

# Kemikalietestning og risikovurdering

De dyreeksperimentelle undersøgelser, man primært støtter sig til, ved en risikovurdering af den gravides arbejdsmiljø beskrives. Endvidere gives der et bud på den praktiske gennemførelse i relation til den gravides konkrete arbejdsforhold

Af Anders Bjerre Mikkelsen og Inger Schaumburg, Arbejds- og miljømedicinsk afd., Skive Sygehus og Ole Ladefoged, Institut for Fødevarerikthed og Ernæring, Fødevaredirektoratet

OECD har lavet retningslinjer for, hvordan dyreeksperimentelle undersøgelser af reproduktionseffekter skal gennemføres. I generationsstudier [2] udsættes både hanner og hunner for kemikaliet. Udsættelsen starter før parring og fortsætter under drægtighed, diegivning etc. i en, to eller tre generationer. Hermed afsløres f.eks. genetiske skader, der ikke er dominante. Ikke alle typer skader afsløres nødvendigvis. Således har en tre-generationstest af phthalater på rotter ikke afsløret stoffernes hormonforstyrrende effekt.

## Teratogentesten

Teratogentesten eller udviklingstoksicitetstesten er direkte rettet mod at undersøge for misdannelser og toksiske skader på afkommet [3]. Drægtige hunner udsættes typisk for kemikaliet fra implantation til lige før fødsel (henholdsvis

dag 6 og dag 21 for rotter). Efter fødsel ved kejsersnit undersøges kuldstørrelse, fostervægt, forskellige organers vægt og forekomst af strukturelle afvigelser (misdannelser). Der skal være lavet forsøg med doser, der giver effekt, og doser der ikke giver effekt, så dosis-responskurven er kendt i grove træk.

## Tidsvinduer

Til ca. dag 18 (mennesker) og dag 6 (rotter) er cellerne ikke differentierede og kan erstatte hinanden. Herefter differentieres cellerne til de forskellige organer. Mens organerne er i udviklingsfasen, er de særligt følsomme for skader. Hos mennesket kulminerer udviklingen af centralnervesystemet i uge 3-6, men er ikke afsluttet ved fødselen. Arme og ben udvikles i uge 4-8. Udviklingen af tænder, gane

5



**VWR INTERNATIONAL** [vwr.com](http://vwr.com)  
43 86 87 88

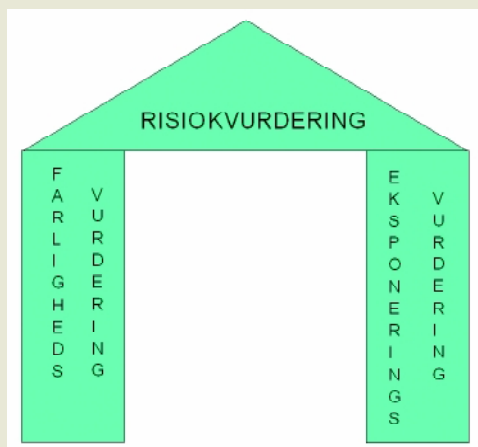
Begynd det nye år med at se alle de nye faciliteter på vores online-katalog! [vwr.com](http://vwr.com)

**VWR International** ønsker sine kunder et Godt Nytår.

Vi glæder os til fortsat at betjene dig med kvalitetsprodukter fra bl.a.

- Merck • Qiagen
- Eppendorf • IKA
- Sartorius • Binder
- Nunc • Brand
- Schott • Prolabo
- BDH • Oncogene
- Calbiochem • Operon
- Biochrom • AES
- Tecra • Sigma
- Heidolph • PALL
- Labsystems • Ohaus
- med mange flere!

**VWR International • Roskildevej 16 • 2620 Albertslund**  
Telefon 43 86 87 88 • [info@dk.vwr.com](mailto:info@dk.vwr.com) • [vwr.com](http://vwr.com)



Figur 1. Skematisk model for gennemførelse af risikovurdering for kemisk stof.

og kønsorganer starter omkring uge 7. Ud over misdannelser kan toksiske påvirkninger af cellerne i et organ varigt forminske dets funktionsdygtighed.

