

**Grunnlag for fastsettelse av administrativ
norm for MMMF
(Man Made Mineral Fibres,
syntetiske mineralfibrer)**

Direktoratet for arbeidstilsynet, 2007

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Direktoratet for arbeidstilsynet i henhold til rutinen for revisjon av administrative normer vedtatt av styret for Arbeidstilsynet på styremøte 03.05.2001.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) utarbeider kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentene. TEAN innhenter i dette arbeidet relevante publiserte vitenskapelige studier og bearbeider toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen for å fastsette administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter av annen art kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfellevurderte publiserte studier.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Dersom Direktoratet for arbeidstilsynet ved utarbeiding av grunnlagsdokumentet finner mangler, feil og uklarheter i data eller vurderinger, kan direktoratet ta dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

STAMI skal levere måledokumentasjon fra eksponeringsdatabasen EXPO, samt bistå med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for stoffene (inngår i kapittel 5 i grunnlagsdokumentene). Direktoratet for arbeidstilsynet har ansvaret for vurderinger og konklusjoner i dette kapitlet.

Kapitlene 1 og 2 samt den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 og 7, er utelukkende ansvaret til Direktoratet for arbeidstilsynet.

Innholdsfortegnelse

0. AES-fibrer	4
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	5
2.1 Nåværende administrativ norm	5
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.....	5
3. Fysikalske og kjemiske data.....	7
4. Toksikologiske data og helseeffekter	9
4.1 Toksikokinetikk.....	9
4.1.1 Deponering	9
4.2 Toksikodynamikk.....	13
4.2.1 Epidemiologiske studier og forsøk gjort på mennesker	13
4.2.1.1 Irritativ effekt på hud og øyne.....	13
4.2.1.2 Effekt på luftveiene	13
4.2.1.3 Kreftfremkallende effekt.....	17
4.2.2 Inhalasjonsstudier gjort på forsøksdyr	20
4.2.2.1 Subkroniske inhalasjonsstudier	21
4.2.2.2 Kroniske inhalasjonsstudier gjort på dyr.....	22
4.2.2.3 MMMFs effekt på luftveiene sett sammen med fiberens biopersistens.....	23
4.2.3 Gentoksisk effekt.....	24
4.2.4 Mekanismer for toksisitet.....	24
4.2.5 Organisasjoners vurderinger av MMMFs kreftfremkallende effekt	25
4.3 Vurdering	26
5. Bruk og eksponering	27
5.1 Bruk.....	28
5.1.1 Mineralull	28
5.1.2 Ildfaste keramiske fibrer.....	28
5.2 Eksponering, måledokumentasjon	28
5.2.1 Mineralull	29
5.2.2 Ildfaste keramiske fibrer.....	30
5.3 Prøvetakings- og analysemetode.....	30
6. Vurdering	30
6.1 Mineralull.....	30
6.2 Ildfaste keramiske fibrer.....	31
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	32
7.1 Konklusjon mineralull.....	32
7.2 Konklusjon ildfaste keramiske fiber	32
7.3 Konklusjon glassull til spesialformål	32
7.4 Oversikt over forslag til nye administrative normer og anmerkninger	33
8. Ny administrativ norm for syntetiske mineralfibre (MMMf)	33
9. Referanser.....	34
Vedlegg:	41
VURDERING AV DOKUMENTASJON OM AES-FIBRER.....	41

0. AES-fibrer

Forslag til nye normer for ulike typer syntetiske mineralfibrer (Man Made Mineral Fibres, MMMF) ble sendt på høring 13.05.2004, sammen med en rekke andre normer. Forslagene for MMMF gjaldt ildfaste keramiske fibrer, mineralull (glassull, unntatt til spesialformål, steinull og slagggull) og glassull til spesialformål, se avsnitt 7.4 i dette dokumentet.

Forslag til norm for AES-fibrer/AES-ull (Alkaline Earth Silicate Wools) var altså ikke med i høringen. På grunn av informasjon som vi fikk i høringsrunden, har vi allikevel valgt å fastsette en norm for denne fibertypen. Partene (Landsorganisasjonen i Norge og Næringslivets Hovedorganisasjon) er enige i at en norm for AES-fibrer bør innføres til tross for at normen ikke ble sendt på høring. Årsaken er at denne fibertypen blir stadig mer brukt i norsk arbeidsliv.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) har utført en vurdering av dokumentasjon om AES-fibrer, der de har presisert kritisk effekt av fibrene. Denne vurderingen er gitt i et vedlegg helt bakerst i dette grunnlagsdokumentet.

Produsenter og importører av AES-fibrer (representert ved ECFIA, se <http://www.ecfia.org/home.html>) opplyser at denne fibertypen inneholder 18 – 43 vekt% jordalkalioksider (se avsnitt 1 i dette dokumentet), og er dermed en type fiber som i utgangspunktet klassifiseres som Kreft3, jf. Stofflisten (forskrift om klassifisering, merking m.v. av farlige kjemikalier, vedlegg VI). AES-fibrene har imidlertid så lav biopersistens at fibrene kan unndras fra kreftklassifisering i henhold til note Q i Stofflisten.

Arbetsmiljøverket, de svenske arbeidsmiljømyndighetene, vurderer for øvrig også AES-fibrer som fibrer hvor det ikke er grunnlag for å ta hensyn til kreftframkallende effekt ved fastsettelse av yrkeshygienisk grenseverdi. AES-fibrene har derfor samme grenseverdi i Sverige som mineralull.

1. Stoffets identitet

Se kapittel 3.

I Stofflista [118] er mineralull og keramiske fibrer definert på denne måten:

- Mineralull, med unntak av slike nevnt annet sted i denne listen; [Syntetiske glassaktige (silikat-) fibrer med vilkårlig orientering og et innhold av alkalioksider og jordalkalioksider ($\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}+\text{CaO}+\text{MgO}+\text{BaO}$) som overstiger 18 vektprosent], indeknsnr. 650-016-00-2
- Keramiske mineralfibrer, spesialfibrer, med unntak av slike nevnt annet sted i denne listen; [Syntetiske glassaktige (silikat-) fibrer med vilkårlig orientering og et innhold av alkalioksider og jordalkalioksider ($\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}+\text{CaO}+\text{MgO}+\text{BaO}$) som er mindre enn eller lik 18 vektprosent], indeknsnr. 650-017-00-8

I dette dokumentet er keramiske fibrer spesifisert enten som "refraktoriske keramiske fibrer" (kapittel 3 og 4) eller ildfaste keramiske fibrer (kapittel 5, 6 og 7).

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm for syntetiske mineralfibrer er 1 fiber/cm³, og anmerkningen K; kreftfremkallende.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl. anmerkning	Kommentar
EU		Ikke fastsatt	
Danmark	At-vejledning C.0.1 oktober 2002 ¹	Glassullfibrer 1 fiber/cm ³ Slaggullfibrer 1 fiber/cm ³ Steinullfibrer 1 fiber/cm ³ Keramiske fibrer 1 fiber/cm ³ K	Glassullfibrer, slaggullfibrer og steinullfibrer, klassifisert som Kreft3, anses for å være kreftfremkallende
Sverige	AFS 2000:3 ²	1 fiber/cm ³	
Finland		10 mg/m ³	Grenseverdien for uorganisk støv
Storbritannia	EH40/2002 og supplement 2003	2 fibrer/cm ³ 5 mg/m ³	Teknologi gjør at arbeidsgiver kan redusere nivået til langt lavere enn dette.

Nederland	Dutch OEL-list 2004	Mineralull: 2 fiber/cm ³ Keramiske fiber: 0,5 fiber/cm ³	
NIOSH, USA	NIOSH ³ Pocket Guide to Chemical Hazards	3 fiber/cm ³ 5 mg/m ³	
OSHA, USA	NIOSH ³ Pocket Guide to Chemical Hazards	15 mg/m ³ (total) 5 mg/m ³ (resp.)	
ACGIH, USA	ACGIH [®] Threshold Limit Values for Chemical Substances 2004 (TLVs [®])	"Synthetic Vitreous Fibres" Kontinuerlige filament glassfiber: 1 fiber/cm ³ A4 Kontinuerlige filament glassfiber: 5 mg/m ³ inh. A4 Glassullfibrer: 1 fiber/cm ³ A3 Steinullfibrer: 1 fiber/cm ³ A3 Slaggullfibrer: 1 fiber/cm ³ A3 Glassfibrer til spesialformål: 1 fiber/cm ³ A3 Refraktoriske keramiske fiber: 0,2 fiber/cm ³ A2	A2: Mistanke om at stoffet er kreftfremkallende for mennesker. A3: Stoffet er kreftfremkallende i dyreforsøk men relevansen for mennesker ikke kjent. A4: Ikke mulig å klassifisere stoffet som kreftfremkallende for mennesker.
Tyskland, MAK	MAK (DFG, 2003)	Ikke fastsatt	
Tyskland, myndighetene	TRGS 900, september 2003 ⁴	500000 fiber/m ³ (for visse arbeidsplasser/fibrer, se kommentar) [#] 250000 fiber/m ³ (for andre)	# 500000 fiber/m ³ for følgende arbeidsplasser/fibrer: <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Hochttemperatur-Glasfasern - Bestimmte Bereiche des Umgangs mit Keramikfasern, Spezialglasfasern, polykristallinen keramischen Fasern (stationäre Altanlagen für Keramik- und Spezialglasfasern; Verwendung von Keramikfasern und polykristallinen keramischen Fasern bei: Endbearbeitung, Einbau/Zustellung, Zusammenbau, Mischen/Formen; Tätigkeit Verpacken bei der Herstellung von Keramikfasern und polykristallinen keramischen Fasern). <p>zeitbefristet bis 31.12.2002 (OEL is under revision at the moment)</p> </div>

Tabell 2.1 Grenseverdier for andre land og organisasjoner. Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

¹ <http://www.arbejdstilsynet.dk/graphics/at/pdf/At-vejledninger/C01-GV-liste-oktober-2002.pdf>

² http://www.av.se/regler/afs/2000_03.pdf

³ <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0000.html>

⁴ <http://www.baua.de/prax/ags/trgs900.pdf>

3. Fysikalske og kjemiske data

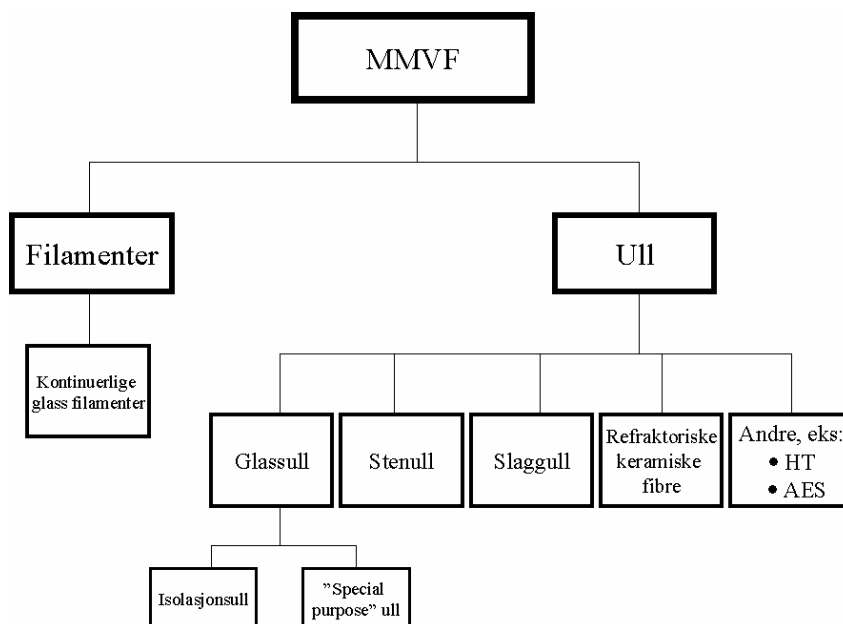
Kapitlene 3 og 4 i dokumentet er basert på IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [1,2], ACGIHs kriteriedokument [3], tysk grenseverdidokumentasjon [4], WHO's kriteriedokument [5], Arbeidstilsynets grunnlagsdokument for fastsettelse av administrativ norm [6], Arbete och Hälsa [7], NEG's kriteriedokument for refraktoriske keramiske fibrer [8] og en oversiktsartikkel av Hesterberg og Hart [9]. I tillegg er senere publiserte og relevante studier vurdert.

Vurderingen av toksikologiske data og helseeffekter baserer seg i hovedsak på humane epidemiologiske og eksperimentelle studier. For studier på forsøksdyr er det kun subkroniske og kroniske inhalasjonsstudier som er tatt med i vurderingen. I vurderingen er det lagt særlig vekt på MMMF's effekt på luftveiene.

Syntetiske mineralfibrer, eller man-made mineral fibers (MMMF), er en fellesbetegnelse på industrielt fremstilte fibrer hovedsakelig produsert fra uorganisk materiale som glass, sten, mineraler, slagg og prosesserte uorganiske oksider. MMMF er ikke-krystalinske (glassaktige, vitrøse, amorfe). Andre betegnelser på MMMF er MMVF (man-made vitreous fibers).

MMMF er egentlig en bredere betegnelse enn MMVF. Dette dokumentet vil begrense seg til fibertyper som er inkludert i IARC's [1] kategorisering av MMVF, se figur 1. Keramiske fibrer som silisiumkarbid og andre spesialfibrer i denne gruppen er derfor ikke med i vurderingen.

Avhengig av produksjonsprosessen produseres MMMF enten som ull, som er en floke av sammenhengende fibrer med varierende lengde og diameter, eller som filamenter, som er kontinuerlige fibrer med diametre som er ensartede og typisk tykkere enn den til ull [1].



Figur 1 Kategorisering av MMVF i henhold til IARC [1]. Innen hver av disse kategoriene finnes det flere kommersielle produkter som representerer et stort spenn i sammensetning og biopersistens (se nedenfor). HT = high-alumina, low silicate wools, AES = alkaline earth silicate wools.

Kjemiske egenskaper

De ulike typer av MMMF har forskjellig kjemisk sammensetning, og en oversikt over dette er gitt i tabell 1. Sammensetningen varierer også innen hver kategori, avhengig av bruksområde, produksjonsprosess, krav til biopersistens (se nedenfor), råstoff, resirkulering m.v.

Tabell 1 Typisk kjemisk sammensetning for klasser av MMMF. Sammensetningen er gitt som masseprosent av de respektive oksidene. Tabellen er i sin helhet hentet fra IARC's monografi [1].

	Kontinuerlige glass filament	Glassull		Steinull	Slaggull	Refraktoriske keramiske fibrer	AES	HT
		Isolasjons-ull	Special purpose ull					
SiO ₂	52-75	55-70	54-69	43-50	38-52	47-54	50-82	33-43
Al ₂ O ₃	0-30	0-7	3-15	6-15	5-16	35-51	< 2	18-24
CaO	0-25	5-13	0-21	10-25	20-43	< 1		
MgO	0-10	0-5	0-4,5	6-16	4-14	< 1		
MgO + CaO	0-35	5-18	0-25,5	16-41	24-57		18-43	23-33
BaO	0-1	0-3	0-5,5					
ZnO	0-5		0-4,5					
Na ₂ O		13-18	0-16	1-3,5	0-1	< 1		
K ₂ O		0-2,5	0-15	0,5-2	0,3-2	< 1		
Na ₂ O + K ₂ O	0-21	12-20,5			0,3-3		< 1	1-10
B ₂ O ₃	0-24	0-12	4-11	< 1	< 1		< 1	
Fe ₂ O ₃	0-5	0-5	0-0,4		0-5	0-1	< 1	
FeO				3,8				3-9
TiO ₂	0-12	0-0,5	0-8	0,5-3,5	0,3-1	0-2		0,5-3
ZrO ₂	0-18		0-4			0-17	0-6	
Al ₂ O ₃ + TiO ₂ + ZrO ₂							< 6	
P ₂ O ₅				< 1	0-0,5			

F ₂	0-5	0-1,5	0-2					
S					0-2			
SO ₃		0-0,5						
Li ₂ O	0-1,5	0-0,5						

HT = High-alumina, low-silicate wool, AES = Alkaline earth silicate wool

Fysiske egenskaper

En fiber er definert som en partikkel der forholdet mellom lengde og diameter er større enn 3:1.

