

AMI DOKUMENTATION 9

**Forslag til kriterier for
Hudmarkering på den
danske grænseværdiliste**



ami

 arbejdsmiljøinstituttet

AMI DOKUMENTATION 9

Forslag til kriterier for Hudmarkering på den danske grænseværdiliste

Karin Sørig Hougaard og Leif Simonsen,
Arbejdsmiljøinstituttet

**Arbejdsmiljøinstituttet
København 2001**

AMI DOKUMENTATION 9

Forslag til kriterier for hudmarkering på den danske grænseværdiliste

*Karin Sørig Hougaard
Leif Simonsen*

Tryk: DTK Kommunikation

ISBN 87-7904-075-6
København 2001

Arbejdsmiljøinstituttet
Lersø Parkallé 105
2100 København S

Tel.: (+45) 39 16 52 00
Fax: (+45) 39 16 52 01
e-mail: ami@ami.dk
hjemmeside: www.ami.dk

Rapporten kan rekvireres fra:

At-salg
Arbejdstilsynet
Landskronagade 33-35
2100 København Ø

Tel.: 39 15 25 26
e-post: atsalg@arbejdstilsynet.dk

INDHOLD

1.	SAMMENFATNING.....	7
1.1.	ANBEFALINGER.....	8
2.	ET PAR INDLEDENDE BEMÆRKNINGER	11
3.	BAGGRUND	13
3.1.	HUDENS OPBYGNING	13
3.2.	FORHOLD AF BETYDNING FOR STOFFERS OPTAGELSE I OG TRANSPORT OVER HUDEN	13
3.3.	HUDEN SOM SYSTEMISK EKSPONERINGSVEJ I ARBEJDSMILJØET	16
4.	KLASSIFICERING AF STOFFER SOM HUDOPTAGELIGE.....	17
4.1.	HUDMARKERING.....	18
5.	BESKRIVELSE AF UDVALGTE KRITERIER FOR TILDELING AF EN HUDMARKERING	21
5.1.	DANSKE LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER (ARBEJDSSTILSYNET).....	21
5.2.	SVENSK LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER (ARBETARSKYDDSSTYRELSEN).....	21
5.3.	TYSKE MAK-LISTE (SENATSKOMMISSION ZUR PRÜFUNG GESUNDHEITSSCHÄDLICHER ARBEITSSUBSTANZEN DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG)).....	22

5.4.	AMERIKANSKE TLV-LISTE (AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENT INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH)).....	24
5.5.	HOLLANDSKE MAC-LISTE (MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN EN WERKGELEGENHEID (MSZW)).....	25
5.6.	ECETOC (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS).....	25
5.7.	EUs VIDENSKABELIGE UDVALG VEDRØRENDE GRÆNSEVÆRDIER FOR ERHVERVSMÆSSIG EKSPONERING.....	27
5.8.	DISKUSSION	28
6.	FORSLAG TIL DANSK KRITERIUM FOR HUDMARKERING	33
6.1.	TILPASNING AF ECETOCs KRITERIUM TIL DET AF SCOEL UDARBEJDEDE KRITERIUM	34
7.	SAMMENLIGNINGER AF HUDMARKERINGER PÅ UDVALGTE GV-LISTER.....	37
7.1.	BESKRIVELSE AF GRUNDLAGET FOR SAMMENLIGNINGERNE	37
7.2.	SAMMENLIGNING AF DEN DANSKE GV-LISTE MED ANDRE LISTER	37
7.3.	DISKUSSION	39
8.	REVURDERING AF DOKUMENTATIONEN FOR HUDMARKERINGER FOR SEKS STOFFER, SOM IKKE HAR HUDMARKERING PÅ ANDRE LISTER	41
9.	LITTERATUR	43
9.1.	PERSONLIG KOMMUNIKATION	46

9.2. FORKORTELSLISSE	47
BILAG 1: ECETOCs/HOLLANDSKE STRATEGI FOR TILDELING AF HUDMARKERINGER.	49
BILAG 2: HUDMARKERINGER PÅ DEN DANSKE GV-LISTE SET I FORHOLD TIL ANDRE NATIONALE LISTER.....	57
BILAG 3: GENNEMGANG AF DOKUMENTATION FOR HUDMARKERING FOR SEKS STOFFER, SOM IKKE HAR HUDMARKERING PÅ ANDRE LISTER, DANMARK NORMALT SAMMENLIGNER SIG MED R	79
BILAG 4: FORSLAG TIL KRITERIUM OG PROCEDURE FOR TILDELING AF HUDMARKERINGER PÅ DEN DANSKE LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER.	95

1. SAMMENFATNING

En hudmarkering angiver et stofs potentielle evne til at optages igennem huden i betydelige mængder, set i forhold til den mængde, der kan optages ved inhalation. Hudmarkeringens formål er at sikre, at grænseværdien yder den tilsligtede beskyttelse af arbejdstageren ved at udpege stoffer på grænseværdilisten, hvor hudkontakt kan forventes at føre til betydelig meroptagelse af et stof. Denne rapport udgør grundlaget for et forslag til kriterium for tildeling af hudmarkeringer (H) på den danske grænseværdiliste. Udgangspunktet har været, at der skulle være et fast og bredt accepteret kriterium for tildeling af hudmarkeringer.

Mange forhold bestemmer, hvorvidt et stof trænger igennem huden: Stoffet selv, dets tilstandsform, hudens tilstand, arbejdsforhold m.v. Stigende regulering af eksponering gennem indånding i arbejdsmiljøet har ført til lavere grænseværdier. Det har medført reduktion af den maksimale mængde af et stof, der optages ved indånding. Hudoptagelse afhænger kun sjældent af luftkoncentrationen. Lavere grænseværdier betyder derfor, at hudoptagelse kan få relativt større betydning, fordi den potentielt hudoptagelige mængde af et stof kan udgøre en relativt større andel af kroppens samlede optagelse.

En gennemgang af nationale og transnationale kriterier for tildeling af hudmarkeringer viser, at der ikke er entydige kriterier for tildeling af hudmarkeringen, selv ikke inden for EU. Desuden er proceduren for vurdering af behovet for at tildele en hudmarkering i de fleste tilfælde meget overfladisk beskrevet, hvis den overhovedet er beskrevet.

For at sikre bredt accepterede kriterier foreslås det, at Danmark ved egne vurderinger af behovet for hudmarkeringer benytter de kriterier, der er udformet af EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering (Scientific Committee for Occupational Limits, SCOEL). SCOEL tildeler en hudmarkering, hvis optagelse igennem huden kan udgøre 10% eller mere af optagelsen ved eksponering via luftvejene ved otte timers ophold ved gældende grænseværdi (tidsvægtede gennemsnit i luft over otte timer). For at sikre en systematisk og gennemskuelig gennemgang af datagrundlaget anbefales det endvidere at benytte ECETOCs (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemi-

cals) procedure for tildeling af hudmarkeringer. SCOELs kriterium er sammenfattet med ECETOCs strategi i bilag 4. I rapporten er stoffer med hudmarkeringer, der findes på den danske grænseværdiliste (GV-liste, Arbejdstilsynet) sammenlignet med hudmarkeringer på andre lister: Tyske MAK-liste (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)) og hollandske MAC-liste (Maximaale Aanvaarde Concentratie, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (MSZW)), samt til dels USA's TLV-liste (Threshold Limit Values, American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH)) og Svenske GV-liste (Arbetskyddstyrelsen). Sammenligningen viser, at hudmarkeringer på den danske GV-liste for langt de fleste stoffer svarer til hudmarkeringer på andre lister (bilag 2). Seks stoffer med hudmarkering på den danske liste havde ikke en tilsvarende anmærkning på nogen af disse GV-liste. Grundlaget for at bibeholde den danske hudmarkering blev vurderet for disse seks stoffer ud fra det foreslåede kriterium (bilag 3). Det kan endvidere overvejes om dokumentationen for hudmarkeringer for flere stoffer bør revurderes (jf. bilag 2, tabel B). Fremtidige tiltag på tyske og hollandske lister bør desuden overvåges, og det bør overvejes at følge disse tiltag på den danske GV-liste.

1.1. ANBEFALINGER

- Det anbefales at adaptere det kriterium for tildeling af hudmarkeringer, som er udformet af EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier (SCOEL). For at sikre gennemskuelighed i gennemgangen af datagrundlaget anbefales i det i danske vurderinger af kemiske stoffer i arbejdsmiljøet at anvende den systematiske procedure, der er beskrevet og valideret i ECETOC-regi. Til denne brug er SCOELs kriterium og ECETOCs procedure sammenfattet i bilag 4.
- Hudmarkeringerne i EU-direktiv 2000/39/EF (EU-kommissionen 2000) bør implementeres i den danske liste over grænseværdier sammen med denne rapport's anbefalinger mht. hudmarkeringer, som angivet i bilag 3.
- På længere sigt er overvågning af tiltag mht. hudmarkeringer på især den tyske MAK-liste formålstjenstlig, idet en omfattende revurdering af

behovet for hudmarkeringer af en lang række karcinogener er iværksat her. Det kan desuden overvejes, om dokumentationen for hudmarkeringer for andre stoffer bør revurderes.

- Danmark bør arbejde for konkretisering af kriterier og procedurer for tildeling af hudmarkeringer i relevante fora, specielt EU. Dette for at øge gennemskuelse og entydighed af beslutninger om tildeling af hudmarkeringer.

•

2. ET PAR INDLEDENDE BEMÆRKNINGER

Denne rapport udgør grundlaget for et forslag til et systematisk og bredt accepteret kriterium for tildeling af hudmarkeringer på grænseværdilisten. Kapitel 3 omhandler faktorer af betydning for stoffers optagelse igennem huden, primært baseret på reviews og arbejdsmiljørettet litteratur. Kapitel 4 beskriver hudmarkeringen og dens funktion, hvorefter forskellige nationale og transnationale kriterier for tildeling af hudmarkeringer beskrives og sammenholdes i kapitel 5. Dette danner basis for udformning af et forslag til valg af dansk kriterium for tildeling af hudmarkeringer i kapitel 6. I rapportens sidste del sammenlignes hudmarkeringer på udvalgte GV-lister i kapitel 7. I tilfælde af uoverensstemmelse mellem hudmarkeringer på den danske GV-liste og andre nationale lister er dokumentationen for hudmarkeringen revurderet efter kriterierne i det foreslåede kriterium for tildeling af hudmarkeringer i (kapitel 8).

Beskrivelsen af kriterier for tildeling af hudmarkeringer og sammenligningen af hudmarkeringer på forskellige lister over grænseværdier bygger overvejende på europæiske kriterier og lister. Det skyldes, at den igangværende harmonisering på grænseværdiområdet inden for EU formodes at fortsætte de kommende år.

Nogen information er baseret på personlig kontakt Bidragsyderne takkes for stor imødekommenhed – en liste over disse er at finde efter litteraturlisten. Ligeledes en stor tak for gode kommentarer og diskussioner til Mari-Ann Flyvholm, Erik Olsen og Gunnar Damgaard Nielsen, alle Arbejdsmiljøinstituttet, Bent Horn Andersen og Lene Garsdal, Arbejdstilsynet, Karl-Heinz Cohr, Dansk Toksikologi Center, Thomas Hougaard, Enviru A/S, samt Gunnar Johanson, Arbetslivsinstituttet.

3. BAGGRUND

3.1. HUDENS OPBYGNING

Huden er menneskets største organ og udgør lidt under 10% af menneskets kropsvægt. Den afgrænser kroppens indre, hvis miljø er nøje reguleret, fra de mangeartede påvirkninger i det ydre miljø. Huden består yderst af overhuden, hvor døde, forhornede celler uden blodforsyning danner hornlaget. Overhuden lader kun meget lidt vand passere, og der optræder først blodforsyning i de dybere dele af huden, i læderhuden, som primært består af bindevæv (US-EPA 1992).

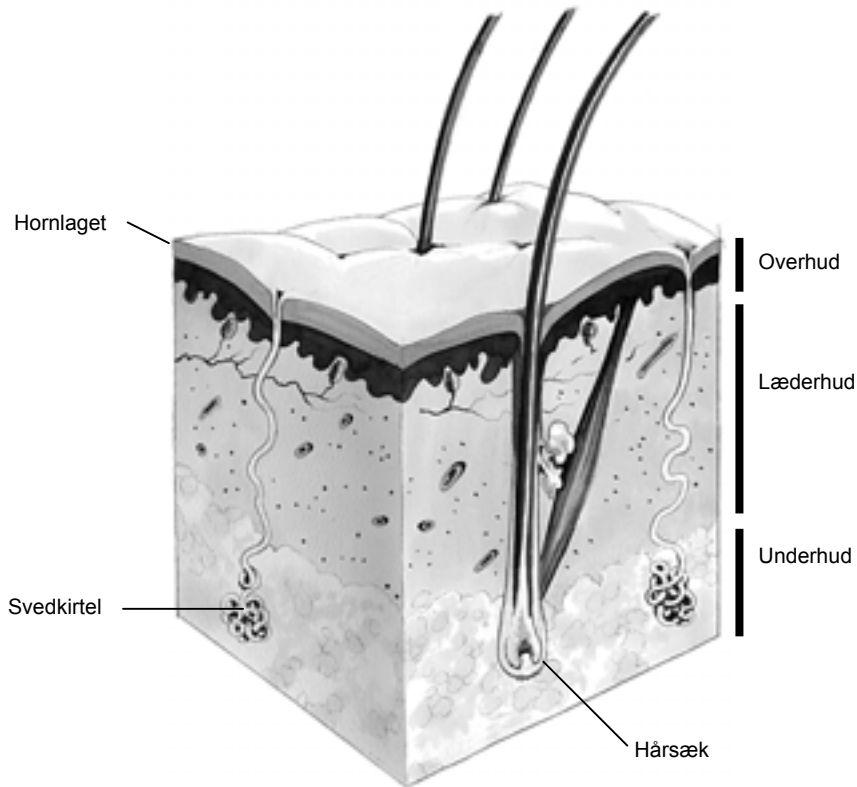
3.2. FORHOLD AF BETYDNING FOR STOFFERS OPTAGELSE I OG TRANSPORT OVER HUDEN

Det første lag et kemisk stof møder i huden er hornlaget. Herfra er der tre muligheder for stoffets videre skæbne:

- Fordampning.
- Optagelse i hornlaget, efterfulgt af reversibel eller irreversibel binding.
- Penetration ind i hudens levende lag.

(US-EPA 1992).

Der er udført talrige forsøg for at klarlægge forhold med betydning for stoffers optagelse igennem huden. Ikke overraskende opnår især lipofile stoffer i en vandig opløsning hurtigere ligevægt med hornlaget end hydrofile stoffer. Stoffernes evne til at gennemtrænge huden afhænger også af startkoncentrationen i opløsningsmidlet og graden af affedtning af huden. *In vitro*-forsøg viser afhængighed af hudens oprindelse og præparation.



Figur1. Tværsnit gennem huden visende de forskellige lag, overhud, læderhud og underhud. Hornlaget er overhudens yderste lag. Det er især egenskaber knyttet til hornlaget og læderhuden, der har betydning for stoffers optagelse gennem huden.

Der er altså mange faktorer med betydning for, om og hvor let et stof optages igennem huden:

- Mængden af stof, der kommer i direkte kontakt med huden.
- Stoffets fysisk-kemiske egenskaber (vand- og fedtopløselighed, molvægt, flygtighed, polaritet).
- Samtidig eksponering for et bærestof eller kemikalier, der kan øge penetrationsgraden.
- Rent stof vs. opløst stof (opløsningsmiddel).

- Eksponeringens varighed (nogle stoffer optages først med en vis forsinkelse, ”lag”-time)
- Hudens beskaffenhed (fx tykkelse, temperatur, intakt/skadet; hudirritation kan forringe hudbarrieren, hvorved optagelse af stoffer igennem huden øges).

(US-EPA 1992, ECETOC 1993b).

Meget litteratur om hudoptagelighed stammer fra dyreforsøg. Her er det væsentligt at vide, at hudens gennemtrængelighed varierer meget fra dyreart til dyreart. Fiserova-Bergerova (1993) opsummerer resultaterne af forskellige forsøg, der har målt hudabsorptionsrater. For styren er der fx fundet optagelse på 0,03 mg/cm²/time *in-vitro* igennem hud fra rotter mod 0,06 og 12 mg/cm²/time i frivillige forsøgspersoner. Tilsvarende for xylen, hvor der er målt rater på 0,006 og 0,13 mg/cm²/time *in vitro* igennem hud fra rotter, mens der i frivillige forsøgspersoner er målt værdier på omkring 7 mg/cm²/time (Fiserova-Bergerova 1993). Selvom det ikke er i overensstemmelse med disse data, optages stoffer generelt langsommere igennem human hud end igennem hud fra fx gnavere (Calabrese 1984).

De generelle forsøgsbetingelser har meget stor indflydelse på kvantitative data for hudgennemtrængelighed. Et stof kan påsmøres huden og i eksponeringsperioden efterlades tildækket eller frit – sidstnævnte levner mulighed for fordampning til den omgivende luft. Hudpenetrationsdata kan desuden være et resultat af faktiske målinger af den mængde stof, organismen har optaget – eller blot den mængde stof, som ikke kan genfindes på påsmøringsstedet (hvorfra stoffet kan være fordampet/optaget og bundet i huden/optaget igennem huden) (ECETOC 1993b).

Den store variation i eksperimentelle data om hudabsorption har ledt til udvikling af matematiske modeller, som kan beregne optagelse af kemikalier igennem huden ud fra relativt tilgængelige fysisk-kemiske data som molvægt, oktanol/vand-fordelingskoefficienter m.v. Der arbejdes på at validere og videreudvikle modellerne ud fra valide eksperimentelle data (Fiserova-Bergerova 1990, Wilchut et al 1995, McCarley og Bunge 2000). Imod matematisk modellering anføres bl.a., at datagrundlaget er for uensartet til udledning af generelle modeller (Benford et al 1999). Det bør dog overvejes, om ikke modellerede data kan benyttes som supplement til eksisterende datagrundlag og/eller som redskab til prioritering af stoffer, for hvilke datagrundlaget bør gennemgås/tilvejebringes med henblik på vurdering af behovet for tildeling af hudmarkeringer.

3.3. HUDEN SOM SYSTEMISK EKSPONERINGSVEJ I ARBEJDSMILJØET

Mange processer i arbejdsmiljøet er forbundet med risiko for, at huden utilsigtet eksponeres for kemikalier. Vedligeholdelse og reparation af maskiner indebærer risiko for, at de ansatte kommer i forbindelse med olie, hydraulikvæsker, maling, affedtningsmidler mv. Indenfor landbrug og gartneri er der risiko for hudkontakt både i forbindelse med sprøjtning med bekæmpelsesmidler og via arbejde med sprøjtede afgrøder (Olsen et al 1996, Andersen og Abell 1999).

Overholdes grænseværdien, er absorption af luftarter og dampe igennem huden for det meste ringe sammenlignet med optagelse gennem lungerne. Absorption af stærkt flygtige væsker igennem huden er også ringe, selv ved direkte hudkontakt, eftersom væsken fordamper hurtigt fra hudens overflade. Faste og flydende stoffer med lavt damptryk kan medføre længerevarende eksponering af huden, ikke kun ved direkte kontakt, men også ved aflejring af aerosoler på huden. Ved arbejde under en vis lufthastighed kan hud på hænder, underarme, ansigt og hals komme i kontakt med en luftmængde (og dermed aerosoler), der er væsentligt større end den mængde, der indåndes i løbet af en arbejdsdag. Her kan selv en lille aflejring resultere i en forøgelse af dosis. Muligheden for hudoptagelse er således en væsentlig parameter i forbindelse med risikovurdering af det kemiske arbejdsmiljø (ECETOC 1993a, Olsen et al 1996, Fries og Simonsen 1999).