#### Skader på centralnervesystemet

Centralnervesystemet (CNS) antages at være meget følsomt for påvirkning af fremmedstoffer. Påvirkning af små mængder bly i fostertilstanden og i den tidlige barnealder kan medføre reduceret indlæringssevne og IQ. Et særligt problem ved test på dyr er, at CNS hos mennesker hovedsageligt udvikles i fostertilstanden, mens rotteungers CNS-udvikling fortsætter adskillige dage efter fødslen (dag 22). I en særlig udviklings-toksicitetstest relateret til CNS [4] fortsætter eksponeringen af afkommet derfor til tre uger efter fødsel. Skader på CNS kan i dyreforsøg afsløres ved test, der registrerer adfærd. Antallet af kemikalier testet på denne måde er desværre ret begrænset.

#### Hvad er risikovurdering?

Der kan og skal i en arbejdsmedicinsk risikovurdering relateres til den konkrete situation, hvor stoffet bruges. Processen er afbildet i figur 1: To søjler udgør basis. Den ene søjle er stoffets fosterskadelighed, herunder dosis-respons-sammenhængen. Den anden søjle er eksponeringsvurderingen, hvor optagelsen af stoffet i organismen estimeres i relation til den konkrete arbejdssituation. Man skal herefter vurdere, om den optagne dosis er så stor, at den kan skade fosteret. På baggrund af en sådan vurdering skal det besluttes, om en arbejdsopgave kan eller ikke kan udføres i forbindelse med graviditet.

#### TDLo, et mål for stoffets farlighed

I dyreforsøg indgives prøvestoffet oftest oralt eller ved indsprøjtning. Forsøget resulterer i en TDLo-værdi, den mindste dosis (mg/kg legemsvægt/dag), der medfører en given effekt [1]. TDLo er et mål for, hvor farligt stoffet er for fosteret, jo mindre værdi, jo større farlighed. I arbejdsmiljøet er indånding den dominerende vej for indtagelse af fremmedstoffer. Men hvordan findes dosis  $d$  (mg/kg legemsvægt/dag), når stoffet indåndes i arbejdsmiljøet? Et tilnærmet udtryk for  $d$  er:

$$d = n v c/w \quad (a)$$

$n$  er længden af arbejdsdagen i timer,  $v$  det volumen der indåndes pr. tidsenhed i  $m^3$ /time,  $c$  er koncentrationen i luften i  $mg/m^3$ , og den gravides vægt er  $w$  (kg). Det antages, at alt stof, der indåndes, optages i kroppen. Der gøres et »worst

case«-valg, når der er flere muligheder. Worst case-valget sikrer, at risikovurderingen holder i alle situationer. Føles resultatet for restriktivt, fremskaffes yderligere viden, og det undersøges derefter, om kravene kan mildnes.

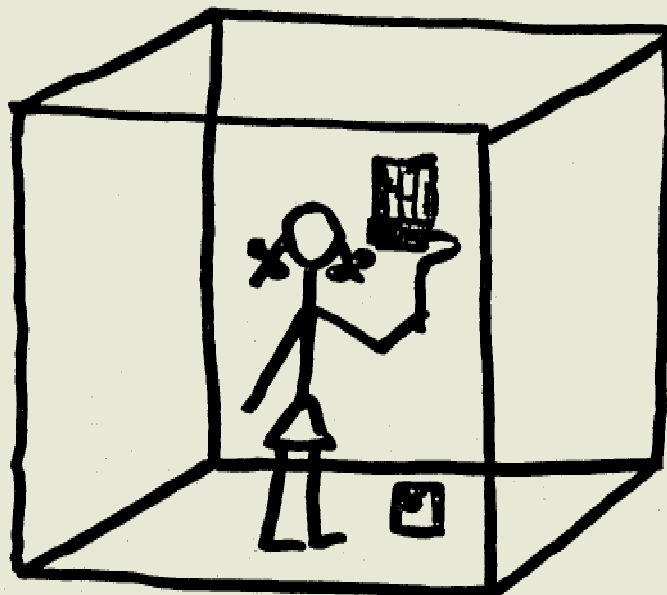
#### Kilder til data

Nogle kilder til udviklings- og reproduktionstoksikologiske data kan findes i referencerne [5-12].

