligt samband mellan exponering för formaldehyd och förekomst av cirkulationsorganens sjukdomar. Två av studierna har en mycket grov kategorisering av cirkulationsorganens sjukdomar. En mer förfinad uppdelning av dessa sjukdomar är nödvändig eftersom en överrisk har funnits i en kohort med avseende på annan hjärtsjukdom som huvudsakligen innehåller diagnosen hjärtsvikt (105). En bättre exponeringskategorisering är också nödvändig för att kunna studera ett eventuellt dos-respons samband mellan formaldehydexponering och förekomst av hjärtsjukdom.

Andra effekter

I en nyligen publicerad (139) prospektiv studie rapporterades en icke signifikant ökning i ALS-mortalitet bland individer med självrapporterad exponering för formaldehyd (RR=1,34; 95% KI 0,93-1,92). Exponerade individer kategoriserades också baserat på antal exponerade år (självrapporterade). Starkt signifikant dos-respons samband (p trend=0,0004) observerades därvid. RR=2,47 (95% KI 1,58-3,86; $p < 0,0001$) uppgavs när personer som rapporterade exponering, men ej duration uteslöts ur analysen. Författarna fastslår dock att fynden bör tolkas med stor försiktighet och behöver bekräftas i andra studier (139).

Signifikant ökning av B-lymfocyter och minskning av vissa T-lymfocyter (CD3, CD4, CD8) noterades hos anatomistudenter i en studie av Ying *et al.* (148). Medelvärde för formaldehyd under anatomilektioner (3 timmar) var 0,4 ppm (0,5 mg/m³). Signifikant ökning av B-lymfocyter och minskning av T-lymfocytsubset (CD3, CD8) sågs också i en studie över formaldehydexponerade fabriksarbetare. 8-timmarsmedelvärdet uppgavs till 0,8 ppm (1 mg/m³) och 1,4 ppm (1,7 mg/m³) angavs som toppexponering i denna studie (146).

I en ofullständig och ej välkontrollerad kinesisk studie (72) rapporterades bl.a. att signifikant lägre antal vita blodkroppar förelåg hos en grupp formaldehydexponerade hemodialysjuksköterskor, jämfört med en kontrollgrupp (sjuksköterskor). Vidare uppges i en översikt (127) att minskat antal vita blodkroppar också rapporterats i flera andra kinesiska studier över formaldehydexponerade grupper (industriarbetare, patologer), men inga närmare detaljer föreligger. I översikten uppges vidare att lägre Hb och sänkt antal trombocyter dessutom påvisats i några få av studierna. I avsaknad av originaldata kan uppgifterna inte värderas.

Påverkan på blodceller hos kinesiska fabriksarbetare som exponerats för formaldehyd har dock även rapporterats i en nyligen publicerad studie (151). Två fabriker med produktion eller användning av formaldehyd-melaminharts och utan exponering för ämnen som är kända/misstänkta för påverkan på blodbild/benmärg (t.ex. bensen) samt 3 kontrollarbetsplatser utan exponering för genotoxiska eller

hematotoxiska kemikalier studerades. Fyrtiotre arbetare med formaldehydexponering, som hade arbetat minst 3 månader på samma arbetsplats, och 51 matchade kontrollpersoner från samma geografiska område ingick i studien. Medianvärdet (8 timmars tidsvägt medelvärde) för de 43 exponerade arbetarna var 1,28 ppm formaldehyd och 10:e respektive 90:e percentilen 0,63 och 2,51 ppm (personburen provtagning). Hematologisk undersökning visade att totala antalet vita blodkroppar i blod från exponerade arbetare (båda fabrikerna) var signifikant lägre än hos kontroller ($p=0,0016$); antalet/ μl blod var reducerat 13,5%. För gruppen exponerade arbetare observerades också signifikant lägre antal lymfocyter ($p=0,0002$), granulocyter ($p<0,05$), trombocyter ($p<0,05$) och röda blodkroppar ($p<0,001$) och förhöjd ($p<0,05$) MCV (mått på röda blodkropparnas storlek). Vid bestämning *in vitro* av proliferativ potential hos benmärgsliknande stamceller (blod) observerades 20% lägre tillväxt i blod från formaldehydexponerade arbetare ($p=0,10$), vilket enligt författarna antyder en möjlig toxisk och/eller hämmande effekt av formaldehyd. Effekt av tillsatt formaldehyd på stamceller i humanblod undersöktes också. Mononukleära celler från en person användes och genererade kolonier av olika stamceller studerades. Alla tre typerna av studerade stamceller minskade till antalet med ökande koncentrationer av formaldehyd (100-200 μM) och för de mest primitiva stamcellerna noterades linjärt negativt dos-respons-samband. Sådana primitiva stamceller uppges vara målceller och omvandlas till leukemistamceller i akut myeloid leukemi. I studien redovisas också resultatet av cytogenetiska undersökningar gjorda för att kartlägga frekvensen av kromosomaberrationer typiska för myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom hos en subgrupp högexponerade arbetare. Dessa resultat redovisas under rubriken mutagenicitet.

Mutagenicitet/genotoxicitet

In vitro

Formaldehyd har påvisats som mutagen/genotoxiskt i åtskilliga testsystem *in vitro* och i försök på fruktflugor (*in vivo*). Det är t.ex. välkänt att ämnet är mutagen i testsystem med bakterier och lägre eukaryoter och klastogent i däggdjursceller. Reaktion med DNA *in vitro* ger upphov till åtskilliga formaldehyd-DNA addukter och tvärbindingar, t.ex. tvärbindningsaddukten di-(N^6 -deoxiadenosyl)metan ($\text{dAdo-CH}_2\text{-dAdo}$) och dess prekursor hydroximetyladdukten N^6 -hydroximetyldAdo (även kallad N^6 -hydroximetyl-deoxiadenosin; N^6 -HOMe-dAdo) (135, 136). Formaldehyd kan vidare binda glutation (GSH) till DNA genom bildning av S-[1-(N^2 -deoxiguanosinyl)metyl]glutation via den reaktiva intermediären S-hydroximetylglutation (80).

I försök på humanceller *in vitro* har formaldehyd visats inducera bl.a. DNA-protein-tvärbinding (DPC), systerkromatidutbyten (SCE), kromosomaberrationer (CA) och genmutationer (58, 102). DPC är den dominerande formen av DNA-skada i formaldehydexponerade celler och har angetts som ”den primära” DNA-förändringen (58, 102, 113). DPC har påvisats *in vitro* med tydligt dos-effekt-

samband. Det har rapporterats att sådana tvärbindingar repareras effektivt (halveringstider 3-66 timmar), men vid förekomst av oreparerade/ofullständigt reparerade DPC kan andra genotoxiska/mutagena effekter, t.ex. SCE, kromosomaberrationer och mikrokärnor, induceras (58, 113). Schmidt & Speit (113) studerade dos-respons för genotoxicitet av formaldehyd, i helblod från människa, och fann att DPC inducerades vid koncentrationer $\geq 25 \mu\text{M}$. Vid $100 \mu\text{M}$ var DPC helt borta efter 8 timmar (före DNA-replikation av lymfocyter), medan en del av de tvärbindingar som inducerats vid 200 eller $300 \mu\text{M}$ kvarstod ännu efter 24 timmar. SCE inducerades vid $200 \mu\text{M}$ och vid denna koncentration förelåg signifikant cytotoxicitet. Viss (ej signifikant) cytotoxicitet kunde ses även vid $100 \mu\text{M}$. Mikrokärnor inducerades under speciella betingelser, med signifikant induktion vid koncentrationer $\geq 300 \mu\text{M}$, och uppgavs vara av klastogen typ.

I en annan *in vitro*-studie (77) med försök på perifera lymfocyter från människa och Hela-celler sågs signifikant ökning av DPC först vid formaldehydkoncentrationer $\geq 50 \mu\text{M}$, medan ökning av DNA-enkelsträngbrott (DSSB) påvisades vid lägre doser ($< 30 \mu\text{M}$). DSSB reparerades dock betydligt snabbare än DPC, med fullständig reparation efter 90 minuter. Det bedömdes också i studien att DNA-DNA-tvärbinding kunde induceras vid doser $> 25 \mu\text{M}$. Frenzilli *et al.* (37) fann att formaldehyd inducerade DNA-tvärbinding vid nivåer $\geq 400 \mu\text{M}$ och DNA-brott vid koncentrationer $\leq 50 \mu\text{M}$ vid försök på humanleukocyter. DNA-strängbrott vid låga formaldehydkoncentrationer (5-10 μM) har även påvisats i flera andra studier vid försök med andra celltyper (77).

Djurdata

I en ny studie (81) inhalationsexponerades råttor för 10 ppm isotopmärkt formaldehyd i 1 eller 5 dagar (6 timmar/dag) och vävnaders innehåll av DNA-addukter (bl.a. N²-hydroximetyl-deoxiguanosin) analyserades. Analysen särskilde ”exo-gena” addukter från ”endogena” addukter genom användning av kol-13 och deuterium-märkt formaldehyd (¹³CD₂-formaldehyd). Man fann jämna nivåer av endogena addukter i flera organ, bland annat i nässlemhinna, blod, mjälte, thymus och benmärg. Exogena addukter påvisades enbart i nässlemhinna och då snarast i lägre nivå än endogena addukter. Man drar därmed slutsatsen att det är osannolikt att formaldehyd är genotoxiskt i annan vävnad än i ”första-kontakt-vävnaden”, och att data stödjer en nasal carcinogen effekt. Man anser också att data stärker den cytotoxicitets-inducerade proliferationens roll för mutagenicitet och canceruppkomst, samt att det är osannolikt att inhalerat formaldehyd orsakar leukemi. Författarna reserverar sig dock för att artextrapoleringen kan vara missvisande (81). Kriteriegruppen bedömde att denna studie inte utesluter möjligheten att hematopoetiska stamceller i näs- och svalgslimhinna blir muterade där i enlighet med en av Zhangs hypoteser (se nedan) om leukemiuppkomst. Sådana muterade stamceller kan inte detekteras med Lus metod (81), men kan enligt Zhang *et al.* (150) ge leukemi. Mot Lus slutsatser talar, förutom leukemistudierna, även fyndet av DNA-addukter och t ex. mikrokärnor i blod i flera humanstudier (se nedan under Humandata under rubriken Mutagenicitet/genotoxicitet och Carcinogenicitet).

Meng *et al.* (93) analyserade uppkomst av två "hotspot"-mutationer (vanligt förekommande vid tumörer) i p53- och ras-genen i nässlemhinna från råttor som exponerats för formaldehyd (upp till 15 ppm) i 13 veckor. Man fann några p53-mutationer hos kontrollerna, men ingen ökning hos exponerade, trots att cellproliferationen mer än fördubblades vid 15 ppm. Man drar slutsatsen att de p53-mutationer man sett i råttumörer i tidigare concertest uppkommit sent i tumörutvecklingen.

I studier på råtta och apa har DNA-protein-tvärbinding i luftvägarna påvisats genomgående vid försök med 3-6 timmars inhalationsexponering (58). Hos råtta har DPC i respiratorisk nässlemhinna observerats vid lufthalter $\geq 0,3$ ppm (20). Hos apa påvisades DPC i nässlemhinna vid lufthalter $\geq 0,7$ ppm och koncentrationen var högst i näsmusslorna ("middle turbinates") (21). Icke-linjär ökning av DPC rapporterades hos båda djurslagen i försök med exponering för 0,3, 0,7, 2, 6 eller 10 ppm (råtta) och 0,7, 2 eller 6 ppm (apa) under 6 timmar. Koncentrationsresponskurvan för bildning av tvärbindingar var bifasisk med ökad lutning vid formaldehydkoncentrationer omkring 2-3 ppm hos råtta. Liknande resultat sågs hos apa, även om dos-responskurvan var mindre väl definierad (20, 21, 58). Ingen signifikant ökning av DPC i benmärg sågs i råttförsök med exponering för 0,3-15 ppm under 3-6 timmar (19, 22, 58).

Resultat som rapporteras i IARC från djurexperimentella försök (mus, råtta) med andra genetiska end-points är mer blandade och svårbedömda. Kromosomskadande effekter har studerats i några försök med mikrokärntest *in vivo*, men endast i en studie på råtta med peroral engångsadministration av 200 mg formaldehyd/kg kroppsvikt och registrering av mikrokärnor i mag-tarmkanalens epitelceller var resultatet positivt. Störst effekt sågs i magsäcken med 20-faldig ökning av celler med mikrokärnor, 30 timmar efter administrationen, och minst effekt sågs i tjocktarmen. Också frekvensen kärnanomalier var signifikant ökad i mag-tarmkanalen. Det uppgavs att observerade effekter påvisades i samband med tecken på allvarlig lokal irritation (94). Vidare har kromosomaberrationer och SCE studerats i olika celltyper på mus och råtta (vid inhalation och vid injektion i bukhåla). Flertalet försök var negativa (58). T.ex. gav formaldehyd ingen ökning av kromosomaberrationer eller SCE i lymfocyter i en studie på råtta med inhalationsexponering för upp till 15 ppm, 6 timmar/dag under 5 dagar (68). Positivt resultat rapporterades däremot i en rysk studie med inhalationsexponering av råtta för 0,4 eller 1,2 ppm (0,5 eller 1,5 mg/m³), 4 timmar/dag under 4 månader. Signifikant ökat antal aberrationer i benmärgsceller sågs både vid 0,4 ppm (kromatidtyp) och 1,2 ppm (kromosomtyp) och det uppgavs att studien visade att formaldehyd var cytotoxiskt och mutagent för benmärgsceller vid den lägre exponeringsnivån (Kitaeva *et al.*, 1990, citerad i referens 58). Dock angavs i IARC att kromosomal förlust kan förekomma frekvent som artefakt och att studien behöver upprepas. I ett försök med exponering av råttor för 0,5, 3 eller 15 ppm under 1 eller 8 veckor (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) sågs ingen signifikant ökning av kromosomaberrationer i benmärgsceller, men kromosomaberrationer (främst

kromatidbrott) var signifikant ökat i alveolära makrofager vid 15 ppm, både efter 1 och 8 veckor (30).

I en nyligen publicerad studie på råttor rapporterades ingen induktion av mikrokärnor, DNA-strängbrott eller DPC i alveolarceller vid inhalationsexponering för 0,5, 1, 2, 6, 10 eller 15 ppm formaldehyd (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) under 4 veckor. Författarna anser dock att mikrokärntest med celler i bronkalveolärsköljvätska ej är en validerad metod (97). Inte heller påvisades signifikanta effekter i genotoxicitetstester på blod (mikrokärnor i perifert blod, SCE i lymfocyter, DNA-strängbrott och DPC i leukocyter) vid samma exponeringar (118). Andra studier rapporterade dock signifikant och dosberoende ökning av DNA-skada, mätt som DNA-enkelsträngbrott i kometest, i lungceller, perifera lymfocyter och leverceller hos råttor. Djuren exponerades för 5,1 och 10,1 ppm formaldehyd 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 2 veckor (61, 120).

Några försök med dominant-letaltest (ett mutationstest) har också refererats i IARC (58). Negativt eller svagt positivt resultat rapporterades vid engångsinjektion i bukhålan på mus av formaldehyd i hög dos (20 eller 50 mg/kg kroppsvikt). Svagt positivt resultat i dominant-letaltest uppgavs även i den ovan nämnda ryska studien vid 1,2 ppm (Kitaeva *et al.*, 1990, citerad i referens 58). I en annan studie med injektioner i bukhålan på råttor med 0,125-0,5 mg/kg kroppsvikt observerades dosberoende påverkan i 2 mutationstester, dominant-letaltest och "sperm head abnormality assay" (101). I en dåligt beskriven kinesisk studie rapporterades signifikant ärftlig ökning av antalet "tandem repeats" i DNA efter formaldehydexponering, en typ av mutation vars uppkomstmekanism är okänd, men som antas uppkomma vid störningar av DNA-replikation. Möss exponerades för formaldehyd (0, 2, 20 eller 200 mg/m³ i 2 timmar) och mutationerna påvisades hos deras avkomma vid 20 mg/m³ (16 ppm) och 200 mg/m³ (160 ppm). Ökningen var dosberoende och ärvdes via hanmusen (78).

Humandata

IARC (58) refererar en del humanstudier med positiva resultat för lokal genotoxicitet (munslemhinna, nässlemhinna). De viktigaste av dessa studier återges nedan. Ballarin *et al.* (10) undersökte celler från nässlemhinna med avseende på mikrokärnor hos 15 icke rökare som exponerades för formaldehyd i en plywoodfabrik (medelnivåer, 8 timmar: 0,07-0,3 ppm; 0,09-0,39 mg/m³) och 15 kontroller matchade för ålder och kön. Signifikant ökad mikrokärncellfrekvens noterades i den exponerade gruppen, jämfört med kontroller, men ingen signifikant skillnad förelåg mellan den högst exponerade gruppen (verksam i en lagerlokal med medalexponering 0,3 ppm; range 0,17-0,5 ppm) och övriga exponerade. IARC anger att trädamms exponering kan ha bidragit till den ökade incidensen mikrokärnleära celler i den exponerade gruppen. Det kan dock noteras att 5/6 personer på lagret (4/9 på övriga avdelningar) hade högre mikrokärncellfrekvens än någon av de 15 kontrollerna. Låggradig exponering för trädamms (0,23-0,73 mg/m³) förekom också i fabriken (lägst medalexponering på lageravdelningen). Ying *et al.* (147) utvärderade mikrokärncellfrekvens i celler från nässlemhinna och munslem-

hinna hos 25 anatomistudenter (icke rökare), före och efter 8 veckors intermittert exponering (3 timmar, 3 gånger/vecka). Signifikant högre medelvärden för mikrokärncellfrekvens i både näs- och munslemhinna förelåg efter sista exponeringen. Tidsvägt medelvärde för formaldehyd under anatomilektioner (3 timmar) var 0,4 ppm (0,5 mg/m³) (range 0,06-1,04 ppm; 0,07-1,28 mg/m³). I två andra studier med 23 respektive 28 formaldehydexponerade vid patologi-/anatomilaboratorier uppgavs också signifikant högre gruppmedelvärden för mikrokärncellfrekvens i celler från näs- respektive munslemhinna, jämfört med kontroller. Mikrokärncellfrekvensen rapporterades inte vara signifikant ökad med exponeringsdurationen. Det uppgavs att varken ålder, kön eller rökvanor influerat på mikrokärncellfrekvensen, men signifikant högre ($p < 0,01$) medelfrekvens mikrokärnor påvisades i celler från näslemhinna hos exponerade rökare, jämfört med oexponerade rökare (kontroller) (16). Variationsanalys indikerade vidare att varken kön eller rökvanor var associerat med ökad mikrokärncellfrekvens i celler från munslemhinna hos formaldehydexponerade (17). Lufthalterna angavs i båda studierna till 2-4 ppm (16, 17).

Suruda *et al.* (121) fann signifikant ökad mikrokärncellfrekvens i celler från munhåla, men ej i celler från näslemhinna, hos studenter som under en kurs exponerades intermittert för formaldehyd från balsameringsvätska. Prover togs före kursen och upprepades efter 9 veckor på balsameringslaboratoriet (varje person var sin egen kontroll). 12-faldigt ökad mikrokärncellfrekvens i munslemhinna ($p < 0,05$) påvisades efter kursen. Signifikant ökad frekvens sågs bara hos män. Dos-respons samband med ökad kumulativ exponering noterades för mikrokärncellfrekvens i munhåla för de 22 exponerade männen ($p = 0,01$), men ej för de 7 kvinnorna. Genomsnittlig exponeringsnivå under balsameringsvätska (i skolan) var 1,4 ppm (range 0,15-4,3), men tillfälliga toppexponeringar uppemot 6,6 ppm rapporterades. 8-timmarsmedelvärdet under dagar med balsameringsvätska beräknades till 0,33 ppm (range 0,1-1 ppm). I IARC 1995 (57) uppgavs att studien var inadekvat avrapporterad och därför ej kunde utvärderas. Andra författare (117) uppger att mikrokärncellfrekvensen i munslemhinna före exponering (0,046/1000 celler) var extremt låg i studien av Suruda *et al.* I ett senare arbete analyserade dock Titenko-Holland *et al.* (130) prov från en del av studenterna med andra metoder. Också i denna studie påvisades signifikant ökad mikrokärncellfrekvens i celler från munslemhinna, men ej i näslemhinna, och typen av mikrokärnor indikerade att mekanismen bakom var kromosombrott. Ett svagt samband ($p = 0,06$) mellan kumulativ exponering för balsameringsvätska (hela perioden) och ökad mikrokärncellfrekvens i munslemhinna uppgavs föreligga.