I motsetning til asbest, så kløyves ikke MMMF på langs med mindre diameter som resultat. MMMF brytes heller på tvers, noe som resulterer i fiberfragmenter med samme diameter, med noe støvdannelse, såkalte "shots".

Nominell¹ diameter for kontinuerlige glassfilamenter er 3-25 µm, men de fleste er 6 µm eller mer. Isolasjonsull har en nominell diameter på 1-10 µm, men har som oftest en gjennomsnittlig diameter på 3-10 µm. Refraktoriske keramiske fibrer og "special purpose" fibrer har diameter på henholdsvis 1,2-3 µm og 0,1-3 µm [1].

Som for diameteren, varierer fiberlengden med produksjonsprosessen. Kontinuerlige fibrer er lengst. Den gjennomsnittlige fiberlengden for ullprodukter varierer mellom fra < 1 til flere centimeter [3].

I motsetning til fiberlengde og fiberdiameter varierer ikke fibertettheten mye mellom de forskjellige gruppene av MMMF (2,1-2,9 g/cm³).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

4.1.1 Deponering

Deponering av inhalerte fibrer i luftveiene er en funksjon av deres fysiske egenskaper, som størrelse, form og tetthet (bestemmende for aerodynamiske diameteren², D_A), og av anatomiske og fysiologiske forhold i øvre og nedre luftveier. Inhalerte fibrer deponeres i luftveiene hovedsakelig ved impaksjon³, sedimentering, diffusjon og intersepsjon⁴. For mer informasjon om deponering av fibrer hos mennesker og rotte, se [10,11,12].

Det er D_A som i størst grad bestemmer om fiberen er respirabel og hvor den vil deponeres i lungene. Fiberens diameter er mer avgjørende for bestemmelse av D_A enn lengden. For fibrer gjelder det at evnen til å nå ned til lungeblærene (respirabel fraksjon) generelt avtar med

¹ Nominell diameter = median diameter av produsert fiberprodukt.

² Aerodynamisk diameter (D_A) = diameteren til en hypotetisk partikkel som har lik fallhastighet, men som har kuleform og tetthet lik 1 g/cm³. D_A er avhengig av tetthet, form og størrelse.

³ Impaksjon vil si at støvpartikler som følge av sin masse vil ha en tendens til å gå rett frem når luftstrømmen svinger. Dette kan føre til at partikkelen kolliderer med slimhinnene i veggen og dermed blir deponert.

⁴ Intersepsjon vil si at partikkelen som følge av sin størrelse blir sittende fast i slimhinnen på begge sider av luftrøret, bronkier eller bronkioler.

økende fiberstørrelse, men at relativt lange fibrer med veldig liten diameter kan følge inhalert luftstøm ned til alveolene (lungeblærene) i lungene.

Det er vist at det deponeres flere og større fibrer i lungeblærene hos mennesker enn hos rotte og hamster. Dette skyldes forskjell i pustemønster og luftveienes anatomi. Den maksimale nominelle diameteren en inhalert fiber kan ha for å kunne nå lungeblærene er 3 μm hos mennesker og 1 μm hos rotter [4,5]. Den tilsvarende maksimale aerodynamiske diameteren er $\sim 10 \mu\text{m}$ hos mennesker og $\sim 5 \mu\text{m}$ hos rotte [12].

Den kjemiske sammensetningen av inhalerte fibrer spiller mindre rolle i deponeringen, mens overflatebehandling av fibre kan påvirke deponeringen ved å øke den nominelle diameteren, og dermed også den aerodynamiske diameteren. Videre vil overflatebehandling også kunne endre den elektrostatiske ladningen til fiberen og dermed påvirke deponering, mens tilsetning av bindemiddel vil redusere sannsynligheten for at fiberen inhaleres.

4.1.2 Eliminering og retensjon

Eliminering av deponerte fibrer fra luftveiene bestemmes både av fiberens fysiske og kjemiske egenskaper. Dette gjør at eliminering og retensjon⁵ av fiberen i lungene vil variere mellom forskjellige fibertyper. I en frisk lunge hvor eksponeringen ikke er så høy at elimineringsmekanismen påvirkes, vil alveolære makrofager sørge for at små ikke-fibrøse partikler og fibrer kortere enn 10 μm blir fagocyttert og relativt hurtig transportert til slimheisen. Fibrer lengre enn 20 μm er for lange til at makrofagene fullstendig klarer å fagocyttere og transportere dem ut av lungene. Fibrer større enn 20 μm som er deponert i lungeblærene vil derfor ikke kunne elimineres før de enten løser seg opp eller brytes opp til fragmenter som er korte nok til å fjernes av makrofager. Disse fibre løses opp både i et ekstracellulært og intracellulært miljø, og utsettes derfor for en variert pH. Oppløsningshastigheten til hver enkelt fiber bestemmes primært av dens kjemiske sammensetning (se nedenfor).

Etter at en fiber er deponert i lungene kan den penetrere alveolære epitelceller. Fiberen kan så transporteres i interstitiet til pleura og brysthule, eller til lymfekjertlene via lymfen [9,13-15].

4.1.3 Fiberens biopersistens

Litteraturen gir ingen klar definisjon av hva en fibers biopersistens er. IARC [1] sier at biopersistens av en fiber i lungene refererer til hvor lenge fiberen klarer å bevare sine kjemiske og fysiske egenskaper i lungene. Elementer i biopersistens, slik IARC definerer den, er makrofag-mediert fysisk-kjemisk eliminering (unntatt slimheisen) og fiberens holdbarhet (durabilitet). Fiberens holdbarhet bestemmes av fiberens evne til å motstå prosesser som fører til oppløsning, lekkasje av oksider, brekking og splitting (både intracellulært og ekstracellulært). McClellan og medarbeidere [14] har definert biopersistens som fiberens holdbarhet (durabilitet) i lungene, mens McClellan og Hesterberg [15], i en oppsummering fra en IARC-konferanse om biopersistensens rolle i MMMFs toksiske effekt, definerte biopersistens som retensjon av fibrer i lungene over tid med hensyn på antall, dimensjon, overflatekemi, kjemisk sammensetning, overflateareal og fysiske egenskaper.

⁵ Retensjon = deponering - eliminering

Jo høyere biopersistens en fiber har, jo større er fiberens potensiale til å gi en uønsket biologisk effekt [16]. I risikovurderinger som har vært gjort på fibres helseskadelige effekter, særlig kreftfremkallende effekt, har det i de senere år vært lagt stadig større vekt på fibertypens biopersistens. Flere studier indikerer at blant annet den kreftfremkallende effekten av lange MMMF bestemmes av deres biopersistens [16-18]. Ved å endre råmaterialets kjemiske sammensetning blir det stadig introdusert nye typer fibrer med lavere biopersistens [19].

Betydningen av fiberlengde for fibertoksisitet ble først vist for asbestfibrer. Vorwald *et al.* [20] rapporterte at eksponering for lange fibrer (20-50 μm), men ikke korte, runde fibrer ($\leq 3 \mu\text{m}$), var relatert til sykdommer både i lunge og bukhinne. Betydningen av fibrenes fysiske dimensjon og holdbarhet *in vivo* for å få en uønsket biologisk effekt i pleurahulen (brysthulen) og bukhulen ble påpekt allerede på begynnelsen av 70-tallet av henholdsvis Stanton og medarbeidere [21,22] og Pott og medarbeidere [23,24] (se senere).

Mål på biopersistens

Det har vært gjort en serie av kroniske inhalasjonsstudier på gnagere for å undersøke MMMFs effekt på luftveiene [25-33]. I studiene fant man en positiv sammenheng mellom ulike fibrers biopersistens og effekt for både inflammasjon, fibrose og kreft (se nedenfor).

Sammenhengen ble bekreftet i studier utviklet spesifikt for å vurdere fibrers biopersistens i lunge hos rotte (beskrevet nedenfor). Ved utviklingen av disse studieprotokollene på midten av 1990-tallet var det enighet om at det beste målet for biopersistens skulle reflektere eliminasjon ved fysisk og kjemisk nedbrytning av fibrer i lungene, og ikke eliminasjon mediert av makrofager og slimheis [se 9]. Det er derfor enighet om at eliminasjon av fibrer lengre enn 20 μm best representerer fibrers biopersistens i lungene. For å gi slimheisen tid til å kvitte seg med fibrer som hadde deponert i luftveiene, ble første tidspunkt for måling av antall fibrer i lungene (lungebelastningen) satt til 24 timer etter eksponeringsslutt. Med jevne mellomrom i året etter eksponeringsslutt ble fibrene i rottelungene analysert med hensyn på både antall, dimensjon, morfologi og kjemisk sammensetning. Antall fibrer $> 20 \mu\text{m}$ per lunge ved hvert tidspunkt ble så satt inn i en en- eller to-kompartiment førsteordens kinetisk modell:

$$y = ae^{-bx}$$

eller

$$y = a_1e^{-b(1)x} + a_2e^{-b(2)x}$$

der y = fiber/lunge, x = dager etter siste eksponering, a_1 og a_2 = fiber/lunge i kompartiment med henholdsvis hurtig og langsom omsetning ved tid 0, b_1 og b_2 = hastighetskonstanter for kompartiment med hurtig og langsom omsetning.

Bernstein *et al.* [34] foreslo å bruke en vektet halveringstid for eliminasjon fra lunge, $WT_{1/2}$, for fibrer $> 20 \mu\text{m}$ som et mål på fibrers biopersistens i lunge. $WT_{1/2}$ er en indeks som omfatter eliminasjonstiden for begge kompartiment i en to-kompartiment-modell. $WT_{1/2}$ beregnes ved hjelp av følgende formel:

$$WT_{1/2} = p \times T_{1/2} (\text{hurtig omsetning}) + (1-p) \times T_{1/2} (\text{langsom omsetning}),$$

der p er estimert del av fibrer i kompartiment 1 på dag 0 ($p = a_1/(a_1 + a_2)$). EU benytter seg av denne tilnærmingen i EUs Kommissjonsdirektiv 97/69/EC (se 4.2.5 Organisasjoners vurderinger av MMMFs kreftfremkallende effekt).

Biopersistens-studier gjort på rotte in vivo

I en inhalasjonsstudie (nese-inhalasjon) eksponerte Hesterberg og medarbeidere [35] Fischer 344/N rotter for 30 mg/m^3 ($250\text{-}350 \text{ fiber/cm}^3 > 5 \mu\text{m}$) MMMF i 6 timer/dag i 5 dager. Fibrer som ble testet var to typer av glassull (MMVF10 og MMVF11), steinull (MMVF21) og slagggull (MMVF22). Rottene ble også eksponert for 10 mg/m^3 krokidolitt asbest, tilsvarende $2600 \text{ WHO}^6 \text{ fiber/cm}^3 > 5 \mu\text{m}$ eller filtrert luft. Lungebelastningen ble målt 8 ganger i løpet av året etter eksponeringslutt. Etter ett år hadde over 95 % av lange MMMF ($> 20 \mu\text{m}$) forsvunnet fra lungen, sammenlignet med bare 17 % av lange krokidolittfibrer. Gjennomsnittlig diameter og lengde på MMMF avtok med tiden, mens gjennomsnittlig diameter på krokidolittfibre forble uforandret. For glassull og slagggull ble det også observert lekkning av oksider som korrelerte godt med de morfologiske endringene. For krokidolitt ble det verken observert kjemiske eller morfologiske endringer.

I en annen inhalasjonsstudie (nese-inhalasjon) utført av samme gruppe [26] ble 5 typer av MMMF, i tillegg til amosittfiber, testet. Fibrene som ble testet løste seg relativt sakte opp *in vitro* ved pH 7,4. Fisher rotter ble eksponert for 62 mg/m^3 refraktoriske keramiske fibrer, 58 mg/m^3 steinull, 51 mg/m^3 av to typer av holdbart "special purpose" glassull, 60 mg/m^3 HT steinull, 17 mg/m^3 amositt asbest og filtrert luft. Eksponeringen tilsvarte $\sim 400 \text{ WHO fiber/cm}^3$ for MMMF (inkludert 150 fibrer $> 20 \mu\text{m}$) og $\sim 800 \text{ WHO fiber/cm}^3$ for amosittasbest (inkludert 235 fibrer $> 29 \mu\text{m}$). Lungebelastningen ble analysert i et år etter eksponeringslutt. Etter et år var det kun 0,04-10 % av MMMF igjen i lungevevet, mens prosentandelen var 27 % for amositt. $\text{WT}_{1/2}$ for fibrer $> 20 \mu\text{m}$ var 6 dager for HT steinull, 49 og 79 for "special purpose" glassull, 67 for steinull, 55 for refraktoriske keramiske fibrer og 418 for amositt (se tabell 2).

Fiberens holdbarhet (durabilitet) in vitro

De fysiske og kjemiske mekanismene som forårsaker at fiberen løses opp i lungen har også vært undersøkt *in vitro* i fysiologiske løsninger og buffere som skal simulere lungevæsken [1]. I disse studiene har det vært kalkulert reduksjoner i diameter av MMMF på fra 0,2 til 3,5 nm/dag. Tilsvarende tall for krokidolitt var $< 0,01 \text{ nm/dag}$. En oversikt over noen dissolusjonskonstanter⁷ (k_{dis}) er gitt i tabell 2.

⁶ WHO fiber = definert av Verdens helseorganisasjon som en partikkel som har lengde $> 5 \mu\text{m}$, diameter $< 3 \mu\text{m}$, og et forhold mellom lengde og diameter på 3:1.

⁷ K_{dis} = dissolusjonskonstanten til en fiber er hastigheten på dens oppløsningen *in vitro* i en saltoppløsning ($\text{ng/cm}^2/\text{t}$)

4.2 Toksikodynamikk

4.2.1 Epidemiologiske studier og forsøk gjort på mennesker

4.2.1.1 Irritativ effekt på hud og øyne

Eksposering for MMMF har en irritativ effekt på hud, og forårsaker kløe, stikking og brenning i hud. Deres iboende irritative egenskaper er dokumentert gjennom flere studier med lappetesting og gnidetester ("rubbing") [36-41]. De synlige dokumenterte skadevirkningene er kliniske tegn på akutt inflammasjon som rødhet, hevelse i form av papler og papulovesikler. Den irritative effekten har sammenheng med fibrenes fysiske dimensjoner og er mekanisk. Det er hovedsakelig fibrer med diameter over 4,5 µm som gir irritasjon og alvorlighetsgraden av reaksjonen øker med fibrenes diameter.

Stockholm og medarbeidere [42] gjorde en tverrsnittundersøkelse på 15 arbeidere eksponert for steinull (produksjon, kutting og innpakking). Studien inkluderte en referansegruppe på 15 personer. Det ble rapportert at eksponering for steinull (> 3 µm i diameter, D_A) ga økt forekomst av symptomer fra øyne (10 av 15). Det ble videre vist at økningen i mikroepiteliale defekter i bindehinnen hadde en sammenheng med både antall fibrer akkumulert i det motsatte øyet og luftbåren konsentrasjonen av totalstøv. Effekten var reversibel. I samme studie, men rapportert i en egen publikasjon [43], ble det funnet en sammenheng mellom antall fibrer akkumulert på øye etter 8 timer og eksponering for både totalstøv og luftbårne fibrer. For fibrer var det kun ikke-respirable fibrer som ble målt.

4.2.1.2 Effekt på luftveiene

Det har vært gjort flere epidemiologiske studier [44-50] på arbeidere eksponert for MMMF hvor dødelighet knyttet til sykdommer i respirasjonssystemet har vært undersøkt. Med unntak av en kohort ved en steinull/slaggull fabrikk [46] som hadde en dokumentert historie med asbestbruk, viste ingen av disse studiene en signifikant økt risiko for død forårsaket av ikke-maligne luftveissykdommer. Flere av disse studiene er beskrevet under

4.2.1.3 Kreftfremkallende effekt.

Det finnes imidlertid få studier av god kvalitet på MMMFs effekt på luftveiene. Noe av årsaken til dette er at fokus hovedsakelig har vært rettet mot en mulig kreftfremkallende effekt. Få av studiene forsøker å relatere rapportert effekt til eksponeringsnivået av MMMF.