#### Overvejelser ved brug af orale data

Dyreforsøg til at undersøge farligheden af et stof ved indånding er en mangelvare, og selv om det er problematisk, må man bruge orale data. Før den indåndede dosis  $d$  kan sammenlignes med en oral TDLo fra dyreforsøget, må man gøre sig følgende overvejelser:

1. Optagelsen af stoffet efter oral indgivelse kan være væsentligt under 100%. Det gælder f.eks. mange metalioner. Dermed »underdrives« stoffets farlighed. Relativt lavmolekylære ikke-ioniske, organiske forbindelser (nok flertallet af de stoffer det



Figur 2. Sempel »mixing volume«-model for udsættelse for opløsningsmiddel-dampe ved bygningsmalerarbejde. Rummets volumen er sat til  $15 m^3$ , vægarealet til  $25 m^2$ . Der bruges 2.5 kg vandig maling med 0.1% organisk opløsningsmiddel. Fordampningen antages at være momentant, og luftkoncentrationen af opløsningsmidlet stiger lineært fra 0 til maksimumsværdien. Gennemsnitskoncentrationen bliver da det halve af maksimumsværdien og er lig med  $\frac{1}{2} (2.5 \cdot 10^6 \cdot 0.001) / 15 = 83 mg/m^3$ .

er relevant at vurdere) passerer dog let gennem tarmvæggen og biologiske membraner.

2. Blodet fra tarmens vener passerer gennem leveren, inden det når moderkagen og fosteret. Nogle stoffer afgiftes i betydelig grad ved passage gennem leveren. Igen »underdrives« stoffets farlighed i det orale eksperiment, idet stoffer optaget ved indånding føres til moderkagen uden at passere leveren.

3. Både  $d$  og TDLo refererer til et indtag pr. dag. Antallet af eksponeringsdage er ikke medtaget. Det bliver relevant, hvis stoffet akkumuleres i organismen, sådan som flere tungmetaller gør. Her må vurderes ud fra den kumulative og ikke dag-til-dag-optagelsen.

#### Usikkerhedsfaktorer

Hvor meget er det acceptabelt, at en gravid udsættes for? Ligeegyldigt hvor gode data, vi har, kan der ikke angives en

skarp grænse mellem farligt og ikke-farligt. En måde at løse dette dilemma på er at bruge en usikkerhedsfaktor, F. Målet er at kvantificere graden af beskyttelse. Faktoren blev introduceret af WHO til vurdering af pesticidrester i fødevarer [13], og tankegangen er siden blevet accepteret af myndigheder i mange lande.

$$d(\text{accept}) = \text{TDL}_0/F \quad (\text{b})$$

Her er  $d(\text{accept})$  den højeste dagsdosis, der kan accepteres for en gravid. Ofte opfatter man F som et produkt af tre faktorer:  $F = F_1 F_2 F_3$ , hvor

$F_1 = 10$ , usikkerhed relateret til forskelle i følsomhed mellem mennesker

$F_2 = 10$ , usikkerhed forbundet med ekstrapolation fra dyr til mennesker

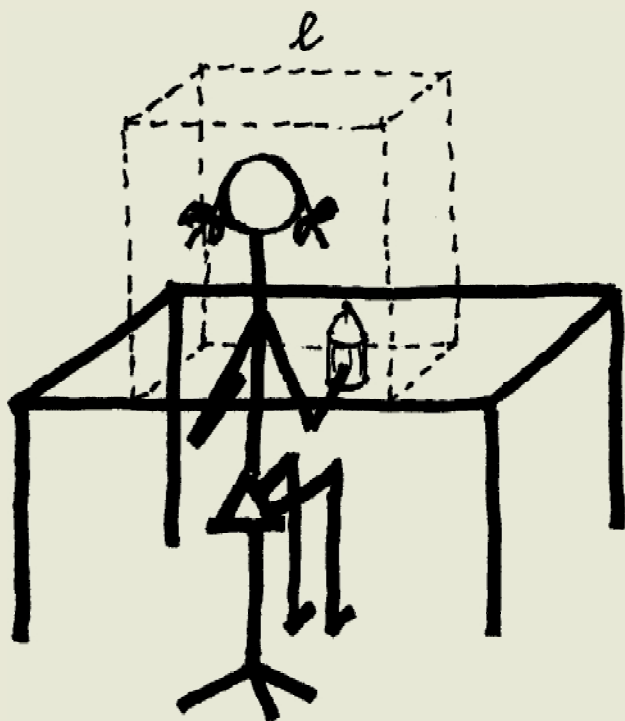
$F_3 = 1 - 10$ , usikkerhed relateret til omfang og kvalitet af data