En del studier som kan indikera cytogenetiska effekter i perifera lymfocyter hos personer med exponering för formaldehyd i samband med arbete, har också refererats i IARC (58). Shaham *et al.* (115) rapporterade signifikant högre genomsnitt DPC i lymfocyter hos formaldehydexponerade vid patologiavdelningar än hos kontroller (justering för bl.a. ålder och kön). De exponerade var indelade i två grupper (exponeringsmätning 15 minuter), högexponerade (medel: 2,24 ppm, range 0,72-5,6) och lågexponerade (medel: 0,4 ppm, range 0,04-0,7), men ingen signifikant skillnad mellan grupperna förelåg. I en tidigare studie (samma luft-

halter) påvisades att frekvensen SCE i lymfocyter var signifikant högre i den exponerade gruppen än hos kontroller (justerat för bl.a. ålder och kön). Ingen skillnad mellan högexponerade och lågexponerade påvisades, men variabler för SCE var något högre i subgruppen högexponerade rökare än i subgruppen lågexponerade rökare (114). IARC bedömer att DPC och SCE i perifera lymfocyter visat ett samband med exponeringen i studier av Shaham *et al.* (114, 115), men anger att det är oklart vilken betydelse dessa end-points har för mutagenesen och carcinogenesen av formaldehyd (58). He *et al.* (49) påvisade signifikant ökad medelfrekvens kromosomaberrationer och mikrokärnor i perifera lymfocyter hos 13 studenter (icke rökare) som exponerades för formaldehyd under en 12-veckors anatomikurs (10 timmar/vecka) jämfört med 10 kontroller (korrelation mellan mikrokärnor och kromosomaberrationer observerades på individnivå). Även något högre frekvens SCE sågs hos exponerade ($p < 0,05$). Genomsnittsexponering under dissektion var 2,37 ppm. IARC (58) angav att frekvensen mikrokärnor och SCE var ovanligt låg hos kontrollerna och att både brott och gap inkluderades i kromosomaberrationer, vilket försvårar tolkningen av resultatet. I studien av Ying *et al.* (147) utvärderades mikrokärnfrekvensen i lymfocyter hos anatomistudenter, men signifikant högre medelvärden förelåg ej. Medelvärde för formaldehyd under anatomilektioner (3 timmar) var 0,4 ppm ($0,5 \text{ mg/m}^3$). I en senare studie (148) uppgav författarna att ingen signifikant skillnad sågs för SCE i perifera lymfocyter före och efter exponering (anatomistudenter, samma exponering som ovan). I några äldre studier har ökad frekvens kromosomaberrationer och SCE i perifera lymfocyter setts, men även en del negativa studier föreligger, och tolkningen av studierna har uppgivits vara svår på grund av motsägande resultat och att antalet studerade personer är litet (56). I studien av Suruda *et al.* (121, se ovan) rapporterades signifikant ($p < 0,05$) ökning av frekvensen mikronukleära lymfocyter hos studenter som deltagit i en balsameringskurs och exponerats intermittent för formaldehyd under kursen. Prover togs före kursen och upprepades efter 9 veckor på balsameringslaboratoriet. Ingen korrelation med kumulativ exponering sågs dock. Signifikant minskning av SCE i lymfocyter ($p < 0,05$) rapporterades också. (IARC 1995 (57) angav att studien var inadekvat avrapporterad och därför ej kunde utvärderas).

IARC sammanfattar att bevis finns för att formaldehyd är genotoxiskt för människa och försöksdjur. Studier på människa har visat ökning av DNA-proteintvårbindingar hos formaldehydexponerade arbetare. Resultaten överensstämmer med studier på försöksdjur som visat att formaldehyd ger DNA-proteintvårbindingar i nässlemhinna hos apa och råtta. En enstaka studie rapporterade onormala cytogenetiska effekter i benmärg hos råtta vid inhalationsexponering för formaldehyd, medan andra studier inte rapporterat effekter i benmärg (58).

Studier som ej återfinns i IARCs dokument (58) och som publicerats 2005 eller senare återfinns i tabell 1. I en studie analyserades celler från nässlemhinna hos 18 arbetare som tillverkade formaldehyd, 16 omgivningsexponerade kypare och en grupp studerande ($n=23$). Ökade gruppvärden ($p < 0,05$) för mikrokärnfrekvens och multimikrokärncellfrekvens observerades hos arbetare, jämfört med kontroll-

gruppen, men ingen signifikant mikrokärninduktion rapporterades hos gruppen kypare. Genomsnittsåldern var dock något högre hos arbetare och kypare än hos kontroller. 8-timmars medelvärde för arbetarna var 0,8 ppm (1 mg/m^3) och 5-timmarsmedelvärde för kyparna 0,1 ppm ($0,12 \text{ mg/m}^3$). Toppexponeringar för arbetare respektive kypare uppgavs till 1,4 ppm ($1,7 \text{ mg/m}^3$) respektive 0,24 ppm ($0,3 \text{ mg/m}^3$) (146). Speit *et al.* (117) analyserade celler från munslemhinna hos 21 frivilliga försökspersoner som exponerades för 0-0,5 ppm formaldehyd (olika halter olika dagar) 4 timmar/dag under 10 dagar, ibland med toppexponeringar på 0,6 eller 1 ppm under 15 minuter (vissa dagar även coexponering med 10-20 ppm etylacetat). Kumulativ exponering under 10 dagar angavs till 13,5 ppm-timmar. Provtagning gjordes vid två tillfällen före exponering, direkt efter exponeringsperiodens slut samt 1, 2 och 3 veckor därefter. 16-21 personer utvärderades vid varje tidpunkt. Något ökad (ej signifikant) medelmikrokärnfrekvens noterades direkt efter exponeringsperioden, men genomsnittsökningen kunde främst hänföras till en ökad mikrokärnfrekvens hos några enskilda individer. Analyser 7-21 dagar efter exponeringen visade att medelmikrokärnfrekvensen sjönk successivt (efter 21 dagar var frekvensen lägre än före exponering).

Flera nyare studier (se tabell 1) har också rapporterat positiva resultat i mikrokärntest och andra test för genotoxicitet hos formaldehydexponerade personer vid användning av perifera lymfocyter. Orsière *et al.* (102) undersökte genotoxicitet i lymfocyter hos 59 arbetare vid patologi-/anatomilaboratorier och 37 kontroller matchade för kön, ålder och rökvanor. I den exponerade gruppen sågs ingen ökning av DNA-skada (mätt som DNA-reparationsförmåga) vid mätning före och efter skift (en dag) och ingen korrelation med lufthalter noterades. Frekvensen binukleära mikronukleära celler (BMCR) var dock signifikant högre än i kontrollgruppen, men ej korrelerad med lufthalter eller DNA-skada. Speciella analyser av lymfocyter från en subgrupp visade att frekvensen monocentromera mikrokärnor (centromer-positiva) var signifikant högre än hos kontroller (justerat bl.a. för ålder, kön), vilket uppgavs tyda på en aneugen effekt. Författarna antyder att dessa resultat kan indikera formaldehydinducerade störningar på spindelfunktionen (mitosen), snarare än en direkt interaktion med DNA i perifera lymfocyter. Medelkoncentrationen av formaldehyd i hela gruppen var 2,0 respektive 0,1 ppm vid 15 minuters och 8 timmars provtagning. Motsvarande värden i subgruppen var 2,3 och 0,1 ppm (60, 102). Costa *et al.* (29) undersökte lymfocyter från 30 arbetare vid patologi-/anatomilaboratorier och 30 matchade kontroller. Signifikant ökning (medelvärden) hos exponerade, jämfört med kontroller, sågs för alla studerade variabler (mikrokärnfrekvens $p=0,003$; SCE, $p<0,05$; kometsvanstest (TL), $p<0,05$). Positiv korrelation mellan exponeringsnivåer och mikrokärnfrekvens ($p=0,001$) och kometsvanstest (TL; $p=0,005$) noterades också, medan inget signifikant samband mellan exponeringsduration och studerade biomarkörer observerades. 8-timmars tidsvägt medelvärde beräknades till 0,44 ppm (0,04-1,58). Under arbetsmoment med hög exponering för formaldehyd var medellufthalterna 1,50 och 4,43 ppm.

Tabell 1. Nyare humanstudier med genotoxicitetstester efter exponering för formaldehyd (ej refererade i IARC 2006).

Målorgan	End-point	Resultat	Exponeringsnivå (ppm)	Kommentar	Ref.
Nässlemhinna	Mikrokärnor	+ (p<0,05) (arbetare)	8 tim. medelv: 0,8 takvärde: 1,4	18 exponerade arbetare, 16 lågexponerade kypare, 23 kontroller; arbetare och kypare äldre än kontroller; stor skillnad i fördelning män/kvinnor för kypare vs. övriga.	146
		- (kypare)	5 tim.medelv: 0,09 takvärde: 0,24		
Perifert blod, lymfocyter	SCE	+ (p<0,05) (arbetare)	se ovan	vs. övriga.	
		- (kypare)	se ovan		
Perifert blod, lymfocyter	DNA-skada*	-	8 timmar: ca 0,1 15 min: ca 2,0	57 patologi-/anatomi-lab. arbetare; före vs. efter skift.	60, 102
		+ (p=0,001) BMCR	8 timmar: 0,1 (<0,1-0,7) 15 min: 2,0 (<0,1-20,4)	59 patologi-/anatomi-lab.arbetare, 37 kontroller; BMCR korrelerade ej med lufthalter eller DNA-skada.	
		+ (p=0,021) BMCR; + (p<0,001) C1+MN	8 timmar: 0,1 (0-0,3) 15 min: 2,3 (0,4-7,0)	Subgrupp: 18 arbetare, 18 kontroller	
Munslemhinna	Mikrokärnor	-	Olika halter olika dagar, 4 tim/d, 10 d Grundexpo: 0-0,5; ibland toppexpo 15 min à 0,6 och 1 (ibland coexpo med 10-20 ppm etylacetat)	21 försökspersoner; före vs. efter exponering (direkt 1, 2 och 3 v efter); (16-21 personer utvärderades vid varje tidpunkt);genomsnittsökning sågs bara direkt efter expo.perioden och ökad mikrokärnfrekvens förelåg hos enstaka individer.	117
Perifert blod, lymfocyter	Mikrokärnor	+ (p=0,003)	8 tim.medelv.: 0,44 (0,04-1,58)	30 patologi-/anatomi-lab.arbetare,	29
	SCE	+ (p<0,05)	se ovan	30 kontroller.	
	Kometsvans-test	+ (p<0,05)	se ovan		

Tabell 1. Fortsättning.

Målorgan	End-point	Resultat	Exponeringsnivå (ppm)	Kommentar	Ref.
Perifert blod, lymfocyter	Mikrokärnor	+ (p<0,01)	8 tim.medelv: 0,83 (0,08-6,30)	151 arbetare vid plywoodfabriker, subgrupper med 13-60 personer, 112 kontroller (även samband med exponeringsduration).	63
		-	0,11 (0,08-0,15)		
		+ (p<0,05)	0,28		
		+ (p<0,05)	0,39		
	Kometsvans-test	+ (p<0,01)	8 tim.medelv: 0,83 (0,08-6,30)	151 arbetare vid plywoodfabriker, subgrupper med 13-60 personer, 112 kontroller (även samband med exponeringsduration).	
		+ (p<0,05)	0,11 (0,08-0,15)		
		+ (p<0,05)	0,28		
		+ (p<0,05)	0,39		
Perifert blod, myeloida stamceller	Kromosom-aberrationer: monosomi 7	+ (p=0,0039)	8 tim.medelv.: 2,14 (median); (1,38**, 4,14***)	10 högexponerade arbetare vid fabriker med formaldehyd-melamin-harts, 12 kontroller.	151
	trisomi 8	+ (p=0,04)			
Perifert blod, lymfocyter	Genmutationer (HPRT)	-****	0,2-1	21 kvinnor vid 4 patologiavdelningar, 37 kontroller.	62
	DNA-reparation	-	8 tim.medelv.: 0,7		
	CA, totalt	+			
	Gap	+			
	Aneuploidi	-****			
	SCE	-			
PCD	+				

+ = signifikant skillnad; - = ingen signifikant skillnad; BMCR = frekvens binukleära mikronukleära celler; C1+MN = monocentromera centromer-positiva mikrokärnor; PCD = för tidig centromer-separation.

*Mätt som DNA-reparationsförmåga.

**10 percentil.

***90 percentil.

****Signifikant lägre värde än i kontrollgrupp.

Ye *et al.* (146) påvisade signifikant ökad frekvens SCE i lymfocyter hos 18 formaldehydexponerade fabriksarbetare, jämfört med 23 kontroller (högre genomsnittsålder för arbetare, jämfört med kontroller). 0,8 ppm (1 mg/m³) uppgavs som 8-timmarsmedelvärde och 1,4 ppm (1,7 mg/m³) som takvärde (tabell 1). Andra kinesiska författare (149) rapporterade i ett abstrakt signifikant (p<0,05) och dosberoende ökning av DNA-skada (komettest) och kromosomskada (mikrokärntest) i perifera lymfocyter hos formaldehydexponerade arbetare, jämfört med kontroller. Genomsnittslufthalten angavs till 0,08-6,3 ppm (0,1-7,9 mg/m³).

Jiang *et al.* (63) utvärderade förekomst av kromosomskada (CBMN assay) och DNA-skada (kometsvanstest; olive tail moment) i perifera lymfocyter, samt effekterna av polymorfism i tre glutation-S-transferasgener, hos 151 kinesiska formaldehydexponerade arbetare vid två plywoodfabriker och 112 ej formaldehydexponerade kontroller. Formaldehydexponering i andningszonen mättes för 43 individer. Genomsnittsnivån (8 timmar) för formaldehyd i plywoodfabrikerna angavs till 0,83 ppm (range 0,08-6,30 ppm). Utifrån exponeringsmätningar och yrkestitel indelades de exponerade i subgrupper med en genomsnittsnivå (8 timmar) på 0,11 ppm (n=60), 0,28 ppm (n=35), 0,39 ppm (n=43) och 2,56 ppm (n=13); kontrollgrupp 0,008 ppm (n=112). Såväl högre mikrokärnfrekvens som högre värde i kometsvanstest påvisades för den exponerade gruppen jämfört med kontrollgruppen. Båda parametrarna (geometriskt medelvärde/grupp) visade också dosberoende ökning ($p < 0,001$) med ökad formaldehydnivå. Signifikant ökning för mikrokärnfrekvens sågs i grupper med genomsnittsvärde $\geq 0,28$ ppm, medan signifikant ökad DNA-skada (kometsvanstest) observerades i alla exponerade grupper ($\geq 0,11$ ppm). Även vid uppdelning i 3 subgrupper efter exponeringsduration (0,6-1 år, referensgrupp; 1-3 år; 3-25 år) observerades samband med exponeringen för båda parametrarna. Resultaten antydde vidare att polymorfism i GST-gener kan modulera den genotoxiska effekten av formaldehydexponering, men detta behöver bekräftas i större studier.

I en ny studie (62) undersöktes apoptos och genotoxiska effekter i perifera blodlymfocyter hos personal vid 4 patologiavdelningar. 37 formaldehydexponerade kvinnor ingick i studien, av dessa fanns 21 i en grupp som ansågs vara huvudsakligen exponerade för formaldehyd under arbetet (övriga 16 var även exponerade för lösningsmedel). Även 37 kontroller ingick i studien (något lägre andel rökare i kontrollgruppen än i övriga grupper). Exponeringsdata (stationär provtagning) förelåg för 3 avdelningar och exponeringen vid den fjärde avdelningen bedömdes vara likartad. Halterna av formaldehyd var mellan 0,23-1,20 mg/m³ (0,19-0,97 ppm), 0,63-1,10 mg/m³ (0,51-0,89 ppm) och 0,40-1,21 mg/m³ (0,32-0,98 ppm). 8 timmars tidsvägt medelvärde var 0,9 mg/m³ (0,73 ppm) och det uppgavs att alla klagade på ögonirritation. Medelfrekvensen apoptotiska celler (perifera lymfocyter) var signifikant högre i de 2 exponerade grupperna än i kontrollgruppen. Mutationsfrekvensen i perifera lymfocyter (HPRT genmutationer) var signifikant lägre hos enbart formaldehydexponerade än hos kontroller. Cytogenetisk undersökning påvisade signifikant ökning av kromosomaberrationer (båda exponerade grupperna), främst av kromatidtyp (brott). Signifikant ökning av gap och signifikant minskning av aneuploidi sågs också (båda exponerade grupperna). Signifikant ökning av perifera lymfocyter med störning i mitosprocessen (centromerseparationen) rapporterades vidare (båda exponerade grupperna). Signifikant ökning av SCE noterades för en subgrupp med äldre huvudsakligen formaldehydexponerade personer, vid jämförelse med yngre formaldehydexponerade, men detta kunde enligt författarna troligen förklaras med andra rökvanor.

I en annan nypublicerad studie (151) rapporterades ökad frekvens cytogenetiska effekter i blodceller karakteristiska för bl.a. myeloisk leukemi hos kinesiska

fabriksarbetare som exponerats för formaldehyd. Två fabriker med produktion eller användning av formaldehyd-melaminharts och utan exponering för ämnen som är kända/misstänkta för påverkan på blodbild/benmärg (t.ex. bensen) samt 3 kontrollarbetsplatser studerades. 43 arbetare med formaldehydexponering, som hade arbetat minst 3 månader på samma arbetsplats, och 51 matchade kontroller ingick i studien, men för undersökning av aneuploidi användes blod från subgrupper med de 10 mest högexponerade arbetarna respektive 12 matchade kontroller. Numeriska kromosomförändringar som anses specifika för myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom (monosomi 7, trisomi 8) kvantifierades i perifera myeloida stamceller. Signifikant ökning av frekvensen kromosom 7 monosomi ($p=0,0039$) och kromosom 8 trisomi ($p=0,04$) i metafaser påvisades därvid i gruppen exponerade jämfört med kontrollgruppen. Medianexponeringen (8 timmars tidsvägt medelvärde) i den exponerade subgruppen var 2,14 ppm (10:e respektive 90:e percentilen var 1,38 och 4,14 ppm). Vid olika undersökningar av blod från hela den formaldehydexponerade gruppen påvisades lägre proliferativ potential hos myeloida stamceller samt lägre nivåer av olika myeloida celltyper jämfört med kontrollgruppen (se under rubriken toxiska effekter).

Förekomst av en specifik formaldehyd-DNA-addukt (N^6 -HOME-dAdo) i leukocyter från människa rapporterades i en nyligen publicerad studie. Addukten påvisades hos betydligt fler rökare än icke rökare och nivåerna var signifikant ökade hos rökare ($p<0,001$). Tobaksrök innehåller formaldehyd, men om detta var källan till formaldehyd i addukterna har ej säkerställts. Resultatet i studien skulle enligt författarna kunna indikera att formaldehyd är en orsak till tobaksrelaterad cancer (136).

Vid användning av en farmakokinetisk modell beräknades att formaldehyd skulle generera färre DNA-protein-tvärbindingar i nässlemhinna hos människa än hos apa och, framför allt, hos råttor (58). Dessa antaganden har senare ifrågasatts av andra forskare (119).

Carcinogenicitet

Djurdata

Ökad celledelning i samband med cytotoxicitet och celledöd har påvisats i djurförsök vid inhalationsexponering för formaldehyd. Vid lägre exponeringsnivåer är dock cellproliferationen övergående, trots fortsatt exponering. 10-20-faldigt ökad cellreplikation sågs i respiratoriskt epitel hos råttor efter exponering 6 timmar/dag under 3 dagar för 6 eller 15 ppm och hos mus vid 15 ppm, medan ingen ökad cellproliferation sågs hos råttor vid 0,5 eller 2 ppm eller hos mus vid 0,5, 2 eller 6 ppm (66, 124). En liten, övergående ökning i cellproliferation noterades dock hos råttor vid 1 dags exponering för 0,5 och 2 ppm, men dos-respons förelåg ej (7). Zwart *et al.* (153) rapporterade ett nära log-linjärt samband mellan cellproliferation i nos-epitel (region III) hos råttor och luftinnehåll efter 3 dagars exponering (6 timmar/dag) för 0,3, 1 och 3 ppm (signifikant ≥ 1 ppm), men efter 13 veckors exponering var den genomsnittliga cellproliferationen ej längre ökad i någon grupp (koncentra-

tionsberoende, ökade skillnader mellan individer förelåg dock). I ett område lokaliserat något längre fram i nosen (region II) var cellproliferationen låg vid 0,5 och 1 ppm, men vid 3 ppm sågs signifikant ökad cellomsättning efter 3 dagar och här förelåg ej nämnvärd adaptation efter 13 veckor. IARC uppgav att statistiskt signifikant ökning i cellproliferation vid 1 ppm inte kunnat konfirmeras i senare studier. IARC sammanfattade att ökad cellproliferation eller ökad DNA-syntes i nässlemhinna ej påvisats på försöksdjur vid subkronisk exponering för formaldehyd vid lufthalter ≤ 2 ppm och att något ökad omsättning av celler i specifika delar av nässlemhinnan setts hos råttor vid 3 ppm. En del data uppgavs vidare indikera att cytotoxicitet möjligen kan ha en J-formad koncentrations-responskurva, med signifikant minskad cellproliferationshastighet i näsepitel vid koncentrationer på 0,7-2 ppm (råttor) (58). Vid 6 ppm har ökad cellproliferation i nosen hos råttor observerats i flera studier med formaldehydexponering under några veckor/månader (95).

I TNO-översikten av Arts *et al.* (7) anges att ökad incidens av näscarcinom setts i djurförsök vid lufthalter ≥ 10 ppm, tillika med klar cytotoxisk effekt. Monticello *et al.* (95) visade att formaldehyd inducerar koncentrationsrelaterad icke linjär ökning av både cellproliferation och skivepitelcarcinom i näsepitelceller hos råttor. Råttorna exponerades för 0,7, 2, 6, 9,9 eller 15 ppm (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) under 2 år och tumörerna kunde korreleras med cellproliferationen i näsepitelceller (vid beaktande av antalet epitelceller i olika lokaliseringar i nosregionen) regionalt i nässlemhinnan. Kvarstående och signifikant ökad cellproliferation påvisades vid 10 och 15 ppm, men vid beaktande av cellpopulationens storlek gav även 6 ppm en liten ökning. Tumörincidensen för skivepitelcarcinom var 1,1, 22 och 47 % vid 6, 10 och 15 ppm. Icke-effektnivån (NOEC) var 2 ppm. Andra neoplastiska förändringar i luftvägarna förelåg i låg incidens och var i stort sett begränsade till nosen, där de förekom endast efter exponering för 10 och 15 ppm, bl.a. sågs polyplika adenom (benigna proliferativa skador) med en incidens på 5,6% och 9,5%. Betydelsen av bestående cellproliferation för tumörutveckling i nässlemhinna vid exponering för formaldehyd indikerades i en äldre studie på råttor (145). I denna studie observerades ökad incidens av skivepitelcarcinom (26%) i nos vid exponering för 9,8 ppm, men bara i gruppen med avsiktligt (genom elektrokoagulering) skadad nässlemhinna och exponering under 28 månader. Ökad tumörincidens i nos påvisades ej hos djur med oskadad nässlemhinna vid motsvarande exponering (9,8 ppm, 28 månader), hos skadade/oskadade djur med 3 månaders exponering för 9,2 ppm och 25 månaders observationstid eller i någon grupp med exponering för 0,1 eller 1 ppm (145).