4. KLASSIFICERING AF STOFFER SOM HUDOPTAGELIGE

Hudoptagelse er ikke nødvendigvis den vigtigste kilde til eksponering, men kan sammen med andre eksponeringsveje i arbejdsmiljøet, primært indånding, bidrage afgørende til den totale dosis. Der er risiko for underestimering af dosis for stoffer, der kan trænge igennem huden, såfremt vurderingen af eksponering kun inkluderer inhalationsvejen (Fries og Simonsen 1999).

EKSEMPEL 1: BENZEN

Den første grænseværdi, der blev fastsat for benzen, var 100 ppm. Optaget er meget højere fra luftvejene end igennem huden ved denne koncentration, hvorfor hudoptaget ansås for ubetydeligt. Grænseværdien for benzen blev efterhånden sat ned til 5 ppm. Optaget fra luftvejene og igennem huden er næsten ens ved dette niveau (Schneider et al 1996). Hudens relative bidrag til dosis steg altså i takt med, at grænseværdien blev sat ned.

Stoffers evne til at optages igennem huden bør derfor indgå i en fareklassificering. I Danmark er dette gjort ved at angive en "Hudmarkering, - H" på grænseværdilisten, hvis stoffet kan optages igennem huden (Arbejdstilsynet 2000).

Mange grænseværdier i arbejdsmiljøet er de senere år nedsat i forbindelse med øget opmærksomhed om regulering af eksponering via indånding. Optagelse af stoffer igennem huden får derved relativt større betydning. Hudoptagelse udgør måske kun en lille del af dosis i en arbejdssituation med høj luftkoncentration. Sænkes luftkoncentrationen, falder kroppens optag af stoffet ved indånding – mens optaget igennem huden vel kan være uændret. Den hudoptagne mængde af stoffet udgør derved en relativt større andel af den samlede dosis. Sænkning af grænseværdien resulterer altså ikke nødvendigvis i et tilsvarende fald i dosis, hvis absorption igennem huden negligeres (Schneider et al 1996).

EKSEMPEL 2: STYREN

Grænseværdierne for systemisk effekt var i USA, England og Holland på 50 ppm eller derover. Ifølge ECETOCs kriterium for tildeling af hudmarkeringer (se nedenfor) var der ved denne luftkoncentration ikke grund til at anføre en hudmarkering. Grænseværdien i Tyskland og Sverige var imidlertid kun 20 ppm. Den dermale absorption bidrog potentielt med for stor andel af den tilladte helkropps-dosis ved denne koncentration, hvorfor styren blev tildelt en hudmarkering (ECETOC 1998).

Behovet for hudmarkeringer bør derfor revurderes, når en grænseværdi ændres. Det gælder især, hvis en hudmarkering er knyttet til den andel af et stof, kroppen optager gennem luftvejene ved grænseværdien, som foreslået af EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervs-mæssig eksponering (SCOEL 1999, ECETOC 1993). Disse kriterier er beskrevet nærmere i afsnit 5.7.

4.1. HUDMARKERING

For at yde den tilsigtede beskyttelse bør en hudmarkering relatere til absorption af stof igennem huden. Den bør derfor afhænge af stoffets toksikokinetiske egenskaber sat i relation til grænseværdien for systemiske effekter. En hudmarkering bør derimod *ikke* vedrøre effekter direkte på huden såsom ætsning, irritation og sensibilisering (SCOEL 1999).

En hudmarkering beskriver et stofs potentielle evne til at optages igennem huden i mængder, der er betydelige i forhold til den mængde, der kan optages via inhalation ved grænseværdien.

Antallet af stoffer med hudmarkeringer på de forskellige grænseværdilister varierer fra liste til liste (Grandjean 1990). En række forhold ligger til grund for denne mangel på konsistens:

- Kriterier og procedurer for tildeling af hudmarkeringer varierer fra land til land.
- Kriterier og procedurer for tildeling af hudmarkeringer er ikke (eller har ikke været) entydige.
- Grænseværdierne varierer mellem forskellige landes GV-liste.

- Der er kun få systematiske studier over industrikemikaliers hudgen- nemtrængelighed.
- Forskellige metoder til bestemmelse af hudoptagelse giver usammen- lignede og forskellige værdier.
- Udover stoffets egenskaber er eksponerings- og miljøforhold af betyd- ning for hastigheden, hvormed et stof optages igennem huden.
- I nogle tilfælde er stoffer med direkte hud effekter såsom ætsning, irrita- tion og sensibilisering (fejlagtigt) tildelt en hudmarkering.

(Scansetti et al 1988, Grandjean 1990, ECETOC 1993, Olsen et al 1996). Følgerne heraf er sandsynligvis, at en række stoffer, som ikke optages igennem huden, uberettiget har fået tildelt en hudmarkering, samt at endnu flere, som faktisk kan optages igennem huden, ikke er mærket i overens- stemmelse med denne egenskab (Scansetti et al 1988, Grandjean 1990, Olsen et al 1996).

Situationen ville bedres, hvis kriterier og procedurer for klassifikation af stoffers potentiale for absorption igennem huden var bredt accepterede og entydige. Vidensgrundlaget må hæves, så forståelsen for mekanismerne for hudoptagelse bedres. Desuden er der brug for standardiserede metoder til kvantitativ beskrivelse af stoffers evne til optagelse igennem huden. Endelig bør de nødvendige oplysninger om de enkelte stoffer tilvejebrin- ges.

5. BESKRIVELSE AF UDVALGTE KRITERIER FOR TILDELING AF EN HUDMARKERING

Kapitlet giver eksempler på nationale og transnationale *kriterier* for klassificering af industrikemikalier som potentielt hudoptagelige (i forfatterens oversættelse). Der er desuden medtaget uddrag af *proceduren* for, hvordan man ud fra kendte data vurderer, om en hudmarkering skal tildeles i de tilfælde, hvor sådanne procedurer eksisterer. Under *bemærkninger* oplyses tidspunkt for implementering, fremtidige tiltag m.v.

Hovedvægten er lagt på kriterier af europæisk oprindelse. På grænseværdiområdet formodes Danmarks medlemskab af EU at resultere i yderligere harmonisering EU-landene imellem. Da USA (især ACGIH) har stor betydning for grænseværdifastsættelse i Danmark og EU (Fries og Simonsen 1999) er også ACGIH's kriterium medtaget.

5.1. DANSKE LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER (ARBEJDSSTILSYNET)

Kriterium: En del stoffer, især væsker, kan trænge igennem huden og på denne måde optages i organismen. Når det er kendt, at et stof kan optages igennem huden, er det markeret med et H i kolonnen "Anmærkninger" i grænseværdilisten (Arbejdstilsynet 2000).

Procedure: Der gives ikke yderligere oplysninger om vurdering af datagrundlag m.v. for tildeling af hudmarkeringer.

5.2. SVENSK LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER (ARBETARSKYDDSTYRELSEN)

Kriterium: Stoffer, som let kan optages igennem huden, er mærket med H i grænseværdilisten.

Visse kemiske stoffer optages i kroppen, selvom huden er intakt. Dette gælder frem for alt stoffer på væske- eller på koncentreret dampform, men kan også gælde faste stoffer. Optagelsen fra væske (og koncentreret gas)

kan være betydelig. Den foreskrevne grænseværdi bedømmes at beskytte tilstrækkeligt, men kun under forudsætning af, at optagelse igennem huden ikke sker i et sådant omfang at den totale eksponering påvirkes.

Mange stoffer kan være skadelige ikke kun ved optagelse i kroppen men også ved direkte påvirkning af hud og slimhinder. Organiske opløsningsmidler affedter huden og gør den dermed mere modtagelig for påvirkninger af fx andre opløsningsmidler og allergifremkaldende stoffer (Arbetarskyddsstyrelsen 2000).

Procedure: Der gives ikke yderligere oplysninger om vurdering af daggrundlag m.v. for tildeling af hudmarkeringer.

5.3. TYSKE MAK-LISTE (SENATSKOMMISSION ZUR PRÜFUNG GESUNDHEITSSCHÄDLICHER ARBEITSTOFFE DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (DFG))

Kriterium: Stoffer på den tyske liste over MAK-værdier (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen) gives en hudmarkering, hvis overholdelse af grænseværdien ikke i sig selv garanterer forebyggelse af helbredsskader, dvs. når hudeksponering øger organismens totale belastning. Stoffer tildes kun en hudmarkering, hvis skadelige effekter forventes ved udførelse af arbejde, dette uafhængigt af stoffets potentiale for at trænge igennem huden. Karcinogener i kategori 1 og 2 og mistænkte karcinogener i kategori 3 [efter kriterierne for karcinogenecitet på den tyske MAK-liste] tildes dog hudmarkeringer, såfremt det formodes, at hudabsorption kan bidrage til en persons helkropsbelastning. En hudmarkering indikerer *ikke*, at et stof er hudirriterende (DFG 2000).

Procedure: Et stof antages at blive absorberet igennem huden, hvis et eller flere af nedenstående kriterier er opfyldt (kriterierne er anført efter faldende vigtighed).

1. HUMANE STUDIER

Studier på arbejdspladser eller videnskabeligt dokumenterede kasustikker har vist, at hudoptagelse er betydelig i situationer, der involverer håndtering af stoffet. Hudabsorption er uden tvivl ansvarlig for dele af den systemiske eksponering og kan bidrage til skadevirkninger.

2. DYREFORSØG

Perkutan absorption er påvist i dyreforsøg, og denne eksponering kan bidrage til skadevirkninger.

3. IN VITRO-STUDIER

Et relevant niveau af hudabsorption er kvantificeret med almindeligt accepterede metoder. Flux over hud er bestemt, og permeabilitetskonstanten er eller kan beregnes. Alternativt er der givet detaljerede oplysninger om den andel af en påsat dosis per tidsenhed, der er optaget.

4. TEORETISKE MODELLER

Tildeling af hudmarkering på basis af strukturlighed med andre stoffer eller beregninger foretaget i matematiske modeller kan foretages, når et relevant niveau af hudabsorption er forventeligt.

(DFG 2000).

Bemærkninger: Disse kriterier blev taget i brug i 1996. Indtil da havde kriterierne lighed med de danske og svenske kriterier (Drexler 1998, DFG 1995, 1996, Arbejdsstyrelsen 2000, Arbejdstilsynet 2000). Den specifikke reference til karcinogener er dog først medtaget fra og med år 2000. Det generelle kriterium for tildeling af hudmarkeringer synes desuden skærpet i denne udgave. 1999-udgaven angav, at hudmarkeringer skulle tildeles, såfremt grænseværdien i luft *ikke var tilstrækkelig* til at beskytte mod uønskede helbredseffekter. En hudmarkering tildeles i 2000-udgaven, såfremt overholdelse af grænseværdien ikke i sig selv *garanterer* forebyggelse af helbredsskader (DFG 1999, 2000).

Tildeling af hudmarkeringer efter kategori 4 ovenfor (strukturanalogi, matematisk beregning) er anvendt. Glykolætere optages generelt relativt let igennem huden - glykolætere med høj systemisk toksicitet kan således tildeles hudmarkeringer, uden at der eksisterer oplysninger om den specifikke forbindelses potentielle hudabsorption (Hans Drexler, pers. komm.).

Der er foretaget en revurdering af alle stoffer med forskelle i hudmarkering på den tyske grænseværdiliste sammenlignet med ACGIH's liste (USA). Behovet for hudmarkering for karcinogener i kategori I og II (flere end 140 stoffer/stofgrupper) er ved at blive revurderet efter de angivne kriterier og forventes færdig i løbet af år 2001 (Drexler 1998, Hans Drexler, pers. komm.).

Generelt overtages MAK-værdierne af de tyske myndigheder. Tyskland har desuden en teknisk regel for helbredsskadelige stoffer, der er i stand til

at trænge igennem huden (TRGS 150). Såfremt der forekommer hudkontakt med stoffer på MAK-listen med hudmarkering, skal arbejdsgiver sørge for biologisk monitoring, hvis der tillige eksisterer en BAT-værdi (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert; biologisk grænseværdi, dvs. den maksimale koncentration af stoffet i væv hos eksponerede individer). Den biologiske monitoring har til formål at estimere den samlede optagelse af toksiske stoffer – for hudoptagelige stoffer er biologisk monitoring den eneste måde at bestemme omfanget af eksponering. En hudmarkering kan således have relativt store konsekvenser for arbejdsgiver (Drexler 1998, DFG 2000).

5.4. AMERIKANSKE TLV-LISTE (AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENT INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH))

Stoffer på den amerikanske liste over TLV-værdier (Threshold Limit Values) med markeringen "hud" refererer til et potentielt betydeligt bidrag til den samlede eksponering fra optagelse igennem huden, inkl. slimhinder og øjne, enten ved kontakt med dampe eller, sandsynligvis vigtigere, ved direkte hudkontakt med stoffet.

Bærestoffer i opløsninger eller blandinger kan ændre potentialet for hudabsorption betydeligt. Det bemærkes, at selvom nogle stoffer er i stand til at inducere irritation, dermatitis og sensibilisering i arbejdstagere, betragtes disse egenskaber *ikke som relevante* ved tildeling af hudmarkeringer.

Procedure: I tilfælde af begrænset viden om hudabsorption af stoffer anbefales det at benytte data fra toksikologiske undersøgelser efter akut og gentagen dermal eksponering i dyr og/eller mennesker. Sammen med oplysninger om stoffets evne til at blive absorberet benyttes denne viden som grundlag for vurdering af, hvorvidt der er belæg for en hudmarkering. Data kan berettige en hudmarkering, hvis de giver formodning om, at der i løbet af en arbejdsdag er potentiale for betydelig absorption via hænder/underarme, især for stoffer med lavere grænseværdier (TLV). Fra dyrestudier af akut toksicitet giver relativt lave værdier for dermal LD₅₀ (1000 mg/kg kropsvægt eller derunder) anledning til en hudmarkering. Studier, der viser betydelig systemisk effekt efter gentagen dermal eksponering, giver anledning til overvejelse af en hudmarkering. For stoffer, der penetrerer huden let (højere oktanol/vand-fordelingskoefficienter), og hvor ekstrapolering af systemiske effekter fra andre optagelsesveje indikerer, at

dermal absorption kan have indflydelse på den observerede effekt, bør en hudmarkering overvejes (ACGIH 2000).

Bemærkninger: Disse kriterier er første gang medtaget i 1992. Indtil da mindede de anvendte kriterier meget om kriterierne på danske og svenske lister (ACGIH 1990, 1992, Arbetarskyddsstyrelsen 2000, Arbejdstilsynet 2000).

5.5. HOLLANDSKE MAC-LISTE (MINISTERIE VAN SOCIALE ZAKEN EN WERKGELEGENHEID (MSZW))

Stoffer på den hollandske liste over MAC-værdier (Maximale Aanvaarde Concentratie), hvor DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards) har udarbejdet den dokumentation, der ligger til grund for grænseværdierne, tildeles hudmarkeringer efter kriterierne i ECETOC-dokument No. 31 (MSZW 1999 – se afsnit 5.6 og bilag 1).

Bemærkninger: ECETOCs kriterier blev adapteret af DECOS i 1993. Udkastet til kriteriedokumentet ”Formamid en Dimethylformamid” (nr. 1995/08) er det først udarbejdede efter adaptationen i 1993. Det er derfor rimeligt at antage, at ECETOCs kriterier er anvendt i alle dokumenter herefter (Louise Hontelez, pers. komm.). Bemærk, at kriterierne for tildeling af hudmarkering i ECETOC-dokument No. 31 oprindeligt stammer fra DECOS. For at få erfaring med anvendelse af denne type kriterium anvendte DECOS fra og med 1989 en semikvantitativ tilgang for tildeling af hudmarkeringer, indtil der blev taget endelig beslutning om anvendelse en bestemt metode (van Eick og Elskamp 1989 i ECETOC 1993a).

5.6. ECETOC (EUROPEAN CENTRE FOR ECOTOXICOLOGY AND TOXICOLOGY OF CHEMICALS)

En hudmarkering tildeles efter ECETOCs kriterier, såfremt hudoptagelse fra begge hænder og underarme (2000 cm²) i løbet af én time kan bidrage med mere end 10% af den dosis, der optages ved indånding over otte timer ved den hygiejniske grænseværdi. Det er en forudsætning, at grænseværdien er baseret på systemisk toksicitet og ikke er vurderet ud fra sensoriske eller irritative effekter eller direkte effekter på luftvejene. Hudmarkeringer kan dog også tildeles, såfremt der er indikationer på, at et stof kan absorbe-

res i betydelige doser, men der ikke eksisterer kvantitative mål for hudabsorptionen (ECETOC 1993a).

Procedure: Hvorvidt kriteriet er opfyldt, afgøres på basis af et beslutningsskema, der systematisk tager stilling til foreliggende data. Beslutningsskemaet sammen med den fulde ordlyd af tilhørende forklarende tekst findes i bilag 1. Skemaets første trin går ud på at afgøre, om det pågældende stof udgør en helbredsrisiko. Herefter ledes man videre gennem beslutningsskemaet alt efter typen af information omkring det pågældende stofs evne til at penetrere huden.

Beregning af den potentielle hudoptagelse af et stof kræver eksistensen af kvantitative data. Sådanne data danner grundlag for beregning af absorptionen igennem huden på begge hænder og underarme (= 2000 cm²) i løbet af én time (Critical Absorption Value (CAV)). Den maksimale indåndede dosis på en otte timers arbejdsdag beregnes ud fra den hygiejniske grænseværdi (baseret på systemisk effekt). Såfremt CAV andrager mere end 10% af den potentielt indåndede dosis, tildeles en hudmarkering.

I mangel af specifikke data for hudpenetrationsrate kan den dermale LD₅₀ fra dyreforsøg sammenlignes med LD₅₀ for andre doseringsveje. Hudoptagelsen anses for betydelende, hvis LD_{50-dermal} er mindre end 10 * LD_{50-i.v.} eller 10 * LD_{50-i.p.} eller mindre end 10 * den beregnede LD₅₀ ved inhalation. Størrelsen af LD₅₀ tages dog også i betragtning som et udtryk for stoffets systemiske toksicitet, ligesom specielle forhold gør sig gældende, hvis stoffet er klassificeret på grundlag af kroniske, karcinogene, mutagene eller reproduktionsmæssige effekter. Hudmarkeringer kan også tildeles, såfremt der er indikationer på, at et stof kan absorberes i betydelige doser, om end den nøjagtige absorption er ukendt, fx på grundlag af fysisk/kemiske data eller struktur-aktivitets relationer (ECETOC 1993a, 1998, bilag 1).

Bemærkninger: ECETOC har foretaget en validering af beslutningsskemaet. En arbejdsgruppe anvendte beslutningsskemaet på 36 industrikemikalier, der betragtes som sundhedsskadelige i EU. Resultatet blev derefter sammenholdt med status for hudmarkering i fem referencelande: England, Tyskland, Sverige, Holland og USA (ECETOC 1998):

- Referencelandene var enige eller overvejende enige med hensyn til, at der var behov for en hudmarkering i otte tilfælde. ECETOCs arbejdsgruppe kom frem til samme resultat i de seks tilfælde.

