

Ny WHO-norm for formaldehyd

WHO's nye norm for formaldehyd på 0,1 mg/m³ sikrer ikke kun mod slimhindeirritation i øjne og luftveje, men også mod næsekræft hos mennesker.

Af Peder Wolkoff og Gunnar Damgård Nielsen,
Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

I den vestlige del af verden betragtes problemet med eksponering for kemiske stoffer, som noget, der i vid udstrækning, er løst. Imidlertid kommer der hele tiden nye forskningsresultater, der medfører, at f.eks. formaldehyds (FA) risici skal revurderes, så det sikres, at det fortsat kan anvendes på forsvarlig vis, også i indemiljøet. Formaldehyd (CH₂O) tilføres indemiljøluften ved afgasning fra limede træprodukter, lakker, maling, naturligt træ og som en del af forbrændingsgasser, f.eks. i tobaksrøg. Formaldehyd er også oxidationsprodukt fra umættede stoffers reaktion med ozon, f.eks. fra duftstoffer.

I Europa og Nordamerika ligger middel-FA-koncentrationerne i boliger oftest under 0,05 mg/m³. Der findes dog undtagelser i forbindelse med nybyggeri, renovering og nye møbler. Formaldehydkoncentrationer er generelt lavere i offentlige

bygninger. Luftsiftet er sammen med materialekildestyrken afgørende for FA-koncentrationen. Især fugtighed, men også temperaturen øger emissionen [1].

WHO har for første gang udarbejdet luftkvalitetsnormer specifikt for indemiljøet (indoor air guidelines) [2-5]. Formaldehyd er den ene ud af ni luftforureninger, de øvrige er benzen, naftalen, nitrogendioxid, carbonmonoxid, radon, trichlorethylen, tetrachlorethylen og PAH (BaP).

Luftkvalitetsnorm fra WHO 2000

Den tidligere WHO norm fra 2000 for udeluften på 0,1 mg/m³ (over 30 min) skulle beskytte mod slimhindeirritation i øjne og næse [6]. Dertil kommer udvikling af kræft. Den sidste virkning var set i livslange undersøgelser med rotter, hvor ≥ 7 mg/m³ gav anledning til næsekræft [7].

De sidste 10 år har epidemiologiske undersøgelser antydnet, at FA kan medføre eller forværre astma hos børn [8] og ►



Foto: Michael Boesen

give næsekræft hos mennesker [9], samt muligvis leukæmi [10,11]. Der har også været eksperimentelle tiltag med fokus på at påvise, at eksponering for FA forværrer astmatikeres lungefunktion.

Ikke-kræft fremkaldende effekter

Irritation i næse og øjne

Formaldehyds akutte virkninger er slimhindeirritation i øjnene og de øvre luftveje. Generelt er øjenirritation den mest udbredte gene. Det bekræftes i et randomiseret dobbeltblindet eksponeringsforsøg over 4 timer med 21 forsøgspersoner [12]. Subjektiv slimhindeirritation opleves ved ca. $0,4 \text{ mg/m}^3$. En statistisk stigning i øjets blinkfrekvens, som udtryk for slimhindeirritation, observeres ved $0,6 \text{ mg/m}^3$ med 4 spidskoncentrationer på $1,2 \text{ mg/m}^3$, men ikke i fraværet af disse. Forfatterne konkluderer, at $0,6 \text{ mg/m}^3$ er lavest observerede effektniveau (LOEL) for øjenirritation uden spidsbelastninger, i overensstemmelse med tidligere undersøgelser [13]. Justeres der for effekter af lugt og personlighedsfaktorer sænkes LOEL-niveauet til $0,4 \text{ mg/m}^3$ med spidsbelastning på 1 mg/m^3 . Det konkluderes, at LOEL-værdien tilnærmelsesvis er lig med NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), da forskellene mellem ikke-observerede og lavest observerede effekter var ubetydelige. Da ingen statistisk effekt ses på øjets blinkfrekvens uden spidsbelastningerne, er den angivne LOEL og dermed NOAEL-værdi sandsynligvis underestimeret ved en konstant eksponering.