I studien av Kerns *et al.* (66) exponerades råttor och mus för 2, 5,6 eller 14,3 ppm (6 timmar/dag 5 dagar/vecka) under 2 år. Hos råttor sågs skivepitelcarcinom i näshåla hos 44% vid 14,3 ppm och 0,9% (ej signifikant) vid 5,6 ppm. Vid alla exponeringsnivåer observerades ett litet antal polyplika adenom i näshålan med signifikant ($p < 0,05$) trend för hanråttor (0,8% vid 0 ppm; 3,4% vid 2 ppm; 5% vid 5,6 ppm; 3,4% vid 14,3 ppm). Hos möss förelåg skivepitelcarcinom hos 0,8% vid 14,3 ppm (ej signifikant). I en betydligt mindre studie med exponering av råttor

för 0,3, 2 eller 15 ppm formaldehyd under 28 månader (6 timmar/dag, 5 dagar/vecka) rapporterades skivepitelcarcinom i näshåla hos 41% vid 15 ppm, men sågs ej vid lägre exponeringsnivåer (65).

I en ofullständigt beskriven studie på råtta med administration av formaldehyd i dricksvatten (10, 50, 100, 500, 1000 och 1500 mg/l; stabiliserat med 0,3 % metanol), metanol i dricksvatten (15 mg/l) eller enbart dricksvatten under 2 år rapporterades bl.a. signifikanta ökning för totala antalet maligna tumörer och blodlymfretikulära tumörer i formaldehydexponerade grupper (116). Vid nya beräkningar av IARC och användning av metanolgrupper (båda könen) som kontroller kvarstod signifikans för totalt antal djur med maligna tumörer ($p < 0,01$) i den högsta exponeringsgruppen (handjur) och för interstitialcellsadenom i testiklar ($p < 0,01$) i den näst högsta exponeringsgruppen. Vidare förelåg signifikans för ökad incidens av lymfom och leukemier ($p < 0,01$) för handjur i den högsta exponeringsgruppen och signifikant dos-respons samband för ökade incidenser av blodlymfretikulära tumörer hos handjur ($p < 0,01$). IARC (58) noterade att resultat för lymfom och leukemier slagits ihop, incidensdata för historiska kontroller saknas, inga behandlingsrelaterade icke onkologiska patologiska förändringar hade observerats vid histopatologisk undersökning och att oklarheter föreligger när det gäller antal djur med blodlymfretikulära tumörer. Studien kan därför inte bedömas. I flera andra studier har ingen ökning av lymf-/benmärgsrelaterad cancer påvisats hos försöksdjur och IARC har angivit att bevis saknas för ökad leukemirisk hos gnagare vid långtidsexponering för formaldehyd (58).

IARC har dock bedömt att tillräckliga bevis (sufficient evidence) för carcinogenitet av formaldehyd finns för försöksdjur. IARC sammanfattar att formaldehyd orsakar tumörer i näshåla hos råtta och att data indikerar att både genotoxicitet och cytotoxicitet spelar stor roll för denna cancerutveckling. Cellproliferationen ökar avsevärt vid lufthalter omkring 6 ppm och den ökade cellproliferationen verkar förstärka den genotoxiska effekten av formaldehyd i mycket hög grad. Vid koncentrationer över denna nivå har tydlig ökning av maligna skador i nasalregionen observerats hos råtta (58).

Humandata

IARC (58) rapporterade att mer än 25 kohortstudier undersökt sambandet mellan formaldehyd och cancer. Till detta kommer ett stort antal fall-kontrollstudier samt några metaanalyser. De viktigaste studierna som refereras i IARC samt nyare studier återges nedan. IARC har gjort den sammanfattande bedömningen att formaldehyd är carcinogent för människa s.k. grupp 1-klassificering (8, 58, 59).

Cancer i övre delen av svalget (nasofarynx)

Ökad mortalitet i cancer i övre delen av svalget (nasofarynxcancer) rapporterades vid en uppföljning t.o.m. 1994 av en NCI-ledd studie, vid jämförelse med hela befolkningen. Studiepopulationen inkluderade drygt 25 000 anställda vid 10 anläggningar i USA med produktion eller användning av formaldehyd. SMR var

2,10 baserat på 8 exponerade fall (95% KI 1,05-4,21; exakt 95% KI 0,91-4,14); ett av de exponerade fallen var dock felklassificerat (orofarynxcancer). Merparten av de exponerade fallen (5 fall; ibland räknat som 6 fall) fanns vid ett enda företag (kluster). 2 dödsfall i nasofarynxcancer rapporterades också hos icke formaldehydexponerade personer i kohorten. Medianvärdena för genomsnittlig exponeringsintensitet respektive kumulativ exponering hos formaldehydexponerade arbetare var 0,3 ppm (range 0-4,25) och 0,6 ppm-år (range 0-107,4). Relativ risk (RR) för dödsfall i nasofarynxcancer (felklassificerat fall uteslutet i analysen) var 1,83 (ej signifikant) i gruppen med högsta toppexponeringen (≥ 4 ppm) och alla exponerade fall (7 fall) fanns i denna kategori. RR (ej signifikanta) var 1,67 för högsta genomsnittsexponeringen (≥ 1 ppm), 4,14 för högsta kumulativa exponeringen ($\geq 5,5$ ppm-år) och 4,18 för längsta exponeringsdurationen (≥ 15 år). Statistiskt signifikanta trender förelåg för toppexponering ($p < 0,001$) och kumulativ exponering ($p < 0,025$) (46). Vid reanalyser av NCI-kohorten, egna analyser av företaget med flest fall av nasofarynxcancer och uppdateringar av data rapporterade andra författare att resultaten knappast gav stöd åt uppfattningen om ett orsakssamband mellan exponering för formaldehyd och ökad risk för mortalitet från nasofarynxcancer. Bl.a. angavs tidigare anställning inom metallindustrin och möjlig exponering för t.ex. svavelsyradimma och värme som tänkbara orsaker till den ökade risken för nasofarynxcancer i den mest drabbade fabriken i studien av Hauptmann *et al.*, 2004 (9, 15, 34, 86, 88, 89, 90). (Kriteriegruppen noterar att ingen av dessa exponeringar är kända för att orsaka nasofarynxcancer.) IARC (58) uppger dock att exponeringsestimaten för det aktuella företaget var ca 10 gånger högre i studien av Hauptmann *et al.* (46) och baserade sig bl.a. på yrkeshygienisk bedömning, medan de baserades enbart på information som lämnats av företaget i studier av Marsh med flera (se referens 58). Medianvärdet för genomsnittlig exponeringsintensitet i detta företag har uppgivits till 1,023 ppm respektive 0,14 ppm (34).

I en kohort med 11 000 arbetare vid 3 amerikanska konfektionsföretag som studerades av NIOSH och följdes t.o.m. 1998 sågs inget dödsfall av nasofarynxcancer (0,96 förväntat). Svårigheter att upptäcka en ökning av sällsynta cancerformer föreligger dock (låg power), liksom avsaknad av individuella exponeringsestimater. Genomsnittsnivån vid olika avdelningar var 0,09-0,20 ppm i början av 1980-talet, men kan ha varit mycket högre tidigare (58, 105). I en brittisk kohortstudie (uppdatering t.o.m. år 2000) över ca 14 000 arbetare vid 6 fabriker vid vilka formaldehyd tillverkades eller användes observerades 1 dödsfall mot 2 förväntade av nasofarynxcancer (26). Indelning i olika exponeringsgrupper med tidsvägda medelvärden $< 0,1$ ppm (bakgrundsexponering), 0,1-0,5 ppm (låg exponering), 0,6-2 ppm (medelhög exponering) och > 2 ppm (hög exponering) baserades bl.a. på mätningar efter 1970 och 28% av arbetarna i kohorten bedömdes ha en genomsnittsexponering ≥ 2 ppm (26, 34). I en studie baserad på danska cancerregistret undersöktes cancerincidensen 1970-1984 bland 2041 danska män anställda sedan 1964 (minst 10 år före diagnosen) i 265 företag med identifierad exponering för formaldehyd. 4 observerade mot 3,2 förväntade fall av nasofarynxcancer påvisa-

des (standardproportionalitetsincidenskvot(SPIR)=1,3, 95% KI 0,3-3,2). Inget direkt mått på formaldehydexponering förelåg dock i studien (43).

Proportionell mortalitetskvot (PMR)=2,16 (95% KI 0,59-5,54) för nasofarynx-cancer, baserat på 4 observerade fall, rapporterades vidare vid analys av data över ca 4000 män i begravningsbranschen t.ex. balsamerare. Skillnad i total mortalitet i denna selekterade grupp människor kan dock föreligga, jämfört med befolkningen i stort. Vidare saknades exponeringsbedömning i studien (48). I en fall-kontrollstudie inom en kohort avlidna personer som varit verksamma inom begravningsindustrin (dödsfall 1960-1985) rapporterades 4 fall med nasofarynxcancer, men bara 2 av dessa hade arbetat med balsamering (OR=0,1; 95% KI 0,01-1,2) (47).

Flera andra fall-kontrollstudier har också publicerats och en del av dessa har indikerat samband mellan formaldehydexponering och nasofarynxcancer, men exponeringsbedömningen i denna typ av studier är retrospektiv med risk för felklassificering (58). Inget samband mellan yrkesmässig formaldehydexponering och nasofarynxcancer observerades i en studie från Malaysia med 282 prevalens- och incidensfall av nasofarynxcancer (skivepitelcarcinom) samt matchade kontroller (53% av de under perioden diagnosticerade fallen), medan däremot trädamm och genererad värme var associerat med nasofarynxcancer. Endast 9,9% av fallen och 8,2% av kontrollerna angavs dock som formaldehydexponerade (6). I en kinesisk fall-kontrollstudie med 375 fall (>90% icke keratiniserande och odifferentierade carcinom) och 325 matchade kontroller och klassificering av bl.a. yrkesmässig formaldehyd- och trädammsexponering sågs en icke signifikant riskökning för nasofarynxcarcinom (RR=1,4, 95% KI, 0,93-2,2) hos individer (74 fall, 41 kontroller) som ”någonsin varit exponerade för formaldehyd”. Ett starkare samband påvisades när analysen begränsades till Epstein-Barr-virus(EBV)-seropositiva individer (360 fall, 94 kontroller; RR=2,7, 95% KI 1,2-6,2). Inget klart dos-responsmönster för formaldehyd med ökande exponeringsduration eller kumulativ exponering noterades dock, även om starkare effekter sågs vid analys av individer med hög genomsnittlig exponeringsintensitet eller sannolikhet för exponering. T.ex. var RR estimerat för ≤ 10 och > 10 års exponering i gruppen med hög exponeringsintensitet 2,1 (95% KI 0,94-4,8) och 2,1 (95% KI 1,0-4,2). Författarna drar slutsatsen att yrkesmässig exponering för trädamm sannolikt bidrar till utveckling av nasofarynxcancer, medan sambandet med formaldehydexponering är mindre klart (55). Samma författare rapporterade ökad risk för nasofarynxcarcinom i en fall-kontrollstudie från Filippinerna (104 fall, 205 kontroller) hos personer med första formaldehydexponering ≥ 25 år före diagnos (justerat RR= 4,0; 95% KI 1,3-12,3; 14 fall). Ingen kontroll av EBV-antikroppar gjordes i denna studie (140).

I en amerikansk fall-kontrollstudie (196 fall, 244 kontroller) som fokuserade på fall med epitelial nasofarynxcancer associerades yrkesmässig formaldehydexponering (men knappast exponering för trädamm) med en ökad risk, 40,3% av fallen och 32,4% av kontrollerna var potentiellt exponerade för formaldehyd. Sambandet var dock begränsat till vissa subtyper av nasofarynxcarcinom (differentierad skivepitelcelltyp, ospecifik epitelial typ). OR för personer ”någonsin

exponerade” vid klassificering av sannolikheten som möjlig/trolig/definitiv, trolig/definitiv respektive definitiv var 1,6 (95% KI 1,0-2,8), 2,1 (95% KI 1,1-4,2) och 13,3 (95% KI 2,5-70). Signifikanta risktrender sågs för ökad exponeringsduration ($p=0,014$) och kumulativ exponering ($p=0,033$). OR vid kumulativ exponering $>1,10$ ppm-år vid möjlig/trolig/definitiv exponering för formaldehyd var 3,0 (95% KI 1,3-6,6), jämfört med oexponerade, medan motsvarande OR vid exponeringsduration >18 år var 2,7 (95% KI 1,2-6,0). Risktrenderna förstärktes ($p<0,001$) om bara arbeten med ”definitiv” exponering ingick (få personer), men försvagades om bara arbeten med ”trolig/definitiv” exponering användes i beräkningen (133).

Bosetti *et al.* (15) inkluderade kohortstudier som innehöll information om formaldehydexponering och cancerrisk, publicerade t.o.m. februari 2007, i en metaanalys (fall-kontrollstudier ansågs ge mindre säker exponeringsinformation och användes därför inte). Baserat på 3 kohortstudier över formaldehydexponerade industriarbetare (26, 46, 105) med sammanlagt 9 observerade och 6,8 förväntade fall var SMR=1,33 (95% KI 0,61-2,53). Om klustret med 6 dödsfall uteslöts sjönk sammanlagt RR till 0,49 (3 dödsfall). Om också två studier som rapporterade observerade men inte förväntade dödsfall i nasofarynxcancer beaktades blev SMR=1,40 (95% KI 0,67-2,57). I en ny metaanalys beräknades RR för kohortstudier till 0,72 (95% KI 0,40, 1,29), baserat på 7 studier (fabriken med klustret ingick ej). Om resultatet från Hauptmann-studien användes, inkluderande alla 10 fabriker, blev det sammanlagda riskestimatet 1,17 (95% KI 0,73, 1,86). OR för fall-kontrollstudier var 1,22 (95% KI 1,00, 1,50), baserat på 6 studier. Om bara de 4 fall-kontrollstudier som var justerade för rökning användes var OR=1,10 (95% KI 0,80,-1,51) (9).

IARC har bedömt att epidemiologiska data ger tillräckligt stöd (sufficient evidence) för uppfattningen att formaldehyd orsakar cancer i övre delen av svalget (nasofarynxcancer). Denna bedömning baserades främst på data från studien av Hauptmann *et al.* (2004), men med stöd av andra epidemiologiska data (58, 59). IARCs bedömning av samband mellan yrkesmässig formaldehydexponering och nasofarynxcancer, med åtföljande cancerklassificering, har ifrågasatts i en del studier (9,34).

Sinonasalcancer

Ingen signifikant riskökning hos exponerade för mortalitet av cancer i näsa och näshåla (SMR=1,19, 95% KI 0,38-3,68; 3 fall) påvisades i den stora kohortstudien över arbetare vid 10 anläggningar i USA med produktion eller användning av formaldehyd (46). I den brittiska kohortstudien över arbetare vid 6 fabriker med tillverkning/användning av formaldehyd fanns 2 dödsfall av sinonasalcancer mot 2,3 förväntade (26) och inget dödsfall av näscancer (0,16 förväntat) rapporterades i kohortstudien över 3 amerikanska konfektionsföretag (105). I studien med ca 2000 män i danska cancerregistret påvisades däremot en överrisk för sinonasalcancer, baserat på 13 observerade fall (standardproportionalitetsincidenskvot (SPIR)=2,3, 95% KI 1,3-4,0). Vid stratifiering sågs förhöjd risk, baserat på 9

observerade fall (5 av dessa uppgavs som skivepitelcarcinom), hos sådana som var "måttligt" exponerade för formaldehyd, men troligen inte för trädamm (SPIR=3,0, 95% KI 1,4-5,7). Inget direkt mått på exponeringarna förelåg dock i studien (43). Inget dödsfall av sinonasalcancer (1,7 förväntade) rapporterades vidare vid analys av data för ca 4000 män i begravningsbranschen (t.ex. balsamerare) (48).

Luce *et al.* (83) publicerade en poolad analys med data över sinonasalcancer (totalt 432 fall av skivepitelcarcinom och 195 fall av adenocarcinom) från 12 fallkontrollstudier och använde en jobb-exponeringsmatris med estimat för olika exponeringsintensitet och sannolikhet för exponering. Ett samband mellan ökad kumulativ formaldehydexponering och ökad risk för adenocarcinom observerades hos män (totalt 128 fall). OR var 0,7 (95% KI 0,3-1,9), 2,4 (95% KI 1,3-4,5) och 3,0 (95% KI 1,5-5,7). Hos kvinnor var OR 6,2 (95% KI 2,0-19,7) vid högsta kumulativa exponeringen, baserat på 5 fall. Nästan alla formaldehydexponerade fall (män) var dock också exponerade för trädamm. Bara 18 fall (11 män, 7 kvinnor) kategoriserades som aldrig exponerade för trädamm. Bland män med liten/ingen exponering för trädamm och hög kumulativ formaldehydexponering (5 fall) var OR för adenocarcinom 2,2 (95% KI 0,8-6,3). OR för skivepitelcarcinom bland män respektive kvinnor med ökad kumulativ exponering angavs i studien till 1,2 (95% KI 0,8-1,8), 1,1 (95% KI 0,8-1,6) och 1,2 (95% KI 0,8-1,8) respektive 0,6 (95% KI 0,2-1,4), 1,3 (95% KI 0,6-3,2) och 1,5 (95% KI 0,6-3,8).

IARC har bedömt att det finns begränsade bevis (limited evidence) hos människa för ett samband mellan formaldehydexponering och "sinonasal" cancer (58, 59).

Lymf- och benmärgscancer

Minskad mortalitet i lymf- och benmärgscancer (SMR= 0,80, 95% KI 0,69-0,94) eller leukemi (SMR=0,85, 95% KI 0,67-1,09) hos exponerade arbetare, jämfört med hela befolkningen, visades i en amerikansk kohort med ca 25 000 anställda vid fabriker som tillverkade/använde formaldehyd (NCI-kohorten). Vid interna jämförelser sågs dock signifikanta trender med ökad risk relaterat till toppexponering t.ex. för lymf- och benmärgscancer (p trend<0,002), leukemi (p trend <0,004) och myeloisk leukemi (p trend <0,009). I grupper med toppexponering 2-3,9 ppm respektive ≥ 4 ppm var RR 2,43 (95% KI 0,81-7,25) respektive 3,46 (95% KI 1,27-9,43) för myeloisk leukemi, jämfört med referenskategori (0,1-1,9 ppm). För genomsnittsexponering 0,5-0,9 ppm och ≥ 1 ppm, jämfört med referenskategori (0,1-0,4 ppm), var RR för myeloisk leukemi 1,15 (95% KI 0,41-3,23) och 2,49 (95% KI 1,03-6,03) (p trend=0,09). Kumulativ exponering eller exponeringsduration visade inget statistiskt samband med risk för myeloisk leukemi (45). En omfattande reanalys av NCI:s data samt ytterligare analyser gav dock mindre stöd för kausalitet mellan formaldehydexponering och mortalitet i leukemi/myeloisk leukemi i studien. Det rapporterades bl.a. att förhöjda RR för all leukemi/myeloisk leukemi relaterat till toppexponering förelåg på grund av signifikant reducerad mortalitet i referenskategori. SMR för myeloisk leukemi i grupperna med de mellersta och högsta toppexponeringarna beräknades vara 0,94

(95% KI 0,41-1,85) och 1,42 (95% KI 0,78-2,38), vid jämförelse med hela befolkningen. Vidare angavs t.ex. att SMR för myeloisk leukemi var 1,45 (95% KI 0,66-2,75) för genomsnittsexponering ≥ 1 ppm, medan en indelning i tertiler gav SMR=1,02 (95% KI 0,47-1,94) för den högsta tertilen ($\geq 0,74$ ppm), vid jämförelse med hela befolkningen (15, 87).

I en nyligen publicerad uppföljning t.o.m. 2004 av NCI-kohorten (36) konstaterades generellt att 1006 dödsfall från perioden 1980-1994 inte hade inkluderats i den tidigare analysen och att några fall var felklassificerade. Nya beräkningar gav en något mindre överrisk för myeloisk leukemi. RR vid toppexponering angavs till 2,79 (95% KI 1,08-7,21; p trend=0,02) i högsta exponeringskategorin (≥ 4 ppm), jämfört med referenskategorin, medan motsvarande RR för genomsnittsexponering (intensitet) var 2,19 (95% KI 0,92-5,25; p trend=0,11). Ingen överrisk för myeloisk leukemi i gruppen med högst toppexponering noterades för perioden 1995-2004 (RR=0,71) och vid beräkningar baserat på hela studieperioden var RR i högsta toppexponeringskategorin 1,78 (95% KI 0,87-3,64). Baserat på hela studieperioden rapporterades vidare att RR för Hodgkins sjukdom var 3,30 (95% KI 1,04-10,50) vid toppexponering 2-3,9 ppm och 3,96 (95% KI 1,31-12,02; p trend=0,01) vid toppexponering ≥ 4 ppm. För Hodgkins sjukdom var RR=3,62 (95% KI 1,41-9,31) i gruppen med genomsnittsexponering (intensitet) 0,5-0,9 ppm, jämfört med referenskategorin. I övrigt sågs inga signifikanta samband mellan genomsnittsexponering eller kumulativ exponering för formaldehyd och lymf- och benmärgscancer. Författarna anger att sambandet avseende Hodgkins sjukdom och formaldehyd är mycket svårtolkat (36).