Glassull, steinull og slagull

De epidemiologiske studiene gjort på glassull, steinull og slagull har flere svakheter, som mangel på kontrollgruppe [51-53], tidligere eksponering for asbest [51-57], eksponering for andre kjemikalier/støv som det ikke ble kontrollert for [54-56,58] eller mulig seleksjons,- og/eller informasjonsbias [54-56]. På grunn av disse manglene i materiale og metode, er ikke dataene tilstrekkelig valide. En kort beskrivelse av studiene er likevel gitt siden de sett samlet kan gi informasjon.

Kilburn og Warshaw [51] har i en studie av 175 arbeidere eksponert for glassull rapportert om både pneumokoniose, pleural fibrose, redusert lungefunksjon, kronisk bronkitt og irritasjon i øvre luftveier og øyne. I to studier på brukere av glassull, 284 kjøleskåpinstalatører [52] og 333 metallplate-arbeidere [53], ble det rapportert om en høy forekomst av kronisk bronkitt på

henholdsvis 10,9 % og 15 %. Ingen av de nevnte studiene inkluderte kontrollgruppe og en betydelig andel av arbeiderne hadde vært eksponert for asbest.

Petersen og Sabroe [54] rapporterte i 1991 om en sammenheng mellom prevalens av symptomer fra øyne, nese og øvre luftveier og antall timer eksponert for mineralull (ikke nærmere spesifisert) per måned i en spørreskjemaundersøkelse av 2654 danske byggearbeidere. Det ble rapportert at forekomst av symptomer var 2 til 3 ganger høyere hos bygningsarbeidere som var eksponert for mineralull sammenlignet med ueksponerte bygningsarbeidere. Også eksponering for organiske løsemidler og røykevaner viste en positiv sammenheng med symptomer fra øvre luftveier. Det ble ikke gjort eksponeringsmålinger på mineralull, men det ble vist til at Schneider i 1979 [59] hadde rapportert at eksponering for mineralull varierte fra $< 0,05$ til > 3 fiber/cm³ luft på danske arbeidsplasser under isolering med mineralull.

I en tversnittsundersøkelse ble 235 arbeidere som hadde jobbet med produksjon av steinull (63 % responsrate) sammenlignet med 243 personer fra den generelle befolkning [55,56] med hensyn på lungefunksjon og luftveissykdommer. Arbeidere som hadde jobbet i produksjonen i mindre enn 5 år, eller som hadde fylt 70 år på undersøkelsestidspunktet, ble ekskludert fra studien. Arbeidere som tidligere hadde vært eksponert for asbest var ikke signifikant forskjellig fra referansegruppen (selvrapportert eksponering) verken når det gjaldt antall, lungefunksjon eller andre demografiske variabler, og ble derfor inkludert i studien. 14,5 % av de eksponerte arbeidstakerne hadde luftveisobstruksjon mot 5,3 % i referansegruppen. Forskjellen var signifikant, men begrenset til personer med et stort forbruk av tobakk. Det var ingen forskjell mellom de to gruppene i forekomsten av astma, kronisk bronkitt, lungens diffusjonskapasitet eller symptomer fra luftveiene (hoste, ekspektorasjon⁸ og dyspnea). Det ble ikke funnet noen negativ sammenheng mellom redusert lungefunksjon og varighet av eksponering (målt som ansettelsestid i produksjonen).

Järholm og medarbeidere [57] sammenlignet røntgenbilder fra 933 arbeidstakere ansatt i steinullproduksjon, med røntgenbilder fra 865 arbeidere hovedsakelig ansatt innen handel, bank og trykkeri. Det ble rapportert om en liten, ikke-signifikant, overhyppighet av pleuraplaques hos eksponerte arbeidere (n = 12). Tre av arbeiderne med pleuraplaques hadde tidligere muligens vært eksponert for asbest. En nestet case-kontroll studie innen kohorten med eksponerte arbeidere viste ingen sammenheng med fibereksponering. Kohorten hadde en lav gjennomsnittsalder, der 57 % av menn og 86 % av kvinnene var 40 år eller yngre.

Clausen *et al.* [58] undersøkte lungefunksjonen hos 340 isolasjonsarbeidere (glassull og steinull) og 166 bussjåfører (referansegruppe). Det ble rapportert om en signifikant lavere FEV₁⁹ hos isolasjonsarbeidere sammenlignet med bussjåførene. FVC¹⁰ var lik for de to gruppene. Det ble kontrollert for alder, høyde og røykevaner, men annen potensiell eksponering for de to gruppene ble ikke vurdert. Over 67 % av isolasjonsarbeiderne hadde tidligere vært eksponert for asbest, mens slik informasjon ikke var tilgjengelig for bussjåførene. Ved en sammenligning av isolasjonsarbeidere med og uten tidligere asbesteksponering ble det imidlertid ikke funnet noen sammenheng mellom lungefunksjon og asbesteksponering. Lungefunksjonen til 114 av isolasjonsarbeiderne hadde vært testet 6 år tidligere, mens lungefunksjonen til 59 av bussjåførene ble testet 8 år etter studien. For røykere

⁸ Ekspektorat = oppspytt fra de nedre luftveiene.

⁹ FEV₁ = forsert ekspiratorisk volum i løpet av et sekund

¹⁰ FVC = forsert ekspiratorisk kapasitet

var fallet i lungefunksjon i disse gruppene signifikant større for isolasjonsarbeidere (7,7 cl/år) sammenlignet med bussjåfører (3,1 cl/år).

Hughes og medarbeidere [60] gjorde en oppfølgingsstudie på en studie publisert i 1983. Oppfølgingsstudien inkluderte 1435 arbeidstakere som var ansatt i MMMF-produksjon (fem glassullfabrikker og to steinullfabrikker) fra og med 1986 til og med 1987 og 300 arbeidstakere fra samme området uten eksponering for MMMF. Studien inkluderte en spørreundersøkelse, lungefunksjonstest og undersøkelse av røntgenbilder. Det ble ikke funnet økt forekomst av symptomer fra luftveiene eller redusert lungefunksjon relatert til fibereksposeringen. Som i den første studien ble det rapportert om lav prevalens (1,6 %) av små fortettninger i lungene hos arbeidstakere som arbeidet med MMMF. I referansegruppen hadde 0,7 % fortettninger i lungene. 21 av 23 av arbeidstakerne med fortettninger arbeidet i produksjon av glassull med liten diameter. Etter en sammenligning av røntgenbilder fra 1979, benyttet i studien fra 1983, og 1986, ble det funnet betydelig variasjon i vurderingen av disse (både inter intra). Forfatterne konkluderte med at resultatene ikke indikerte alvorlig kliniske, funksjonelle eller radiografiske tegn på effekt etter eksponering for MMMF hos disse arbeidstakerne.

Brown *et al.* [61] undersøkte 687 arbeidstakere som arbeidet i produksjon av glassull og steinull, eller som kontorpersonale (referansegruppe). Studien besto av spørreskjema, allergitest, lungefunksjonstester og røntgenbilder. Det ble ikke funnet holdepunkter for at eksponerte arbeidere hadde en overhyppighet verken av lungefibrose, arbeidsrelatert astma, lungekreft eller andre arbeidsrelaterte lungesykdommer.

Refraktoriske keramiske fibrer

Epidemiologiske studier på en amerikansk kohort [62-66] og en europeisk kohort [67-69], danner det meste av databasen med epidemiologiske studier som har vært gjort på risiko for sykdom i luftveiene etter eksponering for refraktoriske keramiske fibrer.

Amerikansk kohort

I forbindelse med studien av den amerikanske kohorten har Rice og medarbeidere [70] prøvd å estimere eksponeringen for ulike jobboperasjoner i produksjon av refraktoriske keramiske fibrer. Beregningene baserer seg på data fra 1953 til og med 1991 fra syv fabrikker drevet av et selskap. Målinger tatt før 1987 er i hovedsak hentet fra en studie publisert av Esmen og medarbeidere i 1979 [71], mens målinger fra og med 1987 er tatt i henhold til NIOSH-standarden [72]. Gjennom intervjuer ble det også samlet inn informasjon om fabrikkene, produksjonsendringer og beskrivelse av de forskjellige jobboperasjonene. Det ble beregnet eksponering for 81 jobbtitler på syv fabrikker for spesifiserte tidsperioder. Den høyeste beregnede gjennomsnitts-eksponeringen var 10 fiber/cm³ for karring av tekstil på 1950-tallet, mens skifte av teknologi reduserte beregnet eksponering for denne arbeidsoperasjonen til under 1 fiber/cm³. Beregnet gjennomsnittlig eksponering for samtlige arbeidsoperasjoner som også ble utført i 1991 lå under 0,66 fiber/cm³. I en tidligere studie utført av samme gruppe ble gjennomsnittlig fiber-konsentrasjon beregnet til å variere fra 0,01 til 1,04 fiber/cm³ for de forskjellige arbeidsoperasjonene [73].

Lemasters og medarbeidere [62] undersøkte røntgenbilder fra 627 arbeidere og 220 tidligere arbeidere som hadde jobbet med produksjon av refraktoriske keramiske fibrer. Det ble rapportert om lungeendringer hos 11,4 % av de 70 arbeiderne med mer enn 20 år siden første

jobb innen produksjon av refraktoriske keramiske fibrer (oddsratio (OR) 7,7; 95 % CI 2,0-29,1), og hos 20,7 % av 29 arbeidere som hadde jobbet i produksjon av refraktoriske keramiske fibrer i mer enn 20 år (OR 8,8; 95 % CI 2,6-30,1). Det ble rapportert om endringer i lunger hos totalt 23 arbeidere, hvorav 21 av disse ble klassifisert som pleuraplaques og to som fortetninger. Sammenhengen mellom pleuraplaques og eksponeringstid var statistisk signifikant, også etter justering for kjent asbest-eksponering.

Mellom 1987 og 1992 ble røntgenbilder av lunger fra 625 arbeidstakere som var involvert i produksjon av refraktoriske keramiske fibrer undersøkt i en retrospektiv kohort og en nestet case-kontroll studie [64]. Ni av 72 arbeidstakere med mer enn 20 år siden første jobb innen fiberproduksjon hadde pleuraplaques (OR 9,5; 95 % CI 1,9-48,2), mens 5 av 19 arbeidere som hadde jobbet i produksjon av refraktoriske fibrer i mer enn 20 år hadde plaques (OR 22,3; 95 % CI 3,6-137). Det ble også vist en sammenheng mellom utvikling av pleuraplaques og kumulativ eksponering for refraktoriske fibrer. I case-kontrollstudien hadde fem av 19 arbeidstakere med mer enn 20 år i fiberproduksjonsarbeid pleuraplaques (OR 22,3; 95 % CI 3,6-137). Case-kontrollstudien viste at sammenhengen mellom fibereksponering og plaques ikke kunne tilskrives asbest-eksponering. Det ble ikke vist signifikant økt interstitiell fibrose.

En oppfølgingsstudie [66] av studiene over inkluderte 1008 arbeidere fra fem fabrikker. Det ble funnet en statistisk signifikant sammenheng mellom eksponering for refraktoriske keramiske fibrer, vurdert ved varighet av ansettelse, og endringer i lungevev. Det ble også funnet en signifikant sammenheng med tid siden første ansettelse > 20 år. Total prevalens for endringer i lungevev var 2,7 % (27 blant 1008 arbeidstakere), hvorav 2,2 % av endringene i lungevev var pleuraplaques. Det ble ikke funnet endringer i lungevev hos arbeidstakere som ble ansatt etter oppstart av studien i 1987, noe som ble forklart med en reduksjon i eksponeringsnivå for refraktoriske keramiske fibrer på midten av 80-tallet. Det ble rapportert om en økning av interstitielle forandringer i lungene, men denne var ikke statistisk signifikant. For asbesteksponering ble det vist til case-kontrollstudien over [64], hvor det ble vist at sammenhengen mellom fibereksponering og plaques ikke kunne tilskrives asbesteksponering.

I en studie [63] inkluderte kohorten 742 arbeidstakere fra 5 fabrikker som produserte refraktoriske keramiske fibrer. Det ble rapportert at OR for å arbeide med produksjon av refraktoriske keramiske fibrer og å ha minst ett symptom fra luftveiene var 2,9 (95 % CI; 1,4-6,2) for menn og 2,4 (95 % CI; 1,1-5,3) for kvinner. OR ble justert for alder, røykevaner og år med mulig asbesteksponering. Videre ble det hos menn funnet en signifikant reduksjon i FVC for røykere og tidligere røykere på henholdsvis 165,4 ml og 155,5 ml per 10 års arbeid i produksjon av refraktoriske keramiske fibrer. For FEV₁ var reduksjonen bare signifikant for røykere (134,9 ml) som hadde arbeidet i ≥ 10 år.

I en prospektiv studie fulgte Lockey *et al.* [65] opp lungefunksjonen til eksponerte arbeidstakere fra fem fabrikker fra 1987 til 1994. Arbeidstakerne hadde gjennomsnittlig vært ansatt i produksjon av refraktoriske keramiske fibrer i ca. 7 år. Tverrsnittsanalyser av resultater fra den første lungefunksjonstesten indikerte et større fall i FVC og FEV₁ for produksjonsarbeidere ansatt i mer enn 7 år enn produksjonsarbeidere med ansettelsestid opp til 7 år, ved sammenligning med arbeidstakere som ikke arbeidet i produksjonen. Ved analyse av de senere lungefunksjonstestene ble lignende resultater rapportert. Senere eksponering fra sent 80-tall og opp til 1994 bidro ikke til reduksjonen i FVC og FEV₁.

Europeisk kohort

En tverrsnittundersøkelse av en europeisk kohort [67,68] inkluderte 628 arbeidstakere fra syv fabrikker. Den gjennomsnittlige respirable fiberkonsentrasjonen lå i området fra 0,2 til 0,88 fiber/cm³ for arbeidere som arbeidet med primær teknologi og 0,49 til 1,36 fiber/cm³ for arbeidere som arbeidet med sekundær teknologi, som i større grad innebærer manuell håndtering. Gjennomsnittlig varighet for ansettelse var 10,2 år. 44 % av arbeiderne var røykere, mens 4,5 % hadde vært eksponert for asbest i forbindelse med tidligere jobber. Det ble rapportert om obstruksjon av luftveiene relatert til kumulativ eksponering for refraktoriske keramiske fibrer. Effekten var begrenset til røykere og tidligere røykere. 13 % av arbeidstakerne hadde små fortetninger i lungene. Prevalensen var ikke relatert til kumulativ eksponering, men økte med alder, røyking og tidligere eksponering for potensielle konfoundere. Eksponering for refraktoriske keramiske fibrer ga en irritativ effekt, og symptomer fra nese, øyne og hud ble hyppig rapportert ved alle fabrikkene. Prevalensen økte med antall røykte sigaretter. Andre symptomer fra luftveiene ble rapportert sjeldnere og varierte mer mellom fabrikkene, men også her var frekvensen høyere hos røykere og økte med antall røykte sigaretter. Etter justering for konfoundere som alder, kjønn, røykevaner og fabrikk ble det funnet at frekvensen av symptomer fra øyne og hud, dyspnea (grad 2 og mer) og pipende bryst økte signifikant med eksponering, særlig i den høyest eksponerte gruppen ($\geq 0,6$ fiber/cm³). Tetthet i nesen og tørrhoste var mest prevalent i gruppen som var lavest eksponert ($0,2 < 0,6$ fiber/cm³), og det ble ikke funnet noen dose-respons sammenheng.