- Referencelandene var enige eller overvejende enige med hensyn til, at en hudmarkering var unødvendig for 13 af de 36 stoffer. ECETOCs arbejdsgruppe fandt, at der for 4 af disse stoffer var behov for tildeling af hudmarkeringer.
- For ni stoffers vedkommende var sammenligning mellem hudstatus i referencelandene og arbejdsgruppens vurdering ikke meningsfuld grundet uenighed blandt referencelandene.
- Seks stoffer kunne ikke vurderes med hensyn til behovet for hudmarkering grundet mangelfuldt datagrundlag.
- Der fandtes kun kvantitative data for hudpenetration for omkring 40% af stofferne. Kun for disse stoffer kunne CAV beregnes, og optagelse igennem hud og via luftveje sammenlignes.
(ECETOC 1998).

Kriterierne åbner mulighed for at drage slutninger på basis af fysisk/kemiske data eller struktur-aktivitetsforhold. Disse muligheder syntes ikke taget i betragtning ved arbejdsgruppens vurdering.

Bemærk, at ECETOCs kriterier har deres oprindelse i principper udviklet af DECOS (se afsnit 5.5).

5.7. EUs VIDENSKABELIGE UDVALG VEDRØRENDE GRÆNSEVÆRDIER FOR ERHVERVSMÆSSIG EKSPONERING

Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering, vedtog i 1998, at der er behov for at tildele en hudmarkering, hvis absorptionen gennem huden bidrager i væsentlig grad til den samlede helkropsdosis og dermed til risikoen for sundhedsskadelige effekter. Et "væsentligt bidrag" vil normalt udgøre omkring 10% eller mere af optagelsen via luftvejene ved den otte timers tidsvægtede grænseværdi, men det vil blive afgjort fra stof til stof, om der er tale om et "væsentligt bidrag" til den samlede helkropsdosis (SCOEL 1999).

Procedure: Kvantitative data kan stamme fra direkte måling af peruktan absorption hos mennesker eller dyr under anvendelse af *in vivo*- eller *in*

vitro-modeller såvel som sammenligning af dermal LD₅₀ med i.v.- eller i.p.-LD₅₀.

For de mange stoffer hvor der ikke foreligger kvantitative data for penetration af huden, kan oplysninger om en væsentlig perkutan absorption i stedet tilvejebringes fra observationer af mennesker, bl.a. sygejournaler om systemiske effekter efter eksponering via huden, substantielle afvigelser i de biologiske overvågningsdata i grupper med samme inhalationseksponering samt fænomener som fx subjektive smagsoplevelser efter eksponering "alene igennem huden". I mangel af andre data kan der udledes en indikation om en sandsynlig penetration af huden fra fysisk-kemiske data eller struktur/aktivitetssammenhænge.

SCOEL vil anvende alle foreliggende oplysninger som grundlag for en vurdering af, om kriteriet for tildeling af en hudmarkering er opfyldt (SCOEL 1999).

Bemærkninger: Manuskriptet til SCOELs kriterium afsluttedes tidligt i 1999 (SCOEL 1999). Der er tilsyneladende ikke taget tiltag til fx at beregne kvantitativ hudoptagelse i den videnskabelige komité's løbende arbejde med fastsættelse af grænseværdier i arbejdsmiljøet siden da (SCOEL 2000). Dette desuagtet at SCOELs kriterium netop bygger på sammenligning af kvantitativ optagelse via hhv. hud og luftveje. Mangel på relevante data er da også den primære årsag til, at en kvantitativ tilgang ikke benyttes oftere (Kyrialoula Ziegler-Skylakakis, pers. komm).

5.8. DISKUSSION

Kriterierne for tildeling af hudmarkeringer varierer fra land til land - også inden for EU. De danske og svenske kriterier er væsentligt mindre specifikke end de andre. Hverken fra dansk eller svensk side konkretiseres, at hudmarkeringer ikke vedrører effekter direkte på huden.

Kriterierne giver generelt få konkrete anvisninger om hensigtsmæssige procedurer ved gennemgang af datagrundlaget. Dette gælder især danske og svenske samt SCOELs kriterier. Kriterierne samt proceduren for vurdering af den foreliggende dokumentation er dog blevet mere specifikke i flere lande de senere år. Systematikken er primært knyttet til typen af data i de tyske kriterier, mens ECETOCs procedure, som den eneste, er systematisk og konkret, men stadig giver plads til fortolkning på de enkelte niveauer i beslutningsskemaet.

Både ECETOC- og SCOEL-kriterierne bygger på sammenligning af absolutte niveauer af optagelse via hhv. hud og luftveje. Begge forslag lader plads til kvalitative vurderinger – og til kompensation for manglende kvantitative data om hudabsorption ved brug af strukturlighed eller matematisk modellering. Dette er væsentligt, da den sammenlignende tilgangsvinkel kommer til kort for de mange stoffer, hvor der mangler data om hudabsorption. Tysklands MAK-kommission har rent faktisk benyttet strukturlighed.

SCOEL angiver i modsætning til ECETOC ikke det hudareal, der ligger til grund for beregning af hudoptagelsen. Der lægges op til case-by-case vurderinger, hvor bl.a. den specifikke brug af et stof ligger til grund for vurdering af det hudareal, der kommer i kontakt med stoffet. Hudarealet benyttes derefter til beregning af en potentiel hudoptagelse. For luftformige stoffer begrænses hudoptagelse fx ikke nødvendigvis af arbejdstøj. Ved sprøjtning med bekæmpelsesmidler eksponeres også andre områder af kroppen end hænder og underarme. Ulempen ved SCOELs case-by-case vurderinger er risikoen for, at der opstår store forskelle fra land til land – blot fordi vurderingen af hudarealet, der ligger til grund for hudmarkeringen, let vil variere fra land til land. ECETOCs kriterium bygger på et fast hudareal. Da mange stoffer primært kommer i kontakt med huden på hænderne, skal hudoptagelse beregnes ud fra optagelsen igennem huden på hænder og underarme (i løbet af én time). I tilfælde, hvor dette kan være undervurderet (fx sprøjtemidler), levner ECETOCs strategi til gengæld ikke mulighed for afvigelser fra det vedtagne hudareal. Derfor er der risiko for, at et stof ikke opfylder 10%-kriteriet (og derfor ikke får en hudmarkering), selvom der er arbejdsituationer med hudeksponering af en størrelsesorden, hvor 10%-kriteriet opfyldes (og stoffet derfor bør have en hudmarkering). ACGIH anvender også et hudareal svarende til hænder og underarme – men en tidsramme der omfatter en arbejdsdag.

For at sikre, at SCOELs kriterier leder til ensartede vurderinger medlemslandene imellem kunne det være en idé, om Danmark i relevante fora arbejder hen imod fastlæggelse af et fast hudareal for beregning af forholdet mellem optagelse via hud og luftveje. Afhængig af det pågældende stofs tilstandsform og anvendelse kan forskellige arealer eventuelt anvendes. I tilfælde hvor det skønnes relevant for beskyttelse af arbejdstagers sikkerhed kan et større hudareal så lægges til grund for beregningerne.

Sammenligning af hud- og luftvejsoptagelse som grundlag for tildeling af hudmarkeringer kan også være problematisk, når der foreligger data for

et givet stofs absorption igennem huden. I den videnskabelige litteratur er der benyttet et utal af metoder til bestemmelse af hudoptagelse, både *in vitro* og *in vivo*. Dette er sammen med store artsvariationer i absorption igennem huden med til at skabe store variationer i data, selv for det samme stof.

For mange stoffer eksisterer ingen kvantitative data om hudpenetration. Tina Isaksson fra Arbejdslivsinstitutet i Stockholm har søgt på publicerede kvantitative data (flux-værdier) om hudpenetration for stoffer på den svenske grænseværdiliste. Data blev kun lokaliseret for omkring 30% af stofferne (Tina Isaksson, pers. komm). Også ECETOC havde problemer og måtte opgive at vurdere behovet for en hudmarkering for 6 ud af 36 stoffer grundet manglende datagrundlag (ECETOC 1998). I SCOEL er mangel på relevante data den primære årsag til, at en kvantitativ tilgang ikke oftere benyttes (Kyrialoula Ziegler-Skylakakis, pers. komm). I denne rapports bilag 3 er der foretaget en vurdering af datagrundlaget for tildeling af hudmarkering for seks stoffer – kun for de tre var datagrundlaget tilstrækkeligt til en vurdering af behovet.

SCOEL sigter under alle omstændigheder mod at benytte alle tilgængelige data – men specificerer ikke hvordan. ACGIH beskriver, hvorledes andre data end specifikke data om hudabsorption kan indgå i vurderingen. ECETOCs beslutningsskema giver mulighed for at lade alle tilgængelige data indgå i vurderingen på en systematisk måde. Dette sikrer en høj grad af gennemskuelighed – og letter revurderingsprocessen i de tilfælde, hvor nye data kommer til eller grænseværdier ændres (jf. kapitel 4).

I Danmark foretages kun egne risikovurderinger af kemiske stoffer i arbejdsmiljøet i begrænset omfang. En stor del af grænseværdierne (og dermed hudmarkeringerne) adapteres fra andre landes GV-lister (Bent Horn Andersen, pers. komm, Fries og Simonsen 1999). Medmindre det anføres, at kriteriet kun gælder for danske egenvurderinger kunne adaptationen af hudmarkeringer fra andre nationale lister besværliggøres, hvis der angives et meget specifikt kriterium (fx SCOELs) i indledningen til den danske GV-liste. Dette udelukker dog ikke præcisering af en hudmarkerings formål og betydning, herunder at hudmarkeringer ikke gives for effekter direkte på huden.

Direkte effekter på huden, fx opløsningsmidlers affedtende virkning, kan gøre huden mere gennemtrængelig og påvirkelig for andre stoffer. (Dette er også omtalt i det svenske kriterium). I den danske GV-liste kunne det bemærkes, at hudmarkeringer gælder intakt hud, da optagelse af

stoffer, også de uden hudmarkering, kan øges, hvis arbejdstagers hudbarriere er skadet, eller hvis der i arbejdssituationen forekommer hudkontakt med stoffer med direkte effekter på huden (irritation, ætsning, affedtning).

6. FORSLAG TIL DANSK KRITERIUM FOR HUD-MARKERING

Der er uoverensstemmelse med hensyn til hudmarkeringer på forskellige nationale grænseværdilister. Forskellene skyldes manglende entydighed i anvendte kriterier, tildeling af hudmarkeringer som følge af stoffers direkte effekter på huden, tilfældig udvælgelse af stoffer for vurdering af behov for hudmarkeringer, manglende eller sparsomt datagrundlag osv.

SCOELs arbejde med vurdering af grænseværdier i arbejdsmiljøet har øget harmoniseringen på grænseværdiområdet inden for EU (Fries og Simonsen 1999). Foregående kapitel pointerer, at der er behov for harmonisering inden for EU, også med hensyn til tildeling af hudmarkeringer. Danmark bør derfor adaptere SCOELs kriterium for tildeling af hudmarkeringer for at sikre så bredt accepterede kriterier som muligt, om end alle vurderinger foretages fra stof til stof (SCOEL 1999).

En hudmarkering tildeles, når optagelsen igennem huden kan udgøre 10% eller mere af optagelsen via luftvejene ved otte timers udsættelse ved gældende grænseværdi.

Danmark bør desuden arbejde for fastlæggelse af det hudareal, der lægges til grund for kvantitative beregninger af den potentielle optagelse igennem huden, gerne med anvendelse af forskellige hudarealer for forskellige eksponeringssituationer (fx afvaskning vs. sprøjtning).

For mange stoffer er datagrundlaget utilstrækkeligt til beregning af den potentielle hudoptagelse, og det vanskeliggør vurderingsprocessen. Gennemskueligheden kan øges, hvis Danmark anvender ECETOCs procedure for tildeling af hudmarkeringer, tillempet SCOELs kriterium. SCOELs kriterium og ECETOCs strategi er til denne brug er sammenfattet i bilaget 4. Det er også muligt at benytte ECETOCs strategi direkte under SCOELs kriterium (evt. med få modificeringer, jf. afsnit 6.1).

Som hovedregel er videnskabelig dokumentation fra EU (SCOEL), USA (bl.a. ACGIH), Tyskland (MAK), Holland (DECOS) og de andre nordiske lande udgangspunktet for fastsættelse og revision af grænseværdier i Danmark. Forslag til den danske grænseværdiliste, der bygger på vedtagne amerikanske (ACGIH) og tyske (MAK) grænseværdier samt

anbefalinger fra SCOEL, skal som udgangspunkt ikke diskuteres (Fries og Simonsen 1999). Konsekvenserne af tildeling af hudmarkeringer på den tyske MAK-liste kan være relativt store for arbejdsgiveren (biologisk monitoring). Dertil kommer omfattende igangværende revurderinger af hudmarkeringer på den tyske liste. Det anbefales derfor, at Danmark systematisk overvåger, om der tildeles/fjernes hudmarkeringer i kommende tyske MAK-lister. I nærmeste fremtid bør overvågningen især rettes mod karcinogener i de tyske kategorier 1 og 2, hvor behovet for hudmarkeringer forventes revurderet inden for det kommende år. Kriterierne for klassificering af stoffer som karcinogene er imidlertid forskellige i Danmark og Tyskland (Brandorff et al 1999). Karcinogener på den tyske MAK-liste tildeles hudmarkeringer, hvis det formodes, at hudabsorption kan bidrage til en persons helkropsbelastning (DFG 2000). Eventuel klassificering af stoffer som kræftfremkaldende bør derfor indgå i overvejelserne i forbindelse med adaptation af hudmarkeringer fra den tyske MAK-liste til den danske GV-liste. Også i fremtiden kan Danmark benytte tildelinger/fjernelser af hudmarkeringer på den hollandske liste som inspiration til tilsvarende tiltag på den danske liste. Dog skal niveauet af de hygiejniske grænseværdier i de to lande holdes for øje.

6.1. TILPASNING AF ECETOCs KRITERIUM TIL DET AF SCOEL UDARBEJDEDE KRITERIUM

Denne rapport anbefaler, at Danmark benytter ECETOCs procedure for tildeling af hudmarkeringer, underordnet SCOELs kriterium. Til brug herfor er SCOELs kriterium og ECETOCs strategi sammenfattet i bilag 4.

SCOELs og ECETOCs kriterier divergerer mht. det hudareal og den tidsperiode, der ligger til grund for kvantitative beregninger af optagelse af stoffer igennem huden. SCOEL angiver en eksponeringstid på otte timer og intet hudareal (det bestemmes på stof-til-stof-basis), mens ECETOC anvender en eksponeringstid på én time, og fast hudareal (hænder og underarme, 2000 cm²). Dette har betydning for den del af ECETOC-proceduren, der omhandler beregning af den Kritiske AbsorptionsVærdi (CAV, afsnit 5.6, samt afsnit 2.4 i bilag 1).

Der er flere muligheder for samkøring af de to kriterier på dette punkt. Nedenfor er forskellige muligheder beskrevet. Forfatterne har valgt at inkorporere den første mulighed i bilag 4, hvori SCOELs kriterium og ECE-

TOCs strategi er sammenfattet. (Mulighederne er beskrevet med udgangspunkt i SCOELs kriterium):

- 1) Eksponeringstiden på otte timer bibeholdes. Der benyttes et hudareal, der anses for relevant i forhold til anvendelsen af det pågældende stof (se tabel 1 for repræsentative hudarealer). Dette hudareal erstatter derefter ECETOCs areal på 2000 cm² i formlerne i ECETOCs procedure (ECETOC 1993a og bilag 1, afsnit 2.4). *Et godt udgangspunkt er ECETOCs hudareal på 2000 cm², svarende til hænder og underarme. I tilfælde hvor det skønnes, at det eksponerede hudareal afviger fra denne udgangsværdi, grundet stoffet og dets anvendelse, kan et andet areal anvendes.* (Også ACGIH anvender et hudareal svarende til hænder og underarme – og en tidsramme omfattende en arbejdsdag). (Denne mulighed er anvendt i bilag 4).
- 2) Eksponeringstiden på otte timer bibeholdes, men der benyttes et hudareal på 1/8-del af ECETOCs, dvs. 250 cm², svarende til ca. 70% af en hånd.
Formlerne i ECETOCs procedure (ECETOC 1993a, bilag 1 afsnit 2.5) kan således anvendes uden ændringer, idet SCOELs længere eksponeringsperiode modsvares i tilsvarende reduktion af ECETOCs hudareal. Dette er udelukkende en talmæssig tilpasning, der betyder, at ECETOCs procedure kan anvendes direkte.
- 3) ECETOCs kriterium og procedure anvendes direkte på trods af forskellene mellem de to kriterier.

I praksis mangler kvantitative data om hudoptagelse for mange stoffer. Eksisterende data er af varierende kvalitet. Der opstår let betydelige forskelle mellem målte hudabsorptionsrater grundet anvendelse af forskellige dyrearter, opløsningsmidler, forsøgsprotokoller m.v. De forskelle, der kan opstå ved anvendelse af ovennævnte forslag, forekommer relativt små i dette perspektiv.

Reelt står valget mellem mulighed 1 og 3, der bygger på faglige overvejelser. Det er væsentligt at bibeholde klare retningslinier og undgå at tilføje nye kriterier/procedurer til det i forvejen mangfoldige udvalg.

Tabel 1 Repræsentative hudarealer (voksen mand)

Kropsområde	Hudareal (cm²)
Total	18000
Hoved og hals	1620
Hoved	1260
Bagside af hoved	320
Hals	360
Nakke	90
Krop (torso)	6480
Ryg	2520
Bryst/mave	2520
Sider	1440
Arme	3240
Øvre arme (albue til skulder)	1440
Nedre arme (albue til håndled)	1080
Hænder	720
Hænder (over- eller underside)	360
Ben	6480
Lår	3240
Underben	2160
Fødder	1080

(Efter Leung og Paustenbach 1999)

7. SAMMENLIGNINGER AF HUDMARKERINGER PÅ UDVALGTE GV-LISTER

7.1. BESKRIVELSE AF GRUNDLAGET FOR SAMMENLIGNINGERNE

I bilag 2 sammenholdes stoffer med hudmarkeringer på den danske GV-liste med tilsvarende på andre nationale lister. Som grundlag for sammenligningen er der overvejende benyttet europæiske lister (tyske MAK- og hollandske MAC). Hvis blot et af de tre landes lister har tildelt det pågældende stof/stofgruppe en hudmarkering vises nationale grænseværdier i bilag 2, tabel A. EU-kommissionens anbefalinger mht. tildeling af hudmarkeringer er ligeledes angivet.

Det formodes, at harmoniseringen på grænseværdiområdet inden for EU fortsætter de kommende år, hvorfor der overvejende er benyttet europæiske lister som grundlag for sammenligningerne. Indenfor de seneste år har den tyske MAK-kommission desuden revurderet grundlaget for hudmarkeringer for stoffer, hvor der var uoverensstemmelse mellem den tyske MAK-liste og ACGIHs liste. Denne rapport anbefaler, at Danmark benytter ECETOCs procedure (under SCOELs kriterier) for tildeling af hudmarkeringer. ECETOCs procedure benyttes tillige på den hollandske GV-liste. Som sammenligningsgrundlag for stoffer der optræder med hudmarkering på den danske men hverken hollandske eller tyske lister (bilag 2, tabel B) benyttes ACGIH's liste dog sammen med den svenske GV-liste.