I en kohort med 11 000 arbetare inom konfektionsindustrin (NIOSH-kohorten) var SMR=1,09 (95% KI 0,70-1,63) för leukemi och 1,44 (95% KI 0,80-2,37) för myeloisk leukemi, vid jämförelse med hela befolkningen. Dödlighet i myeloisk leukemi var signifikant ökad bland arbetare med ≥ 20 år sen första exponering (13/15 fall; SMR=1,91), men trenden var ej signifikant. För arbetare med både ≥ 10 års exponering och ≥ 20 år sen första exponering var SMR 1,92 (95% KI 1,08-3,17; 15 dödsfall) för leukemi och 2,55 (95% KI 1,10-5,03; 8 dödsfall) för myeloisk leukemi vid analys av multipla dödsorsaker. Medalexponeringen under tidigt 1980-tal var 0,09-0,20 ppm, men kan ha varit avsevärt högre tidigare (58, 105). Pinkerton *et al.* (105) sammanfattar att resultaten i studien inte är konklusiva, men stöder ett möjligt samband mellan formaldehydexponering och mortalitet i myeloisk leukemi. I en brittisk kohortstudie över 14 000 arbetare vid fabriker med användning/tillverkning av formaldehyd rapporterades ingen överrisk för leukemi. SMR var 0,91 (95% KI 0,62-1,29) (26). I en studie baserad på det danska cancerregistret med ca 2 000 danska arbetare vid företag med exponering för formaldehyd var SMR för leukemi 0,8 (95% KI 0,6-1,6) (43). Den specifika risken för myeloisk leukemi undersöktes inte i dessa studier.

I en studie med analys av data över ca 4000 män i begravningsbranschen (t.ex. balsamerare) uppgavs PMR för myeloisk leukemi vara 1,57 (95% KI 1,01-2,34), baserat på 24 observerade dödsfall. Proportionalitetsanalys användes (skillnad i total mortalitet i denna selekterade grupp människor kan föreligga, jämfört

med befolkningen i stort) och exponeringsbedömning gjordes ej i studien (48). Hauptmann *et al.* (47) rapporterade samband mellan myeloisk leukemi och formaldehydexponering i en fall-kontrollstudie inom en kohort avlidna personer som arbetat i begravningsbranschen (dödsfall 1960-1985). Studien inkluderade 168 fall med lymf- och benmärgscancer (34 var myeloisk leukemi), 48 fall med hjärntumörer och 4 fall med nasofarynxcancer samt 265 matchade kontroller (andra dödsorsaker). Arbetet karakteriserades på individnivå genom frågor om antal balsameringar etc. och formaldehydexponeringen (kumulativ exponering, genomsnittsexponering, toppexponering) bedömdes med hjälp av matematiska modeller. För personer som arbetat med balsamering (gruppmedelvärdet fall och kontroller) beräknades 8 timmars tidsvägt medelvärde för formaldehyd i luft till 0,1-0,2 ppm och genomsnittskoncentrationen under balsamering till 1,5-1,8 ppm. Toppexponeringar uppgavs till 8,1-10,5 ppm. OR för myeloisk leukemi hos personer som någon gång arbetat med balsamering (n=33) vs. aldrig arbetat med balsamering (n=1, i referensgruppen) var 11,2 (95% KI 1,3-95,6, p=0,027). Signifikant trend (p=0,02) för myeloisk leukemi med ökat antal år med balsameringsarbete rapporterades. I kategorierna >0-20, >20-34 och >34 år var OR 5,0 (95% KI 0,5-51,6), 12,9 (95% KI 1,4-117,1) och 13,6 (95% KI 1,6-119,7). Ingen signifikant trend sågs för antal balsameringar (signifikanta OR med vida och överlappande konfidensintervall). Inga signifikanta trender (signifikanta OR med vida och överlappande konfidensintervall) påvisades heller för kumulativ exponering eller olika mått på genomsnittsexponering. Signifikant trend noterades dock för myeloisk leukemi och toppexponeringar (p=0,036). OR var 15,2 (95% KI 1,6-141,6) för >0-7,0 ppm, 8,0 (95% KI 0,9-74,0) för >7,0-9,3 ppm och 13,0 (95% KI 1,4-116,9) för >9,3 ppm, jämfört med referens (0 ppm; 1 fall). Analyser av data för myeloisk leukemi vid användning av utökad referensgrupp (<500 balsameringar; 5 fall) resulterade generellt i lägre och färre signifikanta OR, men signifikanta trender som ovan. Vid analyser av de olika parametrarna för formaldehydexponering/arbetsuppgifter i studien sågs ej samband med dödsfall för andra typer av lymf- och benmärgsrelaterade tumörsjukdomar (t.ex. non-Hodgkin lymfom, multipla myelom) och resultaten angående hjärntumörer bedömdes som inkonklusiva.

Bosetti *et al.* (15) rapporterade ett estimat med RR=0,90 (95% KI 0,75-1,07) för leukemier, baserat på 122 fall, vid sammanslagning av resultaten i 4 olika kohortstudier med industriarbetare (inkluderar studierna 26, 45, 105), medan ett poolat estimat av 8 kohorter med patologer, balsamerare etc. gav RR=1,39 (95% KI 1,15-1,68), baserat på 106 fall (både SMR och PMR användes). För lymf- och benmärgscancer angavs på samma sätt RR=0,85 (95% KI 0,74-0,96) baserat på 234 fall och RR=1,31 (95% KI 1,16-1,48) baserat på 263 fall. Collins & Lineker (28) kalkylerade relativa risker för leukemi vid en metaanalys baserad på resultat från 18 epidemiologiska studier (kohort, PMR, fall-kontroll) publicerade mellan 1975 och 2004. Baserat på 287 observerade leukemifall (alla studier) beräknades relativa risken till 1,1 (95% KI 1,0-1,2). Ökad relativ risk observerades i studier över balsamerare (1,6; 95% KI 1,2-2,0; 78 fall) och patologer/anatomer (1,4; 95% KI 1,0-1,9; 45 fall), men inte bland industriarbetare (0,9; 95% KI 0,8-1,0; 164 fall)

(28). I en ny metaanalys (150) som fokuserade på de högst exponerade grupperna i varje studie rapporterades den relativa risken för leukemi, baserat på 15 studier till 1,54 (95% KI 1,18-2,00; $p < 0,001$). Högst relativ risk noterades för myeloisk leukemi (RR=1,90; 95% KI 1,31-2,76; $p = 0,001$), baserat på 6 studier, varav 2 industrikohorter (45, 105) och 4 studier på balsamerare/anatomer. Resultaten för leukemi respektive myeloisk leukemi förblir positiva (RR blir endast något reducerade), om studien av Freeman *et al.* (36) läggs in i metaanalysen istället för studien av Hauptmann *et al.* (45) (Zhang, personlig kommunikation med J Högberg). Även viss ökad risk för multipla myelom rapporterades i studien av Zhang *et al.* (150) med RR 1,31 (1,02-1,67). Tre mekanismer för hur formaldehyd skulle kunna skada hematopoetiska stamceller beskrivs i studien av Zhang *et al.* (150): 1. Formaldehyd skulle tas upp i blodet, transporteras till benmärgen och där skada stamcellerna, som sen utvecklas till leukemiceller. 2. Formaldehyd skulle skada hematopoetiska stamceller/progenitorceller som cirkulerar i blodet. Dessa skadade celler skulle sen inkorporeras i benmärgen och utvecklas till leukemiceller. 3. Formaldehyd skulle inducera promutagena/mutagena skador i primitiva pluripotenta stamceller i luftvägar/munhåla. Dessa skadade celler skulle sen transporteras via blodet till benmärgen och där utvecklas till leukemiceller (150).

I en senare publicerad metaanalys (9) kritiserades studien av Zhang *et al.* (150). Bl.a. påtalades att riskestimaten för de ingående studierna (leukemi: 15; myeloisk leukemi: 6) var mycket varierande med åtföljande svårigheter att beräkna trovärdiga sammanlagda riskestimater och att olika definitioner av hög exponering användes i de olika studierna. Proportionalitetsstudier inkluderades inte i metaanalysen av Bachand *et al.* (9), som rapporterade en sammanlagd relativ risk för leukemi på 1,05 (95% KI 0,93, 1,20; 15 kohortstudier) och för myeloisk leukemi (3 studier) på 1,09 (95% KI 0,84-1,40). Vid uppdelning på typ av arbete blev riskestimaten 0,99 (95% KI 0,86-1,15; 8 studier) för industriarbetare och 1,28 (95% KI 0,98-1,66) för patologer/balsamerare/laboratorietekniker etc. (Studien av Hauptmann *et al.*, 2009 ingår ej i metaanalysen).

IARC bedömde tidigare att starka, men inte tillräckliga bevis för ett kausalsamband med yrkesmässig formaldehydexponering förelåg för leukemi och det angavs att ingen mekanism för induktion av myeloisk leukemi hos människa kunnat identifieras. I senaste utvärderingen av IARC gjordes en annan bedömning och IARC anser nu att tillräckliga bevis (sufficient evidence) finns för ett kausalsamband mellan leukemi och formaldehydexponering. Starkare epidemiologiska bevis för leukemi och uppgifter om förändringar i blodbilden indikerande effekter på benmärg samt numeriska kromosomaberrationer i myeloida stamceller karakteristiska för bl.a. myeloisk leukemi hos exponerade arbetare var avgörande för detta ställningstagande (dock angavs även behovet av bekräftande studier) (8, 58, 59). Nya data som beaktats innefattar studierna av Zhang *et al.* (151) (se under avsnitt toxiska effekter och mutagenicitet/genotoxicitet) och Hauptmann *et al.* (47) (se under avsnitt carcinogenicitet).

Möjligheten att formaldehydexponering kan ge leukemi och IARCs bedömning av humandata för leukemi har ifrågasatts i en del studier (9, 51, 107).

Andra typer av cancer

Samband mellan formaldehydexponering och cancer på andra ställen, inklusive munhåla, orofarynx (svalget i höjd med munhålan), hypofarynx (svalget mellan munhåla och struphuvud), struphuvud, lunga, bukspottkörtel och hjärna, har rapporterats, men IARC har bedömt att epidemiologiska data sammantaget inte stödjer kausalitet till formaldehydexponering på dessa lokalisationer (58).

Reproduktionseffekter

I en översikt av Collins *et al.* (27) sammanfattades ett tiotal epidemiologiska studier som utvärderat effekter på reproduktionen vid yrkesmässig exponering för formaldehyd. Samtidig exponering med ett eller flera reproduktionstoxiska ämnen uppgavs föreligga i flertalet studier och studierna var vanligen inte designade för att utvärdera formaldehydexponering specifikt (27, 58). Främst undersöktes förekomst av spontanabort hos formaldehydexponerade kvinnor. Resultaten var motsägelsefulla. En metaanalys gav RR=1,6 (95% KI 0,9-2,7; 7 studier). 3 studier i metaanalysen var kohortstudier som hade en relativ risk på 1,7 (95% KI 1,2-2,3). I en av studierna (128) rapporterades ökad risk för spontanabort hos kvinnliga träarbetare som exponerades för formaldehyd. OR var 3,2 (95% KI 1,2-8,3) hos högexponerade, 1,8 (95% KI 0,8-4,0) hos måttligt exponerade och 2,4 (95% KI 1,2-4,8) hos lågexponerade. Studien var dock designad för att studera fertilitet (se nedan) och abortanalysen var begränsad till 52 graviditeter. Dessutom förekom exponering för organiska lösningsmedel.

Beträffande övriga undersökta parametrar (missbildningar, födelsevikter, infertilitet) i studierna var resultaten också motsägelsefulla, dock mestadels utan signifikanta riskökningar, men studierna var få och uppgavs ha svagheter t.ex. avseende kontroll för confounding (27, 58). I den retrospektiva studien över kvinnliga träarbetare (128) undersöktes tiden fram till önskad graviditet (TTP). Den analyserade gruppen bestod av 602 kvinnor. Reducerad fertilitet, uttryckt som fekundabilitetsdensitetskvot (FDR), påvisades i gruppen högexponerade för formaldehyd (n=39) med FDR 0,64 (95% KI 0,43-0,92). FDR var lägre (0,51; KI 0,28-0,92) hos kvinnor i denna grupp (n=17) som ej använde handskar, medan FDR för högexponerade kvinnor som använde handskar var 0,79 (KI 0,47-1,23). Svansfrekvensen i studien var dock låg, 64% (699/1094). För gruppen högexponerade för formaldehyd angavs ett högsta värde på uppmätt lufthalt, 1 ppm, och ett medelvärde, 0,33 ppm. Exponering för fenol, damm, trädamm och organiska lösningsmedel visades ej vara relaterat till TTP. Höga nivåer formaldehyd rapporterades vidare vara relaterat till ökad risk för endometrios (OR=4,5; 95% KI 1,0-20,0). (Även exponering för organiska lösningsmedel var associerat med endometrios). I en ny kinesisk översikt (127) uppges att ökade menstruationsblödningar eller onormal menstruationscykel rapporterats i tre studier över kvinnor med yrkesmässig exponering för formaldehyd. Exponeringsnivåerna i de två studier som rapporterade ökad frekvens av onormala menstruationscykler angavs till ca 0,6-4,8 ppm (0,8-6 mg/m³) respektive >0,4 ppm, i några fall 3,2 ppm (>0,5 mg/m³;

4 mg/m³). Inga närmare detaljer om studierna föreligger dock och i avsaknad av originaldata kan dessa inte bedömas.

Samband mellan paternell exponering för formaldehyd och spontanabort undersöktes i en studie; inget samband observerades (76). I en annan studie undersöktes effekter på spermier (bl.a. antal, morfologi) hos 11 exponerade patologer/medarbetare och 11 matchade kontroller, men inga signifikanta skillnader mellan grupperna noterades. Exponeringen var intermittent med ett tidsvägt medelvärde på 0,6-1,3 ppm. Maximala formaldehydnivåer (specifika aktiviteter) uppgavs till 5,8 ppm (137).

IARC uppgav att effekter på dräktighet och fosterutveckling studerats på försöksdjur vid inhalationsexponering, men inte klart påvisats vid doser som inte orsakar maternell toxicitet (58). Saillenfait *et al.* (110) rapporterade dock att formaldehyd var svagt fostertoxiskt på råttor vid en lufthalt (20 ppm) vid vilken inga klara tecken på maternell toxicitet förelåg. I studien (exponering för 0, 5, 10, 20 eller 40 ppm, 6 timmar/dag, dag 6-20 under dräktighet) noterades signifikant reducerad fostervikt vid 20 ppm ($p < 0,05$, endast hanfoster) och 40 ppm. Maternell toxicitet, uttryckt som lägre kroppsvikt/viktökning, sågs vid 40 ppm. Inga signifikanta skillnader mellan grupperna (alla) förelåg för övriga undersökta parametrar (dräktighetsincidens, antal implantationer, embryo-/fosterdöd, missbildningar, könsvot). I en annan studie exponerades råttor för 2, 5 eller 10 ppm, 6 timmar/dag, dag 6-15 under dräktighet. Signifikant och koncentrationsberoende ökad incidens av minskad förbening (bäckenringen) hos foster rapporterades vid 5 och 10 ppm, men detta var associerat med ökad kullstorlek och lägre fostervikt och sågs ej som en formaldehydrelaterad effekt. I övrigt observerades ingen signifikant påverkan på undersökta parametrar (bl.a. antal gulekroppar, implantationsställen, resorptioner och levande foster, fostervikter, könsvot, missbildningar, anomalier) i någon grupp. Signifikant ($p < 0,05$) minskad födokonsumtion och viktökning noterades hos mödrarna vid 10 ppm (91). I en rysk studie (Kitaeva *et al.*, 1990, citerad i 58) exponerades honråttor för 0,4 eller 1,2 ppm (0,5 eller 1,5 mg/m³) 4 timmar/dag under upp till 4 månader och parades sedan med obehandlade hanar. Embryon undersöktes 2-3 dagar efter parningen och det uppgavs att ett signifikant ökat antal degenererande embryon fanns i högdosgruppen. Cytogenetisk analys visade ingen ökning av embryon med kromosomaberrationer jämfört med kontroller.

Dosberoende, signifikanta effekter i form av minskade serumtestosteronhalter, minskad diameter på sädesförande kanaler (i testiklar) och ökad syntes av en stressmarkör i förstadier till spermier observerades på råttor vid inhalationsexponering för 5 och 10 ppm 8 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 3 månader. Djuren var påverkade på grund av irritation (bl.a. blödningar i nässlemhinnan) och hade ett minskat födo- och vattenintag (155). Signifikant minskad testikelvikt, histopatologiska och biokemiska förändringar i testiklarna samt effekter på spermier (ökad andel onormala och minskad andel rörliga spermier, minskat antal spermier) påvisades i en annan studie på råttor vid exponeringsnivån 8 ppm (10 mg/m³) (152). Vidare uppgavs i en ofullständigt avrapporterad studie (39) att olika

typer av förändringar setts vid histopatologisk undersökning av testiklar från unga råttor som exponerats för formaldehyd från kadaver i ett rum med genomsnittskoncentration 1,5 ppm, jämfört med oexponerade kontroller. Djuren exponerades under 18 veckor, 2 eller 4 timmar/dag, 4 dagar/vecka eller 2 timmar/dag, 2 dagar/vecka. I den mest exponerade gruppen sågs hämmad spermatogenes (tabell 3).

I en studie på råttor med injektioner i bukhålan på handjur av 37%-ig formalinlösning med 10% metanol (0,125-0,5 mg/kg kroppsvikt/dag under 5 dagar; kontroller injicerades med vatten) och parning med obehandlade honor vecka 1-3 efter behandlingen, sågs dos-beroende effekter i dominant-letaltest och försämrad fertilitet (antal fertila parningar, antal implantationer och levande embryon per hona). Effekter observerades främst de 2 första veckorna efter behandlingen. Vid avlivning 3 veckor efter sista injektionen konstaterades också att antalet spermier minskade med dosen och att signifikant (alla doser), dosberoende ökad frekvens onormala spermier förelåg i "sperm head abnormality test" (101). Effekter (försämring) på spermier (antal, morfologi, viabilitet, rörlighet) har setts i andra studier på smågnagare vid upprepade injektioner i bukhålan av formaldehyd i doser om 4-10 mg/kg kroppsvikt/dag (Yi *et al.*, 2000, citerad i 58; 84). Relevansen av studier med injektion i bukhålan för bedömning av effekter på könsceller hos människa vid yrkesmässig inhalationsexponering är dock tveksam (27, 58).

Dos-effekt-/dos-responssamband

Studier på försökspersoner med kontrollerad exponering för formaldehyd har visat att ögonirritation ofta är den effekt som uppträder vid den lägsta exponeringsnivån vid korttidsexponering. Svag subjektiv ögonirritation angavs i en studie (1) hos ca 20% av försökspersonerna vid exponering för 0,24 ppm. I studien av Lang *et al.* (73) rapporterades mycket svag subjektivt skattad ögonirritation vid 0,3 ppm. Tecken på ögonirritation vid mätning av objektiva parametrar som blinkfrekvens och rodnad av bindhinna sågs vid 0,5 ppm med toppexponeringar på 1 ppm, men inte vid 0,5 ppm utan toppexponeringar (73). Nässymptom (nysningar, klåda, slemhinnesvullnad) och objektiva tecken på en ospecifik inflammationsprocess i nässlemhinnan rapporterades i en studie hos försökspersoner vid exponering för i genomsnitt 0,4 ppm (0,2-0,6 ppm) (70). En annan mekanism för luftvägseffekter av formaldehyd är ökad känslighet för andra ämnen. I en studie (24) påvisades ökad känslighet för kvalsterallergen hos astmatiker med kvalsterallergi efter exponering för 0,07 ppm formaldehyd under 30 minuter (tabell 2).

Många studier över personer med yrkesmässig exponering för formaldehyd har publicerats, men exponeringsbedömningen är här mera osäker. IARC (58) sammanfattade att bevis finns för att formaldehyd är genotoxiskt för människa (och försöksdjur - se nedan). I studien av Ballarin *et al.* (10) noterades ökad mikrokärncellfrekvens i nässlemhinna hos formaldehydexponerade i en plywoodfabrik. Medelnivåerna av formaldehyd (8 timmar) var 0,07-0,3 ppm (10, 58). IARC angav dock att trädammsexponering kan ha bidragit till den ökade incidensen mikronukleära celler i den exponerade gruppen. I studierna av Ying *et al.* rapporterades signifikant högre medelvärden för mikrokärncellfrekvens både i

celler från näs- och munslemhinna hos anatomistudenter med intermittent exponering för formaldehyd. Däremot påvisades ej signifikant ökning av mikrokärnor eller SCE i perifera lymfocyter. Tidsvägt medelvärde under anatomilektioner (3 timmar) var 0,4 ppm (range 0,06-1,04 ppm) (58, 147, 148). IARC bedömde dock att SCE och DPC i perifera lymfocyter visat ett samband med formaldehydexponeringen (patologiavdelningar) i studierna av Shaham *et al.* (114, 115), men angav att det är oklart vilken betydelse dessa endpoints har för mutagenesen och carcinogenesen av formaldehyd (58). Medelvärdet (exponeringsmätning 15 minuter) för lågexponerade (båda studierna) var 0,4 ppm.