I en oppdatering av den europeisk kohorten [69] ble det funnet en negativ korrelasjon mellom estimert kumulativ eksponering for alle eksponeringsvariabler (særlig respirable fibrer) og lungefunksjon (FVC og FEV₁) hos menn. Reduksjonen i lungefunksjonen var liten, men signifikant, og ble estimert til å være ca. 100 ml FEV₁ eller FVC for en gjennomsnittlig eksponering for refraktoriske keramiske fibrer på 5 fibrer ml⁻¹ per år. Denne sammenhengen ble kun funnet hos røykere. 20 % av arbeidstakerne hadde tidligere vært eksponert for asbest. For produksjonsarbeiderne som ikke hadde vært eksponert for asbest, var det en sammenheng mellom tiden siden siste eksponering for refraktoriske keramiske fibrer og pleuraplaques og endringer i lungen, noe som vanskeliggjorde vurderingen av eventuelle effekter på lungene forårsaket av refraktoriske keramiske fibrer. Sammenhengen var imidlertid ikke signifikant. Prevalens av symptomer fra respirasjonssystemet, som kronisk bronkitt, dårlig pust og smerter i brystet, var generelt lav. Kronisk bronkitt og symptomer relatert til dette (hoste, ekspektorasjon) viste noe sammenheng med nylig eksponering, noe som kan ha vært forårsaket av refraktoriske keramiske fibrers irritative effekt.

4.2.1.3 Kreftfremkallende effekt

To store kohort-studier, en fra USA og en fra Europa samt case-kontroll studier innen disse kohortene, danner det meste av databasen med epidemiologiske studier som har vært gjort på risiko for utvikling av kreft etter eksponering for glassull, steinull, slagull og kontinuerlige glassfilamenter. I 1984 ble det fra begge kohorter [74,75] rapportert om en overhyppighet av kreft blant produksjonsarbeidere med mer enn 30 år siden første ansettelse. Arbeidstakere som arbeidet med produksjon av steinull/slagull hadde en større overhyppighet av kreft enn de som produserte glassull. Disse kohortene ble fulgt opp i en rekke oppfølgingsstudier og resultater fra disse og noen case-kontroll studier er beskrevet nedenfor.

De fleste studiene har vært gjort ved produksjon av MMMF. Fordelen med dette er at eksponering for andre lungekarsinogener er lavere enn i industri med bruk av MMMF.

Fibereksposeringen forventes imidlertid å være høyere ved bruk enn ved produksjon av MMMF.

Vi fant ikke tilstrekkelig med data for å kunne vurdere kreftfremkallende effekt av refraktoriske keramiske fibrer på mennesker. Refraktoriske keramiske fibrer fikk først på 70-tallet en omfattende bruk. Arbeidstakerne i studiene har derfor vært eksponert for denne fibertypen i relativt kort tid med tanke på latenstiden for kreftutvikling.

Europeisk kohort

Fabrikkene som er undersøkt i den europeiske kohorten inkluderer 7 land og 13 fabrikker, hvorav 4 fabrikker produserer glassull, 7 produserer steinull og slaggull og 2 produserer glassfilamenter [75-78]. Arbeidstakerne ble fulgt fra oppstart av MMMF-produksjonen, som varierte mellom fabrikkene fra 1933 til 1961. Den opprinnelige kohorten inkluderte 25 000 arbeidstakere, men etter ekskludering av arbeidstakere som hadde vært ansatt i mindre enn ett år og de som ikke jobbet med produksjon av MMMF, besto kohorten i oppfølgingsstudiene av 21 967 produksjons-arbeidere. Basert på eksponeringsmålinger ved 12 av 13 fabrikker ble det funnet at gjennomsnittlig eksponering var 0,02, 0,04 og 0,006 fiber/cm³ ved fabrikkene som produserte henholdsvis glassull, sten- og slaggull og kontinuerlige filamenter [79]. Resultater fra denne og oppfølgingsstudier gjort på denne kohorten, er beskrevet nedenfor.

I oppfølgingsstudien publisert i 1987 [76] ble det funnet at sten- og slaggullarbeidere hadde en statistisk ikke-signifikant økt dødelighet forårsaket av kreft i luftveiene sammenlignet med regionale rater. Høyest og statistisk signifikant standardisert mortalitetsratio (SMR) for kreft i luftveiene ble funnet etter mer enn 20 års oppfølgingstid blant arbeidstakere som første gang ble eksponert under fasen med eldst teknologi. I denne fasen ble særlig slagg benyttet som råvare. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom død forårsaket av lungekreft og ansettelsestid. Det ble heller ikke funnet økt risiko for død forårsaket av lungekreft etter introduksjon av bindemiddel og moderne produksjons-metoder. Produksjonsarbeidere som var eksponert for glassull hadde signifikant økt dødelighet forårsaket av lungekreft ved sammenligning med nasjonale rater, men ikke ved sammenligning med regionale rater. På grunn av for kort oppfølgingsperiode var det ikke mulig å gjøre en vurdering av den kreftfremkallende effekten til kontinuerlige glassfilamenter.

Bofetta og medarbeidere har gjort oppfølgingsstudier på den europeiske kohorten. Bofetta *et al.* har undersøkt dødelighet i den europeiske kohorten opp til 1990 [77] og kreftinsidens til og med 1994 i Danmark og 1995 i Norge og Sverige [78]. På tross av at antall personår i oppfølgings-studien til Bofetta *et al.* [77] var økt til 489 551, var der liten endring i konklusjonen som ble trukket i de tidligere studiene. Arbeidstakere med mer enn ett års ansettelsestid hadde en SMR for lungekreft på 1,34 (95 % CI, 1,08-1,63) blant sten- og slaggullarbeidere og 1,27 (95 % CI, 1,07-1,50) blant glassullarbeidere. I motsetning til for sten- og slaggullarbeidere, var SMR økt for glassullarbeidere kun ved sammenligning med nasjonale rater. For sten- og slaggullarbeidere viste studien økende risiko med år siden første eksponering. Høyeste SMR ble funnet blant arbeidere med lengst tid siden første ansettelse og blant de som ble først ansatt i perioden med eldst teknologi.

I Bofetta *et al.* [78] ble det ikke funnet økt risiko for kreft når alle krefttyper ble sett under ett, verken for sten- og slaggullarbeidere eller glassullarbeidere. Ved sammenligning med nasjonale rater var standardisert insidensratio (SIR) for lungekreft etter eksponering for sten- og slaggull 1,08 (95 % CI, 0,85-1,36), mens den var 1,28 (95 % CI, 0,91-1,74) for glassull.

Kjærheim og medarbeidere [80] publiserte i 2002 en case-kontroll studie som ble nestet fra den europeiske kohorten. Studien inkluderte 133 arbeidere med lungekreft fra sten- og slaggullfabrikker i Norge, Danmark, Sverige og Tyskland og 513 kontroller. Det ble ikke funnet økt risiko for lungekreft hos arbeiderne som arbeidet i produksjon av steinull eller slaggull. Det ble heller ikke funnet noen trend med økt eksponeringstid eller tid siden ansettelse. Studien inkluderte informasjon om eksponering og kontrollerte for røykevaner og mulige arbeidsrelaterte konfoundere (asbest, arsenikk, PAH, silika osv).

Amerikansk kohort

Fabrikkene som er undersøkt i den amerikanske kohorten (n=16 661) inkluderer 17 fabrikker, hvorav 11 er glassfiberfabrikker (6 produserer glassull, 3 produserer glassfilamenter og to produserer begge) og 6 fabrikker produserer steinull og slaggull [46,48,74,81,82]. Basert på eksponeringsestimater for hver arbeidstakers arbeidsliv i denne industrien er det estimert at eksponeringen for respirable fibrer (> 5 µm i lengde og < 3 µm i diameter) spenner fra 0,003 til 0,427 fiber/cm³ [83]. Resultater fra denne og oppfølgingsstudier på denne kohorten er beskrevet nedenfor.

Enterline *et al.* utvidet oppfølgingen av den amerikanske kohorten med fem år [81]. For glassullarbeidere ble det funnet en liten økning i dødelighet av kreft i luftveiene sammenlignet med den lokale raten, og denne økte med tid siden første eksponering. Dødeligheten var ikke relatert til eksponeringsvarighet eller estimert tidsveid fibereksponeering. For sten- og slaggullarbeidere ble det rapportert om en statistisk signifikant økt dødelighet relatert til kreft i luftveiene sammenlignet med lokale rater. Det ble ikke funnet noen relasjon verken til tid siden første eksponering, eksponeringsvarighet eller estimert tidsveid fibereksponeering. For arbeidstakere som arbeidet med produksjon av glassfilamenter ble det ikke vist noen overhyppighet av kreft i luftveiene.

I senere oppfølgingsstudier på samme kohort ble steinull/slaggullarbeidere fulgt opp til 1989 [48], mens arbeidere innen produksjon av glassull og kontinuerlige glassfilamenter ble fulgt opp til 1992 [48,82]. For sten- og slaggullarbeidere ble det funnet 24 % og 17 % overhyppighet i samlet dødelighet forårsaket av kreft i luftveiene, sammenlignet med henholdsvis nasjonal og regional rate. For glassullarbeidere var de tilsvarende tallene 16 % og 6 %. Det ble ikke funnet noen sammenheng med varigheten av eksponeringen eller med tid siden første eksponering. SMR var ikke lenger økt etter indirekte justering for røykevaner [47]. En nestet case-kontrollstudie i den amerikanske kohorten av glassullarbeidere [48] viste ingen sammenheng mellom kreft i luftveiene og estimert kumulativ eksponering for respirable fibrer verken med eller uten justering for mulige konfoundere som røyking og annen arbeidsrelatert eksponering.

En annen nestet case-kontrollstudie [84] inkluderte ni slaggullfabrikker i USA, hvorav fire av fabrikkene også var med i den amerikanske kohorten beskrevet ovenfor. Det ble ikke funnet noen økt risiko for kreft i luftveiene som hadde sammenheng med eksponering for slaggull. Røyking var ansvarlig for den økte dødeligheten forårsaket av lungekreft, og risikoen økte med økende antall røykte sigaretter.

Kanadisk kohort

I en kanadisk studie [85,86] ble 2557 menn, som hadde vært ansatt i 90 dager eller mer ved en glassull-fabrikk mellom 1955 og 1977, fulgt opp til og med 1984. Kohorten inkluderte både produksjonsarbeidere og kontorphonale. Målinger som ble tatt i 1978 viste en gjennomsnittskonsentrasjon i de fleste områder på $< 0,1$ fiber/cm³, med noen få målinger som var over 0,2 fiber/cm³. Det ble rapportert om en overhyppighet av død forårsaket av lungekreft hos arbeidstakere som kun arbeidet i produksjonen sammenlignet med den regionale befolkning. SMR var 199 (95 % CI, 128-311), justert for alder og kalenderperiode. Høyest SMR ble funnet for arbeidstakere med kortest eksponeringstid, og det ble ikke funnet noen sammenheng mellom dødsfall forårsaket av lungekreft og eksponeringsvarighet, eller med tid siden første eksponering. Det ble ikke gitt informasjon om røykevaner eller tidligere eksponering for asbest.

Røyking som konfounder

Sosial klasse, og da særlig røyking, er en kjent positiv konfounder for risiko for dødelighet forårsaket av kreft i luftveiene. Industriarbeidere, såkalte "blue collar-arbeidere", har en høyere prevalens av røykere sammenlignet med den generelle befolkning [7,87], som produksjonsarbeiderne i studiene overfor ble sammenlignet med. Dette kan altså langt på vei forklare at det i kohort-studiene ble funnet en liten økning i risiko for dødelighet forårsaket av kreft i luftveiene, mens det i case-kontroll studiene, hvor det ble justert for røykevaner, ikke ble funnet noen økt risiko. I en oppsummering av studiene som har vært gjort på den amerikanske kohorten konkluderte Marsh *et al.* [88] at økt SMR for kreft i luftveiene synes å kunne forklares i sin helhet ved tobakks positive konfounder-effekt.

Mesoteliom

Resultater fra studiene gjort på den amerikanske og europeiske kohorten gir ikke holdepunkter for å si at det finnes en sammenheng mellom fibereksposering og økt risiko for mesoteliom. Det har ikke vært rapportert om mesoteliomer hos arbeidstakere eksponert for refraktoriske keramiske fibrer.

4.2.2 Inhalasjonsstudier gjort på forsøksdyr

I 1972 rapporterte både Stanton og medarbeidere [21] og Pott og medarbeidere [23] at glassull forårsaket kreftutvikling hos rotte etter henholdsvis intrapleural og intraperitoneal implantasjon. Begge gruppene viste at den toksiske effekten til MMMF var relatert til fiberdose, fiberdimensjon og persistens. Sammenlignet med inhalasjon som administrasjonsvei er implantasjonsstudier lite representative for eksponering via luftveiene hos mennesker.

Tre årsaker [9] til dette er:

- 1) administrasjon ved installasjon går forbi kroppens normale forsvarsmekanismer, noe som gjør at dosen som når målorganet er høyere og består av lengre fibrer enn det som er mulig ved eksponering via inhalasjon,
- 2) fordelingen av fibrer etter intratrakeal administrasjon er ikke så uniform som den ville ha vært etter inhalasjon, og

- 3) fibrer injisert inn i brysthulen kan ikke fjernes av makrofager i samme grad som fibrer i lungene kan elimineres av alveolære makrofager og slimheisen.

Fra 1970 til 1987 ble MMMFs effekt også undersøkt i flere kroniske inhalasjonsstudier. Med unntak av en studie hvor effekten av refraktoriske keramiske fibrer ble undersøkt [89] var det ingen av disse studiene som viste at eksponering for MMMF ga økt forekomst av fibrose eller kreft. For å bedre kunne studere MMMFs biologiske effekt og biopersistens i lungene ble det i 1987 utviklet en ny generasjon av inhalasjonsstudier. For alle gjelder det at de skiller seg fra tidligere publiserte studier med at fibrene i aerosolen er respirabel for rotte (geometrisk gjennomsnittlig diameter på $\leq 1 \mu\text{m}$), aerosolen inneholder en betydelig andel av lange fibrer (aritmetisk gjennomsnittlig lengde på ca. $20 \mu\text{m}$) og aerosolen er representativ for fiberdimensjoner i arbeidslivet [9]. Kun studier gjort etter disse retningslinjene er beskrevet nedenfor.

I dyreforsøk hvor et stoffs kreftfremkallende effekt undersøkes, eksponeres forsøksdyrene ofte for konsentrasjoner som ligger langt over eliminasjonskapasiteten. Slike høye eksponeringer kan forårsake uspesifikk skade og falske positive resultater. Det er vist at svært høy eksponering for inert støv kan forårsake lungeinflammasjon og celleproliferasjon hos gnagere [9,90]. For å unngå problemet med uspesifikke skader forårsaket av vevs-”overload” opereres det nå med begrepet maksimal tolererbar dose (MTD). Kriteriene for MTD i inhalasjonsstudier på gnagere er fortsatt under diskusjon, men National Toxicology Program [91] har konkludert med at den høyeste konsentrasjonen av et stoff som testes generelt kun skal gi minimal påvirkning av lungens forsvarsmekanismer, vurdert ut fra en hemmet utskillelse av partikler. Videre har MTD blitt definert som den maksimale dose som ikke hemmer alveolær makrofag-mediert utskillelse fra lunge [92]. For de fleste dyreforsøk som beskrives nedenfor ble eksponeringen som gir MTD estimert til å være ca 200 respirable fibrer/cm³, inkludert 100 fibrer/cm³ som var $> 20 \mu\text{m}$ lange [9]. Fiber/cm³ oppgis i WHO fibrer, definert av Verdens Helseorganisasjon som fibrer som har lengde/diameter forhold $\geq 3:1$, med lengde $\geq 5 \mu\text{m}$ og diameter $< 3 \mu\text{m}$.