I bilagets andre tabeller er opført stoffer, der optræder med hudmarkering på hollandske og/eller tyske GV-lister, men slet ikke er opført på den danske GV-liste.

7.2. SAMMENLIGNING AF DEN DANSKE GV-LISTE MED ANDRE LISTER

Resultatet af sammenligningen mellem nationale lister fra Danmark, Tyskland og Holland er opsummeret i tabel 2. Lidt flere end 200 stoffer/stofgrupper optræder med hudmarkering på den danske GV-liste. Lidt under halvdelen af disse har hudmarkeringer på både tyske og hollandske lister. Derimod har 30 af stofferne hverken hudmarkering i Tyskland eller

Holland (bilag 2, tabel B). Sidstnævnte skyldes i ét tilfælde, at kobolt ved en fejl har fået indskrevet en hudmarkering (Bent Horn Andersen, pers. komm.). I fire tilfælde findes de pågældende stoffer slet ikke på disse to landes lister.

For de 29 stoffer, der har hudmarkering på den danske men ikke de tyske og hollandske lister, har 11 hudmarkeringer på ACGIHs liste, og yderligere 12 stoffer har hudmarkeringer på den svenske GV-liste. Tilbage er seks stoffer med hudmarkeringer på den danske GV-liste: Isopropylalkohol, propylenoxid, pentachlorethan, *p-tert*-butylphenol, allylglycidylether samt 3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat (se tabel 3).

Tabel 2. Opsummering af sammenligningen mellem lister fra Danmark, Tyskland og Holland.

Antal stoffer/stofgrupper med hudmarkering på den danske GV-liste	200
Antal stoffer/stofgrupper med hudmarkering på den danske GV-liste og på tyske og hollandske MAK-lister	90
Antal stoffer/stofgrupper med hudmarkering på den danske GV-liste og på enten tyske <i>eller</i> hollandske MAK-lister	80
Antal stoffer/stofgrupper med hudmarkering på den danske GV-liste, men <i>ikke</i> på tyske og hollandske MAK-lister	30

Tallene er cirka-angivelser, idet visse poster på listerne kædes sammen via grupperende CAS-numre.

Det skal tilføjes, at der kun er to stoffer på den danske GV-liste uden hudmarkering, men med hudmarkeringer i både Tyskland og Holland. 19 stoffer på den tyske liste har hudmarkeringer uden at have det på den danske liste, mens ni stoffer på den hollandske liste har hudmarkeringer uden at have det på den danske liste (bilag 2, tabel A). På den tyske MAK-liste er der desuden 38 stoffer med hudmarkeringer, som slet ikke er på den danske GV-liste (bilag 2, tabel C). Det tilsvarende antal stoffer for den hollandske liste er otte (bilag 2, tabel D). To stoffer har hudmarkeringer på både hollandske og tyske lister, men findes ikke på den danske GV-liste (bilag 2, tabel E).

Set i forhold til EUs anbefalinger mangler Danmark at implementere hudmarkeringer for 8 stoffer – heraf 1,1-dichlorethan, som endnu ikke er indført på den danske GV-liste (EU-kommissionen 2000, tabel A i bilag 2).

7.3. DISKUSSION

Det fremgår af ovenstående, at størstedelen af stofferne med hudmarkering på den danske GV-liste ligeledes har hudmarkeringer på tyske og/eller hollandske MAK-lister. Det er i og for sig ikke underligt, idet Danmark i høj grad adapterer grænseværdier og hudmarkeringer fra netop de tyske og hollandske lister (Bent Horn Andersen, pers. komm., Fries og Simonsen 1999). Kun 30 stoffer havde hverken hudmarkering i Tyskland eller Holland. Blot seks af disse stemte ikke overens med hudmarkeringer på den amerikanske (ACGIH) eller svenske liste. Disse seks stoffer har altså ikke hudmarkeringer på de grænseværdilister, Danmark normalt benytter som referencer (bilag 2, tabel B, Fries og Simonsen 1999). Der er derfor foretaget en revurdering af dokumentationen for hudmarkeringer for disse seks stoffer i rapportens bilag 3, med anvendelse af forslaget til et dansk kriterium for tildeling af hudmarkeringer beskrevet i bilag 4.

8. REVURDERING AF DOKUMENTATIONEN FOR HUDMARKERINGER FOR SEKS STOFFER, SOM IKKE HAR HUDMARKERING PÅ ANDRE LISTER

Revurderingen omfattede de seks stoffer, der ikke havde hudmarkering på grænseværdilister fra Tyskland (MAK), Holland (MAC), USA (ACGIH) eller Sverige, jf. kapitel 7:

- Isopropylalkohol (CAS: 67-63-0)
- Propylenoxid (CAS: 75-56-9)
- Pentachlorethan (CAS: 76-01-7)
- *p-tert*-Butylphenol (CAS: 98-54-4)
- Allylglycidylether (CAS: 106-92-3)
- 3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat (CAS: 4098-71-9)

Tablet 3: Rapportens anbefalinger mht. tildeling af hudmarkeringer udfra revurderingen.

Stof	Rapportens anbefaling af hudmarkering	Begrundelse
3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat	Nej	Lav hudpenetration
Isopropylalkohol	Nej	Lav toksicitet (og lav hudpenetration)
1,2-Propylenoxid*	Ja	Lav toksicitet og høj flygtighed, men karcinogent
Allylglycidylether	Datagrundlag utilstrækkeligt til vurdering	
<i>p-tert</i> -Butylphenol		
Pentachlorethan		

*Vurderingen af propylenoxid til dels foretaget af en arbejdsgruppe under ECETOC (ECE-TOC 1998)

I bilag 3 findes en detaljeret gennemgang af revurderingerne med anvendelse af forslaget til et dansk kriterium for tildeling af hudmarkeringer (bilag 4). Revurderingen for hudmarkeringerne resulterede i anbefaling af en hudmarkering til et enkelt stof (1,2-propylenoxid), mens datagrundlaget i tre af tilfældene var utilstrækkeligt til at vurdere behovet for hudmarkeringer. Datagrundlaget gav ikke belæg for at tildele hudmarkeringer til de resterende to stoffer (tabel 3).

9. LITTERATUR

- ACGIH (1990) 1990-1991. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- ACGIH (1992) 1992-1993. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- ACGIH (2000) 2000. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Andersen HR, Abell A (1999) Bekæmpelsesmidler. I: Kemikalier og produkter i arbejdsmiljøet, bd. I, Simonsen L, Midtgård U, Knudsen LE (ed.). Arbejdsmiljøinstituttet, København, 99-152.
- Arbejdstilsynet (2000) At-vejledning Nr. C.0.1 af Oktober 2000. Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København.
- Arbetarskyddsstyrelsen (2000) Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2000: 3.
- Benford DJ, Cocker J, Sartorelli P, Schneider T, van Hemmen J, Firth JG (1999) Dermal route in systemic exposure. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 25; 511-520.
- Bos JD, Meinardi MMHM (2000) The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Experimental Dermatology* 9:165-169.
- Brandorff NP, Hansen L, Nielsen KM, Knudsen LE, Saber AT, Wallin H (1999) Kritisk gennemgang af den danske liste over stoffer, som anses for at være kræftfremkaldende. Arbejdsmiljøinstituttet, København.
- Calabrese EJ (1984) Gastrointestinal and dermal absorption: Interspecies differences. *Drug Metabolism Reviews* 15; 1013-1032.
- DFG (1995) MAK- und BAT-Werte-Liste 1995. Mitteilung 31. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

- DFG (1996) MAK- und BAT-Werte-Liste 1996. Mitteilung 32. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- DFG (1999) List of MAK and BAT values 1999. Report No. 35. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- DFG (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- Drexler H (1998) Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 71:503-505.
- ECETOC¹ (1993a) Strategy for assigning a "skin notation". ECETOC Document No. 31 (Revised). ECETOC, Bruxelles.
- ECETOC¹ (1993b) Percutaneous absorption. ECETOC Monograph No. 20. ECETOC, Bruxelles.
- ECETOC¹ (1998) Examination of a proposed skin notation strategy. ECETOC Special Report No. 15. ECETOC, Bruxelles.
- EU-kommissionen (2000) Kommissionens direktiv 2000/39/EF af 8. juni 2000 om etablering af den første liste over vejledende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering til gennemførelse af Rådets direktiv 98/24/EF om beskyttelse af arbejdstageres sundhed og sikkerhed mod farerne ved at være udsat for kemiske agenser under arbejdet. EF-Tidende 16.6.2000 L 142/47-50.
- Fiserova-Bergerova V (1993) Relevance of occupational skin exposure. *Annals of occupational hygiene* 37:673-685.
- Fries AS, Simonsen L (1999) Grænseværdier og grænseværdifastsættelse. I: *Toksikologi i arbejdsmiljøet*, bd. I, Simonsen L, Midtgård U, Knudsen LE (ed.). Arbejdsmiljøinstituttet, København, 211-247.
- Grandjean P (1990) Skin penetration. *Hazardous chemicals at work*. Taylor & Francis, London, 20-24.

¹ ECETOCs publikationer kan rekvireres gratis af biblioteker og forskningsinstitutioner (fx via www.ecetoc.org).

- Leung H-W, Paustenbach DJ (1999) Percutaneous toxicity. I: General and applied toxicology, vol. 1, 2nd Ed. Ballantyne B, Marrs TC og Syversen T (ed). MacMillan Reference Ltd., London, 577-586.
- McCarley KD, Bunge AL (2000) Physiologically relevant two-compartment pharmacokinetic models for skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89: 1212-12-35.
- MSZW (1999) Nationale MAC-lijst 2000. Sdu Uitgevers, Den Haag.
- Olsen E, Simonsen L, Wilhardt P, Kristiansen J, Kildesø J, Hansen ÅM, Clausen PA, Stenbæk EI, Schneider T, Vinzents P, Schibye B, Jørgensen O, Nielsen BH, Breum NO, Nielsen GD, Christensen JM (1996) Luftforureninger. I: Teknisk arbejdshygiejne, bd. I, Schneider T (ed.). Arbejds miljøinstituttet, København, 35-178.
- Scanssetti G, Piolatto G, Rubino GF (1988) Skin notation in the context of workplace exposure standards. *American Journal of Industrial Medicine* 14:725-732.
- Schneider T, Goldschmidt G, Seedorff L. Breum NO, Sørensen HH, Jørgensen B (1996) Forebyggelse af luftforureninger og hudkontakt. I: Teknisk arbejdshygiejne, bd. I, Schneider T (ed.). Arbejds miljøinstituttet, København, 180-239.
- SCOEL (EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering) (1999) Strategi for tilføjelse af en hudnotation. I: Fremgangsmåde ved udarbejdelse af grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering: Basisdokumentation. Rapport EUR/19253/DA. Kontoret for de europæiske fællesskabers officielle publikationer, Luxembourg, 27-29.
- SCOEL (2000) Recommendations of the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents 1994-97. (Factsheets listing those substances for which SCOEL has issued recommendations; update). Katalognummer: CE-NO-18216-EN-C.
- US-EPA² (1992) Dermal exposure assessment: Principles and application. (EPA/600/8-91/011B). US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Washington.
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30; 1275-1296.

² Rapporten kan downloades gratis fra US-EPAs hjemmeside (www.epa.gov/nceawww1/dermal.htm). Rapporten er påskrevet "interim" (midlertidig), men benyttes i EPAs daglige arbejde som "final" (endelig), jf. Michael Dellarco, pers. komm.

9.1. PERSONLIG KOMMUNIKATION

Andersen, Bent Horn. Arbejdstilsynet, Landskronagade 33, 2100 København Ø, Danmark.

Dellarco, Michael. U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Office of Research & Development, National Centre for Environmental Assessment, Ariel Rios Building, 1200 Pennsylvania Ave. NW, Washington D.C. 20004.

Drexler, Hans. Der Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin, Schillerstrasse 25-29, 91054 Erlangen, Tyskland. Medlem af Deutsche Forschungsgemeinschafts Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe.

Hontelez, Louise. Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Directie Arbeidsomstandigheden, Postbus 90801, 2509 LV Haag.

Isaksson, Tina. Arbetslivsinstitutet, Toxikologi och riskbedömning, Ekelundsvägen 16, Solna, 11279 Stockholm, Sverige.

Ziegler-Skylakakis, Kyriakoula. European Commission, DG/V/F/5, Room EUFO 4288, Bat. J. Monnet-Rue Alcide de Gasperi, L 2920 Luxembourg. Videnskabelig sekretær ved EUs Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervmæssig eksponering (SCOEL).

9.2. FORKORTELSLISTE

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert
CAV	Critical Absorption Value
DECOS	Dutch Expert Committee on Occupational Standards
DFG	Deutsche ForschungsGemeinschaft
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
EU	Europæiske Union
GV	Grænseværdi
LD ₅₀	Dosis, ved hvilken 50% af dyrene i et forsøg, ikke overlever (Lethal Dose, 50%)
MAC	Maximaale Aanvarde Concentratie (Holland, fra MSZW)
MAK	Maksimale Arbeitsplatz-Konzentration (Tyskland, fra DFG)
MSZW	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (Holland)
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Limits (EU's Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering)
TLV	Threshold Limit Value (USA, fra ACGIH)

BILAG 1

BESKRIVELSE AF ECETOCs/HOLLANDSKE STRATEGI FOR TILDELING AF HUDMARKERINGER

På de følgende sider gengives ECETOCs strategi for tildeling af hudmarkeringer, som den beskrives i ECETOC Dokument No. 31 (revised): Strategy for assigning a "skin notation" (1993), i forfatterens oversættelse. Proceduren benyttes ved udarbejdelse af den hollandske MAC-liste (MSZW 1999). Proceduren er valideret af ECETOC (1998), hvor en ekspertgruppe vurderede 36 sundhedsskadelige stoffer efter ECETOCs kriterier og procedure (se evt. denne rapport afsnit 5.6). Valideringsrapporten beskriver hver vurdering detaljeret, og kan derfor anvendes som supplement/vejledning til strategirapporten.

9.3. LITTERATUR

- | | |
|---------------|---|
| <i>ECETOC</i> | (1993) Strategy for assigning a "skin notation". ECETOC Document No. 31 (Revised). ECETOC, Bruxelles. |
| <i>ECETOC</i> | (1998) Examination of a proposed skin notation strategy. ECETOC Special Report No. 15. ECETOC, Bruxelles. |
| <i>MSZW</i> | (1999) Nationale MAC-lijst 2000. Sdu Uitgevers, Den Haag |

9.4. ECETOC: STRATEGY FOR ASSIGNING A "SKIN NOTATION"

Sektion 1: Introduktion

Ved fastsættelse af grænseværdier for eksponering i arbejdsmiljøet har det længe været kendt, at inhalation ikke er den eneste vej, ved hvilken et stof kan optages i kroppen. Foruden indtag gennem munden fra forurenede luft, mad eller røgmaterialer, kan specielt absorption gennem huden være af betydning. Det er derfor, at lister over Grænseværdier (GV'er) ofte er forsynet med "hudmarkeringer", der indikerer, at helbredsskadelige effekter kan opstå efter optagelse af stoffer gennem huden såvel som ved overeksponering gennem luften.

Kriterier, efter hvilke en hudmarkering tilføjes, er generelt ikke specifikke. En undtagelse er den hollandske Expert Committee on Occupational Standards (DECOS) foreløbige fremgangsmåde, idet DECOS siden 1989 har benyttet en semikvantitativ fremgangsmåde for at få erfaring, førend der tages endelig beslutning om en bestemt metode (van Eick Elskamp 1989).

I dette dokument har ECETOC gennemgået de underliggende faktorer for disse kriterier og kommer med forslag, der kan bidrage til at fremme harmoniseringen på området for en sådan fremgangsmåde. Forslagene er summeret i et "Beslutningstræ for hudmarkeringer" (Figur 1). Det anbefales, at denne fremgangsmåde diskuteres i lyset af erfaringer ved brug, egentlig validering samt videnskabelige og tekniske fremskridt.

Dette reviderede dokument No. 31 inkorporerer synspunkter fra en større gruppe af konsulterede personer og er især i overensstemmelse med DECOS synspunkter.

Sektion 2: Faktorer der underligger kriteriet for hudmarkering.

Formålet med en "hudmarkering" er at markere nødvendigheden af at forebygge hudkontakt, når systemiske effekter kan hidrøre fra absorption gennem huden af stoffet som gas, fast stof eller på flydende form. Følgende faktorer er impliceret:

2.1 STOFFETS TILSTANDSFORM

Gasser og dampe

For størstedelens vedkommende er perkutan absorption af gasser og dampe af mindre betydning i forhold til optagelsen gennem luftvejene ved eksponeringsniveauer i arbejdsmiljøet (NIOSH, 1977). I de få tilfælde, hvor det kan være betydeligt – fx hydrogencyanid (Dinman 1978) og 2-butoxyethanol (Johanson og Bowman 1991) – er gastætte dragter snarere end konventionel hudbeskyttelse nødvendige, da gasser og dampe nemt trænger gennem konventionel beklædning. GV'er bør sættes på niveauer, hvor den totale absorption (via luftveje og hud) ikke udgør en risiko for gasser og letfordampelige stoffer med dampe, der kan absorberes gennem huden i betydeligt omfang. Biologiske grænseværdier er bedre egnet til kontrol af eksponering for disse stoffer i arbejdsmiljøet, især hvor der kan forekomme eksponering fra direkte kontakt med væsker eller fra kondensering på hud eller beklædning.

Overfladeakkumulation er usandsynlig for stoffer med kogepunkt nær omgivende temperatur (fx op til 15°C), hvor væske hurtigt vil fordampe fra huden. For stoffer med hudmarkering og kogepunkt under 15°C giver konventionelle forholdsregler ikke tilstrækkelig beskyttelse.

Faste og flydende stoffer

Faste og flydende stoffer med kogepunkt over 15°C kan resultere i hudeksponering ikke kun ved direkte kontakt men også ved aflejring af aerosoler. Ved en gennemsnitlig lufthastighed på 2 km/time udsættes hænder, underarme, ansigt og nakke (omkring $3000 \text{ cm}^2 = 0,3 \text{ m}^2$) for et volumen på $2000 * 0,3 * 8 \text{ m}^3$ pr. 8-times skift. Dette svarer til 4.800 m^3 , og er så meget større end det tilsvarende inhalerede volumen (konventionelt 10 m^3), at selv lav fraktionel aflejring og hudabsorption kan være signifikant.

Det er for disse stoffer nødvendigheden af en hudmarkering skal overvejes.

Almindelig beklædning beskytter huden midlertidigt imod aerosoler og kondenseret damp, men langvarig anvendelse eller spild kan føre til mætning, og beklædningen kan blive en kilde til snarere end en barriere imod hudeksponering. Det er antaget, at iagttagelse af god hygiejne forebygger eksponering fra svært forurenede beklædningsgenstande, hvorfor dette ikke tages i betragtning ved overvejelse af nødvendigheden for tildeling af hudmarkeringer.

2.2. LOKALE VS. SYSTEMISKE EFFEKTER

Gode industrielle forholdsregler og personlige værnemidler bør forebygge hudkontakt med stoffer, som er klassificeret og mærket for hudirritation eller –sensibilisering (fx i overensstemmelse med direktiv 67/548/EEC). Kendskab til stoffers irritative egenskaber bør tillade etablering af forholdsregler, selv når stoffer optræder som mellemprodukter, og der derfor ikke findes nogen beholder eller etiket, så udsatte personer er beskyttet imod hudkontakt. Hvis procedureknyttede eller personlige værnemidler altid var tilgængelige, ville yderligere hudbeskyttelse i form af en hudmarkering være overflødig. Dette er desværre ikke altid tilfældet. Desuden udviser visse stoffer eller blandinger af stoffer først deres irritative effekter med en vis forsinkelse og giver derfor ikke øjeblikkelig varsel om eksponering. Irritanter kan desuden være systemisk toksiske. Klassificering som irriterende eller ætsende udelukker derfor ikke en hudmarkering.