I några nyare studier har ökad förekomst av mikrokärnor i lymfocyter hos laboratoriearbetare vid patologi-/anatomilaboratorier påvisats (29, 60, 102). Genomsnittliga exponeringsnivåer (8 timmar) angavs till 0,1-0,44 ppm. Betydligt högre exponeringsnivåer rapporterades dock förekomma under korta perioder. Även i en studie (63) över formaldehydexponerade arbetare vid plywoodfabriker sågs ökad förekomst av mikrokärnor i lymfocyter och, dessutom, högre värde i ett test som mäter DNA-skada. Ökningen var dosrelaterad, med signifikant ökning i grupper med genomsnittlig 8-timmarsexponering $\geq 0,28$ ppm (mikrokärnor) respektive $\geq 0,11$ ppm (DNA-skada). Signifikant ökad apoptosaktivitet och signifikant ökning av kromosomaberrationer i perifera lymfocyter rapporterades i en studie på personal vid patologiavdelningar (62). Lufthalterna angavs till mellan 0,19-0,98 ppm med ett tidsvägt medelvärde (8 timmar) på 0,73 ppm (tabell 1). Påverkan på blodbildningen med lägre totalantal vita blodkroppar och lägre nivåer av lymfocyter, granulocyter, trombocyter och röda blodkroppar samt sämre proliferationspotential hos myeloida stamceller observerades hos en grupp kinesiska arbetare med relativt hög genomsnittsexponering för formaldehyd (151). Medianvärdet i gruppen (8-timmarsexponering) var 1,28 ppm. I en högexponerad subgrupp (8-timmarsexponering, median: 2,14 ppm) rapporterades ökning av numeriska kromosomförändringar (monosomi 7, trisomi 8), typiska för myeloisk leukemi och myelodysplastiska syndrom (tabell 1). Det förhållandet att flera studier visat genotoxisk effekt på människa i perifera celler medan motsvarande studier på djur oftast varit negativa kan tolkas som en effekt av speciesskillnader, där människa framstår som mer känslig än försöksdjur, men det kan också förklaras av att människor varit exponerade för exponeringstoppar och/eller även exponerats för andra ämnen. Dessutom saknas relevanta experimentella djurmodeller för myeloid leukemi (58).

I en stor amerikansk industrikohort (NCI-kohorten) påvisades signifikanta trender med ökad risk relaterat till toppexponeringar för formaldehyd, särskilt för myeloisk leukemi (45). RR för myeloisk leukemi var 2,43 (95% KI 0,81-7,25) respektive 3,46 (95% KI 1,27-9,43) i grupper med toppexponering 2-3,9 ppm respektive ≥ 4 ppm, jämfört med referenskategori (0,1-1,9 ppm). För genomsnittsexponering 0,5-0,9 ppm och ≥ 1 ppm var RR för myeloisk leukemi 1,15 (95% KI 0,41-3,23) och 2,49 (95% KI 1,03-6,03) jämfört med referenskategori (0,1-0,4 ppm). (Nya beräkningar gav något mindre överrisker för myeloisk leukemi; se referens 36). I en annan industrikohort (NIOSH-kohorten) var SMR = 1,44 (95%

KI 0,80-2,37) för myeloisk leukemi, vid jämförelse med hela befolkningen. För arbetare med både ≥ 10 års exponering och ≥ 20 år sen första exponering var SMR 2,55 (95% KI 1,10-5,03) för myeloisk leukemi vid analys av multipla dödsorsaker. Genomsnittlig exponering under tidigt 1980-tal var 0,09-0,20 ppm, men kan ha varit avsevärt högre tidigare (58, 105). I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie inom en kohort avlidna personer i begravningsindustrin (47) var OR för myeloisk leukemi hos personer som någon gång arbetat med balsamering 11,2 (95% KI 1,3-95,6, $p=0,027$). Signifikant trend ($p=0,02$) för myeloisk leukemi med ökat antal år med balsameringsarbete påvisades. I kategorierna $>0-20$, $>20-34$ och >34 år var OR 5,0 (95% KI 0,5-51,6), 12,9 (1,4-117,1) och 13,6 (1,6-119,7). Signifikant trend noterades också för myeloisk leukemi och toppexponeringar ($p=0,036$). OR var 15,2 (95% KI 1,6-141,6) för $>0-7,0$ ppm, 8,0 (0,9-74,0) för $>7,0-9,3$ ppm och 13,0 (1,4-116,9) för $>9,3$ ppm, jämfört med referens (0 ppm). För personer som arbetat med balsamering (fall och kontroller) beräknades en genomsnittsexponering (8 timmar) på 0,1-0,2 ppm och genomsnittskoncentrationen under balsamering till 1,5-1,8 ppm. Toppexponeringar beräknades till 8,1-10,5 ppm. I en metaanalys (150) som fokuserade på de högst exponerade grupperna i olika studier rapporterades den relativa risken för leukemi, baserat på 15 studier till 1,54 (95% KI 1,18-2,00; $p<0,001$). Högst relativ risk noterades för myeloisk leukemi (RR=1,90; 95% KI 1,31-2,76; $p=0,001$), baserat på 6 studier, varav 2 industrikohorter (45, 105) och 4 studier på balsamerare/anatomer.

I NCI-kohorten rapporterades ökad mortalitet i cancer i övre delen av svalget (nasofarynxcancer) med SMR 2,10 (95% KI 1,05-4,21; exakt 95% KI 0,91-4,14), baserat på 8 exponerade fall, vid jämförelse med hela befolkningen (46). Relativ risk (RR) för dödsfall i nasofarynxcancer var 1,83 i gruppen med högsta toppexponeringen (≥ 4 ppm) och alla exponerade fall fanns i denna kategori. RR var 1,67 för högsta genomsnittsexponeringen (≥ 1 ppm) och 4,14 för högsta kumulativa exponeringen ($\geq 5,5$ ppm-år). Statistiskt signifikanta trender förelåg för toppexponering ($p<0,001$) och kumulativ exponering ($p<0,025$). De flesta exponerade fallen (6 fall) förekom vid samma fabrik och det NCI-baserade medianvärdet för genomsnittlig exponeringsintensitet där var drygt 1 ppm. Två andra stora kohortstudier över industriarbetare visade inte någon ökad risk för mortalitet i nasofarynxcancer (26, 105). Många epidemiologiska studier har dock varken rapporterat observerade eller förväntade dödsfall i nasofarynxcancer (t.ex. studier av anatomer/patologer och balsamerare). I studien av Hauptmann *et al.* (47; se ovan) över avlidna personer som varit verksamma inom begravningsindustrin rapporterades 4 fall med nasofarynxcancer, men bara 2 av dessa hade arbetat med balsamering (OR=0,1; 95% KI 0,01-1,2).

För cancerutveckling i näsa vid exponering för formaldehyd indikerar experimentella data att både genotoxicitet och cytotoxicitet spelar stor roll. DNA-protein-tvårbinding i näslemhinna har påvisats vid korttidsexponering, hos råttor vid halter $\geq 0,3$ ppm och hos apa vid halter $\geq 0,7$ ppm. Koncentrations-responskurvan för bildning av tvårbindingar är bifasisk med ökad lutning vid formaldehydhalter omkring 2-3 ppm (20, 21, 58). Cellproliferationen har visats

öka avsevärt vid lufthalter omkring 6 ppm och den ökade cellproliferationen verkar förstärka den genotoxiska effekten av formaldehyd i mycket hög grad (58). Skivepitelcarcinom i näsepitel har observerats på råttor vid formaldehydhalter omkring 6 ppm och med kraftigt ökad incidens vid halter \geq ca 10 ppm (65, 66, 95). NOEL för skivepitelcarcinom i näsepitelceller var 2 ppm (95). Inflammation i nässlemhinna, basalcellshyperplasi och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt nos-epitel samt polyplika adenom i nashålan har dock rapporterats vid långtidsexponering för 2 ppm (66). RD_{50} (mått på sensorisk irritation) ligger mellan 3 och 5 ppm för mus och mellan 10 och 30 ppm för råttor (31, 33). Ökad luftvägsreaktivitet har rapporterats hos marsvin vid 8 timmars exponering för 0,3 ppm (125).

I beteendetester på mus rapporterades försämring av spatial inläring/minne vid 2,4 ppm. Vid samma lufthalt sågs ökning av MDA och minskning av SOD och GSH i hjärna (82). Vid injektion i bukhåla av formaldehyd på mus med påverkan i beteendetest som mäter försämring av spatial inläring/minne var formaldehydnivån i hjärna signifikant förhöjd (131). Effekter i beteendeförsök, bedömda av författarna som uttryck för neurotoxicitet, uppgavs i en studie på råttor efter upprepad inhalationsexponering för 2,6 ppm (106). Orsaken till de observerade effekterna i beteendetester vid inhalationsexponering är dock oklar. Påverkan på ögon och luktorgan på grund av irritationseffekter i någon form har framförts som en möjlig orsak (58).

Effekter på testiklar och spermier har rapporterats i inhalationsstudier på råttor vid exponering för 5-8 ppm (152, 155).

Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering sammanfattas i tabell 3.

Slutsatser

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för formaldehyd är slemhinneirritation och genotoxicitet. Lätt ögonirritation har rapporterats hos försökspersoner vid korttidsexponering för 0,2-0,3 ppm och vid lufthalter omkring 0,4 ppm (0,2-0,6 ppm) har man observerat tydliga irritations- och inflammations-effekter i näsan (nysningar, klåda, slemhinnesvullnad, ökat antal vita blodkroppar i nässlemhinna). Vid 0,3 ppm har också ökad luftvägsreaktivitet observerats hos försöksdjur. Vid yrkesmässig exponering har genotoxiska effekter observerats vid genomsnittshalter omkring 0,1-0,4 ppm med högre exponeringsnivåer under korta perioder.

Formaldehyd är genotoxiskt och carcinogent på människa. I epidemiologiska studier har en ökad risk för nasofarynxcancer observerats och formaldehyd orsakar tumörer i nashåla hos råttor. Epidemiologiska studier har påvisat en ökad förekomst av myeloid leukemi.

DNA-skada i nässlemhinna har påvisats hos råttor vid lufthalter \geq 0,3 ppm. Experimentella data anger att irritativ cytotoxicitet och cellproliferation är nödvändiga för canceruppkomst i övre luftvägarna. Exponering som ej ger sådan irritationseffekt, dvs. 0,2-0,3 ppm, torde således ej ge cancer i luftvägarna. Det är dock inte visat att leukemiuppkomst är beroende av denna irritationseffekt.

Formaldehyd är allergiframkallande vid hudkontakt och orsakar allergiskt kontaktestem.

Tabell 2. Effekter på människa i några studier med kammarexponering (subjektiv symptomskattning^a om ej annat anges).

Luft-halt (ppm)	Expon. tid	Försöks-personer (antal)	Respons (%)	Effekter	Ref.
0,07	30 min	19 astmatiker med kvalsterallergi	ej relevant	Signifikant minskning av genomsnittlig induktionsdos av kvalsterallergen för 20% sänkning av FEV ₁ vid bronkialprovokation (omedelbar reaktion), sign. ökad maximal FEV ₁ reduktion (15 vs. 11%) inom 6 timmar efter bronkialprovokation (kvalsterallergen).	24
0,15	4 tim	21	-	Inga effekter.	73
0,24	5 tim	16	19	Mycket svag obehagskänsla (irritation i ögats bindhinna, torrhet i näsa och hals) (grad 2-9/100 ^b).	1
0,3	4 tim	21	anges ej	Mycket svag ögonirritation (maximal grad 0,6/5 ^c), mycket svag respiratorisk irritation (maximal grad 0,5/5 ^c).	73
0,3 + 4 x 0,6	4 tim	21	anges ej	Mycket svag ögonirritation (maximal grad 1,1/5 ^c) (sign. bara vid jämförelse med EA-kontroll).	73
0,35	6 min	12	42 (ej sign.)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,7/3 ^d).	13
0,4	5 tim	16	31	Mycket svag obehagskänsla (irritation i ögats bindhinna, torrhet i näsa och hals) (grad 2-5/100 ^b).	1
0,4 (0,16-0,57)	2 tim	10 friska, 10 med inflamm. i nässlemh., astma	anges ej	Nässymptom (nysningar, klåda, slemhinne-svullnad); ökning av totalleukocyter och eosinofila leukocyter och ökad albumin/totalproteinkvot i nässköljvätska.	70
0,4	2 tim	11 friska, 9 hudsens. m. HCHO	anges ej	Nässymptom (nysningar, klåda, slemhinne-svullnad); ökning av eosinofila celler och protein (albumin, totalprotein) i nässköljvätska.	104
0,5	3 tim	10	10	Mycket svag näs-/halsirritation (grad 0,1/3 ^c).	7, 71
0,5	4 tim	21	anges ej	Mycket svag ögonirritation (maximal grad 0,6/5 ^c).	73
0,5 + 4 x 1	4 tim	21	anges ej	Objektiv mätning: signifikant ökad medelblinkfrekvens (p<0,05), ökning av måttligt rodnad bindhinna (80% vs. 40%); mycket svag ögonirritation (maximal grad 1,5/5 ^c), svag näsirritation (maximal grad 2/5 ^c), mycket svag respir. irritation (maximal grad 0,7/5 ^c).	73
0,5 + 4 x 1 + EA ^f	4 tim	21	anges ej	Objektiv mätning: signifikant ökad medelblinkfrekvens (p<0,05); mycket svag ögonirritation (maximal grad 1,6/5 ^c), svag näsirritation (maximal grad 2/5 ^c), mycket svag respir. irritation (maximal grad 0,8/5 ^c).	73

Tabell 2. Fortsättning.

Luft-halt (ppm)	Expon. tid	Försöks-personer (antal)	Respons (%)	Effekter	Ref.
0,56	6 min	26	54 (ej sign.)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,8/3 ^d).	13
0,7	6 min	7	57 (ej sign.)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,9/3 ^d).	13
0,8	5 tim	16	94	Mycket svag obehagskänsla (irritation i ögats bindhinna, torrhet i näsa och hals) (grad 2-10/100 ^b).	1
0,9	6 min	5	60 (ej sign.)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,8/3 ^d).	13
1	1,5 min	48	anges ej	Mycket svag näsirritation (grad 1,5/4 ^g).	138
1	6 min	27	74	Svag ögonirritation (grad 1,6/3 ^d).	13
1	3 tim	19	21 resp. 5 (mild/måttl.)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,3/3 ^c).	7, 71
1,2 ^h	35 min ^h	33	5 (mild) anges ej	Mycket svag näs-/halsirritation (grad 0,05/3 ^c).	
				Mycket svag ögonirritation (grad 1,5/4 ^g), mycket svag näsirritation (grad 1,4/4 ^g).	138
1,6	5 tim	16	94	Mycket svag obehagskänsla (irritation i ögats bindhinna, torrhet i näsa och hals) (grad 2-18/100 ^b).	1
1,7 ^h	35 min ^h	33	anges ej	Signifikant ökad medelblinkfrekvens; mycket svag ögonirritation (grad 1,7/4 ^g), mycket svag näsirritation (grad 1,5/4 ^g).	138
2	1,5 min	48	anges ej	Mycket svag ögonirritation (grad 1,4/4 ^g), svag näsirritation (grad 2,1/4 ^g), mycket svag halsirritation (grad 1,4/4 ^g).	138
2	3 tim	19	32 resp. 21 (mild/måttl.) 37 (mild)	Mycket svag ögonirritation (grad 0,7/3 ^c).	7, 71
				Mycket svag näs-/halsirritation (grad 0,4/3 ^c).	

^a Gruppgenomsnitt.

^b Gruppgenomsnitt vid olika tidpunkter: högsta individuella notering 30/100 (vid 0,24 ppm), 20/100 (vid 0,4 ppm), 40/100 (vid 0,8 ppm), 50/100 (vid 1,6 ppm); 0 = inget obehag, 1-33 = lite (slight) obehag, 34-66 = obehag, 67-99 = starkt obehag, 100 = outhärdligt.

^c Gruppgenomsnitt vid tidpunkt med maximala värden: 0 = inte alls, 1 = lite (slight), 2=något, 3 = måttligt, 4 = starkt, 5 = mycket starkt.

^d 0 = inte alls, 1 = lite (slight), 2 = måttligt, 3 = starkt.

^e 0 = inte alls, 1 = milt, 2 = måttligt, 3 = starkt.

^f 13 ppm etylacetat.

^g 1 = inte alls, 2 = lite, 3 = måttligt, 4 = starkt.

^h 0-3,2 ppm, kontinuerligt stigande lufthalt.

Tabell 3. Effekter vid inhalationsexponering i några djurexperimentella studier.

Exponering		Djurslag	Effekt	Ref.
ppm	tid			
0,2	22 tim/dygn, 26 v	Råtta, apa, hamster	Inga anmärkningsvärda effekter.	109
0,3	10 min	Mus	RD ₁₀	31
0,3	6 tim	Råtta	Signifikant ökning av DNA-protein-tvårbinding i näslemhinna.	20, 58
0,3	8 tim	Marsvin	Ökad luftvägsreaktivitet.	125
0,4	6 tim/dag, dag 0-21	Råtta	Ökad luftvägsreaktivitet, ökat antal eosinofila celler i bronkalveolärsköljvätska hos djur sensibiliserade med OVA-allergen.	108
0,6	6 tim/d, 5 d/v, upp till 3 v	Råtta	Inga histopatologiska förändringar i näslemhinna; inga signifikanta förändringar i genomanalys.	4
0,7	6 tim	Apa	Ökning av DNA-protein-tvårbinding i näslemhinna.	21, 58
0,8	24 tim/dygn, 5 d/v, 5 v	Mus	Ökad ovalbumin(OVA)-specifik IgE-antikropps bildning (p<0,05) hos djur sensibiliserade med OVA-allergen.	41
1	22 tim/dygn, 26 v	Råtta, apa, hamster	Skivepitelmetaplasi/hyperplasi (nässmusslor) hos 1/6 apor.	109
1	6 tim/d, 5 d/v 28 mån eller 3 mån med 25 mån obs.period	Råtta (oskadad näslemhinna)	Något sämre (p<0,05) kroppsviktsökning*.	145
1,2	4 tim/d, 4 mån, före parning	Råtta (hondjur)	Signifikant ökat antal degenererande embryon.	Kitaeva <i>et al</i> , 1990, citerad i 58
1,8	6 tim/d, 5 d/v, upp till 3 v	Råtta	Något ökad incidens epitelial hyperplasi i nos; minimala förändringar i genuttryck vid genomanalys.	4
2	6 tim/d, 5 d/v 1, 2, 4 eller 9 dagar	Råtta	Minimala kliniska tecken på ögon- och nosirritation, inga histopatologiska epiteliala skador i näslemhinna; hämmad cilieaktivitet i del av näslemhinna hos några djur vid 9 dagars exponering.	96
2	8 tim/d, 5 d/v, 13 v	Råtta	NOAEL i studien.	142
2	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	Råtta	NOAEL i studien för skivepitelcarcinom, polyplika adenom, cellproliferation och icke neoplastiska förändringar i näshåla (inflammatoriska förändringar, skivepitelmetaplasi, hypertrofi/hyperplasi i respiratoriskt epitel).	95

Tabell 3. Fortsättning.

	Exponering		Djurslag	Effekt	Ref.
	ppm	tid			
2	6 tim/d, 5 d/v, 2 år		Råtta, mus	Råtta: LOAEL i studien. Polyplika adenom i näshålan med signifikant ($p < 0,05$) trend för handjur (3,4% vs. 0,4% hos kontroller); icke neoplastiska förändringar längst ut i nosen (inflammation i nässlemhinna, epitelial dysplasi och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel), skivepitelmetaplasi hos nära 100%. Mus: NOAEL i studien (enstaka djur med inflammation i nässlemhinnan).	7, 66
2	6 tim/d, 5 d/v, 28 mån		Råtta	Ökad incidens av skivepitelmetaplasi/epitelialcellshyperplasi i näshålan.	65
2	6 tim/d, dag 6-15 av dräktigheten		Råtta	NOEL i studien.	32, 58, 91
2,4	6 tim/d, 7 d		Mus	Negativ påverkan på spatial inläring och spatialt minne i beteendetest; ökning av MDA och minskning av SOD och GSH i hjärna; signifikant ökat genuttryck av NMDA transmittorreceptorer (NR1 och NR2B mRNA) i hjärna.	82
2,5	6 tim/dag, dag 0-21		Råtta	Ökad luftvägsreaktivitet; IFN- γ ökat och IL-4 minskat i lunga.	108
2,6	10 min/d, 7 d/v, 90 d		Råtta	Sämre resultat i beteendeförsök: signifikant ökad tidsåtgång för att finna föda i labyrint från vecka 7, signifikant ökat antal misstag vecka 12 (ej dos-respons).	106
3	6 tim/d, 5 d/v, 13 v		Råtta	Ökad cellproliferation och skivepitelmetaplasi (med eller utan keratinisering) i respiratoriskt epitel i yttre delen av nosen.	153
3	22 tim/dygn, 26 v		Råtta, apa, hamster	Råtta: ökad förekomst av inflammation i nässlemhinnan samt skivepitelmetaplasi/hyperplasi och basalcellshyperplasi i näsmusslorna; reducerad kroppsviktökning, minskad absolut och relativ levervikt. Apa: ökad incidens av heshet, ”nosutsöndring”; hos 6/6 djur skivepitelmetaplasi/hyperplasi i näsmusslorna.	109
3,1- 5,3	5-10 min		Mus	RD ₅₀	31
3,6	8 tim/d, 3 dygn (8 tim. med expo. + 4 tim. utan expo. osv.)		Råtta	Ökad cellproliferation i respiratoriskt epitel i näsa; degeneration, nekros, hyperplasi/skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel samt inflammation i nässlemhinna.	23

Tabell 3. Fortsättning.