Lugt versus slimhindeirritation

Generelt er tærsklen for slimhindeirritation i øjnene/luftvejene højere end for lugtindtrykket. Nogle af de mest pålidelige lugttærskler for FA ligger omkring $0,12\text{-}0,07 \text{ mg/m}^3$, lavest hos ikke-rygende kvinder [14]. En betragtelig del af befolkningen skønnes at registrere lugten af FA ved $\geq 0,1 \text{ mg/m}^3$ (ren baggrund). Det er derfor sandsynligt, at lugtdreven subjektiv irritation kan rapporteres ved et lavere niveau end det, der "trigget" øjenirritation.

Formaldehyds sensoriske effekt skyldes aktivering af specifikke receptorer gennem kovalent binding. Det anses for usandsynligt, at FAs virkning øges, hvis udsættelsen foregår over lang tid, da FA bindes reversibelt til aminosyrer i receptorerne. Det bestyrkes også ud fra, at akkumulering af DNA-protein-krydsbindinger ikke øges ved gentagen og langvarig eksponering.

Guideline for slimhindeirritation

Det vurderes, at børn ikke er mere følsomme end voksne. Derfor anvendes der en sikkerhedsfaktor på 5 ved ekstrapolation fra NOAEL-værdien på $0,6 \text{ mg/m}^3$. Det giver en afrundet normværdi på $0,1 \text{ mg/m}^3$ for en 30 min periode. Det præciseres ift. normværdien i 2000, at den ikke må overskrides i samtlige 30 min intervaller i alle døgnets 24 timer. Da der ud over sikkerhedsfaktoren på 5 og afrundingen også indgår, at LOEL-værdien er underestimeret, fremgår det, at yderligere sænkning af guidelineværdien er uden betydning.

Lungeeffekter

Humane eksponeringsforsøg og epidemiologiske undersøgelser peger ikke på øget følsomhed hos specielle grupper, som f.eks. astmatikere eller børn.

Et dobbeltblindet eksponeringsforsøg (uden for pollensæsonen) viste uændret lungefunktion hos græspollen-astmatikere med eller uden $0,5 \text{ mg/m}^3$ FA gennem 1 time [15]. Det stemmer med tidligere provokationsundersøgelser med FA alene

WHO Guidelines
for Indoor Air
Quality,
december 2010.



hos astmatikere og sunde forsøgspersoner. En anden dobbeltblindet undersøgelse af støvmide-allergikere viste, at indånding gennem munden af $0,1 \text{ mg/m}^3$ FA i 30 min øger den bronkiale reaktivitet ved en efterfølgende eksponering med husstøvmideallergen ift. en gruppe, der var udsat for ren luft, og som derefter blev udsat for støvmideallergen [16]. Vores re-analyse af undersøgelsen peger på, at resultatet er klinisk irrelevant, da allergen-dosen var betydeligt højere end i inde-miljøet [4].

En række undersøgelser har peget på sensibilisering eller forværring af børns lungefunktioner ved eksponering for FA. Generelt er undersøgelserne behæftet med konfounders, der forhindrer entydig identifikation af direkte sammenhænge. Det gælder især en hyppigt citeret australsk undersøgelse [8], hvor det senere viste sig, at forbrændingsprodukter fra trafik med al sandsynlighed var hovedårsagen [4].

Samlet konkluderes det som usandsynligt, at FA op til 1 mg/m^3 forårsager eller forværrer astma eller lungefunktionsændringer hos voksne sunde personer såvel som hos atopikere. WHO's normværdi vil derfor også beskytte mod påvirkninger af lungerne.

Forskellige tilgange til risikovurdering af formaldehyds kræftfremkaldende virkning

Principper for vurdering af kræftisiko

Der er store forskelle på, hvordan myndigheder vurderer kræft-risikoen ved udsættelse for FA. Den amerikanske (US EPA) og den californiske miljøstyrelse [17] anser alle FA-koncentrationer i luften for at medføre en kræftisiko, som beregnes ud fra, at der er proportionalitet mellem FA-koncentration og kræft-risikoen. I Europa vurderes der ikke at være nogen risiko for udvikling af kræft, såfremt FA-koncentrationen er under et vist niveau (nuleffektniveauet; NOEL). Sådanne overvejelser dannede også baggrund for den tidligere WHO-norm [6].