2.3 SYSTEMISK TOKSICITET

Når et stof ikke er klassificeret som farligt i overensstemmelse med Direktiv 67/548/EEC iagttagende akutte orale, inhalationsmæssige eller dermale effekter, kroniske effekter og potentialet for karcinogenecitet, mutagenecitet samt reproduktionsskader, og der ikke er andre rimelige grunde til bekymring, opfattes en hudmarkering som overflødig grundet utilstrækkelig giftighed.

2.4 POTENTIALE FOR PERKUTAN ABSORPTION

Såfremt betegnelsen ”hudmarkering” reserveres stoffer, der er i stand til at forårsage systemiske effekter som følge af hudkontakt, må der være et potentiale for perkutan absorption. Evidens for en sådan absorption kan fås fra følgende:

- A) Når der er alvorlig bekymring baseret på humane cases/erfaringer efter omhyggelig evaluering af eksponeringstyperne omtalt nedenfor, kan det besluttes at anbefale en hudmarkering på basis af:
 - ♦ cases hvor eksponering via huden har ført til systemiske effekter;
 - ♦ substantiel variation i biologiske monitoreringsdata i grupper med samme grad af inhalationseksponering;
 - ♦ fænomener som fx subjektiv smagsoplevelse og/eller lugt fra urin efter udelukkende dermal eksponering;
 - ♦ humaneksperimentelle undersøgelser.
- B) Direkte målinger af perkutan absorption i mennesker eller dyr, *in*

vivo eller *in vitro*.

Ved anvendelse af data om perkutan absorption fundet i litteraturen er det væsentligt at være opmærksom på, at der kan være mange folds forskelle mellem værdierne for det samme stof. Det anbefales, at nye undersøgelser foretages i overensstemmelse med protokollen fremlagt i ECETOC-monografien Percutaneous Absorption (ECE-TOC 1993).

I mangel af indirekte humane data eller direkte eksperimentelle data, bør muligheden for absorption estimeres ud fra:

C) Slutninger ud fra forholdet mellem toksiske doser efter dermal eksponering og toksiske doser efter andre eksponeringsveje.

C1) Som indikation på graden af perkutan absorption udgør en sammenligning mellem den dermale LD₅₀ og den intravenøse (i.v.) LD₅₀ det bedste grundlag undtagen i de tilfælde (fx sequestranter), hvor raten af i.v.-administrationen er væsentlig. Hvor LD_{50-i.v.} ikke forefindes, kan den erstattes af den intraperitoneale (i.p.) LD₅₀ eller en beregnet inhalations-LD₅₀. LD₅₀ efter oral indgift bør ikke benyttes grundet effekten af fordøjelse og levermetabolisering såvel som absorptionsraten.

Inhalations-LD₅₀ kan beregnes ud fra LC₅₀ efter DECOS formel:

$LD_{50-inhal}$ [mg/kg]	=	$LC_{50} [mg/m^3] * ventilationsraten [m^3/t] * 0,5 * eksponeringsperioden [t]$
		$kropsvægt [kg]$

Hvor 0,5 repræsenterer en udgangsværdi for den fraktionelle absorption af inhaleret stof.

C2) Hvis LD_{50-dermal} er mindre end 10 * LD_{50-i.v.}, mindre end 10 * LD_{50-i.p.} eller mindre end 10 * LD_{50-inhal}, indikerer dette et betydeligt potentiale for dermal absorption. Såfremt LD_{50-i.v.}, LD_{50-i.p.} eller LD_{50-inhal} andrager mere end 200 mg/kg kropsvægt, og LD_{50-dermal} er mindst 2.000 mg/kg kropsvægt, bør en ratio på mindre end 10 ikke lede til en hudmarkering (medmindre stoffet er klassificeret på grundlag af kroniske, karcinogene, mutagene eller reproduktionsmæssige effekter eller af andre vægtige grunde giver anledning til bekymring), fordi der ikke er væsentlig toksicitet involveret. Det er ikke

muligt at angive et kriterium for sammenligning af LD_{50-oral} med LD_{50-dermal} af årsagerne angivet under punkt C1.

- D) Slutninger draget på grundlag af fysiske/kemiske data eller struktur/aktivitets-relationer (SAR).

2.5 KOMBINATION AF TOKSICITET OG HUDABSORPTION

En "hudmarkering" bør tildeles, hvor mængden absorberet gennem begge hænder og underarme i løbet af 1 time kan andrage mere end 10% af den mængde, der kan absorberes via lungerne under eksponering ved grænseværdien i otte timer, under forudsætning af at denne grænseværdi er sat på basis af systemisk toksicitet og ikke på grund af sensoriske eller irritative effekter eller effekter direkte på luftvejene.

For så vidt som ovennævnte kriterium inkluderer alle de toksikologiske data underliggende valg af GV samt hudabsorptionsdata, kombinerer det principperne i Sektion 2.3. og 2.4.

Forudsættes det, at arealet af hænder og underarme er ^a2000 cm², at et volumen på ^b10 m³ inhaleres i løbet af otte timer, og at en fraktion 'f' (udgangsværdi: ^c0,5) af den atmosfæriske kontaminant absorberes i lungerne, svarer ^d10%-kriteriet til en absorptionsrate (R) pr. time på:

$$R = \frac{10^b \text{ [m}^3\text{]} * GV \text{ [mg/m}^3\text{]} * f}{2000^a \text{ [cm}^2\text{]} * 10^d} = \frac{GV * f \text{ [mg]}}{2000 \text{ [cm}^2\text{]}}$$

Hvor

$$R > 0,5 * f * GV \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

eller, ved benyttelse af udgangsværdien (^c0,5) for 'f',

$$R > 0,25 * GV \text{ } \mu\text{g/cm}^2$$

kan en hudmarkering være behørig. Dette kriterium reflekterer både hudabsorption og toksicitet.

Hvor hudoptagelse kan kvantificeres, og grænseværdien er sat for at beskytte imod systemisk toksiske effekter, er betingelsen om, at absorptionen over 2000 cm² hud på 1 time skal være mindre end 10% af optagelsen via luftvejene ved gældende grænseværdi passende. Såfremt en lavere grænse-

værdi er sat for at beskytte mod organoleptiske, sensoriske eller irriterende effekter, kan en hudmarkering være overflødig ud fra dette kriterium. I sådanne tilfælde bør en "systemisk" grænseværdi (GV_{sys}) udledes på basis af systemisk toksicitet og erstatte grænseværdien i ovenstående ligninger.

For kemiske stoffer, hvor der eksisterer betragtelig industriel erfaring, bør current best practices og pålidelig information om helbredseffekter under anvendelse af disse indgå snarere end eller sammen med den teoretiske indgangsvinkel.

9.5. LITTERATUR

Dinman BD (1978) I: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Vol. 1 (3rd Revised Edition), Clayton GD, Clayton FE (ed.). John Wiley & Sons, New York, 159.

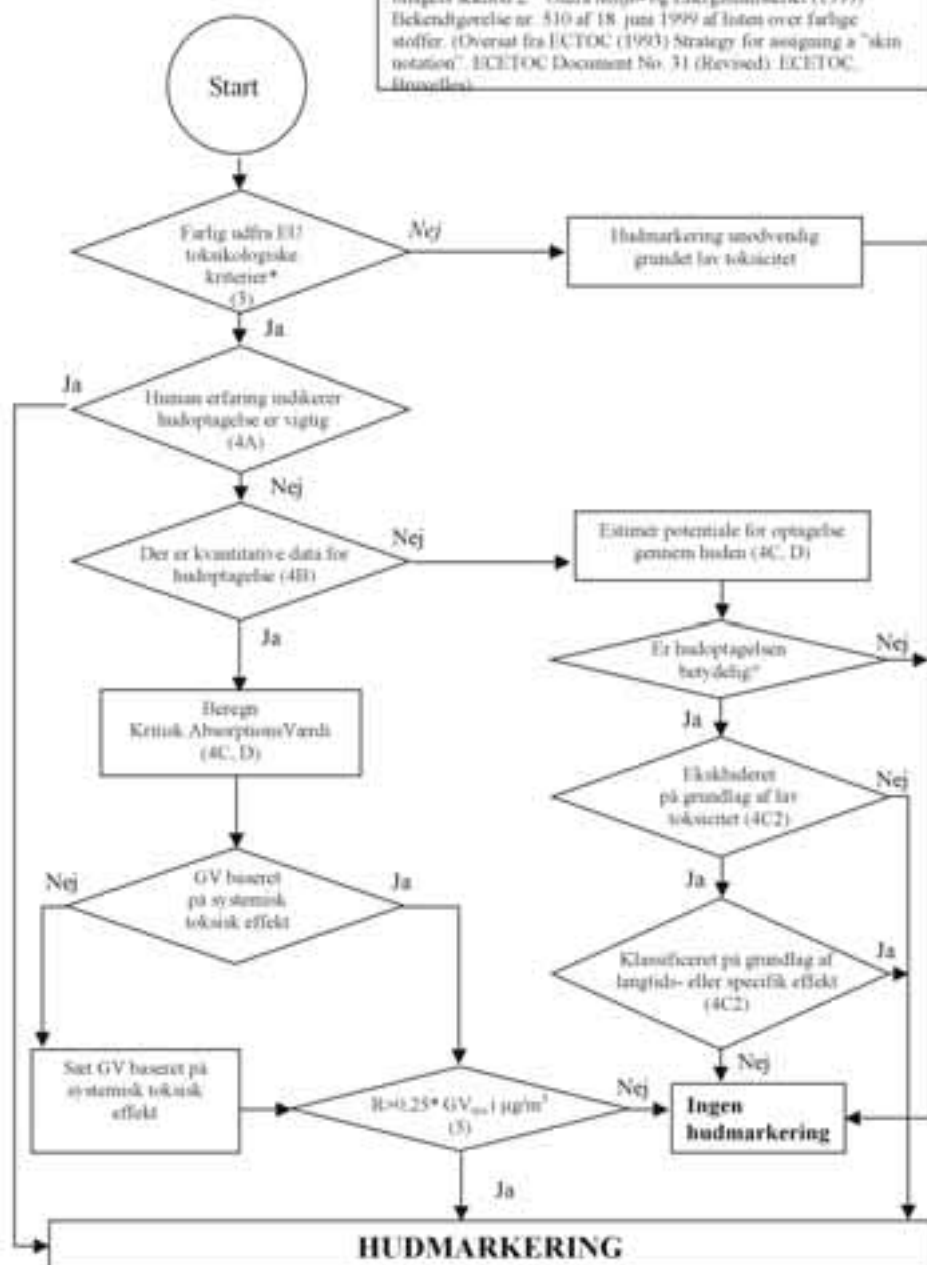
ECETOC (1993) Percutaneous Absorption. ECETOC Monograph No. 20. ECETOC, Bruxelles.

Johanson G, Bowman A (1991) Percutaneous absorption of 2-butoxyethanol vapour in human subjects. *British Journal of Industrial Medicine* 48; 788.

NIOSH (1977) Occupational diseases – a guide to their recognition. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute of Occupational Safety and Health, 17.

Van Eick AJ, Elskamp RM (1989) Criteria voor toekening "H"-indicatie aan stoffen in de MAC lijst. Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS), Document WGD 09-275-1, Februar 1989.

Figur 1: EC/ETOC-beslutningssystem vedrørende hudmarkeringer. Se tekst for forklaringer. Tal i parenteser refererer til underafsnit i bilagets sektion 2. *Ud fra Miljø- og Energiministeriet (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. juni 1999 af listen over farlige stoffer. (Oversat fra ECTOC (1993) Strategy for assigning a "skin notation". EC/ETOC Document No. 31 (Revised). EC/ETOC, Bruxelles).



BILAG 2

HUDMARKERINGER PÅ DEN DANSKE GV-LISTE SET I FORHOLD TIL ANDRE LISTER

Begrundelser for valg af lister til sammenligning – *se rapportens afsnit 7.1.*

OVERSIGT OVER TABELLER I BILAGET

- A. Stoffer med hudmarkeringer på danske, hollandske eller tyske GV-lister, med udgangspunkt i den danske GV-liste og angivelse af EU-anbefalede hudmarkeringer.
- B. Stoffer med hudmarkering på den danske GV-liste, men uden hudmarkeringer på tyske og hollandske lister. Angivelse af hudmarkeringer og grænseværdier på amerikanske (ACGIH) og svenske lister (udtræk af tabel A).
- C. Stoffer, der optræder med hudmarkering på den tyske MAK-liste, men ikke er opført på den danske GV-liste.
- D. Stoffer, der optræder med hudmarkering på den hollandske MAC-liste, men ikke er opført på den danske GV-liste.
- E. Stoffer, der optræder med hudmarkering på hollandske og tyske lister, men ikke er opført på den danske GV-liste.

SØGNING I GV-LISTER

Sammenligning af hudmarkeringer på forskellige landes lister for grænseværdier besværliggøres af uensartet kemisk terminologi m.v. Stoffer kan fx findes som enkeltisomerer eller optræde under samlebetegnelser, fx være kædet sammen med andre stoffer via grupperende CAS-numre (Grandjean 1990). Eksempelvis har klorerede naphtalener som gruppe hudmarkering på den tyske MAK-liste, men optræder som enkeltstoffer på den danske GV-liste (Arbejdstilsynet 2000, ACGIH 2000). Nedenstående sammenligning er derfor, så vidt muligt, foretaget både ved sammenligning af nomenklatur og ved søgning på CAS-numre. Såfremt et stof med hudmarkering på den danske GV-liste ikke umiddelbart har kunnet identificeres på den tyske MAK-liste, er der efterfølgende foretaget opslag i MAK-listens

register for CAS-numre. Den hollandske MAC-liste indeholder ikke et indeks for CAS-numre. Der er om nødvendigt foretaget en søgning på CAS-numre i den elektroniske 1999-udgave af MAC-listen ("Bestuurlijke MAC-waarden", venligst sendt af Louise Hontelez) – for stoffer, der er tilføjet 2000-udgaven er CAS-søgningen foretaget manuelt i den trykte MAC-liste. Det antages, at et stof ikke er opført på tyske hhv. hollandske lister, såfremt det ikke har kunnet identificeres på beskrevne måde. Opslag i den svenske liste er foretaget ved søgning på nomenklatur og CAS-numre i en elektronisk udgave af den svenske grænseværdiliste (2000-udgaven). Opslag i ACGIHs liste (2000-udgaven) er foretaget manuelt ved opslag af kemiske navne, suppleret med opslag af synonyme kemiske betegnelser givet af ChemFinder (www.chemfinder.camsoft.com).

Tabel A er udfærdiget med udgangspunkt i den danske GV-liste, med hovedvægt på hudmarkeringer. Grupperinger, hvor grænseværdier og anmærkninger gælder alle isomere/blandinger, er derfor bibeholdt. Det er i visse tilfælde angivet, hvis andre nationale grænseværdier kun gælder visse stoffer indenfor danske grupperinger. Tabellen kan dog ikke erstatte de oprindelige lister over grænseværdier.

NAVNGIVNING I TABEL C-E

Stoffer med hudmarkeringer på tyske og hollandske lister, der ikke findes på den danske GV-liste, er søgt navngivet på dansk efter opslag i Produktregistret i Danmark (PROBAS). Stoffer, der ikke findes i navngivet i denne database, er i stedet navngivet med dansk betegnelse fra European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS) eller tillempet dansk efter synonym fra Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (Mari-Ann Flyvholm AMI, pers. komm.).

Forklaringer

- | | |
|-----|--|
| H | Hudmarkering |
| K | Tyske MAK-liste: Kræftfremkaldende eller muligvis kræftfremkaldende (kategori 1-3 (4)), hvorfor der traditionelt ikke sættes grænseværdier.
Danske GV-liste: Stoffet er optaget på den danske liste over stoffer, der anses for kræftfremkaldende |
| MAK | Maximale ArbeitsplatzKonzentrationen (DFG, Tyskland) |
| MAC | Maximaale Aanvaarde Concentratie (MSZW, Holland) |
| S | Hudsensibiliserende; kun angivet for stoffer hvor der ikke er an- |

	givet MAK-værdi på den tyske MAK-liste
TLV	Threshold Limit Values (ACGIH, USA)
-	Ingen hudmarkering
*	Det pågældende stof har ikke kunnet lokaliseres på den pågældende liste over grænseværdier.
Ilb	Kan ikke sættes grænseværdi på eksisterende datagrundlag (tyske MAK-liste)
§	Hudmarkering er anført ved fejltagelse (Bent Horn Andersen, pers. komm.)
#	Det overvejes at etablere grænseværdi i kommende udgave af grænseværdilisten
&	Der er ikke etableret grænseværdi, men stoffet er opført på den hollandske MAC-liste over kræftfremkaldende stoffer
\$	EU-anbefaling om hudmarkering (angivet i kolonne med CAS-numre)

Det bemærkes, at noteringen i tabellerne er simplificeret i forhold til de nationale MAK-lister. Eksempelvis er bemærkninger om, at MAK-værdien i visse tilfælde kun gælder den inhalerbare fraktion af aerosoler ikke medtaget. I tilfælde, hvor grænseværdier/anmærkninger på den danske liste refererer til en gruppe af stoffer, kan fx * og K optræde samtidigt for stoffer på MAK-listerne – dvs. nogle af stofferne i gruppen er ikke opført på den tyske liste, de resterende er efter tyske kriterier (muligvis) kræftfremkaldende, ligesom grænseværdierne angives ved et interval. For fællesbetegnelser på danske liste er der anført et ”H” for tyske og hollandske lister, såfremt blot et enkelt stof i gruppen har hudmarkering på disse stoffer.

9.6. LITTERATUR

- ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists) (2000) 2000. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Arbejdstilsynet (2000) At-vejledning Nr. C.0.1 af Oktober 2000. Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København.
- Arbetarskyddsstyrelsen (2000) Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2000: 3.
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- EU-kommissionen (2000) Kommissionens direktiv 2000/39/EF af 8. juni 2000 om etablering af den første liste over vejledende grænseværdier for erhvervsmæssig ekspone-ring til gennemførelse af Rådets direktiv 98/24/EF om beskyttelse af arbejdstager-nes sundhed og sikkerhed mod farerne ved at være udsat for kemiske agenser under arbejdet. EF-Tidende 16.6.2000 L 142/47-50.
- Grandjean P (1990) Skin penetration. Hazardous chemicals at work. Taylor & Francis, London, 20-24.
- MSZW (Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid) (1999) Nationale MAC-lijst 2000. Sdu Uitgevers, Den Haag.

Table A: Stoffe med hudmarkeringer på danske, hollandske eller tyske GV-liste, med udgangspunkt i den danske GV-liste og angivelse af EU-anbefalede hudmarkeringer (Kolonner er skraveret for bedre overskuelighed).