	Exponering		Djurslag	Effekt	Ref.
	ppm	tid			
4		4 tim/d, 5 d/v, 13 v, 8 expo. å 30 min/d (30 min. utan expo. däremellan)	Råtta	Ökad grad och incidens av histopatologiska förändringar i respiratoriskt nosepitel (bl.a. fokal skivepitelmetaplasi).	142
4,9		8 tim/d, 5 d/v, 4 eller 13 v	Råtta	Signifikant högre nivåer av zink och koppar i hjärnbarken, försämrad viktökning.	154
5		6 tim/d, 5 d/v, upp till 3 v	Råtta	Signifikant ökad cellproliferation i näsepitel dag 5 (minskade i grad och omfattning dag 15); inflammatorisk cellinfiltration, epitelial hyperplasi och epitelial skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel och övergångsepitel; förändrat genuttryck i många olika gener vid genomanalys.	4
5		8 tim/d, 5 d/v, 13 v	Råtta	Minskad serumtestosteronhalt och diameter på sädesförande kanaler i testiklarna, ökad syntes av en stressmarkör ("heat shock protein 70") i spermier, irritationseffekter i nässlemhinna, minskat födo- och vattenintag.	155
5		6 tim/d, dag 6- 15 av dräktig- heten	Råtta	Inga tecken på maternell toxicitet; signifikant minskad förbening (bäckenringen) associerat med ökad kullstorlek och lägre fostervikt, ej ökad incidens kullar/foster med missbildningar och anomalier; ingen påverkan på könkvot, fostervikter, antal gulekroppar, implantationsställen, resorptioner och levande foster.	32, 58, 91
5,1		6 tim/d, 5 d/v, 2 v	Råtta	DNA-skada (strängbrott) i lungceller, perifera lymfocyter och leverceller; cytokin IL-4 uppregrerat och IFN- γ nedreglerat (plasma).	61, 120
5,6		6 tim/d, 5 d/v, 2 år	Råtta, mus	Råtta: skivepitelcarcinom i näshåla hos 0,9% (ej signifikant); polyplika adenom i näshåla med signifikant ($p < 0,05$) trend för handjur (5% vs. 0,4% hos kontroller); icke neoplastiska förändringar (inflammation i nässlemhinna, epitelial dysplasi och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel); minskad viktökning. Mus: LOAEL i studien. Fåtal djur med dysplasi, metaplasi och inflammatoriska förändringar i respiratoriskt epitel, fokal atrofi av luktepitel hos några djur.	7, 66

Tabell 3. Fortsättning.

Exponering		Djurslag	Effekt	Ref.
ppm	tid			
6	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	Råtta	LOAEL i studien. Skivepitelcarcinom i nashåla hos 1,1 %, inga djur med polyplika adenom; liten ökning av kvarstående cellproliferation i näsepitelceller (vid beaktande av cellpopulationens storlek), minimal fokal skivepitelmetaplasi i nashåla.	95
8	12 tim/d, 2 v	Råtta	Minskad testikelvikt, histopatologiska och biokemiska (lägre GSH, GSH peroxidase och superoxid-dismutas, högre malondialdehyd) förändringar i testiklarna, ökad andel onormala och minskad andel rörliga spermier, minskat antal spermier.	152
9,4	2 timmar	Marsvin	Ökad luftvägsreaktivitet.	125
9,8 eller 9,2	6 tim/d, 5 d/v, 28 mån eller 3 mån med 25 mån observationsperiod	Råtta (oskadad nässlem- hinna)	Vid 3 och 28 månaders exponering: inflammation i nässlemhinna och skivepitelmetaplasi av respiratoriskt epitel i nosen (vid 28 mån även basalcellshyperplasi av respiratoriskt epitel och förtunning av luktepitel); minskad kroppsviktökning; ej signifikant ökad tumörincidens i nos.	145
9,9	6 tim/d, 5 d/v, 2 år	Råtta	Skivepitelcarcinom i nashåla hos 22%, polyplika adenom i nosen hos 5,6%, kvarstående, signifikant ökad cellproliferation i näsepitelceller; hypertrofi/hyperplasi, skivepitelmetaplasi och inflammatoriska förändringar i respiratoriskt epitel.	95
10,2 eller 10,6	6 tim/dag, 1 eller 5 dagar	Råtta	DNA-addukter i nässlemhinna (härrör från exogen formaldehydexponering), men ej i andra undersökta vävnader.	81
10	6 tim/d, dag 6- 20 av dräktig- heten	Råtta	NOEL i studien.	32, 58, 110
10	8 tim/d, 5 d/v, 4 v	Råtta	Signifikant minskad GSH-koncentration i lever.	126
10	8 tim/d, 5 d/v, 4 eller 13 v	Råtta	Signifikant ökad SOD-aktivitet i hjärtvävnad (båda tidpunkterna), minskad katalasaktivitet i hjärtvävnad (signifikant bara efter 4 veckor).	42
10,1	6 tim/d, 5 d/v, 2 v	Råtta	DNA-skada (strängbrott) i perifera lymfocyter och leverceller; signifikant ökad lipidperoxidation (mätt som MDA) i plasma och lever; cytokin IL-4 uppreglerat och IFN- γ nedreglerat (plasma).	61

Tabell 3. Fortsättning.

	Exponering		Djurslag	Effekt	Ref.
	ppm	tid			
14,3	6 tim/d, 5 d/v, 2 år		Råtta, mus	Råtta: skivepitelcarcinom i näshåla hos 44%; polyplika adenom i näshåla med signifikant ($p < 0,05$) trend för handjur (3,4% vs. 0,4% hos kontroller); icke neoplastiska förändringar (inflammation i nässlemhinna, epitelial dysplasi och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel), avmagring; andnöd. Mus: skivepitelcarcinom hos 1,7% (handjur; ej signifikant); inflammatoriska förändringar, dysplasi och skivepitelmetaplasi i respiratoriskt epitel, fokal atrofi av luktepitel.	66
15	6 tim/d, 5 d		Råtta	Ingen signifikant ökning av kromosom-aberrationer eller SCE i lymfocyter.	68
15	6 tim/d, 5 d/v, 4 v		Råtta	Inga signifikanta effekter i genotoxicitetstester på blod (mikrokärnor i perifert blod, SCE i lymfocyter, DNA-strängbrott och DPC i leukocyter) eller alveolarceller (mikrokärnor, DNA-strängbrott, DPC).	97, 118
15	6 tim/d, 5 d/v, 1 eller 8 v		Råtta	Signifikant ökning av kromosomaberrationer i alveolära makrofager (efter 1 och 8 veckor); ingen signifikant ökning av kromosom-aberrationer i benmärgsceller.	30
15	6 tim/d, 5 d/v, 2 år		Råtta	Skivepitelcarcinom i näshåla hos 47%, polyplika adenom i nosen hos 9,5%, kvarstående, signifikant ökad cellproliferation i näsepitelceller hypertrofi/hyperplasi, skivepitelmetaplasi och inflammatoriska förändringar i respiratoriskt epitel.	95
15	6 tim/d, 5 d/v, 28 mån		Råtta	Skivepitelcarcinom i näshåla hos 41%, skivepitelpapillom i näshåla hos 9%; ökad incidens av skivepitelmetaplasi/epitelialcellshyperplasi och epitelialcellshyperkeratos i näshålan; minskad födokonsumtion, minskad kroppsvikt, minskad levervikt; inga hematologiska effekter.	65
20	6 tim/d, dag 6- 20 av dräktig- heten		Råtta	Reducerad fostervikt (endast hanfoster), inga signifikanta skillnader för övriga undersökta parametrar (dräktighetsincidens, antal implantationer, embryo-/fosterdöd, missbildningar, könkvot).	32, 58, 110

MDA = malondialdehyd, SOD = superoxid-dismutas

*Hos djur med avsiktligt (genom elektrokoagulering) skadad nässlemhinna var dock kroppsvikten vid motsvarande exponeringar något högre än hos kontroller.

Potentiella intressekonflikter

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av formaldehyd och rekommendation om hälsobaserat indikativt hygieniskt gränsvärde för EU.

Per Gustavsson (ledamot) har anmält att han medverkat i IARC's värdering av formaldehyd 2009.

Referenser

1. Andersen I, Møhlave L. Controlled human studies with formaldehyde. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Hemin Publ Corp, Washington, 1983:154-165.
2. Andersen KE, Boman A, Völund A, Wahlberg JE. Induction of formaldehyde contact sensitivity: Dose response relationship in the guinea pig maximization test. *Acta Derm Venereol* 1985;65:472-478.
3. Andersen KE, Völund A, Frankild S. The guinea pig maximization test - with a multiple dose design. *Acta Derm Venereol* 1995;75:463-469.
4. Andersen ME, Clewell HJ, Bermudez E, Willson GA, Thomas RS. Genomic signatures and dose-dependent transitions in nasal epithelial responses to inhaled formaldehyde in the rat. *Toxicol Sci* 2008;105:368-383.
5. Andjelkovich DA, Janszen DB, Brown MH, Richardson RB, Miller FJ. Mortality of iron foundry workers: IV. Analysis of a subcohort exposed to formaldehyde. *JOEM* 1995;37:826-837.
6. Armstrong RW, Imrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol* 2000;29:991-998.
7. Arts JHE, Rennen MAJ, de Heer C. Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;44:144-160.
8. Baan R, Grosse Y, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. IARC. Special report: Policy. A review of human carcinogens - Part F: Chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009;10:1143-1144.
9. Bachand AM, Mundt KA, Mundt DJ, Montgomery RR. Epidemiological studies of formaldehyde exposure and risk of leukemia and nasopharyngeal cancer: A meta-analysis. *Crit Rev Toxicol* 2010;40:85-100.
10. Ballarin C, Sarto F, Giacomelli L, Bartolucci GB, Clonfero E. Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutat Res* 1992;280:1-7.
11. Barregård L, Sällsten G. Formaldehyd. *En kunskapssammanställning och riskbedömning*. Rapport 5399. Naturvårdsverket, 2004.
12. Basketter DA, Andersen KE, Lidén C, van Loveren H, Boman A, Kimber I, Alanko K, Berggren E. Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis* 2005;52:39-43.
13. Bender JR, Mullin LS, Graepel GJ, Wilson WE. Eye irritation response of humans to formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J* 1983;44:463-465.
14. Bogdanffy MS, Morgan PH, Starr TB, Morgan KT. Binding of formaldehyde to human and rat nasal mucus and bovine serum albumin. *Toxicol Lett* 1987;38:145-154.
15. Bosetti C, McLaughlin JK, Tarone RE, Pira E, La Vecchia C. Formaldehyde and cancer risk: a quantitative review of cohort studies through 2006. *Ann Oncol* 2008;19:29-43.

16. Burgaz S, Cakmak G, Erdem O, Yilmaz M, Karakaya AE. Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma* 2001;48:144-147.
17. Burgaz S, Erdem O, Cakmak G, Erdem N, Karakaya A, Karakaya AE. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to *n*-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers* 2002;7:151-161.
18. Burge PS, Harries MG, Lam WK, O'Brien IM, Patchett PA. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985;40:255-260.
19. Casanova M, Heck Hd´A. Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled (³H)- and (¹⁴C)formaldehyde in Fischer-344 rats: Effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;89:105-121.
20. Casanova M, Deyo DF, Heck HD. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fischer 344 rats: Analysis of formaldehyde and DNA by high-performance liquid chromatography and provisional pharmacokinetic interpretation. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:397-417.
21. Casanova M, Morgan KT, Steinhagen WH, Everitt JI, Popp JA, Heck HD. Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of rhesus monkeys: Pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:409-428.
22. Casanova-Schmitz M, Starr TB, Heck HD. Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled (¹⁴C)- and (³H)formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;76:26-44.
23. Cassee FR, Feron VJ. Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of rats after 3-day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination. *Toxicol Lett* 1994;72:257-268.
24. Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 2006;61:1344-1350.
25. Chia SE, Ong CN, Foo SC, Lee HP. Medical students' exposure to formaldehyde in a gross anatomy dissection laboratory. *J Am Coll Health* 1992;41:115-119.
26. Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *J Natl Ca Inst* 2003;95:1608-1615.
27. Collins JJ, Ness R, Tyl RW, Krivanek N, Esmen NA, Hall TA. A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001;34:17-34.
28. Collins JJ, Lineker GA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;40:81-91.
29. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayan O, Santos LS, Gaspar J, Teixeira JP. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology* 2008;252:40-48.
30. Dallas CE, Scott MJ, Ward JB, Theiss JC. Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *J Appl Toxicol* 1992;12:199-203.
31. Damgård Nielsen G, Hougaard KS, Larsen ST, Hammer M, Wolkoff P, Clausen PA, Wilkins CK, Alarie Y. Acute airway effects of formaldehyde and ozone in BALB/c mice. *Hum Exper Toxicol* 1999;18:400-409.
32. DECOS/NEG. Formaldehyde. *Health-based recommended occupational exposure limit*. Dutch Expert Committee on Occupational Standards/Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health. The Hague, 2003:1-129.

33. DFG. Formaldehyde. *Occupational toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens*. Vol. 17. Greim H, ed. Wiley-VCH, Weinheim: Deutsche Forschungsgemeinschaft 2002;17:163-201.
34. Duhayon S, Hoet P, Van Maele-Fabry G, Lison D. Carcinogenic potential of formaldehyde in occupational settings: a critical assessment and possible impact on occupational exposure levels. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:695-710.
35. Frankild S, Völund A, Wahlberg JE, Andersen KE. Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol* 2000;80:256-262.
36. Freeman LEB, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: The National Cancer Institute cohort. *JNCI* 2009;101:751-761.
37. Frenzilli G, Bosco E, Barale R. Validation of single cell gel assay in human leukocytes with 18 reference compounds. *Mutat Res* 2000;468:93-108.
38. Frieke Kuper C, van Oostrum L, Ma-Hock L, Durrer S, Woutersen RA. Hyperplasia of the lymphoepithelium of NALT in rats but not in mice upon 28-day exposure to 15 ppm formaldehyde vapor. *Exp Toxicol Pathol* 2011;63:25-32.
39. Gotalipour MJ, Azarhoush R, Ghafari S, Gharravi AM, Fazeli SA, Davarian A. Formaldehyde exposure induces histopathological and morphometric changes in the rat testis. *Folia Morphol* 2007;66:167-171.
40. Gottschling LM, Beaulieu HJ, Melvin WW. Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984;45:19-23.
41. Gu YH, Fujimiya Y, Kunugita N. Long-term exposure to gaseous formaldehyde promotes allergen-specific IgE-mediated immune responses in murine model. *Human Exper Toxicol* 2008;27:37-43.
42. Güleç M, Songur A, Sahin S, Ozen OA, Sarsilmaz M, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. *Toxicol Ind Health* 2006;22:117-124.
43. Hansen J, Olsen JH. Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Contr* 1995;6:354-360.
44. Harving H, Korsgaard J, Pedersen OF, Mølhav L, Dahl R. Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung* 1990;168:15-21.
45. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Ca Inst* 2003;95:1615-1623.
46. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004;159:1117-1130.
47. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Freeman LEB, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni Jr JF, Blair A, Hayes, RB. Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Ca Inst* 2009;101:1696-1708.
48. Hayes RB, Blair A, Stewart PA, Herrick RF, Mahar H. Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. *Am J Ind Med* 1990;18:641-652.
49. He JL, Jin LF, Jin HY. Detection of cytogenetic effects in peripheral lymphocytes of students exposed to formaldehyde with cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Biomed Environ Sci* 1998;11:87-92.
50. Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T. Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985;46:1-3.

51. Heck H, Casanova M. The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;40:92-106.
52. Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med* 1977;34:11-18.
53. Hendrick DJ, Rando RJ, Lane DJ, Morris MJ. Formaldehyde asthma: Challenge exposure levels and fate after five years. *JOM* 1982;24:893-897.
54. Herbert FA, Hessel PA, Melenka LS, Yoshida K, Nakaza M. Respiratory consequences of exposure to wood dust and formaldehyde of workers manufacturing oriented strand board. *Arch Environm Health* 1994;49:465-470.
55. Hildesheim A, Dosemeci M, Chan CC, Chen CJ, Cheng YJ, Hsu MM, Chen IH, Mittl BF, Sun B, Levine PH, Chen JY, Brinton LA, Yang CS. Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev* 2001;10:1145-1153.
56. 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 7:211-216.
57. IARC. Wood dust and formaldehyde. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol 62. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1995;62:217-362.
58. IARC. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 88. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2006;88:37-325.
59. IARC länk: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100F-evaluations.pdf>
60. Iarmarcovai G, Bonassi S, Sari-Minodier I, Baciuchka-Palmaro M, Botta A, Orsière T. Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: A pooled re-analysis. *Mutat Res* 2007;615:18-27.
61. Im H, Oh E, Mun J, Khim JY, Lee E, Kang HS, Kim E, Kim H, Won NH, Kim YH, Jung WW, Sul D. Evaluation of toxicological monitoring markers using proteomic analysis in rats exposed to formaldehyde. *J Proteome Res* 2006;5:1354-1366.
62. Jakab MG, Klupp T, Besenyei K, Biró A, Major J, Tompa A. Formaldehyde-induced chromosomal aberrations and apoptosis in peripheral blood lymphocytes of personnel working in pathology departments. *Mutat Res* 2010;698:11-17.
63. Jiang S, Yu L, Cheng J, Leng S, Dai Y, Zhang Y, Niu Y, Yan H, Qu W, Zhang C, Zhang K, Yang R, Zhou L, Zheng Y. Genomic damages in peripheral blood lymphocytes and association with polymorphisms of three glutathione S-transferases in workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 2009;695:9-15.
64. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42:2. Göteborgs Universitet.
65. Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fischer-344 rats. *J Toxicol Sci* 1997;22:239-254.
66. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* 1983;43:4382-4392.
67. KIFS 2005:5. *Kemikalieinspektionens författningssamling*. Kemikalieinspektionens föreskrifter med EG-harmoniserad bindande klassificering och märkning (Klassificeringslistan).
68. Kligerman AD, Phelps MC, Erexon GL. Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol Lett* 1984;21:241-246.

69. Koistinen K, Kotzias D, Kephelopoulos S, Schlitt C, Carrer P, Jantunen M, Kirchner S, McLaughlin J, Mølhave L, Fernandes EO, Seifert B. The INDEX project: executive summary of a European Union project on indoor air pollutants. *Allergy* 2008;63:810-819.
70. Krakowiak A, Gorski P, Pazdrak K, Ruta U. Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med* 1998;33:274-281.
71. Kulle TJ. Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhal Toxicol* 1993;5:323-332.
72. Kuo HW, Jian GJ, Chen CL, Liu CS, Lai JS. White blood cell count as an indicator of formaldehyde exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997;59:261-267.
73. Lang I, Bruckner T, Triebig G. Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: A controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:23-36.
74. Lidén C. Nya åtgärder mot gamla kontaktallergener. *Läkartidningen* 2007;104:3668-3672.
75. Lindberg M, Edman B, Fischer T, Stenberg B. Time trends in Swedish patch test data from 1992 to 2000. A multi-centre study based on age- and sex-adjusted results of the Swedish standard series. *Contact Dermatitis* 2007;56:205-210.
76. Lindbohm ML, Hemminki K, Bonhomme MG, Anttila A, Rantala K, Heikkilä P, Rosenberg MJ. Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. *Am J Publ Health* 1991;81:1029-1033.
77. Liu Y, Li CM, Lu Z, Ding S, Yang X, Mo J. Studies on formation and repair of formaldehyde-damaged DNA by detection of DNA-protein crosslinks and DNA-breaks. *Front Biosci* 2006;11:991-997.
78. Liu YR, Zhou Y, Qiu W, Zeng JY, Shen LL, Li AP, Zhou JW. Exposure to formaldehyde induces heritable DNA mutations in mice. *J Toxicol Environ Health, Part A* 2009;72:767-773.
79. Lodén M. The *in vitro* permeability of skin to benzene, ethylene glycol, formaldehyde, and n-hexane. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;58:382-389.
80. Lu K, Ye W, Gold A, Ball LM, Swenberg JA. Formation of S-[1-(N²-Deoxyguanosinyl)methyl]glutathione between glutathione and DNA induced by formaldehyde. *J Am Chem Soc* 2009;131:3414-3415.
81. Lu K, Collins LB, Ru H, Bermudez E, Swenberg JA. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci* 2010;116:441-451.
82. Lu Z, Li CM, Qiao Y, Yan Y, Yang X. Effect of inhaled formaldehyde on learning and memory of mice. *Indoor Air* 2008;18:77-83.
83. Luce D, Leclerc A, Bégin D, Demers PA, Gérin M, Orłowski E, Kogevinas M, Belli S, Bugel I, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Comba P, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W, Boffetta P. Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Contr* 2002;13:147-157.
84. Majumber PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39:80-82.
85. Malek FA, Möritz KU, Fanghäne J. A study on the effect of inhalative formaldehyde exposure on water labyrinth test performance in rats. *Ann Anat* 2003;185:277-285.
86. Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Cassidy LD, Lucas LJ, Esmen NA, Gathuru IM. Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicol Ind Health* 2002;18:257-268.
87. Marsh GM, Youk AO. Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol* 2004;40:113-124.

88. Marsh GM, Youk AO. Reevaluation of mortality risks from nasopharyngeal cancer in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;42:275-283.
89. Marsh GM, Youk AO, Morfeld P. Mis-specified and non-robust mortality risk models for nasopharyngeal cancer in the National Cancer Institute formaldehyde worker cohort study. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;47:59-67.
90. Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007;48:308-319.
91. Martin WJ. A teratology study of inhaled formaldehyde in rat. *Reprod Toxicol* 1990;4:237-239.
92. McGwin G, Lienert J, Kennedy JI. Formaldehyde exposure and asthma in children: A systematic review. *Environ Health Perspect* 2010;118:313-317.
93. Meng F, Bermudez E, McKinzie PB, Andersen ME, Clewell HJ, Parsons BL. Measurement of tumor-associated mutations in the nasal mucosa of rats exposed to varying doses of formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;57:274-283.
94. Migliore L, Ventura L, Barale R, Loprieno N, Castellino S, Pulci R. Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis* 1989;4:327-334.
95. Monticello TM, Swenberg JA, Gross EA, Leininger JR, Kimbell JS, Seilkop S, Starr TB, Gibson JE, Morgan KT. Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res* 1996;56:1012-1022.
96. Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:1-13.
97. Neuss S, Zeller J, Ma-Hock L, Speit G. Inhalation of formaldehyde does not induce genotoxic effects in broncho-alveolar lavage (BAL) cells of rats. *Mutat Res* 2010;695:61-68.
98. Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. Allergic contact sensitization in an adult danish population: Two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen allergy study). *Acta Derm Venereol* 2001;81:31-34.
99. Nordman H, Keskinen H, Tuppurainen M. Formaldehyde asthma.- Rare or overlooked? *J Allerg Clin Immunol* 1985;75:91-99.
100. Norén JO. *Exponering för formaldehyd. Mätprojekt 2004 och 2006*. Rapport 2008:3, Arbetsmiljöverket.
101. Odeigah PGC. Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat Res* 1997;389:141-148.
102. Orsière T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, Botta A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res* 2006;605:30-41.
103. Paustenbach D, Alarie Y, Kulle T, Schachter N, Smith R, Swenberg J, Witschi H, Horowitz SB. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *J Toxicol Environm Health* 1997;50:217-263.
104. Pazdrak K, Górski P, Krakowiak A, Ruta U. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:515-519.
105. Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT. Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occup Environ Med* 2004;61:193-200.
106. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000;196:193-198.
107. Pyatt D, Natelson E, Golden R. Is inhalation exposure to formaldehyde a biologically plausible cause of lymphohematopoietic malignancies? *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;51:119-133.