4.2.2.1 Subkroniske inhalasjonsstudier

I en subkronisk studie (13 uker) ble hamster (Syrian golden) [28] eksponert for 3, 16, 30, 45 eller 60 mg/m³ glassull (MMVF 10.1), tilsvarende 36, 206, 316, 532 eller 714 fibrer/cm³. Det ble rapportert om inflammasjonseffekt ved alle fiberkonsentrasjoner og økt proliferasjon av lungeceller særlig $\geq 16 \text{ mg/m}^3$. BAL(bronko-alveolær lavage)-væsken inneholdt økt konsentrasjon av neutrofilceller og lymfocytter. Nivået av makrofager, laktat dehydrogenase (LDH) og N-acetyl-beta-D-glukosaminidase (NAG) var ikke signifikant økt sammenlignet med kontrollgruppen.

Også i en subkronisk studie på rotter [93] har BAL-parametre (bronko-alveolær lavage) indikert tidlige tegn på lungerespons ved 206 fibrer/cm³, men ikke ved 36 fibrer/cm³. Dette ble vist som en dose-avhengig signifikant økning i total protein, LDH og NAG hos rotte. Analysen av BAL celletyper viste et signifikant økt nivå av neutrofilceller og lymfocytter etter 13 ukers eksponering for 206 fibrer/cm³. Det ble også rapportert om celleproliferasjon i lungens epitel ved denne konsentrasjonen.

4.2.2.2 Kroniske inhalasjonsstudier gjort på dyr

Glassull

Hesterberg og medarbeidere [27] eksponerte rotter via inhalasjon (nese-inhalasjon) for to typer glassull (MMVF10 og MMVF11) i konsentrasjoner på 3, 16 eller 30 mg/m³ glassull (ca. 34, 160 eller 250 fiber/cm³) i 6 timer/dag, 5 dager i uken i to år. Sammenlignet med kontrollgruppen ga ingen av fibre lungefibrose, mesoteliomer eller statistisk signifikant økt insidens av lungetumorer. Eksponering for glassull ga imidlertid en doserelatert, forbigående og uspesifikk inflammasjon av lungevevet, karakterisert ved tilstrømning av makrofager, dannelse av microgranulomer og bronkiolisering fra 6 til 12 måneder. Dannelse av mikrogranulomer sees ved MTD.

I et inhalasjonsforsøk (nese-inhalasjon) ble hamstre (Syrian golden) eksponert for 30 mg/m³ glassull (MMVF 10a eller MMVF 33) tilsvarende ~ 250 fiber/cm³, 6 timer/dag, 5 dager i uken i 78 uker [33]. Den ene typen av glassull (MMVF 10a) ga inflammasjon i lungene, som gikk tilbake hos hamstre ved eksponeringsslutt, men ingen fibrose eller neoplasmer. Den andre fibertypen (MMVF 33), som er en "special purpose" fiber med høyere biopersistens, induerte en mer uttalt inflammasjon og mild interstitiell og pleural fibrose. Fibrosen var ikke reversibel (lengste observasjonstid etter endt eksponering var 6 uker). Med unntak av at det ble observert mesoteliom etter 32 uker, ble det ikke funnet neoplasmer senere i studien.

Steinull og slaggull

McConnell og medarbeidere [31] eksponerte rotter via inhalasjon (nese) for ca. 3, 16 eller 30 mg/m³ steinull (MMVF21), tilsvarende ca. 34, 150 eller 243 fiber/cm³, eller slaggull (MMVF22), tilsvarende ca. 30, 131 eller 213 fiber/cm³, i 6 timer/dag, 5 dager i uken i to år. Eksponering for både steinull og slaggull ga en dose-relatert, forbigående og uspesifikk inflammasjonsrespons i lungevevet, som økt antall makrofager og dannelse av mikrogranulomer. Ingen av fibre forårsaket tumordannelse, verken i lunge eller pleura, men rottene som ble eksponert for steinull utviklet minimal fokal fibrose i alveoleåpningene.

I en noe senere studie [94,95] ble rotte eksponert for ca. 3, 16 eller 30 mg/m³ (34, 150 eller 243 fiber/cm³) tradisjonell steinull (MMVF21) eller ca. 30 mg/m³ (291 fiber/cm³) HT steinull (MMVF34/HT). Sistnevnte er mindre biopersistent enn tradisjonell steinull. Rottene ble eksponert i 6 timer/dag, 5 dager i opp til to år. HT steinull ga mindre inflammasjon enn tradisjonell steinull. I motsetning til tradisjonell steinull, ga ikke HT steinull lungefibrose. Fiberen induerte forbigående irritasjon i lungene. Det ble ikke observert fibrose og insidensen av tumorer var ikke høyere enn i kontrollgruppen.

Refraktoriske keramiske fibrer

I en kronisk inhalasjonsstudie [29] med eksponering gjennom nese for høy konsentrasjon av respirable (for gnager) 4 typer refraktoriske keramiske fibrer utviklet hannrotter (Fisher 344) inflammasjon av lungevevet (makrofaginfiltrasjon, bronkiolisering av alveoler og dannelse av mikrogranulomer) fra tre måneders eksponering for alle fibertypene, lungefibrose fra seks måneder i tre av gruppene og en overhyppighet av benigne og maligne lungetumorer for alle fibertypene. Forekomsten av mesoteliom var lav. Rottene ble eksponert for refraktoriske

keramiske fibrer i konsentrasjoner på 30 mg/m³, tilsvarende 234 fiber/cm³, i 6 timer/dag, 5 dager i uken i to år.

Samme gruppe har også gjennomført en studie hvor rotter ble eksponert for 3, 9, 16 mg/m³ [30] tilsvarende 26, 75 og 120 fiber/cm³ i 6 timer/dag, 5 dager i uken i to år. Det ble observert inflammasjon (makrofaginfiltrasjon, bronkiolisering av proksimale alveoler og dannelse av mikrogranulomer) ved alle konsentrasjoner etter 12 måneders eksponering. Eksponering for 9 og 16 mg/m³ forårsaket minimal interstitiell og fokal pleural fibrose. Effekten var mild, men dose-relatert. Det ble rapportert om mesoteliom ved høyeste eksponeringsnivå, men ingen statistisk signifikant økning i neoplasmer i lunge.

I et forsøk med samme protokoll ble hamstre (Syrian golden) eksponert for 30 mg/m³ (~ 220 fiber/cm³) refraktoriske keramiske fibrer i 6 timer/dag, 5 dager i uken i 18 måneder. Det ble funnet at refraktoriske keramiske fibrer forårsaket inflammasjon, lungefibrose, høy insidens av pleurale mesoteliomer, men ingen lungetumorer [32]. Forsøk indikerer at brysthulen til hamster er særlig følsom for syntetiske mineralfibere, se [96].

Aerosol-konsentrasjonen av ikke-fibrøse partikler ("shot") var 8-10 ganger større for refraktoriske keramiske fiber sammenlignet med de andre MMMF. I en re-analyse av forsøkene beskrevet ovenfor fant forfatterne at fraksjonen med ikke-fibrøse partikler kan ha vært delvis ansvarlige for inflammasjonen som ble rapportert ved 30 mg/m³ [96,97].

Kontinuerlige glassfilamenter

Vi fant ikke kroniske inhalasjonsstudier hvor forsøksdyr ble eksponert for kontinuerlige glassfilamenter.

4.2.2.3 MMMFs effekt på luftveiene sett sammen med fiberens biopersistens

Basert på flere andre studier satte Hesterberg *et al.* [98] opp en tabell over de forskjellige fibertypenes biopersistens vist *in vivo* og *in vitro*, samt effekter disse hadde gitt i de kroniske inhalasjonsstudiene gjort på gnagere (tabell 2). Biopersistensen korrelerte godt med grad av effekter som ble vist, både for fibrose og kreftutvikling.

Tabell 2 Oversikt over resultater fra inhalasjonsstudier som har vært gjort mhp. biopersistens i lunge, oppløsning *in vitro* og effekter i luftveiene hos gnagere. Tabellen er hentet fra IARC monografi [1] som har modifisert tabellen gitt av Hesterberg og medarbeidere [98].

Fiber		Biopersistens: fibrer > 20 µm i lengde; utskillelsesrate i lunge				In vitro oppløsning (k _{dis}) ved pH 7,4 (pH 4,5)*	Patogen effekt (kronisk inhalasjon)		
		Langsom pool (T _{1/2})	WT _{1/2} (dager)	90 % utskillelse (T ₉₀ , dager)	Referanse		Lungefibrose	Tumor i brysthulen	Referanse
Amositt	Asbest	1160	418	2095	[26]	< 1	+	+	[33]
Krokidolitt	Asbest	0	817	2770	[35]	< 1	+	+	[31]
MMVF32	E glassull	179	79	371	[26]	9 (7)	+	+	[99]
RCF1	Refr. keramisk fiber	88	55	227	[26]	3	+	+	[29,30]
MMVF33	Glassull	155	49	240	[26]	12 (13)	+	+/-	[33,99]
MMVF21	Steinull	613	91	206	[35]	20 (72)	+	-	[31]

MMVF21	Steinull	95	67	264	[26]				
MMVF10	Glassull	0	37	123	[35]	300 (329)	-	-	[27]
MMVF10.1	Glassull	30	14,5	69	[98]		-	-	[33]
X607	Hybrid-fiber	94	10	18	[35]	990	-	-	[26]
MMVF11	Glassull	31	9	38	[35]	100 (25)	-	-	[27]
MMVF22	Slaggull	35	9	37	[35]	400 (459)	-	-	[31]
MMVF10B	Glassull	20	8	38	[98]	500	ND	ND	
MMVF35	Glassull	18	7	33	[98]	150	ND	ND	
MMVF34	Steinull	24	6	19	[26]	59	-	-	[94]

4.2.3 Gentoksisk effekt

Glassull har gitt positiv respons i flere gentoksisitetstester i flere pattedyrceller. Rapporterte skader er DNA-skader [100], mikrokjerner, bi- og multikjerner, kromosomale aberrasjoner, celletransformasjoner og induksjon av DNA brudd, reparasjon og interstrand krysslinking [101-106].

Både steinull og slagull har forårsaket kromosomale avvik i en eggstokkcellelinje fra Kinesisk hamster [104]. I celler fra mennesker er det rapportert om induksjon av DNA-skader (brudd, krysslinking) i transformerte lungeceller og kromosomale aberrasjoner i embryonale lungeceller [106].

Refraktoriske keramiske fibrer har ført til mikrokjerner og polykjerner i embryoceller fra Syrisk hamster [107-109], ovarieceller fra Kinesisk hamster [104], celler fra amniotisk væske fra mennesker [108] og induksjon av DNA-brudd, DNA-reparasjon og DNA-interstrand krysslinking i en human kreftcellelinje fra lunge [106].

Vi fant ikke ikke studier hvor kontinuerlige glassfilamenters gentoksiske effekt har vært undersøkt.

4.2.4 Mekanismer for toksisitet

Inflammasjon

Deponering av fibrer på lungens epitel stimulerer lungeceller til å frisette kjemiske faktorer som aktiverer og tiltrekker alveolære makrofager og andre fagocytterende celler [110,111]. De fagocytterende cellene frisetter flere kjemiske signalstoffer som aktiverer og tiltrekker andre inflammatoriske celler. Denne kjedereaksjonen fortsetter så lenge fiberen får ligge i vevet, noe som kan føre til vevsskade. MMMF har en langt mindre cytotoxisk effekt på makrofagene enn kvarts. *In vitro*-studier har vist at fagocyttceller i kultur som stimuleres av fibrer (hovedsakelig vist på silika eller asbest) eller andre partikler, frisetter cytokiner, eikosanoider og andre cytotoxiske agens, som reaktive oksygenradikaler og proteaser [112-115].

Fibrose

Den nevnte inflammasjonen er en viktig del av lungens forsvar, men er normalt en forbigående effekt. Vedvarende inflammatorisk vevsskade og reparasjon av denne vil forårsake at lungevevet ødelegges og erstattes med fibrotiske lesjoner (arrvev). For asbest er

denne karakterisert ved akkumulering av kollagen og en uordnet struktur i lungeinterstitiet [116]. Det er usikkert om dette også gjelder for MMMF.

Kreft i lunge

Mekanismen for fiberindusert kreftutvikling er ikke kjent, men det har vært foreslått en sammenheng mellom arrdannelse i lungevevet, som fibrose, og induksjon av kreft. Hypotesen går ut på at den vedvarende reparasjonen gir celleproliferasjon, som igjen fører til større sjanse for DNA-skader og ukontrollert cellevekst [9].

En annen mekanisme for fiber-indusert kreft involverer direkte gentoksisk effekt, mens en tredje mulig mekanisme kan være at biopersistente fibrer virker som tumorpromotorer eller ko-karsinogener [9].

4.2.5 Organisasjoners vurderinger av MMMFs kreftfremkallende effekt

International Agency of Research on Cancer (IARC)

IARC [1] klassifiserte i 2002 glassull som *"are not classifiable as to their carcinogenicity to humans"* (gruppe 3). Klassifiseringen baserer seg på at det var *"inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of glass wool"* og *"limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of insulation glass wool"*.

IARC [1] klassifiserte i 2002 kontinuerlige glassfilamenter som *"are not classifiable as to their carcinogenicity to humans"* (gruppe 3). Klassifiseringen baserer seg på at det var *"inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of continuous glass filament"* og *"inadequate evidence in experimental animals for the carcinogenicity of continuous glass filament"*.

IARC [1] klassifiserte i 2002 steinull og slagull som *"are not classifiable as to their carcinogenicity to humans"* (gruppe 3). Klassifiseringen baserer seg på at det var *"inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of rock(stone)wool and slag wool"*, og *"limited evidence in experimental animals for the carcinogenicity of rock(stone)wool and slag wool"*.

IARC [1] klassifiserte i 2002 refraktoriske keramiske fiber som *"possibly carcinogenic to humans"* (gruppe 2B). Klassifiseringen baserte seg på at det var *"inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of refractory ceramic fibers"*, og *"sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of refractory ceramic fibers"*.

IARC [1] klassifiserte i 2002 special purpose glassull, inkludert E-glass og 475 glassull, som *"possibly carcinogenic to humans"* (gruppe 2B). Klassifiseringen baserte seg på at det var *"sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of special-purpose glass fibrers including E-glass and '475' glass fibres"*.

National Toxicology Program

National Toxicology Program har ført opp keramiske fibrer (respirabel fraksjon) og glassull (respirabel fraksjon) på sin liste over kreftfremkallende kjemikalier, 10th Report on Carcinogens [117]. Både glassull og keramiske fibrer er blitt vurdert til å være *reasonably*

anticipated to be a human carcinogen. Vurderingen ble først satt opp på 7th Report on Carcinogens.

EUs kriterier for å klassifisere MMMF som kreftfremkallende

I 1997 vedtok EU et nytt regelverk for klassifisering av fibrer mhp. kreftfremkallende effekt (Kommissjonsdirektiv 97/69/EC). Et viktig element i dette er testing av biopersistens *in vivo* (beskrevet ovenfor).

I Stofflisten [118], både i Norge og i EU, er mineralull klassifisert som kreftfremkallende. I Stofflistens note Q står det at ”stoffet skal ikke nødvendigvis klassifiseres som kreftfremkallende dersom det kan påvises at det oppfyller et av følgende vilkår:

- et kortvarig biopersistensforsøk ved innånding har vist at fibrer som er lengre enn 20 µm, har en vektet halveringstid ($WT_{1/2}$) på mindre enn ti dager, eller
- et kortvarig biopersistensforsøk ved intratrakeal instillasjon har vist at fibrer som er lengre enn 20 µm, har en vektet halveringstid på mindre enn 40 dager, eller
- et egnet intraperitonealt forsøk ikke har vist forsterket kreftfremkallende virkning, eller
- et egnet langvarig innåndingsforsøk ikke har vist sykdomsfremkallende virkninger eller neoplastiske endringer.

Note R i Stofflisten sier at ”Fibrer med en lengdevektet midlere geometrisk gjennomsnittsdiameter minus to standardavvik på over 6 µm skal ikke nødvendigvis klassifiseres som kreftfremkallende.

Keramiske fibrer og spesialfibrer er i Stofflisten klassifisert som kreftfremkallende. Note R gjelder.