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Danske anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Tysk H	Hollandsk MAC (mg/m ³)	Hollandsk H
75-86-5	Acetonecyanhydrin, beregnet som CN (2000)	3,5	H	*		3,5	H
79-06-1	Acrylamid	0,03	HK	K	H	& #	
107-13-1	Acrylonitril	4	HK	K	H	& #	
79-10-7	Acrylsyre (1994)	5,9	H	IIB	-	5,9	-
111-69-3	Adiponitril (1996)	8,8	H	*		8,8	-
309-00-2	Aldrin	0,25	HK	0,25	H	0,25	H
^s 107-18-6	Allylalkohol	5	H	K	H	5	H
107-11-9	Allylamin (1994)	4,7	H	*		*	
107-05-1	Allylchlorid	3	-	K	H	3	H
106-92-3	Allylglycidylether	22	H	K	-	0,5	-
141-43-5	2-Aminoethanol (1996)	2,5	H	5,1	-	2,5	H
3825-26-1	Ammoniumperfluoroctanoat (1996)	0,01	H	#		0,01	H
62-53-3	Anilin	4	HK	7,7/K	H	1	H
90-04-0	<i>o</i> -Anisidin	0,5	HK	K	H	&	
104-94-9	<i>p</i> -Anisidin	0,5	H	0,51/K	H	0,5	H
86-50-0	Azinphosmethyl	0,2	H	0,2	H	0,2	H
71-43-2	Benzen (1996)	1,6	HK	K	H	3,25	H
78-00-2	Blytetraethyl, beregnet som Pb	0,05	H	0,05	H	0,05	H
75-74-1	Blytetramethyl, beregnet som Pb	0,05	H	0,05	H	0,05	H
74-96-4	Bromethan (1994)	22	H	K	-	22	H
75-25-2	Bromoform	5	H	K	-	5	H
71-36-3 75-65-0 78-83-1	Butanol, alle isomere	150	H	62-310 IIB	-	45-450	-

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Danske anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Tysk H	Hollandsk MAC (mg/m ³)	Hol- landsk H
78-92-2 35296-72-1							
78-93-3	Butanon (1994)	145	H	600	H	590	H
75-64-9 78-81-9 109-73-9 13952-84-6	Butylamin, alle isomere	15	H	15	H	15	H
§111-76-2	Butylglycol (2000)	98	H	98	H	100	H
112-34-5	Butyldiglycol (1996)	100	-	100	-	50	H
§112-07-2	Butylglycolacetat (2000)	130	H	130	H	135	H
89-72-5	<i>o</i> -sec-Butylphenol	30	H	*		30	H
98-54-4	<i>p</i> -tert-Butylphenol	0,5	H	0,5	-	0,5	-
156-62-7	Calciumcyanamid	0,5	-	1	H	0,5	-
8001-35-2	Camphechlor	0,5	HK	K	H	0,5	H
2425-06-1	Captafol	0,1	HK	*		&	
63-25-2	Carbaryl	5	H	5	H	5	-
75-15-0	Carbondisulfid	15	H	16	H	30	H
107-20-0	Choracetaldehyd	3		K	H	3	-
78-95-5	Chloracetone (1994)	3,8	H	*		3,8	H
79-04-9	Chloracetylchlorid	0,2	-	Iib	H	0,2	-
2698-41-1	<i>o</i> - Chlorbenzyliden- malonnitril	0,4	H	*		0,4	H
126-99-8	2-Chlor-1,3- butadien	3,6	H	K	H	18	H
57-74-9	Chlordan	0,5	HK	0,5/K	H	0,5	H
107-07-3	2-Chlorethanol	3	H	3,3	H	3	H
§67-66-3	Chloroform	10	K	2,5/K	H	5	-
95-57-8 106-48-9 108-43-0 25167-80-0	Chlorphenol og salte heraf, bereg- net som chlorphe- nol (1994)	0,5	H	*		*	

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Danske anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Tysk H	Hollandsk MAC (mg/m ³)	Hol- landsk H
598-78-7	2-Chlorpropionsyre (1994)	0,44	H	*		0,44	H
2921-88-2	Chlorpyrifos	0,2	H	*		0,2	H
95-49-8	o-Chlortoluen	285	H	*		250	H
7440-47-3	Chrom, pulver og opløselige chromi- og chromosalte, beregnet som CR	0,5	-	K	-	0,025-0,5	-/H
7440-48-4	Cobalt, pulver, støv, røg og uorganiske forbindelser, beregnet som Co (2000)	0,01	H [§] K	K	-	0,02	-
95-48-7 106-44-5 108-39-4 1319-77-3	Cresol, alle isomere	22	H	K	H	22	H
123-73-9 4170-30-3	Crotonaldehyd	6	H	K	H	6	-
143-33-9 151-50-8 592-01-8 2408-36-8	Cyanider, alkalimet- tal, beregnet som CN (1996)	5	H	5	H	5	H
108-93-0	Cyclohexanol	200	-	210	H	1	-
[§] 108-94-1	Cyclohexanon (1996)	40	H	K	H	50	H
108-91-8	Cyclohexylamin	40	H	41	-	20	H
94-75-7	2,4-D (2000)	1	H	1	H	10	-
50-29-3	DDT	1	K	1	H	1	-
17702-41-9	Decaboran	0,3	H	0,25	H	0,3	H
126-75-0 298-03-3 8065-48-3	Demeton	0,1	H	IIb	H	0,1	H
867-27-6 919-86-8 8022-00-2	Demeton-methyl	0,5	H	4,8	H	0,5	H
123-42-2	Diacetonealkohol	240	-	240	-	120	H
333-41-5	Diazinon	0,1	H	0,1	H	0,1	H

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Danske anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Tysk H	Hollandsk MAC (mg/m ³)	Hol- landsk H
106-93-4	1,2-Dibromethan	1	HK	K	H	0,002	-
102-81-8	2- <i>N</i> - Dibutylaminoetha- nol (1996)	3,5	H	*		3,5	H
2528-36-1	Dibutylphenylphos- phat (1994)	3,5	H	*		3,5	H
§95-50-1	1,2-Dichlorbenzen (1994)	60	K	300	H	150	-
764-41-0	1,4-Dichlor-2-buten (1996)	0,025	HK	K	-	0,025	H
111-44-4	2,2'- Dichlordiethylether	30	HK	59	H	30	H
§107-06-2	1,2-Dichlorethan	4	HK	K	-	7	-
75-09-2	Dichlormethan (1994)	122	HK	K	-	350	-
78-88-6 542-75-6 563-54-2 563-57-5 563-58-6 26952-23-8	Dichlorpropen, alle isomere	5	H	K	H	5/*	-
62-73-7	Dichlorvos	1	HK	1	H	1	H
141-66-2	Dicrotophos	0,25	H	*		0,25	H
60-57-1	Dieldrin	0,25	HK	0,25	H	0,25	H
111-42-2	Diethanolamin (1996)	2	H	K	H	2	H
109-89-7	Diethylamin (1996)	15	H	15	-	15	H
100-37-8	2- Diethylaminoetha- nol (1996)	9,6	H	24	H	9,6	H
111-40-0	Diethylentriamin	4	H	S	-	4	H
108-18-9	Diisopropylamin	20	H	*		20	H
§127-19-5	<i>N,N</i> - Dimethylacetamid	35	H	36	H	36	H
121-69-7	<i>N,N</i> -Dimethylanilin	25	HK	25/K	H	5	H

68-12-2	N,N-Dimethylformamid	30	HK	30	H	15	H
57-14-7	1,1-Dimethylhydrazin (2000)	0,025	HK	K	H	&	
77-78-1	Dimethylsulfat	0,05	HK	K	H	& #	
99-65-0 100-25-4 528-29-0 25154-54-5	Dinitrobenzen, alle isomere	1	H	K	H	1	H
497-56-3 534-52-1 1335-85-9	Dinitro-o-cresol	0,2	H	Iib	H	0,2	H
610-39-9 25321-14-6	Dinitrotoluen, alle isomere (1996)	0,15	H	K	H	&	
123-91-1	1,4-Dioxan	36	HK	73/K	H	40	H
78-34-2	Dioxathion	0,2	H	*		0,2	H
§34590-94-8	Dipropylenglycol-methylether (1994)	300	H	310	-	300	-
2764-72-9	Diquat, total-støv/respirabel	0,5/0,1	H	*		*	
298-04-4	Disyston	0,1	H	*		0,1	H
115-29-7	Endosulfan	0,1	H	*		0,1	H
72-20-8	Endrin	0,1	H	0,1	H	0,1	H
106-89-8	Epichlorhydrin	1,9	HK	K	H	& #	
2104-64-5	EPN (1996)	0,1	H	0,5	H	0,1	H
556-52-5	2,3-Epoxy-1-propanol	1		K	H	150	-
563-12-2	Ethion (1994)	0,4	H	*		0,4	H
140-88-5	Ethylacrylat	20	HK	21	-	20	H
75-04-7	Ethylamin (1996)	9,2	H	9,4	-	9	-
§100-41-4	Ethylbenzen	217	-	440	H	215	H
75-00-3	Ethylchlorid (1996)	264	HK	K	H	2600	-
§107-21-1	Ethylenglycol (1996)	26	H	26	H	10-26	-

628-96-6	Ethylenglycoldinitrat	0,12	H	0,32	H	0,3	H
151-56-4	Ethylenimin	1	HK	K	H	*	
109-94-4	Ethylformiat	300	-	310	H	300	-
110-80-5	Ethylglycol	18,5	H	19	H	19	H
111-15-9	Ethylglycolacetat	27	H	27	H	27	H
100-74-3	N-Ethylmorpholin	23,5	H	Iib	-	23	H
75-21-8	Ethylenoxid	1,8	K	K	H	0,84	-
22224-92-6	Fenamiphos	0,1	H	*		0,1	H
55-38-9	Fenthion	0,1	H	0,2	H	0,1	-
944-22-9	Fonofos	0,1	H	*		0,1	-
75-12-7	Formamid	18	H	#		16	-
98-01-1	Furfural (1994)	7,9	HK	K	H	8	-
98-00-0	Furfurylalkohol	20	H	41	H	20	H
55-63-0	Glyceroltrinitrat	0,2	H	0,47	H	0,5	H
76-44-8	Heptachlor (1996)	0,05	HK	0,5/K	H	0,05	H
§110-43-0	2-Heptanon	230	-	#		233	-
118-74-1	Hexachlorbenzen (1996)	0,025	HK	K	H	0,03	-
87-68-3	Hexachlor-1,3-butadien	0,24	H	K	H	0,24	-
319-84-6 319-85-7 319-86-8 608-73-1 6108-10-7	1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexan, teknisk blandning	0,5	HK	0,5	H	*	
67-72-1	Hexachlorethan	10	H	9,8	-	10	H
1335-87-1	Hexachlornaphthalen	0,2	H	Iib	H	0,2	H
110-54-3	n-Hexan	90	-	180	H	90	-
591-78-6	2-Hexanon	4	H	21	H	2	H
302-01-2	Hydrazin (2000)	0,013	HK	K	H	& #	
74-90-8	Hydrogencyanid	5	H	11	H	11	H

818-61-1	2-Hydroxyethylacrylat	5	H	S	-	0,24	-
999-61-1	2-Hydroxypropylacrylat	3	H	S	-	3	H
4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat	0,045	H	0,092	-	0,05	-
26952-21-6	Isooctylalkohol	270	H	*		270	-
109-59-1	2-Isopropoxyethanol (1996)	22	H	22	H	44	H
67-63-0	Isopropylalkohol	490	H	500	-	650	-
768-52-5	<i>N</i> -Isopropylanilin	10	H	*		10	H
§98-82-8	Isopropylbenzen (1994)	120	H	250	H	100	H
7439-97-6	Kviksølv og uorganiske forbindelser inkl. dampe, beregnet som Hg (1996)	0,025	H	0,1/K	-	0,05	H
	Kviksølv, organiske forbindelser, beregnet som Hg	0,01-0,05	H	K	H	0,01	H
58-89-9	Lindan	0,5	H	0,1/K	H	0,5	H
121-75-5	Malathion	5	H	15	-	10	H
12079-65-1	Mangancyclopentadienyltricarbonyl, beregnet som Mn	0,1	H	*		0,1	H
67-56-1	Methanol	260	H	270	H	260	H
16752-77-5	Methomyl	2,5	H	*		2,5	H
§108-65-6	2-Methoxy-1-methylacetat (1994)	270	-	270	-	550	-
§107-98-2	1-Methoxy-2-propanol (1994)	185	-	370	-	375	-
1589-47-5	2-Methoxy-1-propanol (1994)	75	-	75	H	*	

70657-70-4	2-Methoxypropylacetat (1994)	110	-	110	H	*	
99-33-3	Methylacrylat (2000)	7	-	*		18	H
126-98-7	Methylacrylonitril	3	H	*		3	H
74-89-5	Methylamin (1996)	6,4	H	13	-	6,4	-
100-61-8	N-Methylanilin	2,25	H	2,2	H	2	-
74-83-9	Methylbromid	20	H	K	H	1	H
74-87-3	Methylchlorid	52	K	100/K	H	52	
583-60-8	2-Methylcyclohexanon	230	H	230	H	230	H
12108-13-3	Methylcyclopentadienylmangantricarbonyl, beregnet som Mn	0,2	H	*		0,2	H
101-14-4	4,4'-Methylenbis(2-chloranilin) (1996)	0,11	HK	K	H	& #	
5124-30-1	Methylenbis(4-cyclohexylisocyanat)	0,054	-	*		0,11	H
101-77-9	Methylenanilin	0,8	K	K	H	& #	
107-31-3	Methylformiat (1996)	123	H	120	H	250	-
109-86-4	Methylglycol	16	H	16	H	1	H
110-49-6	Methylglycolacetat	24	H	25	H	1,5	H
60-34-4	Methylhydrazin (2000)	0,02	H	Iib	H	0,35	H
74-88-4	Methyljodid	5,6	HK	K	-	10	H
108-10-1	Methylisobutylketon (1994)	100	H	83	H	104	H
624-83-9	Methylisocyanat	0,03	H	0,024	-	0,05	H
80-62-6	Methylmethacrylat (1996)	102	H	210	-	100	-
109-02-4	N-Methylmorpholin (1994)	20	H	#		*	
108-11-2	4-Methyl-2-pentanol	100	H	110	H	100	H

872-50-4	N-Methyl-2-pyrrolidon (2000)	20	-	80	H	80	-
7786-34-7	Mevinphos	0,1	H	0,093	H	0,1	H
110-91-8	Morpholin	70	H	36	-	70	H
§26628-22-8	Natriumazid	0,3	-	0,2	-	0,3	-
62-74-8	Natriumfluoracetat	0,05	H	0,05	H	0,05	H
1303-96-4	Natriumtetraborat, decahydrat (1994)	2	H	*		5	-
54-11-5	Nicotin	0,5	H	0,47	H	0,5	H
13463-39-3	Nikkelcarbonyl	0,007	HK	K	H	0,35	-
100-01-6	p-Nitroanilin	3	H	K	H	6	H
98-95-3	Nitrobenzen	5	HK	K	H	5	H
100-00-5	p-Nitrochlorbenzen (1994)	0,64	H	K	H	1	H
75-52-5	Nitromethan (1996)	50	-	K	H	50	-
88-72-2 99-08-1 99-99-0 1321-12-6	Nitrotoluen, alle isomere	12	H	28/K	H	6	H
2234-13-1	Octachlornaphthalen	0,1	H	IIb	H	0,1	H
1910-42-5 2074-50-2 4685-14-7	Paraquat	0,1	H	0,1	H	0,1	-
56-38-2	Parathion	0,1	H	0,1	H	0,1	H
298-00-0	Parathionmethyl	0,2	H	*		0,2	H
76-01-7	Pentachlorethan	40	HK	42	-	40	-
1321-64-8	Pentachlornaphthalen	0,5	H	IIb	H	0,5	-
87-86-5	Pentachlorphenol (1994)	0,05	HK	K	H	0,06	H
§108-95-2	Phenol (1994)	4	H	K	H	8	H
92-84-2	Phenothiazin	5	H	*		5	H
108-45-2	m-Phenylendiamin (1994)	0,1	-	K	H	0,1	-
106-50-3	p-Phenylendiamin	0,1	H	0,1/K	H	0,1	H

122-60-1	Phenylglycidylether (1996)	0,6	HK	K	H	0,6	-
100-63-0	Phenylhydrazin	0,6	H	K	H	& #	
298-02-2	Phorat	0,05	H	*		0,05	H
88-89-1	Picrinsyre	0,1	H	K	H	0,1	H
1336-36-3	Polychlorerede biphenyler	0,01	HK	0,5-1,1/K	H	0,1	H
71-23-8	1-Propanol	500	H	#		500	H
107-19-7	Propargylalkohol	2,5	H	4,7	H	2	H
2807-30-9	2-Propoxyethanol	110	H	86	H	44	H
6423-43-4	1,2-Propylenglycoldinitrat	0,2	H	0,34	H	0,3	H
75-55-8	Propylenimin	5	HK	K	H	0,6	-
75-56-9	1,2-Propylenoxid	12	HK	K	-	&	
121-82-4	RDX	1,5	H	*		5	H
83-79-4	Rotenon	5	-	Iib	H	5	-
100-42-5	Styren (1994)	105	HK	86	-	107	-
^s 3689-24-5	Sulfotep	0,2	H	0,1	H	0,2	H
93-76-5	2,4,5-T	5	H	10	H	10	-
107-49-3	TEPP	0,05	H	0,06	H	0,05	H
79-27-6	1,1,2,2-Tetrabromethan	14	-	14	-	7	H
79-34-5	1,1,2,2-Tetrachlorethan	7	H	7/K	H	7	H
127-18-4	Tetrachlorethen (1994)	70	HK	K	H	240	H

56-23-5	Tetrachlormethan (1996)	6,3	HK	3,2/K	H	12,6	H
1335-88-2	Tetrachlornaphthalen	2	H	I Ib	H	2	H
§109-99-9	Tetrahydrofuran (2000)	148	H	150	-	300	H
3333-52-6	Tetramethylsuccin-nitril	3	H	2,8	H	3	H
7440-28-0	Thalliumforbindelser, opløselige, beregnet som TI	0,1	H	I Ib	-	0,1	H
	Tinforbindelser, organiske, beregnet som Sn (Ikke tri- <i>n</i> -butyltinforbindelser)	0,1	H	0,1	H	0,1	H
	Tri- <i>n</i> -butyltinforbindelser	0,05	-	0,05	-	0,1	H
108-88-3	Toluen (1996)	94	H	190	H	150	-
95-53-4	<i>o</i> -Toluidin	9	HK	K	H	& #	
106-49-0 108-44-1 26915-12-8	<i>m,p</i> -Toluidin	9	H	K *	H	9	H
126-73-8	Tributylphosphat	2,5	-	11/K	H	5	-
87-61-6	1,2,3-Trichlorbenzen (1996)	37	H	38	H	*	
§120-82-1	1,2,4-Trichlorbenzen (1996)	15	H	K	H	15,1	H
108-70-3	1,3,5-Trichlorbenzen (1996)	37	H	38	H	*	
79-00-5	1,1,2-Trichlorethan	54	H	55	H	45	H
1321-65-9	Trichlornaphthalen	5	H	I Ib	H	5	-
88-06-2 95-95-4 609-19-8 933-75-5 933-78-8 15950-66-0	Trichlorphenol og salte heraf, beregnet som trichlorphenol (1994)	0,5	H(K)	I Ib *	-	*	

25167-82-2							
96-18-4	1,2,3-Trichlorpropan (2000)	0,6	HK	K	-	0,108	H
§121-44-8	Triethylamin (1996)	4,1	H	4,2	-	20	H
121-45-9	Trimethylphosphit	2,6	-	IIb	H	10	-
479-45-8	2,4,6-Trinitrophenyl-methylnitramin	1,5	H	K	H	1,5	H
68-11-1	Thioglycolsyre	5	-	#		4	H
118-96-7	2,4,6-Trinitrotoluen (1994)	0,1	H	0,1/K	H	0,1	H
75-01-4	Vinylchlorid	3	HK	K	-	&	
106-87-6	4-Vinylcyclohex- endiepoxyd	60	K	K	H	60	-
100-80-1 611-15-4 622-97-9 25013-15-4	Vinyltoluen, alle isomere	120	H	490	-	50	H
§95-47-6 §106-42-3 §108-38-3 §1330-20-7	Xylen, alle isomere (1996)	109	H	440	H	210	H
1477-55-0	<i>m</i> -Xylen- $\alpha\alpha'$ -diamin	0,1	H	*		0,1	-
87-62-7 87-59-2 95-64-7 95-68-1 95-78-3 108-69-0 1300-73-8	Xylidin, alle isomere (1994)	2,5	H (K)	K	H	2,5	-

Table B: Stoffer med hudmarkering på den danske GV-liste, men uden hudmarkeringer på tyske og hollandske MAK-liste. Angivelse af hudmarkeringer og grænseværdier på amerikanske (ACGIH) og svenske GV-liste (udtræk af dette bilags tabel A).