108. Qiao Y, Li B, Yang G, Yao H, Yang J, Liu D, Yan Y, Sigsgaard T, Yang X. Irritant and adjuvant effects of gaseous formaldehyde on the ovalbumin-induced hyperresponsiveness and inflammation in a rat model. *Inh Toxicol* 2009;21:1200-1207.
109. Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:329-343.
110. Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceaurriz J. The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem Toxicol* 1989;27:545-548.
111. Salonen H, Pasanen AL, Lappalainen S, Riuttala H, Tuomi T, Pasanen P, Bäck B, Reijula K. Volatile organic compounds and formaldehyde as explaining factors for sensory irritation in office environments. *J Occup Environ Hyg* 2009;6:239-247.
112. Sauder LR, Green DJ, Chatham MD, Kulle TJ. Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicol Ind Health* 1987;3:569-578.
113. Schmid O, Speit G. Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies. *Mutagenesis* 2007;22:69-74.
114. Shaham J, Gurvich R, Kaufman Z. Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 2002;514:115-123.
115. Shaham J, Bomstein Y, Gurvich R, Rashkovsky M, Kaufman Z. DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occup Environ Med* 2003;60:403-409.
116. Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann NY Acad Sci* 2002;982:87-105.
117. Speit G, Schmid O, Fröhler-Keller M, Lang I, Triebig G. Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutat Res* 2007;627:129-135.
118. Speit G, Zeller J, Schmid O, Elhajouji A, Ma-Hock L, Neuss S. Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutat Res* 2009;677:76-85.
119. Subramaniam RP, Chen C, Crump KS, DeVoney D, Fox JF, Portier CJ, Schlosser PM, Thompson CM, White P. Uncertainties in biologically-based modeling of formaldehyde-induced respiratory cancer risk: identification of key issues. *Risk Anal* 2008;28:907-923.
120. Sul D, Kim H, Oh E, Phark S, Cho E, Choi S, Kang HS, Kim EM, Hwang KW, Jung WW. Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde. *Arch Toxicol* 2007;81:589-597.
121. Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D, Fingerhut MA. Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Canc Epidemiol Biomark Prev* 1993;2:453-460.
122. Svenska Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden. Formaldehyd. Arbeta och Hälsa* 1981;19:8-9. Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.
123. Svenska Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. *Underlag för hygieniska gränsvärden. 4. Formaldehyd. Arbeta och Hälsa* 1983;35:6-15. Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.
124. Swenberg JA, Gross EA, Martin J, Popp JA. Mechanisms of formaldehyde toxicity. In: Gibson JE, ed. *Formaldehyde toxicity*. Hemin Publ Corp, Washington, 1983:132-147.
125. Swiecichowski AL, Long KJ, Miller ML, Leikauf GD. Formaldehyde-induced airway hyperreactivity *in vivo* and *ex vivo* in guinea pigs. *Environ Res* 1993;61:185-199.
126. Söğüt S, Songur A, Özen OA, Özyurt H, Sarsilmaz M. Does the subacute (4-week) exposure to formaldehyde inhalation lead to oxidant/antioxidant imbalance in rat liver? *Eur J Gen Med* 2004;1:26-32.
127. Tang X, Bai Y, Duong A, Smith MT, Li L, Zhang L. Formaldehyde in China: production, consumption, exposure levels, and health effects. *Environ Int* 2009;35:1210-1224.

128. Taskinen HK, Kyyrönen P, Sallmén M, Virtanen SV, Liukkonen TA, Huida O, Lindbohm ML, Anttila A. Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *Am J Ind Med* 1999;36:206-212.
129. Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R, O'Brien PJ. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chem-Biol Interact* 2001;130-132:285-296.
130. Titenko-Holland N, Levine AJ, Smith MT, Quintana PJE, Boeniger M, Hayes R, Suruda A, Schulte P. Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1996;371:237-248.
131. Tong Z, Zhang J, Luo W, Wang W, Li F, Li H, Luo H, Lu J, Zhou J, Wan Y, He R. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging* 2011;32:31-41.
132. Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MM, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Cooper S, Corradin MT, Elsner P, English JS, Fartasch M, Mahler V, Frosch PJ, Fuchs T, Gawkrödger DJ, Giménez-Arnau AM, Green CM, Horne HL, Jolanki R, King CM, Kręcisz B, Kiec-Swierczynska M, Ormerod AD, Orton DI, Peserico A, Rantanen T, Rustemeyer T, Sansom JE, Simon D, Statham BN, Wilkinson M, Schnuch A. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006 - results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 2009;61:31-38.
133. Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, Berwick M. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000;57:376-384.
134. Walrath J, Fraumeni JF Jr. Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res* 1984;44:4638-4641.
135. Wang M, Cheng G, Villalta PW, Hecht SS. Development of liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry methods for analysis of DNA adducts of formaldehyde and their application to rats treated with N-nitrosodimethylamine or 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone. *Chem Res Toxicol* 2007;20:1141-1148.
136. Wang M, Cheng G, Balbo S, Carmella SG, Villalta PW, Hecht SS. Clear differences in levels of a formaldehyde-DNA adduct in leukocytes of smokers and nonsmokers. *Cancer Res* 2009;69:7170-7174.
137. Ward JB, Hokanson JA, Smith ER, Chang LW, Pereira MA, Whorton EB Jr, Legator MS. Sperm count, morphology and fluorescent body frequency in autopsy service workers exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1984;130:417-424.
138. Weber-Tschopp A, Fischer T, Grandjean E. Reizwirkungen des Formaldehyds (HCHO) auf den Menschen. *Int Arch Occup Environ Health* 1977;39:207-218.
139. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of chemical exposures and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:558-561.
140. West S, Hildesheim A, Dosemeci M. Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. *Int J Cancer* 1993;55:722-727.
141. Wilhelmsson B, Holmström M. Possible mechanisms of formaldehyde-induced discomfort in the upper airways. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:403-407.
142. Wilmer JWGM, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett* 1989;47:287-293.
143. Witek TJ, Schachter EN, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: lung function, symptoms, and airway reactivity. *Arch Environ Health* 1987;42:230-237.
144. Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol* 1987;7:43-49.

145. Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol* 1989;9:39-46.
146. Ye X, Yan W, Xie H, Zhao M, Ying C. Cytogenetic analysis of nasal mucosa cells and lymphocytes from high-level long-term formaldehyde exposed workers and low-level short-term exposed waiters. *Mutat Res* 2005;588:22-27.
147. Ying CJ, Yan WS, Zhao MY, Ye XL, Xie H, Yin SY, Zhu XS. Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed Environ Sci* 1997;10:451-455.
148. Ying CJ, Ye XL, Xie H, Yan WS, Zhao MY, Xia T, Yin SY. Lymphocyte subsets and sister-chromatid exchanges in the students exposed to formaldehyde vapor. *Biomed Environ Sci* 1999;12:88-94.
149. Yu LQ, Jiang SF, Leng SG, He FS, Zheng YX. Early genetic effects on workers occupationally exposed to formaldehyde. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2005;39:392-395. (Abstrakt på engelska)
150. Zhang L, Steinmaus C, Eastmond DA, Xin XK, Smith MT. Formaldehyde exposure and leukemia: A new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res* 2009;681:150-168.
151. Zhang L, Tang X, Rothman N, Vermeulen R, Ji Z, Shen M, Qiu C, Guo W, Liu S, Reiss B, Freeman LB, Ge Y, Hubbard AE, Hua M, Blair A, Galvan N, Ruan X, Alter BP, Xin KX, Li S, Moore LE, Kim S, Xie Y, Hayes RB, Azuma M, Hauptmann M, Xiong J, Stewart P, Li L, Rappaport SM, Huang H, Fraumeni Jr JF, Smith MT, Lan Q. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:80-88.
152. Zhou DX, Qiu SD, Zhang J, Tian H, Wang HX. The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian J Androl* 2006;8:584-588.
153. Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JWGM, Spit BJ, Feron VJ. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology* 1988;51:87-99.
154. Özen OA, Songur A, Sarsilmaz M, Yaman M, Kus I. Zinc, copper and iron concentrations in cerebral cortex of male rats exposed to formaldehyde inhalation. *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:207-209.
155. Özen OA, Akpolat N, Songur A, Kuş I, Zararsız İ, Özaçmak HV, Sarsilmaz M. Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicol Ind Health* 2005;21:249-254.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Organiska syraanhydrider

2010-09-29

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 (8, 27). Detta underlag har kompletterats med litteraturundersökning i PubMed t.o.m. januari 2010. Underlaget uppdaterar det vetenskapliga underlaget från 2009 (39). Anledningen till att Kriteriegruppen med så kort tidsintervall gör en ny bedömning av organiska syraanhydrider är att några centrala studier (18, 50) inkluderats. Kriteriegruppen har även tidigare avgivit ett vetenskapligt underlag 1991 (36).

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 ₈ H ₄ O ₃	148,12
Trimellitinsyraanhydrid	552-30-7	TMA	C ₉ H ₄ O ₅	192,13
Maleinsyraanhydrid	108-31-6	MA	C ₄ H ₂ O ₃	98,06
Hexahydroftalsyraanhydrid	85-42-7	HHFA	C ₈ H ₁₀ O ₃	154,17
Metylhexahydroftalsyraanhydrid	25550-51-0	MHHFA	C ₉ H ₁₂ O ₃	168,19
Metyltetrahydroftalsyraanhydrid	26590-20-5	MTHFA	C ₉ H ₃ O ₃	166,19
Tetrahydroftalsyraanhydrid	85-43-8	THFA	C ₈ H ₈ O ₃	152,16
Tetraklorftalsyraanhydrid	117-08-8	TKFA	C ₈ Cl ₄ O ₃	285,88

Tabell 1. Några kemisk-fysikaliska data för organiska syraanhydrider. För ytterligare data hänvisas till kriteriedokumentet (27).

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

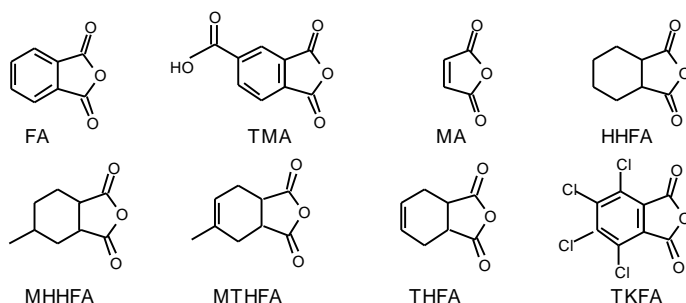


Fig. 1. Strukturformler för organiska syraanhydrider.

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 (27).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (40). Betydligt lägre medelvärde (38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) har senare uppmätts i en engelsk studie (58). Vid bearbetning av PVC, innehållande ftalater som mjukgörare, bildas även låga halter av FA (57).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (58).

MA. Vid laddning av reaktorer med MA uppmättes 600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (41). I en finsk studie (46) rapporterades mycket höga halter av MA i luft vid laddning av reaktorer i en fabrik som syntetiserade polyesterplast. Den högsta halt som uppmättes under 44 minuter var 23 500 $\mu\text{g MA}/\text{m}^3$. Fem år senare efter renovering uppmättes 1200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. I en annan fabrik där man polymeriserade termoplast mättes lufthalter av MA vid flera tillfällen under en tioårsperiod. Vid första undersökningstillfället uppmättes en medelhalt på 219 $\mu\text{g MA}/\text{m}^3$ (variationsvidd 5,8-470 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, medelprovtagnings-tid 6,9 timmar, n=7). Halterna sjönk därefter successivt efter icke preciserade åtgärder och tio år senare uppmättes 5,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (variationsvidd <0,4-24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, medelprovtagnings-tid 6,6 timmar, n=6).

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 $\mu\text{g HHFA}/\text{m}^3$ 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 (60). I ett japanskt företag hanterande huvudsakligen HHFA, men också MHHFA, låg medelhalterna av HHFA under 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (68).

MHHFA uppmättes i två elektronikföretag i Finland (47). Vid tillverkning av kondensatorer varierade operatörernas medel-exponering 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 medel-exponering. Även i intilliggande kontorslokaler var halterna avsevärda (17-43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

MTHFA. I ett företag som tillverkade stommor till granatgevär uppmättes upp till 380 $\mu\text{g MTHFA}/\text{m}^3$ luft med ett medelvärde på 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i den mest exponerade gruppen (59). I två japanska företag påvisades halter på 5 respektive 26-64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (66).

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 medel-exponeringen 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (62).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (35).

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 (25). Ett annat försök visade att mer än 85% av upptagen HHFA återfinns som hexahydroftalsyra (HHF-syra) i urinen (23). 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 upptaget till 1,4-4,5, 0,2-1,3 respektive 0-0,4%, för de tre personerna (24). 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.* (34) 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 (27). Addukter i plasmaproteiner, inkluderande humant serumalbumin (HSA), har uppmätts i sera från HHFA- och MHHFA-exponerade arbetare. Halveringstiden för addukterna var ca 20 dagar (48). När humana erythrocyter exponerades för HHFA och MHHFA erhöles en konjugering med hemoglobin (33). Organiska syraanhydrider reagerar med vatten till motsvarande karboxylsyror och utsöndras i denna form i urin. Hos personer som yrkesmässigt exponerades för 1630 μg FA/ 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 (27).

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 medelexponering) motsvarar en urinhalt på 140 nmol MHHF-syra/mmol kreatinin och ca 40 nmol/l i hydrolyserad plasma

(32). 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 nmol/mmol kreatinin (70). De totala plasmaproteinaddukterna av HHFA och MHHFA korrelerade starkt till exponering mätt i form av urinhalter av HHF-syra och MHHF-syra. Halveringstiden för proteinaddukterna i plasma var 22 respektive 24 dagar. Vid samma exponeringsnivå ger MHHFA ungefär tre gånger mer proteinaddukter i plasma jämfört med HHFA (49). Exponering för HHFA, mätt som HHF-syra i urin, korrelerade väl med HHFA-hemoglobinaddukter i blod (27).

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 (27).

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 (27).

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, 26, 27) och en annan IgE-oberoende specifik överkänslighetsreaktion av oklar natur. Den senare kan bero på en cellmedierad allergi (20, 22). Även icke-immunologiska mekanismer till följd av irritativa/toxiska effekter kan ge luftvägsbesvär (1, 37, 42). 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 (27). I en prospektiv studie fann Nielsen *et al.* (45) ett signifikant samband mellan specifika IgE-antikroppar och symptom. Alla med IgE-antikroppar hade dock inte utvecklats symptom. Genom att undersökningen avbröts vid positiv test för specifika antikroppar mot organiska syraanhydrider går det heller inte att ange hur många som skulle ha utvecklats 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, 17, 35, 42, 44, 45, 55, 59, 60, 62, 63, 65, 69). 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 (27). Yokota *et al.* rapporterar ett fall av urtikaria gentemot MHHFA, men inte HHFA, efter enbart luftburen exponering för båda anhydriderna (67). Vid en genomgång av 87 patienter som haft positiva pricktest för syraanhydrider under åren 1990-2006 vid utredning på finska Arbetshälsoinstitutet, befanns 21 ha fått diagnosen kontakturtikaria orsakad av syraanhydrider. Av dessa hade 3 enbart urtikaria medan övriga även hade allergisk rinit (16 personer) och/eller astma (5 personer). Hos 8 av personerna utlöstes kontakturtikarian av luftburen syraanhydrid. Av de 21 personer som fått diagnosen kontakturtikaria, lapptestades 11 för kontaktallergi av syraanhydrider. Ingen visade en positiv reaktion (21). Författarna drar slutsatsen att symptom på kontakturtikaria troligen är vanligare än man tidigare trott vid syraanhydridexponering.

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.* (40) 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. Medel-exponeringen 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 (16). I en annan studie reagerade en arbetare, som efter en månads exponering för MA och FA insjuknat i astma, positivt mot MA vid provokationstest. Vid provokation för FA erhöles däremot ingen reaktion (30).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, två tidsvägda åttatimmarsmedelvärden) från pulverfärg hade fyra irritationsmedierade effekter medan tre hade symptom som motsvarar en astmatisk reaktion (31). 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 (72). 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 (73). Vid en undersökning av 25 arbetare med TMA-inducerad astma fann Grammer *et al.* (19) 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).

I en studie undersöktes 286 TMA-exponerade personer som jobbade i en fabrik som tillverkade TMA (18). Arbetarna följdes årligen under en treårsperiod och undersöktes avseende sensibilisering och uppkomst av TMA-inducerad immuno-

logisk sjukdom (ej närmare preciserat). En yrkeshygieniker indelade personerna i 5 exponeringskategorier baserat på arbetsuppgifter och lufthalter mättes för några personer inom varje grupp med personburen mätutrustning (inga ytterligare uppgifter angivna). I grupp 1 (n=28) var medellufthalten 130 (variationsvidd 2,9-1700) $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$, grupp 2 (n=57) 36 (2,3-1900) $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$, grupp 3 (n=79) 2 (0,1-120) $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$, grupp 4 (n=98) 0,51 (0,23-2,4) $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ och grupp 5 (n=24) <0,53 (<0,45-<0,6) $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$, se tabell 2. I de tre högsta exponeringsgrupperna fann man 7 (25%), 6 (11%) respektive 5 (6%) personer med TMA specifika IgE-antikroppar och 9% utvecklade TMA-inducerad sjukdom. Ingen i de två lägsta exponeringsgrupperna hade IgE-specifika antikroppar eller utvecklade sjukdom. Författarna konkluderar att personer exponerade för mindre än 2 $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ löper en liten risk att utveckla TMA-inducerad sjukdom (18).

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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Medel exponeringen 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 (60).

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. Besvären 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 (44). En amerikansk studie hade redan tidigare påvisat astma och rinit/konjunktivit hos arbetare exponerade för HHFA (38).

I en tvärsnittsstudie av Rosqvist *et al.* (50) i samma fabrik och med samma studiepopulation som i Nielsen *et al.* (44), mättes proteinaddukter (TPPA, total plasma protein adducts) av HHFA och MHHFA i blodplasma som biologisk exponeringsmarkör. På några avdelningar användes endast HHFA, på några endast MHHFA och på andra användes båda syraanhydriderna i olika proportioner. Lufthalterna av HHFA hade minskat till hälften de sista fem åren innan studien startade och lufthalterna av MHHFA hade ökat fem gånger de senaste tre åren. Personerna (n=139) hade varit anställda i 4 år (median, variationsvidd 0-29 år) och varit exponerade i minst 4 månader innan studien startade. Totalt hade 27 (19%)

specifika IgE-antikroppar mot syraanhydriderna (analysen skiljer inte på antikroppar riktade mot HHFA eller MHHFA) och arbetsrelaterade symptom rapporterades (frågeformulär kompletterat med intervjuer) från näsan (27%), ögonen (21%) och nedre luftvägarna (11%), samt näsblödningar (8%). Baserat på data i Rosqvist *et al.* (49) omräknades TPPA-halterna till lufthalter och arbetarna delades in i fyra exponeringskategorier; HHFA: <1, 1-3, 3-9 och >9 HHFA $\mu\text{g}/\text{m}^3$ respektive MHHFA: <1, 1-3, 3-15 och >15 μg MHHFA/ m^3 . Fördelningen av individer med specifika IgE-antikroppar var i de olika exponeringsgrupperna 6, 19, 25 respektive 29% för HHFA-exponerade och 24, 9, 20 respektive 24% för MHHFA-exponerade, se tabell 2. En förklaring till den höga andelen IgE-sensibiliserade i den lägst exponerade MHHFA-gruppen kan vara att de flesta i gruppen även var HHFA-exponerade, varav hälften tillhörde den högst exponerade gruppen. Motsvarande uppgifter redovisas inte för de andra grupperna. Ett signifikant positivt dos-respons samband visades mellan HHFA-exponering och utveckling av IgE- och IgG-antikroppar liksom med ögonsymptom och symptom från näsan (signifikant efter justering för kön). Inga sådana samband sågs med MHHFA-exponering förutom en trend vad gäller induktion av IgG-antikroppar. Författarnas slutsats var att HHFA är sensibiliserande (induktion av IgE-antikroppar) ner till en proteinaddukthalt av 40 fmol/ml plasma vilket ungefär motsvarar en lufthalt på 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Vidare diskuteras huruvida HHFA är mer potent vad avser sensibilisering än MHHFA men att några sådana slutsatser inte kan dras baserat på resultaten i studien (50). Det är problematiskt att ifrån studien fastställa en lägsta effektnivå då det är frågan om en blandexponering och analysen inte skiljer på antikroppar riktade mot HHFA eller MHHFA och dos-respons sambanden endast är redovisade för de enskilda anhydriderna. Medexponeringen för MHHFA i de lägst (< 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) och näst lägst (1-3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) exponerade HHFA-grupperna var 14 μg MHHFA/ m^3 (variationsvidd 0,05-84,5) respektive 10,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (variationsvidd 0-118) (beräknat från originaldata tillhandahållna av Bo Jönsson, februari 2010).

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 (68).

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 hudprickstest mot ett konjugat av MTHFA och HSA medan 28 hade specifika IgE-antikroppar. Ingen i kontrollgruppen hade positivt hudprickstest 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 (42, 59).