De forskellige vurderingsprincipper har stor samfundsmæssig betydning. Formaldehyd er den største dræber i indemiljøet, hvis den lineære ekstrapolationsmodel anvendes [18]. Er dette rigtigt, vil der være god grund til at iværksætte forebyggende foranstaltninger for at nedsætte befolkningens udsættelse for FA. Modsætningsvis forudsiger NOEL-modellen, at der ingen risiko er under et vist niveau, og at yderligere investeringer for at nedbringe udsættelsen ikke har nogen forebyggende virkning.

De to modeller bygger på forskellige tilgange til risikovurdering. Det amerikanske princip tager udgangspunkt i "det

værst tænkelige tilfælde”, herunder at det ”ikke kan udelukkes”, at der opstår få kræfttilfælde blandt meget store befolkningsgrupper; noget der hverken kan bevises eller afvises videnskabeligt [17]. Hele jordens befolkning er jo udsat for FA i indemiljøluften. Den europæiske opfattelse bygger på, at resultater fra dyreforsøg afspejler, det der ses hos mennesker, selvom de samlede grupper af forsøgsdyr næppe overstiger omkring 300 dyr pr. koncentrationsniveau [5]. Dyreforsøg taler for, at FAs næsekræfteffekt har et NOEL, da koncentrations-effektsammenhængen er non-lineær og stiger kraftigt over 2,5 mg/m³ [5].

Næsekræft hos mennesker

Vi gennemgik de nyeste epidemiologiske undersøgelser, hvor den største vægt blev lagt på en amerikansk undersøgelse, der omfatter omkring 25.000 arbejdere ansat gennem en lang årrække i FA-producerende eller -forbrugende industrier [9]. Der var en meget ringe og meget usikker overhyppighed af næsekræft hos dem, der havde været udsat for de højeste spidskoncentrationer (~ 6 mg/m³) eller høje gennemsnitskoncentrationer (> 1,2 mg/m³), mens der ingen overhyppighed sås ved lavere niveauer. Disse koncentrationer er meget højere end selv meget høje koncentrationer i indemiljøet. Undersøgelsen bekræftede resultaterne fra rottestudier, at der er et NOEL for næsekræft også hos mennesker.

Leukæmi hos mennesker

Leukæmi anses for at opstå pga. skader på knoglemarven, der danner blodlegemerne. Kemiske stoffer eller deres omdannelsesprodukter skal derfor kunne nå frem til knoglemarven, for at den kan beskadiges. Det anses for usandsynligt, da organismen omdanner næsten alt indåndet FA allerede i næseslimhinden [19]. Hvis FA skal passere denne barriere, fjernes den meget hurtigt i blodet. Dyreforsøg understøtter ikke, at FA kan give leukæmi, med mindre eksponeringerne er ekstremt høje, og selv her er det usikkert, om der er en overhyppighed.

Nye hypoteser har rejst tvivl om, at det er nødvendigt, at FA når blodmarven for at medføre leukæmi. Det er vist, at små mængder stamceller cirkulerer i blodet. Hvis de beskadiges, kan de måske vandre tilbage til blodmarven, etablere sig og resultere i leukæmi. Imidlertid er det aldrig lykkedes at måle en stigning i blodets FA-indhold hos mennesker eller forsøgsdyr selv ikke ved udsættelse for meget høje koncentrationer [20]. Blodet indeholder et basalt FA-niveau. Det er usandsynligt, at de lave koncentrationer, der findes i indemiljøet, resulterer i leukæmi. En ny undersøgelse har vist, at udsættelse af rotter for 12,4 mg/m³ ¹³CD₂O ikke danner addukter i blodbanen [21]. Det kan dog ikke afvises, at meget høje FA-koncentrationer, f.eks. i forbindelse med industriprocesser [9] eller ved balsameringer [22], kan overbelaste afgiftningsmekanismene.