For kursiverede stoffer tilsvares dansk hudmarkering ikke af hudmarkeringer på lister over grænseværdier, Danmark normalt sammenligner med (tyske MAK, hollandske MAC, amerikanske TLV, svenske GV-liste). (Kolonner er skraveret for bedre overskuelighed)

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Dansk anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Hol- landsk MAC (mg/m ³)	Amerik. H (TLV) (mg/m ³)	Svensk H (GV) (mg/m ³)
79-10-7	Acrylsyre	5,9	H	IIb	5,9	H (5,9)	- (30)
111-69-3	Adiponitril	8,8	H	*	8,8	H (8,8)	*
107-11-9	Allylamin	4,7	H	*	*	*	H (5)
106-92-3	<i>Allylglycidylether</i>	22	<i>H</i>	<i>K</i>	<i>0,5</i>	<i>- (4,4)</i>	*
71-36-3 75-65-0 78-83-1 78-93-2 35296-72-1	Butanol, alle isomere	150	H	62-310 lib	45-450	(H) 300	H (150)
98-54-4	<i>p-tert-Butylphenol</i>	<i>0,5</i>	<i>H</i>	<i>0,5</i>	<i>0,5</i>	*	*
2425-06-01	Captafol	0,1	HK	*	*	H (0,1)	*
95-57-8 106-48-9 108-43-0 25167-80-0	Chlorphenol og salte deraf, beregnet som chlorphenol (1994)	0,5	H	*	*	*	H (0,5)
7440-48-4	Cobalt (2000)	0,01	H	K	0,02	- (0,02)	- (0,05)
107-06-2	1,2-Dichlorethan	4	H	K	7	- (40)	H (4)
75-09-2	Dichlormethan (1994)	122	H	VIII	350	- (174,3)	H (120)
§34590-94-8	Dipropylenglycol methylether	300	H	310	300	H (600)	*
2764-72-9	Diquat, totalstøv/respirabel	0,1/0,5	H	*	*	H (0,1/0,5)	*

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Dansk anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Hol- landsk MAC (mg/m ³)	Amerik. H (TLV) (mg/m ³)	Svensk H (GV) (mg/m ³)
75-04-7	Ethylamin	9,2	H	9,4	9	H (9,2)	H (18)
944-22-9	Fonofos	0,1	H	*	0,1	H (0,1)	*
75-12-7	Formamid	18	H	#	16	H (18)	H (20)
818-61-1	Hydroxyethylacrylat	5	H	S	0,24	- (100)	H (5)
4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat	0,045	H	0,092	0,05	- (0,045)	- (0,05)
26952-21-6	Isooctylalkohol	270	H	*	270	H (270)	*
67-63-0	Isopropylalkohol	490	H	500	650	- ((200))	- (350)
74-89-5	Methylamin	6,4	H	13	6,4	- (6,4)	H (13)
80-62-6	Methylmethacrylat	103	H	210	100	- (204)	H (200)
109-02-4	N-Methylmorpholin	20	H	#	*	*	H (20)
1303-96-4	Natriumtetraborat, decahydrat	2	H	*	5	- (1-5)	H (2)
76-01-7	Pentachlorethan	40	HK	42	40	*	*
75-56-9	1,2-Propylenoxid	12	HK	K	*	- ((2))	- (5)
100-42-5	Styren	105	HK	86	107	- (84)	H (90)
	Trichlorphenol og salte	0,5	H	IIb	*	*	H (0,5)
75-01-4	Vinylchlorid	3	H	K	&	- (3)	H (2,5)
1477-55-0	m-Xylen-a,a'-diamin	0,1	H	*	0,1	H (0,1)	*

Table C: Stoffer, der optræder med hudmarkering på den tyske MAK-liste, men ikke er opført på den danske GV-liste. (¹Nomenklatur hentet fra engelskprogede udgave af tyske MAK-liste).

CAS-nr.	Stof (dansk nomenklatur)	Stof ¹ (engelsk nomenklatur)	Tysk MAK (mg/m ³)
119-34-6	4-Amino-2-nitrophenol	2-Nitro-4-aminophenol	K
92-87-5	Benzidin	Benzidine	K
505-60-2	Bis(2-chlorethyl)sulfid (senepsgas)	Bis(<i>b</i> -chlorethyl)sulfide	K
1675-54-3	Bisphenol-A-diglycidylether, monomer	Bisphenol A diglycol ether	K
52-51-7	2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol	2-Bromo-2-nitro-1,3-propanediol	IIb
96-29-7	2-Butanonoxim	Butanone oxime	K
78-94-4	Butenon	Methyl vinyl ketone	IIb
98-73-7	<i>p</i> - <i>tert</i> -Butylbenzoesyre	4- <i>tert</i> -Butylbenzoic acid	2
2426-08-6	1-Butyl(2,3-Epoxy-1-propyl)ether	<i>n</i> -Butyl glycidyl ether	K
7665-72-7	<i>tert</i> -Butylglycidylether	<i>tert</i> -Butyl glycidyl ether	K
95-51-2	2-Chloranilin	<i>o</i> -Chloroaniline	IIb
108-42-9	3-Chloranilin	<i>m</i> -Chloroaniline	IIb
96-34-4	Chloreddikesyremethylester	Chloroacetic acid methyl ester	4,5
51-75-2	Chlormethin	<i>N</i> -Methyl-bis(2-chloro-ethyl) amine (nitrogen mustard)	K
95-69-2	4-Chlor-2-methylanilin	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	K
88-73-3	1-Chlor-2-nitrobenzen	<i>o</i> -Chloronitrobenzen	K
121-73-3	1-Chlor-3-nitrobenzen	<i>m</i> -Chloronitrobenzene	IIb
41683-62-9	1,2-dichlor-1-methoxyethan	1,2 Dichloromethoxyethane	K
101-83-7	Dicyclohexylamin	Dicyclohexylamine	IIb
693-21-0	Diethylenglycoldinitrat	Diethylene glycol dinitrate	IIb
540-73-8	1,2-Dimethylhydrazin	1,2-Dimethylhydrazine	K
106-88-7	1,2-Epoxybutan	1,2-Butylen oxide	K
3033-77-0	Glycidyltrimethylammoniumchlorid	Glycidyl trimethylammonium chlorid	K
91-59-8	2-Naphtylamin	2-Naphtylamine	K

CAS-nr.	Stof (dansk nomenklatur)	Stof ¹ (engelsk nomenklatur)	Tysk MAK (mg/m ³)
5307-14-2	2-Nitro-1,4-benzendiamin	2-Nitro- <i>p</i> -phenylene-diamine	K
92-93-3	4-Nitrobiphenyl	4-Nitrobiphenyl	K
26530-20-1	2-Octyl-3-isothiazolon	2-Octyl-4-isothiazolin-3-one	0,05
108-45-2	<i>m</i> -Phenylendiamin	<i>m</i> -Phenylendiamine	K
122-99-6	Phenylglycol	2-Phenoxyethanol	110
1120-71-4	1,3-Propanesulton	1,3-Propane sultone	K
15922-78-8 3811-73-2	Pyrithionnatrium 2-Pyridinthiol-1-oxid (natrium-salt)	Sodium pyrithione	1
123-75-1	Pyrrolidin	Pyrrolidine	IIb
1746-01-6	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo- <i>p</i> -dioxin	2,3,7,8-Tetrachlordibenzo- <i>p</i> -dioxin	1,0*10-8 (K)
5216-25-1	α,α,α -4-Tetrachlortoluen	<i>p</i> -Chlorobenzotrighloride	K
512-56-1	Trimethylphosphat	Trimethyl phosphate	K
111-96-6	2,5,8-Trioxanonan	Diethylene glycol dimethyl ether	28

Table D: Stoffer, der optræder med hudmarkering på den hollandske MAC-liste, men ikke er opført på den danske GV-liste.

CAS-nr.	Stof (dansk nomenklatur)	Stof (hollandsk nomenklatur)	Hollandsk MAC (mg/m ³)
1189-85-1	<i>tert</i> -Butylchromat	<i>tert</i> -Butyl chromaat	0,1
148-01-6	Dinitolmid	3,5-Dinitro- <i>o</i> -toluamide	5
111-90-0	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol	180
19234-20-9	Ethylenglycolisopropyletheracetat	Ethyleenglycolisopropyletheracetat	60
1024-57-3	Heptachloorepoxid	Heptachloorepoxide	0,05
111-77-3	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	2-(2-Methoxyethoxy)ethanol	45
79-11-8	Monochloreddikesyre	Monochloorazijnzuur	4
62-56-6	Thiourinstof	Thioureum	0,5

Table E: Stoffe, der optræder med hudmarkering på hollandske og tyske GV-liste, men ikke er opført på den danske GV-liste. (¹Nomenklatur hentet fra engelskprogede udgave af tyske MAK-liste).

CAS-nr.	Stof (dansk nomenklatur)	Stof ¹ (engelsk/hollandsk nomenklatur)	Tysk MAK (mg/m³)	Hollandsk MAC (mg/m³)
67-68-5	Dimethylsulfoxid	Dimethyl sulfoxide	IIb	150
20706-25-6	2-Propoxyethylacetat	2-Propoxyethylacetat	120	60

BILAG 3

GENNEMGANG AF DOKUMENTATION FOR HUD-MARKERING FOR 6 STOFFER SOM IKKE HAR HUD-MARKERING PÅ ANDRE LISTER, DANMARK NORMALT SAMMENLIGNER SIG MED

Bilaget gennemgår dokumentationen for hudmarkering for seks stoffer (tabel 1). Stofferne er de eneste med hudmarkering på den danske GV-liste, som ikke har hudmarkering på nogen af følgende lister over grænseværdier: Tyske (MAK), hollandske (MAC), amerikanske (TLV) eller svenske.

Tabel 1: Stoffer med hudmarkering på danske GV-liste men uden hudmarkeringer på tyske (MAK), hollandske (MAC), amerikanske (TLV) og svenske liste over grænseværdier i arbejdsmiljøet (udtræk af bilag 2, tabel 1 og 2).

CAS-nr.	Stof	Dansk GV (mg/m ³)	Dansk anm.	Tysk MAK (mg/m ³)	Hollandsk MAC (mg/m ³)	USA TLV (mg/m ³)	Svensk GV (mg/m ³)
106-92-3	Allylglycidylæter	22	H	K	0,5	4,4	*
98-54-4	<i>p-tert</i> -Butylphenol	0,5	H	0,5	0,5	*	*
4098-71-9	3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat	0,045	H	0,092	0,05	0,045	0,05
67-63-0	Isopropylalkohol	490	H	500	650	(200)	350
76-01-7	Pentachlorethan	40	HK	42	40	*	*
75-56-9	1,2-Propylenoxid	12	HK	K	*	(2)	5

H: Hudmarkering; *: ikke opført på pågældende liste; K: Kræftfremkaldende. (): Grænseværdi nedsat på prøve i 2000.

Dokumentation for vurderingerne er bl.a. søgt i begrundelserne for de tyske MAK-værdier (Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von

MAK-Werten udgivet af Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe under DFG) og ACGIHS TLV-værdier (Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices), IARC-monografier, i RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances), MEDLINE, TOXLINE, TOXNET (www.toxnet.nlm.nih.gov) samt links fra Chemfinder (www.chemfinder.camsoft.com).

Gennemgangen følger forslaget til et dansk kriterium for tildeling af hudmarkeringer, jf. denne rapport's bilag 4. Beskrivelsen af de enkelte trin i gennemgangen er detaljeret beskrevet – i flere tilfælde mere vidtgående end påkrævet, i håb om at beskrivelsen kan tjene som supplement til bilag 4. Gennemgangen afsluttes med en anbefaling om behovet for en hudmarkering for det pågældende stof, såfremt datagrundlag har været tilstrækkeligt til en vurdering. I gennemgangen refererer tal i parentes til afsnitsnummereringen i bilag 4, også mht. bilagets figur. Konklusionerne fra gennemgangen af de enkelte stoffer er summeret i tabel 2.

Tabel 2: Rapportens konklusioner mht. tildeling af hudmarkeringer samt begrundelse herfor.

Stof (CAS-nummer)	Rapportens anbefaling mht. hudmarkering	Begrundelse
Isopropylalkohol (67-63-0)	Nej	Lav toksicitet (og hudpenetration)
1,2-Propylenoxid (75-56-9)	Ja	Lav toksicitet og høj flygtighed, men karcinogent
Pentachlorethan (76-01-7)	Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om pentachlorethan bør have en hudmarkering	
<i>p-tert</i> -Butylphenol (98-54-4)	Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om <i>p-tert</i> -butylphenol bør have en hudmarkering	
Allylglycidylether (106-92-3)	Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om allylglycidylether bør have en hudmarkering	
3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat (4098-71-9)	Nej	Lav hudpenetration

9.7. LITTERATUR

- ACGIH (2000) 2000. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Arbejdstilsynet (2000) At-vejledning Nr. C.0.1 af Oktober 2000. Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København.
- Arbetskyddsstyrelsen (2000) Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetskyddsstyrelsens föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2000: 3.
- DFG (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- ECETOC (1993) Strategy for assigning a "skin notation". ECETOC Document No. 31 (Revised). ECETOC, Bruxelles.
- ECETOC (1998) Examination of a proposed skin notation strategy. ECETOC Special Report No. 15. ECETOC, Bruxelles.
- MSZW (1999) Nationale MAC-lijst 2000. Sdu Uitgevers, Den Haag.

ISOPROPYLALKOHOL (CAS: 67-63-0)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

➤ Nej

(1) Kogepunkt: 82,4°C, damptryk v. 20°C: 3,66 kPa.

Isopropylalkohol er ikke klassificeret som helbredsskadelig i henhold til EU's direktiv for klassifikation og mærkning (67/548/EØF) (Miljø- og Energiministeriet 1999).

Stoffet er opført på ACGIHs lister på grundlag af effekter vedr. irritation, dermatitis og sensibilisering (ACGIH 1991). Stoffet har ikke anmærkninger vedr. karcinogenicitet i danske, tyske (MAK), amerikanske (TLV) eller hollandske (MAC) lister over grænseværdier i arbejdsmiljøet (ACGIH 2000, Arbejdstilsynet 2000, Arbetsstyrelsen 2000, DFG 2000, MSZW 1999). Isopropylalkohol forekommer at være af lav giftighed, hvorfor en hudmarkering ikke er nødvendig efter ECETOC-kriterier.

(2A) Humane data indikerer, at isopropylalkohol kan optages gennem huden. Betydningen af optagelse ved inhalation i forhold til gennem huden er uklar - eksemplerne hidrører primært fra terapeutisk anvendelse af isopropylalkohol. I forbindelse med anvendelse af isopropylalkohol som febernedsættende middel (gentagen påførsel på huden; den efterfølgende fordampning har en afkølede virkning) er der rapporteret tilfælde af systemisk toksicitet (IPCS 1990, Leeper et al 2000). Toksiciteten anslås primært at hidrøre fra optagelse ved inhalation, efter fordampning fra hud til luft i rum med utilstrækkelig ventilation, snarere end perkutan absorption (Lacouture et al 1983). Det er imidlertid demonstreret i frivillige forsøgspersoner, at isopropylalkohol absorberes gennem huden: Fem minutters indsmøring af hænder og underarme med desinficerende middel indeholdende isopropylalkohol (estimeret dosis: 14-23 g) resulterede i maksimalniveauer i blodprøver fra fodvene på 0,9 til 1,9 mg/l (Peschel et al (1992) i Health Council of the Netherlands 1994).

(2B) Ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) LD_{50-dermal} på 12870 mg/kg, LD_{50-i.p.} på 667 mg/kg og LD_{50-i.v.} på 1184 mg/kg, alle i kaniner (DFG 1996, RTECS). Ratioen mellem LD_{50-dermal} og LD_{50-i.p.} bliver dermed 19,3 og mellem LD_{50-dermal} og LD_{50-i.v.} 11,9. Der er derfor ikke på grundlag af disse data begrundelse for at tildele isopropylalkohol en hudmarkering.

(2C2) LD_{50-dermal} > 2000 mg/kg og både LD_{50-ip} og LD_{50-iv} > 200 mg/kg

Isopropylalkohol er ikke klassificeret for alvorlige effekter efter lang tids eksponering eller specifikke (systemiske) helbredseffekter. Isopropylalkohol kan således ekskluderes på grundlag af lav toksicitet.

Konklusion

Der er ikke grundlag for at tildele isopropylalkohol en hudmarkering ud fra eksisterende data.

Kommentar

Isopropylalkohol havde hudmarkering på ACGIHs liste fra 1974-1980. Anmærkningen blev fjernet, fordi grænseværdien i luft (TLV) er fastsat på grundlag af øjen- næse og halsirritation. Sammenholdt med stoffets lave toksicitet uafhængigt af eksponeringsvej forventedes optagelse af isopropylalkohol gennem huden ikke at bidrage signifikant til systemisk toksicitet eller til stoffets irritative effekter (ACGIH 1986, 1991).

Litteratur

- ACGIH (1986) Isopropyl alkohol. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed. ACGIH, Cincinnati, 337.
- ACGIH (1991) Isopropyl alkohol. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. ACGIH, Cincinnati, 828-830.
- ACGIH (2000) 2000. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Arbejdstilsynet (2000) At-vejledning Nr. C.0.1 af Oktober 2000. Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København.
- Arbetskyddsstyrelsen (2000) Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetskyddsstyrelsens föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2000: 3.
- DFG (1996) 2-Propanol. Toxicologisch-Arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Lieferung 23.
- DFG (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

Health Council of the Netherlands: Dutch Committee on Occupational Standards (DECOS) (1994) 1- and 2-propanol. Publication no. 1994/24. Health Council of the Netherlands, Haag, 37.

IPCS (1990) 2-propanol. Environmental Health Criteria 103.

Lacouture PG, Wason S, Abrams A, Lovejoy FH (1983) Acute isopropyl alcohol intoxication. Diagnosis and management. *The American Journal of Medicine* 75; 680-686.

Leeper SC, Almatari A-L, Ingram JD (2000) Topical absorption of isopropyl alcohol induced cardiac and neurologic deficits in an adult female with intact skin. *Veterinary and Human toxicology* 42; 15-17.

Miljø- og Energiministeriet (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. juni 1999 af listen over farlige stoffer.