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 (64). I en senare studie av 148 arbetare från samma företag hade 66% specifika IgE-antikroppar (65). I en studie (troligen samma studiebas som i Yokota *et al.* 1997 (65), men med annat urval) av två japanska kondensatortillverkande 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 tre 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 fabriker, och bland sensibiliserade personer i fabrik A jämfört med fabrik B. Inget fall av astma rapporterades. Enligt författarna var nedre gränsen för när arbetsrelaterade symptom uppträdde $15-22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (66), men det är oklart hur författarna kommit fram till detta. I en senare publikation redovisas att i samma studiepopulation men med utökad studiebas var 96 (65%) av 147 personer sensibiliserade för MTHFA (specifika IgE-antikroppar). Medel-exponeringen (geometrisk) varierade mellan $5,49$ och $68,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (variationsvidd $0,68-421$). Författarna påpekar att den höga sensibiliseringsfrekvensen kan ha orsakats av tidigare högre exponeringsnivåer (69).

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 (13, 14). Tyvärr framgår det inte av studien vilken exponering de sensibiliserade arbetarna hade 1991 och inte heller graden av deras besvär. I en utökad studie (15) undersöktes ytterligare två fabriker och 7 av 20 (35%) respektive 29 av 113 (26%) undersökta personer befanns vara sensibiliserade (specifika IgE-antikroppar mot syraanhydrid och/eller positivt pricktest). Exponeringsnivåerna var 28,5 respektive 6,6 $\mu\text{g MTHFA}/\text{m}^3$ (median, personburen mätutrustning) men eftersom det i dessa fabriker även användes flera andra syraanhydrider förutom MTHFA, kan inga dos-respons-samband fastställas.

I en studie av Nielsen *et al.* (43) 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 (62) undersöktes sambandet mellan exponering och inducering av IgE-antikroppar hos 163 tidigare oexponerade personer (66 kvinnor, 97 män). Observationstiden (exponeringstiden) 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. 62) vilket uttryck i antal personer motsvarar 2 av 34, 8 av 77, 3 av 20 respektive 8 av 32 (Hans Welinder, personligt meddelande, maj 2008). Det fanns inget samband mellan sensibilisering och toppnivåer av exponeringen (62). Även om omfattande exponeringsmätningar gjorts i denna studie kan höga exponeringstoppar inte uteslutas.

I samma prospektiva studie följdes symptomutveckling hos 146 nyanställda personer (62 kvinnor, 84 män) i upp till 8,5 år (45). Lufthalterna av organiska syraanhydrider mättes årligen, se ovan (62). Medelxponeringarna 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 (45). Författarna anger att symptom uppkom även vid medelexponeringar 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 medelexponeringen låg mellan 210 och $390 \mu\text{g TKFA}/\text{m}^3$. 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 (35).

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

Djurdata

MA och TMA har påvisats vara extremt irriterande för kaninögon (27). I en sex månaders inhalationsstudie utsattes grupper av råttor, hamstrar och apor för 0, 1000, 3000 respektive 10 000 $\mu\text{g MA}/\text{m}^3$, 6 timmar/dag, under 5 dagar/vecka. Tecken på dosrelaterade irriterande reaktioner i ögon och näsa erhöles vid alla exponeringsnivåer. Histopatologiska undersökningar påvisade reversibla inflammatoriska förändringar i näsan hos alla arter (54). 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 (28).

Respiratorisk sensibilisering

Djur har sensibiliserats för 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 (27). 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 (76). Förändringar i luftvägarna studerades på brunrättor efter inhalation av TMA även av Zhang *et al.* (77). 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 rättor 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 (29, 71).

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 (74).

Efter intradermal sensibilisering av marsvin för ekvimolära mängder (0,3 M i 0,1 ml) av olika organiska syraanhydrider uppmättes IgG1 titrar (61). Resultatet gav följande rangordning (högst titer först): MTHFA > FA = MA > TMA = HHFA = MHHFA > THFA. Motsvarande studie (75) gjordes av bildningen av IgE-antikroppar i brunrättor (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.

Syraanhydrider, fr.a. TMA, har även använts som modellsubstanser för respiratoriska sensibilisere vid utvecklingen av prediktiva djurmodeller för testning av kemikaliers allergenicitet. Förutom induktion av specifika IgE-antikroppar har ett flertal immunologiska markörer visats påverkas vid exponering för syraanhydrider, bl.a. ytstrukturer på T celler (t.ex. CD44 uttryck) och cytokinutsöndring (t.ex. IL-4, IL-5, IL-10 och IL-13) (9, 10, 11, 12, 51, 56).

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 brunrättor 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 Carcinogenicitet 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 råtta. Vid en studie med 10 mM FA erhöles emellertid en ökning av kromosomaberrationer (27).

IARC (International Agency for Research on Cancer) har inte bedömt 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 (53).

Dos-effekt-/dos-responssamband

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 (20).

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 (54). Data avseende människor är ytterst begränsade.

Djur immuniseras (bildning av specifika antikroppar) dosrelaterat vid hud-exponering eller genom en intradermal injektion av fri eller proteinbunden organisk syraanhydrid. Vid provokation av sensibiliserade djur reagerar också djuren dosberoende (52, 74). För flertalet av organiska syraanhydrider har det i djurstudier visats att de är sensibiliserande med utveckling av IgE-antikroppar. Detta gäller också människa för alla här beskrivna anhydrider utom för THFA.

Hos råttor har lungblödningar och antikropsutveckling påvisats efter 2 veckors exponering för 30 µg TMA/m³ (29, 71) (tabell 3).

Tillgängliga humandata har 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 blandexponeringar. 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.

I tabell 2 redovisas dos-effekt-/dos-responssamband hos människa vid inhalationsexponering för organiska syraanhydrider. Sambanden diskuteras nedan grupperat efter ämnen och förekomst.

FA och MA. I en tvärsnittsstudie av arbetare exponerade för FA hade de med en medalexponering 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 (40). I en annan studie av 285 arbetare exponerade för FA och MA var totalt fyra sensibiliserade vid medalexponeringsnivåer 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 (31). I en tvärsnittsstudie av Zeiss *et al.* (73) 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. En studie av Grammer *et al.* (18) visade utveckling av TMA specifika IgE-antikroppar vid en medalexponeringshalt på $2 \mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ (variationsvidd $0,1\text{-}120 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Vid en medalexponeringshalt på $0,51 \mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ (variationsvidd $0,23\text{-}2,4$) sågs ingen utveckling av TMA specifika IgE-antikroppar. Exponeringsmätningarna i studien var troligtvis få och är knapphändigt redovisade.

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 (60). I ett företag som arbetade med epoxiplaster med HHFA och MHHFA som härdare undersöktes 154 arbetare (44). 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 förhöjda. I en studie på samma studiepopulation delades arbetarna (n=139) in i fyra exponeringsgrupper baserat på proteinaddukter av HHFA respektive MHHFA i plasma; HHFA: <1, 1-3, 3-9 och >9 HHFA $\mu\text{g}/\text{m}^3$, och MHHFA: <1, 1-3, 3-15 och >15 μg MHHFA/ m^3 . Ett signifikant positivt dos-responssamband visades mellan HHFA-exponering och utveckling av IgE-antikroppar ner till en nivå omkring 1 μg HHFA/ m^3 (50). Eftersom det var frågan om en blandexponering och att personerna i den lägst exponerade HHFA-gruppen (<1 μg HHFA/ m^3) även var exponerade för en betydande halt av MHHFA (14 μg MHHFA/ m^3) i kombination med att analysen inte skiljer på IgE-antikroppar riktade mot HHFA och MHHFA, går inte någon lägsta effektnivå att fastställa i studien.

MTHFA. I en japansk studie i en kondensatortillverkande industri där medel-exponeringen var 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (variationsbredd 1-22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 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 fabrikerna (66). 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 (13, 14). Iakttagelsen står delvis i kontrast mot observationer redovisade av Nielsen *et al.* (42). 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% (42, 59).

HHFA, MHHFA och MTHFA. I en prospektiv studie undersöktes sambandet mellan exponering och inducering av IgE-antikroppar hos 163 tidigare oexponerade arbetare (62). Observationstiden (exponeringstiden) var 1-105 (medelvärde 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% (62). I samma prospektiva studie följdes symptomutveckling hos 146 nyanställda personer (62 kvinnor, 84 män) i upp till 8,5 år (45). 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. Medelxponeringen 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 (35). Observationstiden var dock kort och antalet personer få.

Slutsatser

Den kritiska effekten vid yrkesmässig exponering för organiska syraanhydrider är sensibilisering (utveckling av syraanhydridspecifika IgE-antikroppar). Detta har observerats vid medelxponeringsnivå omkring 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ för en blandning av HHFA, MHHFA och MTHFA. I en annan studie med knapphändigt redovisade exponeringsuppskattningar har man observerat sensibilisering för TMA vid en medelxponering i luft på 2 $\mu\text{g TMA}/\text{m}^3$ (variationsvidd 0,1-120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Det är dock oklart hur väl medelxponering korrelerar till risken att sensibiliseras, dvs. exponeringstoppar kan ha orsakat sensibiliseringen. 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.

Hudexponering för syraanhydrider, såväl luftburen som i vätskeform, kan ge kontakturtikaria.

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. Angivna exponeringsnivåer är medelvåden (variationsvidder) om ej annat ange; GM = geometriskt medelvärde, Exp.int. = exponeringsintervall, TWA = åtta timmars tidsvägt medelvärde.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal expo- nerade	Medelxpo- ningslängd, år (variationsvidd)	Effekt	Ref.
MA/FA/TMA¹				
<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	40
400	35	13,3 (0-43)	3% specifika IgE 46% konjunktivit 40% rinit 14% astma	
TMA				
<0,53 (<0,45-<0,6)	24		0% hade TMA specifika IgE	18
0,51 (0,23-2,4)	98		0% hade TMA specifika IgE	
2 (0,1-120)	79		6% hade TMA specifika IgE	
36 (2,3-1900)	57		11% hade TMA specifika IgE	
130 (2,9-1700)	28		25% hade TMA specifika IgE	
< 10	63		1 pricktestpositiv	3
10-40	36		5 pricktestpositiva	
>40 (Exp.int.)	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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
170 (0,54-6500) (GM)	8		2 hade TMA-specifika IgE-antikroppar	73
1700, 3600 (TWA)	9		11% specifika IgE 44% irriterande besvär 33% astma	31
HHFA/MHHFA¹				
30 (2-62)	32	9 (0,2-21)	8 (25%) hade specifika IgE. Av dessa hade 5 arbetsrelaterade symptom från ögon och näsa	68
ca 35 (2-470)	95	7,0 (0,1-25)	23 (24%) personer med specifika IgE	60

Tabell 2. Fortsättning.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal expo- nerade	Medelexpone- ringslängd, år (variationsvidd)	Effekt	Ref.
0 (kontrollgrupp)	57	5,0	0% specifika IgE 14% ögonbesvär 16% näsbesvär 4% nedre luftvägssymptom	44
<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 (Exp.int.)	29	5,5	17% (MHHFA), 21% (HHFA) specifika IgE 34% ögonbesvär 28% näsbesvär 17% nedre luftvägssymptom	
<i>HHFA</i> ²				50
<1	35	4	2 (6%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
1-3	37		7 (19%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
3-9	32		8 (25%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
>9 (Exp.int.)	35		10 (29%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
<i>MHHFA</i> ³				
<1	33	4	8 (24%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
1-3	33		3 (9%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
3-15	35		7 (20%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
>15 (Exp.int.)	38		9 (24%) hade HHFA/MHHFA spec. IgE	
MTHFA				
<0,5 – 36 (Exp.int.)	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	13, 14
5 (1-22) (GM)	58	12,4 (1,3-20)	66% specifika IgE ⁴ 26% ögonbesvär 34% näsbesvär 0% astma	66
26-64 (7-421) (GM)	37	5,6 (0,2-13)	65% specifika IgE ⁴ 57% ögonbesvär 70% näsbesvär 0% astma	

Tabell 2. Fortsättning.

Exponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Antal expo- nerade	Medelxpone- ringslängd, år (variationsvidd)	Effekt	Ref.
0 (kontrollgrupp)	33		0% specifika IgE 9% besvär från ögon och övre luftvägar 0% astma	42
5 – 20	70		16% specifika IgE 56% besvär från ögon och övre luftvägar 9% astma	
20-150 (Exp.int.)	55	2,0 (0,1-6,0)	22% specifika IgE 65% besvär från ögon och övre luftvägar 11% astma	
HHFA/MHHFA/ MTHFA⁵				
≤5	163	0,7	6% specifika IgE	62
>5-10	totalt	(0,1-2,9)	10% specifika IgE	
>10-15			15% specifika IgE	
>15 (Exp.int.)			25% specifika IgE	
6-39	146	≤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	45
TKFA				
<110	5	<0,33	0% astma 0% specifika IgE-antikroppar	35
210-390	52	2,5 (0,1-8,1)	35% astma 31% specifika IgE-antikroppar (15 av 49)	

¹ Avser blandexponering.² Lufthalter beräknade från proteinaddukter (TPPA) i plasma: <40, 40-100, >100-300 respektive >300 fmol TPPA från HHFA/ml. Blandexponering med MHHFA.³ Lufthalter beräknade från proteinaddukter i plasma: <100, 100-300, >300-1500 respektive >1500 fmol TPPA från MHHFA/ml. Blandexponering med HHFA.⁴ Enligt författarna är det möjligt att den höga sensibiliseringsfrekvensen avspeglar tidigare högre exponeringsnivåer (66).⁵ Exponering för HHFA och MHHFA, eller för MTHFA.

Tabell 3. Dos-effekt-/dos-responssamband 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	54
TMA				
10	60	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 2 veckor	Begränsad effekt på råttor vid inhalation	29, 71
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	77
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	

Potentiella intressekonflikter

Inga uppgivna.

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. DECOS. Cyclic acid anhydrides. *Health-based recommended occupational exposure limit*. The Hague: Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Health Council of the Netherlands, 2010;02:1-74.
9. Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I. Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 2000;20:221-230.
10. Dearman RJ, Filby A, Humphreys IR, Kimber I. Interleukins 5 and 13 characterize immune responses to respiratory sensitizing acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 2002;22:317-325.
11. Dearman RJ, Skinner RA, Humphreys NE, Kimber I. Methods for the identification of chemical respiratory allergens in rodents: comparisons of cytokine profiling with induced changes in serum IgE. *J Appl Toxicol* 2003;23:199-207.
12. Dearman RJ, Betts CJ, Caddick HT, Flanagan BF, Kimber I. Cytokine profiling of chemical allergens in mice: measurement of message versus protein. *Toxicology* 2008;252:17-25.
13. 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.
14. 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.
15. Drexler H, Jönsson BAG, Göen T, Nielsen J, Lakemeyer H, Welinder H. Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:228-234.
16. 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.
17. 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.
18. Grammer LC, Shaughnessy MA, Kenamore BD, Yarnold PR. A clinical and immunological study to assess risk of TMA-induced lung disease as related to exposure. *J Occup Environ Med* 1999;41:1048-1051.
19. 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.
20. 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, 2008; publication no 2008/03E.
21. Helaskoski E, Kuuliala O, Aalto-Korte K. Occupational contact urticaria caused by cyclic acid anhydrides. *Contact Dermatitis* 2009;60:214-221.
22. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. Kimber I, Dearman RJ. Chemical respiratory allergy: role of IgE antibody and relevance of route of exposure. *Toxicology* 2002;181-182:311-315.
27. 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.
28. Larsen CP, Regal JF. Trimellitic anhydride (TMA) dust induces airway obstruction and eosinophilia in non-sensitized guinea pigs. *Toxicology* 2002;178:89-99.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-328.
38. 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.
39. Montelius J (red). Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden. Organiska syraanhydrider. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden, 29*. *Arbete och Hälsa* 2009;43(1):44-64. Göteborgs Universitet.
40. 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.
41. 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.
42. Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br J Ind Med* 1992;49:769-775.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Pfäffli P, Hämeilä M, Kuusimäki L, Wirmoila R. Determination of maleic anhydride in occupational atmospheres. *J Chromatogr* 2002;982:261-266.
47. Pfäffli P, Hämeilä M, Riala R, Tornaeus J, Wirmoila R. Exposure to methylhexahydrophthalic anhydride (MHHPA) in two workplaces of the electric industry. *J Environ Monit* 2004;6:295-299.
48. 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.
49. 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.
50. Rosqvist S, Nielsen J, Welinder H, Rylander L, Lindh CH, Jönsson BAG. Exposure-response relationships for hexahydrophthalic and methylhexahydrophthalic anhydrides with total plasma protein adducts as biomarkers. *Scand J Work Environ Health* 2003;29:297-303.
51. Sailstad DM, Ward MD, Boykin EH, Selgrade MK. A murine model for low molecular weight chemicals: differentiation of respiratory sensitizers (TMA) from contact sensitizers (DNFB). *Toxicology* 2003;194:147-161.
52. 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.
53. 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.
54. Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol* 1988;10:517-524.
55. 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.
56. Tarkowski M, Kur B, Polakowska E, Jabłońska E. Comparative studies of lymph node cell subpopulations and cytokine expression in murine model for testing the potentials of chemicals to induce respiratory sensitization. *Int J Occup Med Environ Health* 2008;21:253-262.
57. Vainiotalo S, Pfäffli P. Air impurities in the PVC plastics processing industry. *Ann Occup Hyg* 1990;34:585-590.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Yokota K, Johyama Y, Miyae H, Matsumoto N, Yamaguchi K. Occupational contact urticaria caused by airborne methylhexahydrophthalic anhydride. *Ind Health* 2001;39:347-352.
68. 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.
69. Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. The relationship of atopy, smoking, and sensitization to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2004;17:83-89.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Zhang XD, Lötval 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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*. 31. Arbete och Hälsa 2011;45(3),1-127. 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 vid Arbetsmiljöverket under perioden juli 2009 till och med september 2010.

Nyckelord: Asfaltrök, Bitumenrök, Formaldehyd, Hygieniskt gränsvärde, Organiska syraanhydrider, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 31. Arbete och Hälsa 2011;45(3),1-127. 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 Swedish Criteria Group for Occupational Standards at the Swedish Work Environment Authority from July, 2009 through September, 2010.

Key Words: Asphalt fumes, Bitumen fumes, Consensus report, Formaldehyde, Occupational exposure limit (OEL), Organic acid anhydrides, Risk assessment, Scientific basis, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXXI" will be published in Arbete och Hälsa 2011.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH 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
Asfaltrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
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
Bitumenrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
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
□-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-Dietylaminoetanol (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
Dietyltriamin	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-Dikloretan	1980-02-29	1981:19	1
Diklormetan	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
Dimetyladiopat	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
Etylamylketon	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	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2010-06-09	2011:45(3)	31
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
Fosforsyra	2009-06-03	2010:44(2)	30
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
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Klordioxid	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	2007:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2007:42(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
Metylbromid	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
Metylisoomylketon	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
reviderat	2009-02-04	2010:44(2)	30
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
reviderat	2010-09-29	2011:45(3)	31
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9
Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2007:42(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
Salpetersyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Saltsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
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
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
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
reviderat	2009-04-01	2010;44(2)	30
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7	11
Svavelsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
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 april 2011

Senaste utgåvorna i vetenskapliga skriftserien ARBETE OCH HÄLSA

2008;42:3. J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 28. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2008;42:4. P Wiebert. The impact of airway-irritating exposure and wet work on subjects with allergy or other sensitivity - epidemiology and mechanisms

2008;42:5. E Månsson. Att skapa en känsla av sammanhang -om resultatet av hälsofrämjande strategier bland lärare.

2008;42:6. J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXVIII. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2008;42:7. B Melin Experimentell och epidemiologisk forskning –relationen psykosocial exponering, stress, psykisk belastning, muskelaktivitet och värk i nacke-skuldra.

2009;43(1). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 29. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2009;43(2). J Weiner. Könsskillnader i ersättning vid arbetsskador? – en 10- årsuppföljning av arbetsskador 1994.

2009;43(3). G Aronsson, K Gustafsson och C Mellner. Samband mellan sjuknärvaro, sjukfrånvaro och självskattad hälsa i den yrkesaktiva befolkningen.

2009;43(4). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIX. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2009;43(5). K Kruse och W Eduard. Prøvetaking av inhalerbart melstøv.

2009;43(6). E Gustafsson. Physical exposure, musculoskeletal symptoms and attitudes related to ICT use.

2009;43(7). M van der Hagen and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 140. Sulphuric, hydrochloric, nitric and phosphoric acids.

2009;43(8). S Stendahl. Arbetsoförmåga i rättstillämpningen- Prövning av rätten till kompensation för inkomstförlust efter en trafikolycka – en empirisk jämförelse mellan rättstillämpningen i allmän domstol och förvaltningsdomstol.

2009;43(9). A Thoustrup Saber and K Sørig Hougaard. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane.

2009;43(10). C Mellner, W Astvik och G Aronsson. Vågar Tillbaka. – En uppföljningsstudie av psykologiska och praktiska förutsättningar

för återgång i arbete efter långtidssjukskrivning med stöd av en arbetsgivarring

2010;44(1). Kjell Torén. Arbetsskadeförsäkringens historia – en historia om sambandet mellan arbete och sjukdom.

2010;44(2). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 30. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2010;44(3). L Holm, M Torgén, A Hansson, R Runeson, M Josephson, M Helgesson och E Vingård. Återgång i arbete efter sjukskrivning för rörelseorganens sjukdomar och lättare psykisk ohälsa.

2010;44(4). A Johnson and T C Morata. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 142. Occupational exposure to chemicals and hearing impairment.

2010;44(5). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXX. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2010;44(6). B Sjögren, A Iregren and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties.

2010;44(7). G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järvholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begåvning i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

2010;44(10). H Kantelius Inhyrningens logik Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgränsning och kommunikation av egen stress.

2011;45(2) A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

2011;44(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