MMMF fibrer som ikke har vært testet og som har diameter ≤ 6 µm skal klassifiseres som kreftfremkallende i kategori 2 eller 3 avhengig av deres indeks for løselige forbindelser. Indeksen er lik summen av prosentandel av de mer løselige forbindelsene, $Na_2O + K_2O + CaO + MgO + BaO$). For fibrer med diameter ≤ 6 µm skal fiberen klassifiseres som kreftfremkallende kategori 3 om indeksen er > 18 %. Om indeksen er ≤ 18 % skal fiberen klassifiseres som kreftfremkallende kategori 2”.

4.3 Vurdering

Glassull, slagull og steinull

Hos forsøksdyr er kritisk effekt ved eksponering for glassull, slagull og steinull en inflammatorisk effekt i lungevevet.

I kroniske forsøk gjort på rotter ga 3, 16 og 30 mg/m³ glassull, steinull og slagull en doserelatert, forbigående og uspesifikk inflammasjon av lungevevet ved alle konsentrasjoner [27,31]. Effekten var trolig lungevevets reaksjon på høy eksponering for partikler. Rottene som ble eksponert for steinull utviklet også doserelatert minimal fokal fibrose fra ≥ 16 mg/m³. Subkroniske studier på hamstre og rotter [28,93] indikerte tegn på lungerespons (analyse av BAL-parametre) ved eksponering for ≥ 16 mg/m³ (ca. 206 fiber/cm³), men ikke ved 3 mg/m³ (ca. 36 fiber/cm³). HT steinull (High alumina low silicate wools) ga mindre inflammasjon enn

tradisjonell steinull, og ingen fibrose. Sammenlignet med tradisjonell steinull har HT steinull en lavere biopersistens.

Anekdotiske rapporter indikerer en effekt på luftveiene hos mennesker, men vi fant ingen vitenskapelig dokumentasjon på at eksponering for glassull, steinull og slagull gir overhyppighet av symptomer fra luftveiene, endret lungefunksjon eller endringer i lunger hos mennesker. Eksponeringen i de epidemiologiske studiene har vært langt lavere enn i dyreforsøkene.

Epidemiologiske studier og inhalasjonsforsøk på gnagere gir ikke holdepunkter for å si at glassull, steinull eller slagull gir økt risiko for kreft i luftveiene.

Refraktoriske keramiske fibrer

Relevante effekter for mennesker ved eksponering for refraktoriske keramiske fibrer er irritasjon av luftveiene, endret lungefunksjon og kreftfremkallende effekt.

I et inhalasjonsforsøk på rotter ble det rapportert at eksponering for 3, 9 og 16 mg/m³ refraktoriske keramiske fibrer forårsaket inflammasjon av lungevev og lungefibrose ved alle eksponeringsnivå [30]. Effekten var mild, men dose-relatert. Det ble også rapportert om tumorer og mesoteliomer ved 16 mg/m³ [30] og 30 mg/m³ [29] hos rotter og mesoteliomer ved 30 mg/m³ hos hamstre [32].

Epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom eksponering for refraktoriske fibrer og effekt på luftveiene. Effekten er størst for røykere. Rapporterte effekter er redusert lungefunksjon og pleuraplaques [64,66,69,62], også etter justering for tidligere asbesteksponering. Lockey *et al.* [66] fant ikke endringer i lungevev hos arbeidstakere som ble ansatt etter 1987. Dette ble forklart med en reduksjon i eksponeringsnivået for refraktoriske keramiske fibrer på midten av 80-tallet. Det har også vært rapportert om symptomer fra luftveiene [63,65,68]. Dosenivåene i samtlige av disse studiene er usikre, men gjennomsnittlige eksponeringsnivåer publisert på 90-tallet er ≤ 1 fiber/cm³.

Vi fant ikke epidemiologiske data til å kunne vurdere om refraktoriske keramiske fibrer har ført til økt risiko for kreft hos mennesker. Refraktoriske keramiske fibrer fikk først på 70-tallet [3] en omfattende bruk. Arbeidstakerne i studiene har derfor vært eksponert for denne fibertypen i relativt kort tid med tanke på latenstiden for utvikling av både lungefibrose og lungekreft. Videre er rapportert eksponering ved produksjon av refraktoriske keramiske fibrer langt lavere enn den som har gitt effekt i dyreforsøk. Vi fant ingen data på eksponering eller helseeffekter etter bruk av refraktoriske keramiske fibrer. De rapporterte effektene på luftveiene, som pleuraplaques og endret lungefunksjon, viser imidlertid samme mønster som det som har vært vist i dyreforsøk. Videre har refraktoriske keramiske fibrer en høyere biopersistens sammenlignet med de øvrige MMMF. Den kreftfremkallende effekten som er vist hos forsøksdyr er derfor trolig også en relevant effekt for mennesker.

5. Bruk og eksponering

MMMF brukes til isolering, både termisk og akustisk. Eksponering forekommer ved produksjon, isolasjonsarbeid og ved sanering av MMMF.

5.1 Bruk

5.1.1 Mineralull

Med mineralull mener vi her glassull, slagull og steinull til isolasjonsformål. Norge har to produsenter av mineralull. Til sammen er om lag 400 arbeidstakere involvert direkte i produksjon av mineralull her i landet. Isolasjonsarbeid foregår både i bygg- og anleggsbransjen, og industrielt. Vi har ikke oversikt over hvor mange arbeidstakere som kan bli eksponert for mineralull ved isolasjonsarbeid, og heller ikke ved sanering av MMMF.

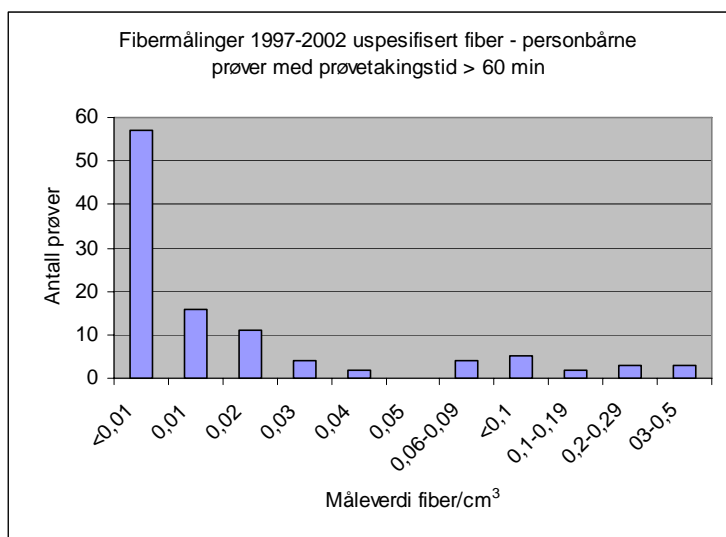
5.1.2 Ildfaste keramiske fibrer

Det blir ikke produsert ildfaste keramiske fibrer i Norge. Ildfaste keramiske fibrer er spesielt motstandsdyktige ved høye temperaturer ($> 700\text{ }^{\circ}\text{C}$) og blir mye brukt i metallproduksjon og metallstøping [120]. Norske arbeidstakere i denne typen virksomheter kan derfor blir eksponert for ildfaste keramiske fibrer.

STAMI har utarbeidet en rapport om bruk av keramiske fibrer i norsk industri [120]. I 1996 var det 1671 arbeidstakere som håndterte ildfaste keramiske fibrer, fordelt på 97 bedrifter. Disse bedriftene brukte til sammen ca. 209 tonn. Bedriftene innen metallproduksjon og metallstøperier brukte 80 % av denne mengden. Hyppighet og varighet av arbeidsoperasjonene hvor arbeidstakerne kunne bli eksponert for ildfaste keramiske fibrer varierte sterkt. Det samme gjorde antall arbeidstakere per bedrift. Ved oppvarming ved høye temperaturer over lengre tid kan ildfaste keramiske fibrer (som er amorfe) bli omdannet til kristobalitt (en type krystallinsk silika) og andre krystallinske former. Kristobalitt er kreftfremkallende. Krystallinseringen gjør at arbeidstakere som skal fjerne brukt isolasjon av ildfaste keramiske fibrer kan bli eksponert for kristobalitt.

5.2 Eksponering, måledokumentasjon

Figuren nedenfor viser målinger med prøvetakingstid på over en time i STAMIs eksponeringsregistert EXPO for perioden 1997 – 2002. Åtte målinger ligger på $0,1\text{ fiber/cm}^3$ eller mer. Av disse er seks målinger foretatt i "ovnshus/ovnshall; produksjonssted". De to siste prøvetakingsstedene er ukjente. Fibertypen er ikke kjent.



Figur 2 MMMF, dokumentasjon fra EXPO. Prøver analysert i perioden 1997 – 2002 hvor prøvetakingstiden er over en time.

5.2.1 Mineralull

En av de norske produsentene av mineralull har sendt oss målinger fra egen fabrikk, og fra isolasjonsarbeid i Sverige [119]. Gjennomsnittlig MMMF-nivå for produsentens to fabrikker ved en måleserie tatt i 2000 var 0,13 fiber/cm³. Gjennomsnittlig maksimalverdi i den tilsvarende måleserien var 0,5 fiber/cm³. Den lave gjennomsnittskonsentrasjonen ved produksjon av mineralull samsvarer med dataene i den siste IARC-monografien om MMVF [1].

Tabellen nedenfor viser et sammendrag av resultatene fra de svenske målingene ved isolasjonsarbeid gjengitt i [119].

Tabell 3 Målinger foretatt av svenske Bygghälsan ved isolering med mineralull av bygninger og ved teknisk isolering [119].

Arbeidsoperasjon	Antall målinger	Gj.snittsverdier, fiber/cm ³	Maks.verdier, fiber/cm ³
Isolering av vegger	18	0,23	0,46
Kanalisolering med nettingmatte	9	0,20	0,32
Isolering med rørskåler	18	0,10	0,37
Isolering med løsull	14	1,10	5,08
Isolering av veggelement (verksted)	3	0,12	0,20
Oppsetting av glassfibervev	1	0,19	0,19
Isolering av yttervegg	3	0,13	0,23
Isolering av yttertak	1	0,07	0,07
Lydisolering undertak	6	0,09	0,13
Isolering med rørskåler med Al-folie	1	0,05	0,05

IARC [1] gjengir også målinger foretatt ved isolasjonsarbeid, og ved riving av MMMF. De fleste målingene er foretatt ved isolasjonsarbeid, men eksponeringen oppgis å være høyere ved sanering. Det er stor spredning av måledataene ved isolasjonsarbeid i [1]. Den overordnede tendensen er imidlertid at eksponeringen ved isolasjonsarbeid ligger godt under 0,5 fiber/cm³ i gjennomsnitt, bortsett fra ved isolering med løssull. Ved denne typen isolasjonsarbeid kan administrativ norm bli overskredet flere ganger, særlig hvis ulla ikke er tilsatt bindemiddel.

5.2.2 Ildfaste keramiske fibrer

STAMI opplyser i sin rapport om ildfaste keramiske fibrer [120] at det forelå få målinger av eksponering for denne typen fibrer. Vi har heller ikke fått tilsendt noen måledata av ildfaste keramiske fibrer fra noen norske virksomheter i forbindelse med denne revisjonen. En svensk undersøkelse hvor eksponeringen for ildfaste keramiske fibrer er målt i smelteverk og støperier er referert i [120]. I denne undersøkelsen lå konsentrasjonen ved isolasjonsarbeid mellom 0,13 og 5,0 fibrer/cm³. Reparasjons- og vedlikeholdsarbeid ga verdier mellom 0,22 og 2,0 fibrer/cm³. Ved rivingsarbeid blei det målt konsentrasjoner over 200 fibrer/cm³.

5.3 Prøvetakings- og analysemetode

Prøvetaking: Membranfilter

Analyse: Fibertelling i fasekontrast lysmikroskop

Referanse: World Health Organization. Determination of airborne fibre number concentrations. A recommended method, by phase-contrast optical microscopy (membrane filter method). WHO, Geneva 1997; 53 pp. Fibrer blir av WHO definert slik (se også fotnote 6): Med fiber menes partikler med lengde større enn 5µm, men diameter mindre eller lik 3 µm og med forholdet lengde:diameter større eller lik 3:1.

6. Vurdering

Den nåværende administrative normen for MMMF på 1 fiber/cm³ K er felles for mineralull og ildfaste keramiske fibrer. Normen avspeiler den tidligere mistanken om at glassull, steinull og slaggull også kunne være kreftfremkallende. I gjeldende norm er betegnelsen "syntetiske mineralfibrer" brukt. Vi foreslår å bruke betegnelsen "MMMF" videre ("Man Made Mineral Fibres").

IARCs revurdering av MMMF fra 2001 [1] skiller nå mellom ulike typer mineralull på den ene siden (gruppe 3, se [1] og 4.2.5) og ildfaste keramiske fibrer på den andre (gruppe 2B). Det samme gjør STAMI i sin vurdering av de toksikologiske dataene (se 4.3).

Vi mener også at de faglige holdepunktene som foreligger nå tilsier at det er riktig å sette én administrativ norm for mineralull, og én for ildfaste keramiske fibrer. Denne totalvurderingen av toksikologiske data og data om bruk og eksponering bygger på avsnitt 4.3.

6.1 Mineralull

Hos forsøksdyr er kritisk effekt ved eksponering for glassull, slaggull og steinull inflammatorisk effekt i lungevevet.

I kroniske forsøk gjort på rotter ga 3, 16 og 30 mg/m³ glassull, steinull og slagull en doserelatert, forbigående og uspesifikk inflammasjon av lungevevet ved alle konsentrasjoner. Rottene som ble eksponert for steinull utviklet også doserelatert minimal fokal fibrose fra ≥ 16 mg/m³. Subkroniske studier på hamstre og rotter indikerte tegn på lungerespons ved eksponering for ≥ 16 mg/m³ (ca. 206 fiber/cm³), men ikke ved 3 mg/m³ (ca. 36 fiber/cm³). HT steinull (High alumina low silicate wools) ga mindre inflammasjon enn tradisjonell steinull, og ingen fibrose. Sammenlignet med tradisjonell steinull har HT steinull en lavere biopersistens.

Anekdotiske rapporter indikerer en effekt på luftveiene hos mennesker, men det ble ikke funnet vitenskapelig dokumentasjon på at eksponering for glassull, steinull og slagull gir overhyppighet av symptomer fra luftveiene, endret lungefunksjon eller endringer i lunger hos mennesker. Eksponeringen i de epidemiologiske studiene har vært langt lavere enn i dyreforsøkene.

Det er ikke lenger holdepunkter for at mineralull må betraktes som kreftfremkallende.

Det foreligger etter vår mening ikke dokumentasjon som tyder på at den nåværende administrative normen på 1 fiber/cm³ er for høy for mineralull. Konsentrasjonen av forurensninger i arbeidsatmosfæren bør være så lav som mulig. De måledataene vi har tilgang til tyder på at det i de aller fleste tilfellene er mulig å overholde 0,5 fiber/cm³.

6.2 Ildfaste keramiske fibrer

Relevante effekter for mennesker ved eksponering for ildfaste keramiske fibrer er irritasjon av luftveiene, endret lungefunksjon og kreft.

Epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom eksponering for ildfaste fibrer og effekt på luftveiene. Effekten er størst for røykere. Rapporterte effekter er redusert lungefunksjon og pleuraplaques, også etter justering for tidligere asbesteksponering. Lockey og medarbeidere fant ikke endringer i lungevev hos arbeidstakere som ble ansatt etter 1987. Dette ble forklart med en reduksjon i eksponeringsnivået for ildfaste keramiske fibrer på midten av 80-tallet. Det har også vært rapportert om symptomer fra luftveiene. Dosenivåene i samtlige av disse studiene er usikre, men gjennomsnittlige eksponeringsnivåer publisert på 90-tallet er ≤ 1 fiber/cm³.