I overvejelserne indgår endnu en usikkerhed. Ligning b anvender laveste dosis med effekt,  $\text{TDL}_0$ , den størrelse, der oftest angives i litteraturen. I stedet burde den højeste dosis uden effekt anvendes. På Arbejds- og miljømedicinsk afdeling i Skive har vi fundet det forsvarligt at bruge  $F=100$ , når der er gode data for to dyrearter og  $F=1000$ , når data er utilstrækkelige.

#### Gravidkoncentrationsgrænse

Som led i farlighedsvurderingen er det hensigtsmæssigt at omsætte foreliggende data til en gravidkoncentrationsgrænse (GKG). Sættes luftkoncentrationen  $c = \text{GKG}$  i a og  $d = d(\text{accept})$  i b fås:

$$\text{GKG} = (\text{TDL}_0 w)/(n v F) \quad (\text{c})$$



Figur 3. Model for direkte eksponering for afdampning fra kilde i nærzonen. I er kantlængden i en fiktiv, kubisk nærzone, der omfatter såvel kilden som den arbejdendes åndingszone.

v, det indåndede luftrumfang, varierer fra person til person og med arbejdsintensiteten. Det kan sættes til  $1.25 \text{ m}^3/\text{time}$  (worst case).

Hvis der foreligger inhalationsforsøg er resultatet typisk angivet som  $\text{TCL}_0$  - værdien, den mindste luftkoncentration, der ved indånding i  $n_1$  timer pr. dag medførte skade på fosteret hos drægtige forsøgsdyr. GKG-værdien beregnes til:

$$\text{GKG} = (\text{TCL}_0/F) (n_1/n) \quad (\text{d})$$

GKG-værdien giver ikke »sandheden« om stoffet, men er en funktion af tilgængelige data og den politiske håndtering af dem. Arbejdstilsynet har indført en slags summariske GKG'er for dampe af opløsningsmidler, anæstesi-gasser og kvælende gasser på 1/10 af den sædvanlige grænseværdi [14]. Hvis en lavere GKG opnås efter c eller d, bør sidstnævnte værdi benyttes.

#### Eksponeringsvurdering

I spørgsmålet om eksponeringsvurderinger er vi inde på mere gængs arbejdsmiljøtænkning. Hvad angår målinger, er målinger i worst-case-situationen mest relevante. Af ovenstående fremgår det, at det er middelværdien af luftkoncentrationen i åndedrætszonen over arbejdsdagen, der skal sammenlignes med GKG-værdien. Der er ikke grund til at ty til dyre og besværlige målinger, før det er vurderet, om der kan opstilles en brugbar beregningsmodel.

#### »Mixing volume«-modeller

Denne type model egner sig for arbejde i et mindre lokale, hvor der kan antages fuld opblanding af forureningen i luften [15]. Kendes den mængde stof, der afgives pr. tidsenhed, lokalets størrelse og luftskifte, kan stoffets koncentration i luften beregnes. Modellen kan tilpasses forskellige situationer. I forbindelse med udarbejdelse af en gravidpolitik for malerfaget [16] blev den maksimale eksposering for letflygtige opløsningsmidler beregnet fra modellen (vist i figur 2).

Ved vurdering af eksposeringen for dampe af tungtflygtige stoffer er luftkoncentrationen primært bestemt af det lave damptryk og dermed den lave flygtighed. At sætte luftkoncentrationen lig koncentrationen ved mætning,  $c(\text{sat})$  er at skyde over målet. Praktisk erfaring viser, at man sjældent kommer over 4% af  $c(\text{sat})$ . Eksposeringen for sammenflydningsmidler ved malearbejde svarende til figur 2 blev beregnet fra:

$$c(\text{mg}/\text{m}^3) = c(\text{sat}) 0.04 = 2.16 p M \quad (\text{e})$$

(tungtflygtige komponenter)

p er stoffets damptryk ved stuetemperatur (mm Hg) og M molmassen (g/mol). For andre typer modeller, se f.eks. [17]. I tvivlstilfælde bør parameterværdier indsættes i overensstemmelse med worst case-tankegangen.