Samme norm – nu også for indemiljøet

Dvs. at der i forbindelse med udarbejdelse af normen for indemiljøet er foretaget en omfattende vurdering af den nyeste litteratur [4,5]. Resultatet er, at normen fra 2000 på 0,1 mg/m³, der sikrer mod slimhindeirritation, opretholdes, dog med en tidsmæssig præcisering, idet normen ikke må overskrides i nogen af døgnets 30 min perioder. Normen sikrer også mod næsekræft og leukæmi. Vi kan næsten fristes til at sige ”heldigvis”, for normen har faktisk betydning for beskyttelse af hele jordens befolkning, selvom det lyder noget melodramatisk. Det er vigtigt, at denne type normværdier baseres på et solidt videnskabeligt grundlag, da det potentielt drejer sig om

mange sygdomstilfælde og potentielt meget store fejlinvesteringer ved unødvendige præventionstiltag.

E-mail-adresser

Gunnar D. Nielsen: gdn@arbejdsmiljoforskning.dk

Peder Wolkoff: pwo@arbejdsmiljoforskning.dk

Referencer

1. Salthammer T, Mentese S, Marutzky R (2010). Formaldehyde in the indoor environment. *Chem Res*, 110: 2536-2572.
2. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. The WHO European Centre for Environment and health, Bonn office. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2010, pp. 1-455.
3. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf
4. Wolkoff P and Nielsen G D (2010) "Non-cancer effects of formaldehyde and relevance for setting an indoor air guideline", *Environ Int* 36: 788-799.
5. Nielsen G D and Wolkoff P (2010) "Cancer effects of formaldehyde: A proposal for an indoor air guideline value", *Archives of Toxicology*, 84: 423-446.
6. World Health Organization (WHO) Air Quality Guidelines for Europa. Sec. ed. WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen, 2000, pp. 87-91.
7. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term in halation exposure. *Cancer Res* 43: 4382-4392.
8. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Philips MR, Stick SM (2002) Domestic exposure of to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 20: 403-406.
9. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A (2004) Mortality from solid kræfts among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 159: 1117-1130.
10. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A (2003) Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *J Natl Cancer Inst* 95: 1615-1623.
11. Freeman LEB, Blair A, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Hoover RN, Hauptmann M (2009) Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries: the National Cancer Institute cohort. *J Natl Cancer Inst* 101: 751-761.
12. Lang I, Bruckner T, Triebig G (2008) Formaldehyde and chemosensory irritation in humans: a controlled human exposure study. *Regul Toxicol Pharmacol* 50: 23-36.
13. Kulle TJ, Sauder LR, Hebel JR, Green DJ, Chatman MD (1987) Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *JAPCA* 37: 919-924.
14. Berglund B, Nordin S (1992) Detectability and perceived intensity for formaldehyde in smokers and non-smokers. *Chemical Senses* 17: 291-306.
15. Ezratty V, Bonay M, Neikirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes P-A, Lambrozio J, Aubier M (2007) Effect of formaldehyde on asthmatic responses to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect* 115: 210-214.
16. Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F (2006) Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 61: 1344-1350.
17. California Environmental Protection Agency (Cal EPA) (2005) Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II. Technical support document for describing available cancer potency factors. (http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/pdf/May2005Hotspots.pdf, assessed: December 23, 2008).
18. Sax SN, Bennett DH, Chillrud SN, Ross J, Kinney PL, Spengler JD (2006) A cancer risk assessment of inner-city teenagers living in New York city and Los Angeles. *Environ Health Perspect* 114: 1558-1566.
19. Franks SJ (2005) A mathematical model for the absorption and metabolism of formaldehyde vapour by humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 206: 309-320.
20. International Agency for Research on Cancer (IARC) (2006) "Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropanol-2-ol", Geneva, pp. 1-325.
21. Lu K, Collins LB, Bermudez E, Swenberg JA (2010) Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci* 116: 441-451.
22. Hauptmann M, Stewart PA, Lubin JH, Freeman LEB, Hornung RW, Herrick RF, Hoover RN, Fraumeni JF, Blair A, Hayes RB (2009) Mortality from lymphohematopoietic malignancies and brain cancer among embalmers exposed to formaldehyde. *J Natl Cancer Inst* 101: 1696-1708.