I et inhalasjonsforsøk på rotter ble det rapportert at eksponering for 3, 9 og 16 mg/m³ (tilsvarer ca. 26, 75 og 120 fibrer/cm³) ildfaste keramiske fibrer forårsaket inflammasjon av lungevev og lungefibrose ved alle eksponeringsnivå. Effekten var mild, men dose-relatert. Det ble også rapportert om tumorer og mesoteliomer ved 16 mg/m³ og 30 mg/m³ hos rotter og mesoteliomer ved 30 mg/m³ hos hamstre.

Det ble ikke funnet epidemiologiske data som kunne brukes til å vurdere om ildfaste keramiske fibrer har ført til økt risiko for kreft hos mennesker. Ildfaste keramiske fibrer fikk først en omfattende bruk på 70-tallet. Arbeidstakerne i studiene har derfor vært eksponert for denne fibertypen i relativt kort tid med tanke på latenstiden for utvikling av både lungefibrose og lungekreft. Videre er rapportert eksponering ved produksjon av ildfaste keramiske fibrer langt lavere enn den som har gitt effekt i dyreforsøk. De rapporterte effektene på luftveiene, som pleuraplaques og endret lungefunksjon, viser imidlertid samme mønster som det som har

vært vist i dyreforsøk. Videre har ildfaste keramiske fibrer høyere biopersistens enn øvrige MMMF. Den kreftfremkallende effekten som er vist hos forsøksdyr er derfor trolig relevant for mennesker. Dette gjør at ildfaste keramiske fibrer bør betraktes som kreftfremkallende.

Eksponeringsnivået som har gitt andre skadelige effekter i luftveiene enn kreft, kan antyde at et eksponeringsnivå et sted under 1 fiber/cm³ (se over) kan beskytte mot denne typen helseskader.

For å komme fram til et forslag til administrativ norm for denne fibertypen, sammenlikner vi med de to andre kreftfremkallende fibertypene vi har norm for, nemlig asbest og silisiumkarbidfibrer, på 0,1 fiber/cm³ K.

IARC har klassifisert "special purpose glassull", inkludert E-glass og 475 glassull, i gruppe 2B. Vi foreslår at denne fibertypen behandles som ildfaste keramiske fibrer i normsammenheng.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

7.1 Konklusjon mineralull

For mineralull foreligger det ikke dokumentasjon som tyder på at den nåværende administrative normen på 1 fiber/cm³ er for høy. Konsentrasjonen av forurensninger i arbeidsatmosfæren bør være så lav som mulig. De måledataene vi har tilgang til tyder på at det i de aller fleste tilfellene er mulig å overholde 0,5 fiber/cm³. Vi foreslår dette som ny administrativ norm for mineralull.

7.2 Konklusjon ildfaste keramiske fiber

Ildfaste keramiske fibrer må vurderes som kreftfremkallende. Eksponeringsnivået som har gitt andre skadelige effekter i luftveiene enn kreft, kan antyde at et eksponeringsnivå et sted under 1 fiber/cm³ (se over) kan beskytte mot denne typen helseskader.

For å komme fram til et forslag til administrativ norm for ildfaste keramiske fibrer, sammenlikner vi med de to andre kreftfremkallende fibertypene vi har norm for, nemlig asbest og silisiumkarbidfibrer. Normen for disse to fibertypene er 0,1 fiber/cm³ K.

Vi foreslår derfor ny administrativ norm for ildfaste keramiske fiber på 0,1 fiber/cm³ og anmerkingen K for kreftfremkallende effekt, se tabellen nedenfor.

7.3 Konklusjon glassull til spesialformål

IARC har klassifisert "special purpose glassull", inkludert E-glass og 475 glassull, som kreftfremkallende i gruppe 2B. Vi foreslår at denne fibertypen får samme norm som ildfaste keramiske fibrer, se nedenfor.

7.4 Oversikt over forslag til nye administrative normer og anmerkninger

Mineralull (glassull, unntatt til spesialformål, steinull og slaggull):	0,5 fiber/cm³
Ildfaste keramiske fibrer:	0,1 fiber/cm³ K
Glassull til spesialformål:	0,1 fiber/cm³ K

8. Ny administrativ norm for syntetiske mineralfibre (MMMMF)

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble nye administrative normer for syntetisk mineralfibre fastsatt til:

Ildfaste keramiske fibrer:	0,1 fiber/cm ³ , med anmerkning K (kreftfremkallende)
Tynne glassfibrer til spesialformål ¹⁾ :	0,1 fiber/cm ³ , med anmerkning K (kreftfremkallende)
Mineralull ²⁾	1 fiber/cm ³
AES-ull (Alkaline Earth Silicate Wools)	0,5 fiber/cm ³

- 1) Fibrene tilsvarende "Special-purpose glass fibres" i International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made vitreous fibres. 2002: Vol 81. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol81/volume81.pdf>
- 2) Med mineralull menes glassull (unntatt tynne glassfibrer til spesialformål), steinull og slaggull.

9. Referanser

1. International Agency of Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made vitreous fibres. 2002: Volume 81. <http://www-cie.iarc.fr/htdocs/monographs/vol81/81.html>
2. International Agency of Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made mineral fibres and radon. 1988: Volume 43.
3. ACGIH. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 2001.
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Occupational Toxicants. Critical data evaluation for MAK values and classification of Carcinogens. 2001
5. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Man-made mineral fibres. World Health Organization, Geneva. 1988: Environmental Health Criteria 77. Hesterberg TW, Hart GA. Synthetic vitreous fibers: a review of toxicology research and its impact on hazard classification. *Crit Rev Toxicol*. 2001;33;1-53.
6. Direktoratet for arbeidstilsynet. Grunnlagsdokument for fastsettelse av administrativ norm for syntetiske uorganiske fibre. 26. Juni 1986.
7. Rossiter CE. Man-made vitreous fibres. 25 years of epidemiological research on mortality and cancer incidence. *Arbete och Hälsa vetenskapelig skriftserie*. 2002;14.
8. Skaug, V. Refractory Ceramic Fibres. The Nordic ExpertGroup for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. *Arbete och Hälsa*. 1996;30.
9. Hesterberg, TW, Hart, GA. Synthetic vitreous fibers: a review of toxicology research and its impact on hazard classification. *Crit Rev Toxicol*. 2001;31; 1-53.
10. Asgharin B, Yu CP. Deposition of inhaled fibrous particles in the human lung. *J Aerosol Med*. 1988;1;37-50.
11. Asgharin B, Yu CP. Deposition of fibers in the rat lung. *J Aerosol Sci*. 1989;20;355-66.
12. Dai YT, Yu CP. Alveolar deposition of fibers in rodents and humans. *J Aerosol Med*. 1998;11:247-58.
13. Oberdörster G. Lung clearance of inhaled insoluble and soluble particles. *J Aerosol Med*. 1988;1;289-330.
14. McClellan RO, Miller FJ, Hesterberg TW, Warheit DB, Bunn WB, Kane AB, Lippmann M, Mast RW, McConnel EE, Reinhardt CF. Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of man-made fibers: summary of a workshop held november 11-13, 1991, Durham, North Carolina. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1992;16;321-364
15. McClellan RO, Hesterberg TW. Role of biopersistence in the pathogenicity of man-made fibers and methods for evaluating biopersistence: a summary of two round-table discussions. *Environ Health Perspect*. 1994;102(Suppl 5);277-83.
16. Bernstein DM, Riego Sintes JM, Ersboell BK, Kunert J. Biopersistence of synthetic mineral fibers as a predictor of chronic inhalation toxicity in rats. *Inhal Toxicol*. 2001;13;823-49.
17. Mast RW, Maxim LD, Utell MJ, Walker AM. Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analysis. *Inhal Toxicol*. 2000; 12;359-99.
18. Moolgavkar SH, Turim J, Brown RC, Luebeck EG. Long man-made fibers and lung cancer risk. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;33;138-46.
19. Guldberg M, de Meringo A, Kamstrup O, Furtak H, Rossiter C. The development of glass and stone wool compositions with increased biosolubility. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2000;32;184-9.
20. Vorwald AJ, Durkan TM, Pratt PC. Experimental studies of asbestosis. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*. 1951;3;1-43.

21. Stanton MF, Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48:797-821.
22. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, Smith A. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst.* 1981;67:965-75.
23. Pott F, Friedrichs KH. [Tumors in the rat following intraperitoneal injections of fibrous dust]. *Naturwissenschaften.* 1972;59:318.
24. Pott F, Huth F, Friedrichs KH. Tumorigenic effect of fibrous dusts in experimental animals. *Environ health Perspect.* 1974;9:313-5.
25. Hesterberg TW, Chase G, Axten C, Miller WC, Musselman RP, Kamstrup O, Hadley J, Morscheidt C, Bernstein DM, Thevenaz P. Biopersistence of synthetic vitreous fibers and amosite asbestos in the rat lung following inhalation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998; 151:262-75.
26. Hesterberg TW, Hart GA, Chevalier J, Miiller WC, Hamilton RD, Bauer J, Thevenaz P. The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RCF1, and chrysotile asbestos in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;153:68-82.
27. Hesterberg TW, Miiller WC, McConnell EE, Chevalier J, Hadley JG, Bernstein DM, Thevenaz P, Anderson R. Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer 344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;20:464-76.
28. Hesterberg TW, Axten C, McConnell EE, Hart GA, Miiller W, Chevalier J, Everitt J, Thevenaz P, Oberdorster G. Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the syrian golden hamster. Part I. Results of a subchronic study and dose selection for a chronic study. *Inhal Toxicol.* 1999;11:747-84.
29. Mast RW, McConnel EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thevanez P, Glass LR, Miiller WC, Hesterberg TW. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol.* 1995; 7; 425-67.
30. Mast RW, McConnel EE, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Thevanez P, Bernstein DM, Glass LR, Miiller WC, Anderson R. A multiple dose chronic inhalation study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol.* 1995; 7; 469-502.
31. McConnel EE, Kamstrup O, Musselman R, Hesterberg TW, Chevalier J, Miller WC, Thevanez P. Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. den hamsters. *Inhal Toxicol.* 1994; 6; 571-614.
32. McConnel EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, Thévanez P, Glass LR, Anderson R. Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber (RCF) in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol.* 1995;7;503-32.
33. McConnell EE, Axten C, Hesterberg TW, Chevalier J, Miiller WC, Everitt J, Oberdorster G, Chase GR, Thevenaz P, Kotin P. Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part II. Results of chronic exposure. *Inhal Toxicol.* 1999;11:785-835.
34. Bernstein DM, Morscheidt C, Grimm HG, Thévanez P, Teichert U. Evaluation of soluble fibers using the inhalation biopersistence model, a nine-fiber comparison. *Inhal Toxicol.* 1996;8;345-85.
35. Hesterberg T, Miiller W, Hart G, Bauer J, Hamilton R. Physical and chemical transformation of synthetic vitreous fibers in the lung and in vitro. *J Occup Health Safety Aust NZ.* 1996;12;345-355.
36. Bjørnberg A, Lövhagen G-B. Patch testing with mineral wool (rockwool ®). *Acta Dermato Vener (Stockholm).* 1977;57;257-60

37. Bjørnberg A, Lövhagen G-B, Tengberg J-E. Skin reactivity in workers with and without itching from occupational exposure to glass fibres. *Acta Dermatovener (Stockholm)*. 1979;59; 49-53.
38. Stam-Westerveld EB, Coenraads PJ, van der Valk PGM, de Jong MCJM, Fidler V. Rubbing test responses of the skin to man-made mineral fibres of different diameters. *Contact Dermatitis*. 1994;31; 1-4
39. Cuypers JMC, Hoedemaeker PhJ, Nater JP, de Jong MCJ.M. The histopathology of fiberglass dermatitis in relation to von Hebra's concept of eczema. *Contact dermatitis*. 1975;1;88-95.
40. Eun HC, Lee HG, Paik NW. Patch test responses to rockwool of different diameters evaluated by cutaneous blood flow measurement. *Contact Dermatitis*. 1991;24; 270-3.
41. Bjørnberg, A. Glass fiber dermatitis. *Am J Ind Med*. 1985;8;395-400.
42. Stokholm J, Norn M, Schneider T. Ophthalmologic effects of man-made mineral fibers. *Scand J Work Environ Health*. 1982;7; 271-6.
43. Schneider T, Stokholm J. Accumulation of fibers in the eyes of workers handling man-made mineral fiber products. *Scand J Work Environ Health*. 1981;8;185-90.
44. Sali D, Boffetta P, Andersen A, Cherrie JW, Claude JC, Hansen J, Olsen JH, Pesatori AC, Plato N, Teppo L, Westerholm P, Winter P, Saracci R. Non-neoplastic mortality of European workers who produce man made vitreous fibres. *Occup Environ Med*. 1999;56;612-7.
45. Boffetta P, Sali D, Kolstad H, Coggon D, Olsen J, Andersen A, Spence A, Pesatori AC, Lynge E, Frentzel-Beyme R, Chang-Claude J, Lundberg I, Biocca M, Gennaro V, Teppo L, Partanen T, Welp E, Saracci R, Kogevinas M. Mortality of short-term workers in two international cohorts. *J Occup Environ Med*. 1998;40;1120-6.
46. Marsh G, Stone R, Youk A, Smith T, Quinn M, Henderson V, Schall L, Wayne L, Lee K. Mortality among United States rock wool and slag wool workers: 1989 Update. *J Occup Health Safety Austr. N. Z*. 1996; 12;297-312.
47. Marsh GM, Buchanich JM, Youk AO. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: VI. Respiratory system cancer standardized mortality ratios adjusted for the confounding effect of cigarette smoking. *J Occup Environ Med*. 2001;43;803-8.
48. Marsh GM, Youk AO, Stone RA, Buchanich JM, Gula MJ, Smith TJ, Quinn MM. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: I. 1992 fiberglass cohort follow-up: initial findings. *J Occup Environ Med*. 2001;43;741-66.
49. Gustavsson P, Plato N, Axelson O, Brage HN, Hogstedt C, Ringback G, Tornling G, Wingren G. Lung cancer risk among workers exposed to man-made mineral fibers (MMMMF) in the Swedish prefabricated house industry. *Am J Ind Med*. 1992;21;825-34.
50. Chiazzese L, Watkins DK, Fryar C, Fayerweather W, Kozono J, Biggs V. Mortality from non-malignant respiratory disease in the fiberglass manufacturing industry. *Occup Environ Med* 2002 Jun;59(6):369-71.
51. Kilburn KH, Warshaw RH. Difficulties of attribution of effect in workers exposed to fiberglass and asbestos. *Am J Ind Med*. 1991;20;745-51.
52. Kilburn KH, Powers D, Warshaw RH. Pulmonary effects of exposure to fine fiberglass: irregular opacities and small airways obstruction. *Br J Ind Med*. 1992;49;714-20.
53. Hunting KL, Welch LS. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Br J Ind Med*. 1993;50;432-42.
54. Petersen R, Sabroe S. Irritative symptoms and exposure to mineral wool. *Am J Ind Med*. 1991;20;113-22.