#### Nærzonenmodel

I industrien og i nogle laboratorieopgaver håndterer man et flygtigt stof (eller en blanding, der indeholder stoffet) i gentagne ensartede operationer i et stort som regel ventileret lokale. Her er der ikke tale om en jævn opblanding af stoffet med luften. Eksposeringen sker i en nærzone, inden stoffet »forsvinder« ud i lokalet. Se model figur 3. Der placeres en passende, fiktiv terning, som indeholder kilden og åndedrætszonen. Antages det, at kilden pr. tidsenhed afgiver lige så stor en stofmængde  $w$  til terningen, som der forsvinder fra denne pga. luftens bevægelse (hastighed  $h$ ), opnås følgende udtryk:

$$c = w/(h l^2) \quad (\text{f}) \quad (\text{f})$$

I er terningens kantlængde, typisk 0.3-0.5 m. w findes fra forbruget af kemisk produkt under antagelse af fuldstændig fordampning. Alternativt kan w beregnes fra det behandlede overfladeareal og stoffets fordampningshastighed [18]. Luftens hastighed h omkring personen ligger fra 0.05-0.1 m/sek. og højere.

Et eksempel: maleprodukt med diisobutyladipat  
Der skal foretages en risikovurdering for en gravids udsættelse for diisobutyladipat i forbindelse med maling af mindre rum. Stoffet indgår som sammenflydningsmiddel i vandige malinger. I RTECS [6] findes et enkelt teratogenforsøg, se data i tabel 1. Stoffet er indgivet intraperitonealt (indsprøjtning i bughulen). Denne indgivelsesmåde sikrer optagelsen i kroppen. Ved brug af

stof	diisobutyladipat
type forsøg	teratogenforsøg
dyr	rotte
indgivelsesvej	intraperitonealt
funden effekt	"other developmental abnormalities"
TDL <sub>0</sub>	54 (mg/kg legemsvægt/dag)

Tabel 1. Teratogendata for diisobutyladipat (RTECS).

ligning c og indsættelse af TDL<sub>0</sub>-værdien fra tabel 1, af n=8 timer, v=1.25 m<sup>3</sup>/time og w=70 kg fås en GKG-værdi fra 0.4 til 4 mg/m<sup>3</sup>. Usikkerhedsfaktoren er et sted mellem 1000 og 100. Der er kun data for rotter; men den teratogene effekt af den tilsvarende dimethylester viste sig selv i store koncentrationer kun ved intraperitoneal indgivelse og ikke ved indånding [19]. Eksponeringen vurderes på basis af ligning e til maksimalt at være c = 4.5 mg/m<sup>3</sup>, idet M = 258 og p = 0.008 mm Hg [20]. Hvis den gravide arbejder indendørs og i flere timer med et maleprodukt, der indeholder diisobutyladipat, kan skade på fosteret ikke udelukkes, og det gælder uanset valg af usikkerhedsfaktor. Supplerende eksponeringsmålinger peger dog på, at den reelle eksponering ligger en del under den beregnede, og spørgsmålet er ikke endeligt afklaret.

#### Formidling af resultatet af risikovurderinger

Selv om de nødvendige risikovurderinger er gennemført, er man ikke færdig. Resultatet af risikovurderingerne skal omsættes til retningslinjer, som kan håndteres i det daglige. Her må både den gravide og arbejdsgiveren inddrages. Et krav om brug af engangsbeskyttelseshandsker for at mindske optaget gennem huden giver som regel ikke de store problemer. Derimod er det betænkeligt at formindske den gravides eksponering ved brug af åndedrætsværn. Skal den forventede effekt opnås, kræves der velkørende rutiner mht. værnemidler. Igen skal peges på gravidpolitikken [1] som en optimal ramme for formulering og formidling af risikovurderingernes resultatet.

#### Fire centrale elementer

Denne »Skive-model« for risikovurdering af gravides

arbejde beskriver langt fra alle de problemetyper, man møder i praksis, og der er en del faldgruber. Ligeledes er der endnu kun få erfaringer i BST-systemet. Vi mener, der er fire helt centrale elementer:

- at vurderingerne baseres på dyreforsøg, hvor humane data ikke eksisterer eller er mangelfulde,
- at usikkerhedsfaktorer bruges,
- at farlighedsvurderingen suppleres med en eksponeringsvurdering, knyttet til den konkrete arbejdssituation og
- at problemet manglende data/viden kompenseres med øgede usikkerhedsfaktorer, baseret på worst case.

Tilfældige og ikke fagligt begrundede løsninger sætter troværdigheden over styr. Der må klart kunne redegøres for det grundlag, vurderingerne hviler på. Erfaringsopsamling og diskussion er nødvendig. Et noget stærkere engagement fra Arbejdstilsynets side, metodemæssigt og tilsynsmæssigt, i samklang med engagementet i »Sunde Børn«-kampagnen 93-95, er bestemt også velkomment.

#### E-mail-adresser:

Anders Bjerre Mikkelsen: anders.b.m@stofanet.dk  
Inger Schaumburg: ssamaisc@vibamt.dk  
Ole Ladefoged: ol@fdir.dk

#### Referencer:

1. A B Mikkelsen, I Schaumburg og O Ladefoged. Gravid og hvad så? Dansk Kemi [\*\*\*reference for artikel I skal indsættes\*\*\*].
2. One-Generation Reproduction Toxicity Study, TG 415. OECD, Paris 1983 og Two-Generation Reproduction Toxicity Study, TG 416. OECD, Paris 2001.
3. Teratogenicity (updated), TG 414. OECD, Paris 2001; Reproduction/Developmental Toxicity Screening test, TG 421. OECD, Paris 1995 og Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening test, TG 422. OECD, Paris 1996.
4. Proposal for a new guideline 426; Developmental neurotoxicity study. OECD, Paris 1999.
5. Arbejdstilsynet. Reproduktionsskadelige kemiske stoffer i arbejdsmiljøet. AMI Rapport Nr. 35. København 1991.
6. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). Stofdatabase. Kan f. eks. fås på cd-rom fra CCINFO, Canada.
7. IPCS (International Programme on Chemical Safety) udgiver monografier for enkeltstoffer (Environmental Health Criteria). WHO, Geneva.
8. TOXLINE og MEDLINE, artikeldatabaser. Gratis tilgængelige på nettet på adressen <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
9. Arbets- och Hälsa. Tidsskriftet har for en række stoffer publiceret Vetenskapliga Underlag för Hygieniska Gränsvärden. Arbetslivsinstitutet. Stockholm.
10. Toxicologische Bewertung. BG Chemie, Box 101480, 69004 Heidelberg, BRD.
11. REPROTOX. Stofvurderinger. Nås via nettet på [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)
12. J L Schardein. Chemically Induced Birth Defects. 2. Ed. Marcel Dekker. New York 1993.
13. WHO: Principles governing consumer safety in relation to pesticide residues. WHO Tech. Rep. Ser. 240, Geneva 1962.
14. Arbejdstilsynet. Gravide og ammendes arbejdsmiljø. At-vejledning A.1.8. København 2002.
15. T Schneider red. Teknisk Arbejdshygiejne II, Arbejdstilmiljøinstituttet. København 1997.
16. L K Jensen, A B Mikkelsen, I Schaumburg, M K Hansen, A Zeuthen. Graviditet og arbejdsmiljø i bygningsmalerfaget. Månedsskr. Prakt. Lægegern. 2001;79:427-438.
17. C B Keil. A Tiered Approach to Deterministic Models for Indoor Air Exposures. Applied Occupational and Environmental Hygiene. 2000;15:145-151.
18. E Wallstrøm, I Svenningsen. Handbook of Solvent Properties. Nordisk Forskningsinstitut for Maling og Trykfarver. Hørsholm 1984.
19. L Alvarez, C Driscoll, D P Kelly et al. Developmental toxicity of dibasic esters by inhalation in the rat. Drug Chem Toxicol 1995;18:295-314.
20. Datablad fra BASF Danmark A/S. København 1997.