55. Hansen EF, Rasmussen FV, Hardt F, Kamstrup O. Lung function and respiratory health of long-term fiber-exposed stonewool factory workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:466-72.
56. Hansen EF, Rasmussen FV, Hardt F, Kamstrup O. Lungefunktion og luftvejssygdom hos mineraluldsarbejdere. *Ugeskr Laeger*. 2002;164:4066-70.
57. Järholm B, Hillerdal G, Järliden A-K, Hansson A, Lilja B-G, Tornling G, Westerholm P. Occurrence of pleural plaques in workers with exposure to mineral wool. *Int Arch Occup Environ Health*. 1995;67:343-346.
58. Clausen J, Netterstrom B, Wolff C. Lung function in insulation workers. *Br J Ind Med* 1993;50:252-6
59. Schneider T. Exposures to man-made mineral fibres in user industries in Scandinavia. *Ann Occup Hyg*. 1979;22:153-62.
60. Hughes JM, Jones RN, Glindmeyer HW, Hammad YY, Weill H. Follow up study of workers exposed to man made mineral fibres. *Br J Ind Med*. 1993;50:658-67.
61. Brown N, Peat J, Mellis C, Woolcock A. Respiratory health of workers in the Australian glass wool and rock wool manufacturing industry. *J Occup Health Safety Aust NZ*. 1996;12:319-25.
62. Lemasters G, Lockey J, Rice C, McKay R, Hansen K, Lu J, Levin L, Gartside P. Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fibre and products. *Ann Occup Hyg*. 1994;38 (suppl 1);745-51.
63. Lemasters GK, Lockey JE, Levin LS, McKay RT, Rice CH, Horvath EP, Papes DM, Lu JW, Feldman DJ. An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers. *Am J Epidemiol*. 1998;148:910-9.
64. Lockey J, Lemasters G, Rice C, Hansen K, Levin L, Shipley R, Spitz H, Wiot J. Refractory ceramic fiber exposure and pleural plaques. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1405-10.
65. Lockey JE, Levin LS, Lemasters GK, McKay RT, Rice CH, Hansen KR, Papes DM, Simpson S, Medvedovic M. Longitudinal estimates of pulmonary function in refractory ceramic fiber manufacturing workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1226-33.
66. Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, Papes D. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest*. 2002; 121:2044-51.
67. Burge PS, Calvert IA, Trethowan WN, Harrington JM. Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibres due to the dust rather than the exposure to fibres? *Occup Environ Med*. 1995;52:105-9.
68. Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med*. 1995;52:97-104.
69. Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, Cherrie JW, Hurley JF, Miller BG, Groat S, Soutar CA. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre industry. *Occup Environ Med*. 2001;58:800-10
70. Rice CH, Lockey JE, Lemasters GK, Levin LL, Staley P, Hansen KR. Estimation of historical and current employee exposure to refractory ceramic fibers during manufacturing and related operations. *Appl Occup Environ Hyg*. 1997;12:54-61.
71. Esmen NA, Corn M, Hammad YY et al. Exposure of employees to Man-made mineral fibers: ceramic fiber production. *Environ Res*. 1979; 19:265-78.
72. National Institute of Occupational Heal. Method 7400, Revision #3. I: Manual of Analytical Methods, 3 utgave. NIOSH, Cincinnati, OH. 1989.

73. Rice C, Lockey J, Lemasters G et al. Assessment of current fibre and silica exposure in the U. S. refractory ceramic fibre manufacturing industry. *Ann Occup Hyg.* 1994;38 (suppl 1):739-44.
74. Enterline PE, Marsh GM. The health of workers in the MMMF industry. I: Biological effects of Man-made mineral fibres. World Health Organisation, Regional Office for Europe, Copenhagen. 1984;1:311-339.
75. Saracci R, Simonato L, Acheson ED, Andersen A, Bertazzi PA, Claude J, Charnay N, Esteve J, Frentzel-Beyme RR, Gardner MJ, et al. Mortality and incidence of cancer of workers in the man made vitreous fibres producing industry: an international investigation at 13 European plants. *Br J Ind Med.* 1984;41:425-36.
76. Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi P, Charnay N, Claude J, Dodgson J, Esteve J, Frentzel-Beyme R, Gardner MJ, Jensen O, Olsen J, Teppo L, Winkelmann R, Westerholm P, Winter PD, Zocchetti C, Saracci R. The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries: extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg* 1987;31:603-23.
77. Bofetta P, Saracci R, Andersen A, Bertazzi PA, Chang-Claude J, Cherrie J, Ferro G, Frentzel-Beyme R, Hansen J, Olsen JH, Plato N, Teppo L, Westerholm P, Winter PD, Zocchetti C. Cancer mortality among man-made vitreous fibre production workers. *Epidemiology.* 1997;8:259-68.
78. Bofetta P, Andersen A, Hansen J, Olsen JH, Plato N, Teppo L, Westerholm P, Saracci R. Cancer incidence among European man-made vitreous fibre production workers. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25:222-6.
79. Esmen NA, Corn M, Hammad Y, Whittier D, Kotsko N. Summary of measurements of employee exposure to airborne dust and fiber in sixteen facilities producing man-made mineral fibers. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1979;40:108-17.
80. Kjaerheim K, Boffetta P, Hansen J, Cherrie J, Chang-Claude J, Eilber U, Ferro G, Guldner K, Olsen JH, Plato N, Proud L, Saracci R, Westerholm P, Andersen Å. Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology.* 2002;13:445-53.
81. Enterline PE, Marsh GM, Henderson V, Callahan C. Mortality update of a cohort of U.S. man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:625-56.
82. Marsh GM, Enterline PE, Stone RA, Henderson VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med.* 1990; 32:594-604.
83. Ottery J, Cherrie JW, Dodgson J, Harrison GE. A summary report on the environmental conditions at 13 European MMMF plants. I: Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC conference. WHO, København. 1984: vol 1.
84. Wong O, Foliart D, Trent LS. A case-control study of lung cancer in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibers. *Br J Ind Med.* 1991;48:818-24.
85. Shannon HS, Hayes M, Julian JA, Muir DC. Mortality experience of glass fibre workers. *Br J Ind Med.* 1984;41:35-8.
86. Shannon HS, Jamieson E, Julian JA, Muir DC, Walsh C. Mortality experience of Ontario glass fibre workers--extended follow-up. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:657-62.
87. Logan WPD. Cancer mortality by occupation and social class 1851-1971. Vitenskapelig publikasjon fra IARC, Lyon. 1982:36.
88. Marsh GM, Youk AO, Stone RA, Buchanich JM, Gula MJ, Smith TJ, Churg A, Colby T. Does fiber glass pose a respiratory system cancer risk in humans? Latest findings from the US cohort and nested case-control studies. *Ann Occup Hyg.* 2002;46 (suppl 1):110-114.
89. Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A. The pathogenic effects of fibrous ceramic aluminium silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. I: Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC conference. WHO, København. 1984: vol 2;303-22.

90. ILSI Risk Science Institute Workshop Participants: The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhal Toxicol.* 2000;12;1-17.
91. Lewis TR, Morrow PE, McClellan RO, Raabe OG, Kennedy GL, Schwetz BA, Goehl TJ, Roycroft JH, Chhabra RS. Establishing aerosol exposure concentrations for inhalation toxicity studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989 Jul;99(3):377-83.
92. Oberdörster G. The NTP talc inhalation study: a critical appraisal focused on lung particle overload. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1995;21;233-41.
93. Hesterberg TW, McConnell EE, Miiller W, Chevalier J, Everitt J, Thevenaz P, Fleissner H, Oberdorster G. Use of lung toxicity and lung particle clearance to estimate the maximum tolerated dose (MTD) for a fiber glass chronic inhalation study in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1996;32;31-44.
94. Kamstrup O, Davis JM, Ellehauge A, Guldberg M. The biopersistence and pathogenicity of man-made vitreous fibres after short- and long-term inhalation. *Ann Occup Hyg.* 1998;42;191-9.
95. Kamstrup O, Ellehauge A, Chevalier J, Davis JM, McConnell EE, Thevenaz P. Chronic inhalation studies of two types of stone wool fibers in rats. *Inhal Toxicol.* 2001;13;603-21.
96. Mast RW, Maxim LD, Utell MJ, Walker AM. Refractory ceramic fiber: Toxicology, epidemiology, and risk analysis- a review. *Inhal Toxicol.* 2000;12;359-99.
97. Brown RC, Sébastien P, Bellmann B, Muhle H. Particle contamination in experimental fiber preparations. *Inhal Toxicol.* 2000;12(suppl.3);99-107.
98. Hesterberg TW, Hart GA, Miiller WC, Chase G, Rogers RA, Mangum JB, Everitt JI. Use of short-term assays to evaluate the potential toxicity of two new biosoluble glasswool fibers. *Inhal Toxicol* 2002.14;217-46.
99. Davis JMG, Brown DM, Cullen RT, Donaldson K, Jones AD, Miller BG, McIntosh C, Searl A. A comparison of methods of determining and predicting the pathogenicity of mineral fibres. *Inhal Toxicol.* 1996;8;747-70.
100. Zhong B-Z, Whong W-Z, Ong T-M. Detection of mineral-dust-induced DNA damage in two mammalian cell lines using the alkaline single cell/comet assay. *Mutat Res.*1997;393;181-7.
101. Hesterberg TW, Butterick CJ, Oshimura M, Brody AR, Barrett JC. Role of phagocytosis in Syrian hamster cell transformation and cytogenetic effects induced by asbestos and short and long glass fibers. *Cancer Res.* 1986;46;5795-802.
102. Pelin K, Kivipensas P, Linnainmaa K. Effects of asbestos and man-made vitreous fibers on cell division in cultured human mesothelial cells in comparison to rodent cells. *Environ Mol Mutagen.* 1995;25;118-25.
103. Ong T, Liu Y, Zhong BZ, Jones WG, Whong WZ. Induction of micronucleated and multinucleated cells by man-made fibers in vitro in mammalian cells. *J Toxicol Environ Health.* 1997;50;409-14.
104. Hart GA, Kathman LM, Hesterberg TW. In vitro cytotoxicity of asbestos and man-made vitreous fibers: roles of fiber length, diameter and composition. *Carcinogenesis.* 1994;15;971-7.
105. Koshi K, Kohyama N, Myojo T, Fukuda K. Cell toxicity, hemolytic action and clastogenic activity of asbestos and its substitutes. *Ind Health.* 1991;29;37-56.
106. Wang QE, Han CH, Wu WD, Wang HB, Liu SJ, Kohyama N. Biological effects of man-made mineral fibers (I)--Reactive oxygen species production and calcium homeostasis in alveolar macrophages. *Ind Health.* 1999;37;62-7.
107. Dopp E, Nebe B, Hahnel C, Papp T, Alonso B, Simko M, Schiffmann D. Mineral fibers induce apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Pathobiology.* 1995;63;213-21.

108. Dopp E, Schuler M, Schiffmann D, Eastmond DA. Induction of micronuclei, hyperdiploidy and chromosomal breakage affecting the centric/pericentric regions of chromosomes 1 and 9 in human amniotic fluid cells after treatment with asbestos and ceramic fibers. *Mutat Res.* 1997;377:77-87.
109. Dopp E, Schiffmann D. Analysis of chromosomal alterations induced by asbestos and ceramic fibers. *Toxicol Lett.* 1998;96-97:155-62.
110. Yuen IS, Hartsky MA, Snajdr SI, Warheit DB. Time course of chemotactic factor generation and neutrophil recruitment in the lungs of dust-exposed rats. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;15:268-74.
111. Warheit DB, Hartsky MA. Role of alveolar macrophage chemotaxis and phagocytosis in pulmonary clearance responses to inhaled particles: comparisons among rodent species. *Micro Res Tech.* 1993;26:412-22.
112. Driscoll KE. Macrophage inflammatory proteins: biology and role in pulmonary inflammation. *Exp Lung Res.* 1994;20:473-90.
113. Driscoll KE, Hassenbein DG, Carter JM, Kunkel SL, Quinlan TR, Mossman BT. TNF alpha and increased chemokine expression in rat lung after particle exposure. *Toxicol Lett.* 1995;82-83:483-9.
114. Leikauf GD, Fink SP, Miller ML, Lockey JE, Driscoll KE. Refractory ceramic fibers activate alveolar macrophage eicosanoid and cytokine release. *J Appl Physiol.* 1995;78:164-71.
115. Mossman BT, Jimenez LA, BeruBe K, Quinlan T, Janssen YMW. Possible mechanism of chrySTALLINE silica-induced lung disease. *Appl Occup Environ Hyg.* 1995;10:1115-7.
116. Goodglick LA, Kane AB. Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 1990;50:5153-63.
117. National Toxicology Program. (2002). 10th Report on Carcinogens. <http://ehp.niehs.nih.gov/roc/toc10.html>
118. Statens forurensingstilsyn. Stofflisten.
119. Hallin N. Undersökning av dammsituasjonen ved mineralullsisolering av byggnader och ved teknisk isolering. 1990. Rapport från Bygghälsan, AMF 89-0837.
120. Skogstad A, Skaug V, Bye E, Lenvik K. Bruk av keramiske fibrer i norsk industri. Statens arbeidsmiljøinstitutt 1999: HD 1104/99 FOU.

Vedlegg:

VURDERING AV DOKUMENTASJON OM AES-FIBRER

Det er publisert svært begrenset dokumentasjon om AES-fibrer og helseeffekter. Dette bekreftes av IARC-monografien fra 2002. Vi har ikke funnet noen studier publisert om helseeffekter av AES-eksponering hos mennesker. En sentral artikkel er likevel den som omhandler løselighet og toksisitet av AES-fiberen X607 (Hesterberg et al., 1998). Fiberen som ble benyttet i studien bestod av 57,9 % SiO₂, 38,3 % CaO, 0,18 % Al₂O₃ samt mindre mengder andre elementer. X607 inneholder relativt mye CaO, og er svært løselig i in vitro tester sammenliknet med andre syntetiske fibrer (Hesterberg et al., 1998). X607 ble første gang fremstilt for omtrent 30 år siden. Formålet var å utvikle en mer varmebestandig isolérfiber enn de eksisterende ikke-ildfaste isolér-ullene (Hesterberg et al., 1998) og å lage en fiber som raskere forsvant fra lungene (Moolgavkar et al., 2001 a). Produkter med X607 har færre ikke-fiberformige partikler og fibre er tynnere enn for de andre isolérfibrene. Løseligheten in vitro og in vivo er svært høy, med tilsvarende lav biopersistens in vivo sammenliknet med andre syntetiske fibrer. Halveringstiden i lungene (såkalt "weighted half life") er lavere enn for f.eks. den ildfaste keramiske fiberen RCF1a (9,8 versus 41 dager, se Moolgavkar et al., 2001b).

Man fant ikke økning i tilfeller av fibrose eller svulster hos rotter etter inhalasjon (nose-only) av 30 mg X607/m³ (174 fibrer/ml), 6 timer per dag, 5 dager per uke i opptil to år (Hesterberg et al., 1998). Eksponeringen i denne studien er svært høy, og det fins ikke dose-responssammenheng som kan legges til grunn for å bestemme kritisk effekt i normsammenheng. Varigheten av eksponeringen og den påfølgende perioden uten eksponering (restitusjon) varierte.

Kronisk inhalasjon av X607 førte til primær lungeirritasjon i form av økt antall celler (påvist som økning i alveolare makrofagansamlinger og økt antall betennelsesceller). Effektene var helt reversible i gruppene som ble eksponert i mindre enn 1 år (opptil 39 uker). Effektene var forsterket etter lengre tids eksponering (opptil 2 år). Det ble ikke vist full reversibilitet i løpet av studiens varighet (maks 104 ukers eksponering + 23 ukers restitusjon). Reversibilitet ble ikke observert hos dyr som ble eksponert for ildfaste keramiske fibrer (RCF1) eller krysotil asbest i en tilsvarende tidligere studie (Mast et al., 1995).

Til tross for den relativt høye dosen vil primær lungeirritasjon kunne oppfattes som kritisk effekt for AES-fiberen X607 i forsøksdyr.

Referanser:

Hesterberg TW, Hart GA, Chevalier J, Miiller WC, Hamilton RD, Bauer J, et al. The importance of fiber biopersistence and lung dose in determining the chronic inhalation effects of X607, RCF1, and chrysotile asbestos in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;153(1):68-82.

Moolgavkar SH, Turim J and Brown RC. The power of the European Union protocol to test for carcinogenicity of inhaled fibers. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001a;33(3):350-355.

Moolgavkar SH, Brown RC and Turim J. Biopersistence, fiber length, and cancer risk assessment for inhaled fibers. *Inhal Toxicol.* 2001b;13:755-772.

International Agency of Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Man-made vitreous fibres. 2002: Volume 81
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol81/volume81.pdf>

Mast RW, McConnell EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. Inhal Toxicol. 1995,7:425–467.

Vurdert 19. mai 2006 av

Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN):
Steinar Øvrebø (leder), Dag Ellingsen, Kåre Lenvik, David Ryberg, Vidar Skaug, Syvert Thorud.

Fagsekretær: Marianne van der Hagen