MSZW (1999) Nationale MAC-lijst 2000. Sdu Uitgevers, Den Haag.

PROPYLENOXID (CAS: 75-56-9)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

➤ Ja

Dokumentationen for Propylenoxids optagelse gennem huden er gennemgået af ECETOC sammen med 36 andre stoffer i forbindelse med validering af funktionaliteten af ECETOCs beslutningsskema vedrørende tildeling af hudmarkeringer (ECETOC 1998, s. 37-38). Følgende bygger hovedsageligt på ECETOCs gennemgang af vurderingen af potentialet for hudoptagelse af propylenoxid, dog med enkelte undtagelser tilføjet af denne rapport forfattere, skrevet med kursiv:

(1) Kogepunkt: 35 °C, damptryk v. 20 °C: 59 kPa.

EU's direktiv for klassifikation og mærkning (67/548/EØF):

Klassificeret i kategori 2 for karcinogenecitet.

Risikosætninger:

- R45 (Kan fremkalde kræft)
- R20/21/22 (Farlig ved indånding, hudkontakt og indtagelse)
- R36/37/38 (Irriterer øjnene, åndedrætsorganerne og huden)

(Miljø- og Energiministeriet 1999).

(2A) Intet humant erfaringsgrundlag for hudeksponering indikerer, at en hudmarkering kan være nødvendig.

(2B) Ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) Der er data om dermal toksicitet i marsvin og kaniner; disse kan ikke sættes i forhold til inhalatorisk eller parenteral toksicitet i de samme arter, da sådanne data ikke findes. LD_{50-dermal} for marsvin og kaniner er hhv. 7168 og 1244 mg/kg (Hine et al 1956, Smyth (1969) i BUA-Stoffbericht 1992).

LC_{50-inhal} (4 timer) i rotter og mus er hhv. 9486 og 4128 mg/m³ (Jacobson et al 1956). Omregnet til inhaleret dosis ved hjælp af DECOS' formel svarer disse værdier til en LD_{50-inhal} på hhv. 341 og 660 mg/kg for rotter og mus [den benyttede formel findes i bilag 4, afsnit 2C1]. Kaniner og aber eksponeret ved inhalation for 1080 mg/m³ i 278 dage (NOEC) viste ikke tegn på mortalitet eller systemiske effekter (Rowe et al 1956).

Neddypning af 2/3 af halelængden på mus i propylenoxid medførte død af halvdelen af musens efter 2,7-4,9 minut (kilde 60 (Sina et al 1983) i Knudsen 1985).

Den beregnede $LD_{50-inhal} > 200$ mg/kg, men forskellige værdier af $LD_{50-dermal}$ er $>$ og $<$ 2000 mg/kg. Beslutningen om at tildele en hudmarkering kan derfor i dette tilfælde være såvel et ”ja” som et ”nej”. Selvom kogepunktet > 15 °C, er stoffet alligevel meget flygtigt, og den lave $LD_{50-dermal}$ reflekterer sandsynligvis en effekt af okklusion, der ikke er relevant i forhold til arbejdsmæssig eksponering. Derfor accepteres den høje værdi for LD_{50} .

Arbejdsgruppen under ECETOC tildeler ikke propylenoxid en hudmarkering, begrundet i stoffets lave (akutte) toksicitet. Propylenoxid er imidlertid klassificeret som kræftfremkaldende og en undersøgelse i mus (kilde 60 (Sina et al 1983) i Knudsen 1985) indikerer et væsentligt potentiale for hudpenetration. Denne rapport forfattere vurderer derfor, at der er behov for hudmarkering for propylenoxid, jf. pkt 2C1, hvor kriteriet for insignifikant toksicitet netop ikke gælder såfremt stoffet er klassificeret på grundlag af karcinogene effekter.

Konklusion

Propylenoxid bør tildeles en hudmarkering.

Litteratur

BUA-Stoffbericht 94 (1992) 1,2 Propylenoxid, Gesellschaft Deutscher Chemiker.

IPCS (1985) Propylene Oxide. Environmental Health Criteria 56.

Hine CH, Kodama JK, Wellington JS, Dunlap MK, Anderson HH (1956) The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. Archives of Industrial Health 14; 250-264.

Jacombon KH, Hackley EB, Feinsilver L (1956) The toxicity of inhaled ethylene oxide and propylene oxide vapours. Archives of Industrial Health 13; 237-244.

Knudsen, LE (1985) 60. Propylenoxid. Arbete och Hälsa 23; 5-36.

Miljø- og Energiministeriet (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. juni 1999 af listen over farlige stoffer.

Rowe VH, Hollingsworth RL, Oyen F, McCollister DD, Spencer HC (1956) Toxicity of propylene oxide determined on experimental animals. Archives of Industrial Health 13; 228-236.

PENTACHLORETHAN (CAS: 76-01-7)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

- Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere, om pentachlorethan bør tildeles en hudmarkering.

(1) Kogepunkt: 160,5°C, damptryk v. 20 °C: 0,45 kPa.

EU's direktiv for klassifikation og mærkning (67/548/EØF):

Klassificeret i kategori 3 for karcinogenecitet.

Risikosætninger:

- R40 (Mulighed for varig skade på helbred)
- R48 (Alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning)
- R23 (Giftig ved indånding)

(Miljø- og Energiministeriet 1999).

(2A) Intet humant erfaringsgrundlag for hudeksponering indikerer, at en hudmarkering kan være nødvendig.

(2B) Ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) Ikke lokaliseret data for LD_{50-dermal}.

(2C2) Stoffet kan ikke ekskluderes på grundlag af lav toksicitet grundet R-sætningerne.

Konklusion

Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om pentachlorethan bør tildeles en hudmarkering.

Kommentar

Pentachlorethan produceres i dag kun til forskningsbrug, om end det kan findes som mellemprodukt i visse kemiske fremstillingsprocesser (IARC 1986).

Litteratur

Miljø- og Energiministeriet (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. juni 1999 af listen over farlige stoffer.

IARC (1986) Pentachloroethane. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans 41:99-111.

P-TERT-BUTYLPHENOL (CAS: 98-54-4)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

- Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere, om *p-tert*-butylphenol bør tildeles en hudmarkering.

(1) Kogepunkt: 236,5°C, damptryk v. 20 °C: 17,5 kPa.

p-tert-Butylphenol er ikke opført på Listen over farlige stoffer (Miljø- og Energiministeriet 1999). Stoffet har ingen anmærkninger på den tyske MAK-liste – grænseværdien på 0,5 mg/m³ er bl.a. sat for at beskytte mod udvikling af vitiligo-lignende symptomer (erhvervet mangel af pigment i huden i afgrænsede, hvidligt udseende striber og pletter) (DFG 1981). Der er sat en BAT-værdi (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) på 2 mg/l i urin (DFG 2000).

(2A) DFG refererer til humane enkelttilfælde, hvor forekomst af hudeffekter fandt sted sideløbende med systemiske forandringer. De systemiske effekter kunne skyldes perkutan absorption af *p-tert*-butylphenol. Der var dog ingen brugbare studier af omfanget af perkutan absorption, heller ikke i den seneste vurdering fra 1995 (Wozniak (1977) i DFG 1981, DFG 1995).

(2B) Der er ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) Der er data om toksicitet i kaniner efter hudeksponering. LD_{50-dermal} fra to forsøg opgives til hhv. 2520 ml/kg (~2230 mg/kg) og > 5000 mg/kg (Denine (1973) og Smyth (1969) i DFG 1981). Okklusiv applikation af 2000, 8000 og 16000 mg/kg *p-tert*-butylphenol i 24 timer resulterede ikke i dødsfald (Klonne et al 1988). Disse værdier kan imidlertid ikke sammenlignes med inhalatorisk eller parenteral toksicitet i kaniner, da sådanne data ikke er fundet. LD₅₀-data efter andre eksponeringsveje omfatter LD_{50-oral} i rotter. LD_{50-oral} kan ikke anvendes til sammenligning med LD_{50-dermal} iflg. ECETOCs strategi.

(2C2) Datagrundlaget for vurdering af behovet for tildeling af en hudmarkering til *p-tert*-butylphenol er utilstrækkeligt. Det skal i den sammenhæng bemærkes, at værdierne for LD_{50-dermal} overstiger 2000 mg/kg og indikerer, at stoffet indikerer at stoffets systemiske toksicitet er lav. *p-tert*-Butylphenol inducerer imidlertid vitiligo-lignende symptomer, jf. punkt 3.

Konklusion

Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om *p-tert*-butylphenol bør tildeles en hudmarkering. (Se dog nedenstående afsnit).

Kommentar

p-tert-Butylphenol havde hudmarkering på den tyske MAK-liste fra 1981 til 1995, hvor anmærkningen blev fjernet (DFG 1981, 1995).

Litteratur

DFG (1981) *p-tert*-Butylphenol. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Lieferung 8.

DFG (1995) *p-tert*-Butylphenol. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Lieferung 21.

DFG (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

Klonne DR, Myers RG, Nachreiner DJ, Homan ER (1988) Acute toxicity and primary irritation of para-teritary butylphenol. Drug and chemical toxicology 11; 43-54.

ALLYLGLYCIDYLETHER (CAS: 106-92-3)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

- Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere, om allylglycidylether bør tildeles en hudmarkering.

(1) Kogepunkt: 154°C, damptryk v. 25 °C: 0,52 kPa.

EU's direktiv for klassifikation og mærkning (67/548/EØF):

Risikosætninger:

- R20 (Farlig ved indånding)
- R43 (Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden)

(Miljø- og Energiministeriet 1999).

Allylglycidylether er opført i karcinogenkategori 2 på den tyske MAK-liste (DFG 2000).

(2A) Intet humant erfaringsgrundlag for hudeksponering indikerer, at en hudmarkering kan være nødvendig.

(2B) Ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) Der er data om dermal toksicitet i kaniner, hvor LD_{50-dermal} opgives til 2550 mg/kg (Hine et al 1956). I en anden undersøgelse førte 24-timers dermal applikation af 0,5 g/kg på intakt hud på kaninunger til dødsfald i løbet af en uge. Ved dosis på 1,0 g/kg døde dyrene i løbet af et døgn (Hygienic Guide Series (1965) i DFG 1973). Disse resultater kan afspejle en LD_{50-dermal}, der er lavere end refereret ovenfor. Det er også muligt, at kaninunger udviser større følsomhed grundet større hudpermeabilitet eller, mere sandsynligt, at større overflade-til-volumen ratio i unger resulterer i relativt større absorption af stof (US-EPA 1992). Ingen af disse værdier kan imidlertid sammenlignes med data fra inhalatoriske eller parenterale studier af toksicitet i kaniner, idet sådanne data ikke har kunnet lokaliseres. LC_{50-inhal} i rotter og mus er hhv. 670 ppm (9 timer) og 270 ppm (4 timer) (Hine et al 1956). Omregning til inhaleret dosis ved hjælp af DECOS formel (bilag 1, afsnit 2.4C1) svarer disse værdier til LD_{50-inhal} på 318 og 190 mg/kg for hhv. rotter og mus.

Beregninger

LD_{50-inhal-rotte} beregnet ud fra LC₅₀ efter ECETOCs formel:

LD _{50-inhal, rotte} =	$\frac{670 \text{ [ppm]} * 4,4 \text{ [mg/m}^3\text{/ppm]} * 0,003 \text{ [m}^3\text{/t]} * 0,5 * 9 \text{ [t]}}{0,125 \text{ [kg]}}$	= 318 mg/kg
---------------------------------	---	-------------

(Baseret på: Kropsvægt opgivet til 110-140 g (Hine et al 1956) sat til 0,125 kg, ventilationsrate anslået til 0,003 m³/time (under hensyntagen til dyrenes størrelse samt Baker et al (1980)), fraktionelle absorption sat til 0,5 (ECETOCs udgangsværdi), 1 ppm svarer til 4,4 mg/m³ (Arbejdstilsynet 2000 og bilag 1).

LD_{50-inhal-mus} beregnet ud fra LC₅₀ efter ECETOCs formel:

LD _{50-inhal, mus} =	$\frac{270 \text{ [ppm]} * 4,4 \text{ [mg/m}^3\text{/ppm]} * 0,002 \text{ [m}^3\text{/t]} * 0,5 * 4 \text{ [t]}}{0,024 \text{ [kg]}}$	= 190 mg/kg
-------------------------------	---	-------------

(Baseret på: Kropsvægt opgivet til 20-28 g (Hine et al 1956) sat til 0,024 kg, ventilationsrate anslået til 0,002 m³/t (under hensyntagen til dyrenes størrelse samt Kaplan et al 1983), fraktionelle absorption sat til 0,5 (ECETOCs udgangsværdi), 1 ppm svarer til 4,4 mg/m³ (Arbejdstilsynet 2000 og bilag 1).

(2C2) LD_{dermal} > 2000 mg/kg for kaniner, men der er ikke tilsvarende oplysninger om inhalation for denne dyreart. LD_{50-inhal, rotte} blev beregnet til 318 mg/kg, og LD_{50-inhal, mus} til 190 mg/kg. Den ene af disse værdier er > 200 mg/kg, den anden meget nær denne værdi. Disse data kunne betyde eksklusion på grund af lav toksicitet. Allylglycidylether er imidlertid opført i karcinogenkategori 2 på den tyske MAK-liste, og det har ikke været muligt at beregne forholdet mellem LD_{50-dermal} og LD_{50-inhal}. Ydermere foreligger værdier for LD_{50-dermal} < 2000 mg/kg, om end i kaninunger.

Konklusion

Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at vurdere om allylglycidylether bør tildeles en hudmarkering.

Kommentar

Allylglycidylether fik ved første ACGIH-vurdering i 1986 en anmærkning om hudoptagelighed grundet en LD_{50-dermal} i kaniner på 2,55 g/kg. En gennemgang af dokumentationen for hudoptagelighed i resulterede i 1990 fjernelse af hudmarkeringen (ACGIH 1986, 1991). Bemærk i øvrigt, at

allylglycidylether er ikke synderligt flygtigt vurderet ud fra kogepunkt og damptryk.

Litteratur

- ACGIH (1986) Allyl glycidyl ether. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed. ACGIH, Cincinnati, 20.
- ACGIH (1991) Allyl glycidyl ether. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. ACGIH, Cincinnati, 43-44.
- ACGIH (2000) 2000. TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati.
- Arbejdstilsynet (2000) At-vejledning Nr. C.0.1 af Oktober 2000. Grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København.
- Baker JH, Lindsey JR, Weisbroth SH (1980) Appendix 1. Selected normative data. I: The laboratory rat, vol. II. Research applications. Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH (ed.). Academic Press Inc., Orlando.
- DFG (1973) Allylglycidäther. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.
- DFG (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- Hine DH, Kocama JK, Wellington JS, Dunlap MK, Anderson HH (1956) The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. Archives of Industrial Health 14:250-267.
- Kaplan HM, Brewer NR, Blair WH (1983) Physiology. I: The Mouse in biomedical research, vol. III. Normative biology, immunology, and husbandry. Foster HL, Smal JD, Fox JG (ed.). Academic Press, New York, 255.
- US-EPA (1992) Dermal exposure assessment: Principles and application. (EPA/600/8-91/011B). US Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Washington.

3-ISOCYANATOMETHYL-3,5,5-TRIMETHYLCYCLOHEXYLISOCYANAT
(CAS: 4098-71-9)

Rapportens anbefaling mht. tildeling af hudmarkering:

- Nej

(1) Kogepunkt: 158°C v. 1,11 kPa, damptryk v. 20 °C: 3,3 10⁻⁴ kPa.

EU's direktiv for klassifikation og mærkning (67/548/EØF):

Risikosætninger:

- R23 (Giftig ved indånding)
- R36/37/38 (Irriterer øjnene, åndedrætsorganerne og huden)
- R42/43 (Kan give overfølsomhed ved indånding og ved kontakt med huden).

(Miljø- og Energiministeriet 1999).

(2A) Intet humant erfaringsgrundlag for hudeksponering og hudpenetration.

(2B) Der er ingen direkte data om hudpenetration.

(2C, D) Der er data om toksicitet i rotter efter dermal eksponering, og LD_{50-dermal} opgives til 0,5 og 1,0 ml/kg (~ hhv. 0,53 og 1,06 g/kg) ved 4 timers eksponering (Kimmerle 1968 i DFG 1973). Perkutan absorption ved en koncentration på 0,1 g/kg gav ingen reaktion efter syv dage (Vera-Chemie i ACGIH 1980).

LC_{50-inhal} i rotter er 260 mg/m³ efter 1 times eksponering og 123 mg/m³ efter 4 timers eksponering (Kimmerle (1968) i DFG 1973). Omregning til inhaleret dosis ved hjælp af ECETOCs formel (bilag 1, afsnit 2.4C1) svarer disse værdier til en LD_{50-inhal} på 23,4 og 7,2 mg/kg efter hhv. 1 og 4 timers eksponering.

Beregninger:

LD_{50-inhal-rotte} efter 1 times eksponering beregnet ud fra LC₅₀ efter ECETOCs formel (bilag 1):

LD _{50-inhal, rotte, 1t}	$\frac{260 \text{ [mg/m}^3\text{]} * 0,0072 \text{ [m}^3\text{/t]} * 0,5 * 1 \text{ [t]}}{0,4 \text{ [kg]}}$	= 23,4 mg/kg
=		

Beregningerne er baseret på: ECETOCs basisværdier for inhalationseksponering i rotter: kropsvægt (0,4 kg), ventilationsrate (7,2 l/t) og fraktionel

absorption (0,5) (ECETOC 1998 og bilag 1). Tilsvarende bliver LD_{50-inhal}, rotte, 4t 7,2 mg/kg.

LD_{50-dermal} på 530 og 1060 mg/kg, LD_{50-inhal} på 7,2 og 23,4 mg/kg, alle i rotter. Vælges den laveste værdi for LD_{50-dermal} og den højeste værdi for LD_{50-inhal}, fås en ratio mellem LD_{50-dermal} og LD_{50-inhal} på 22,6 (530/23,4). De resterende ratioer ligger i intervallet 45,5 til 147. Disse data giver derfor ikke grundlag for tildeling af en hudmarkering til 3-isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat.

(2C2) LD_{dermal} < 2000 mg/kg for rotter. Stoffet vil derfor ikke blive ekskluderet på grund af lav toksicitet.

Konklusion

Der er ikke grundlag for at tildele en hudmarkering til 3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat ud fra eksisterende data.

Kommentar

3-Isocyanatomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylisocyanat (isophorone diisocyanate) havde hudmarkering på ACGIHs liste til og med 1986, som blev fjernet i 1987, da ingen data dokumenterede et potentielt bidrag til den totale kropsbelastning efter hudeksponering. (ACGIHs oversigter over grænseværdier angav fejlagtigt en anmærkning om hudoptagelse i perioden 1987-1990) (ACGIH 1975, 1986, 1991).

Litteratur

- ACGIH (1980) Isophorone diisocyanate. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 4th ed. ACGIH, Cincinnati, 236-237.
- ACGIH (1986) Isophorone diisocyanate. I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 5th ed. ACGIH, Cincinnati, 334.
- ACGIH (1991) I: Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, 6th ed. ACGIH, Cincinnati, 822-823.
- DFG (1973) Isophorondiisocyanat. Toxicologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.
- ECETOC (1998) Examination of a proposed skin notation strategy. ECETOC Special Report No. 15. ECETOC, Bruxelles, 24.
- Miljø- og Energiministeriet (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. juni 1999 af listen over farlige stoffer.

BILAG 4

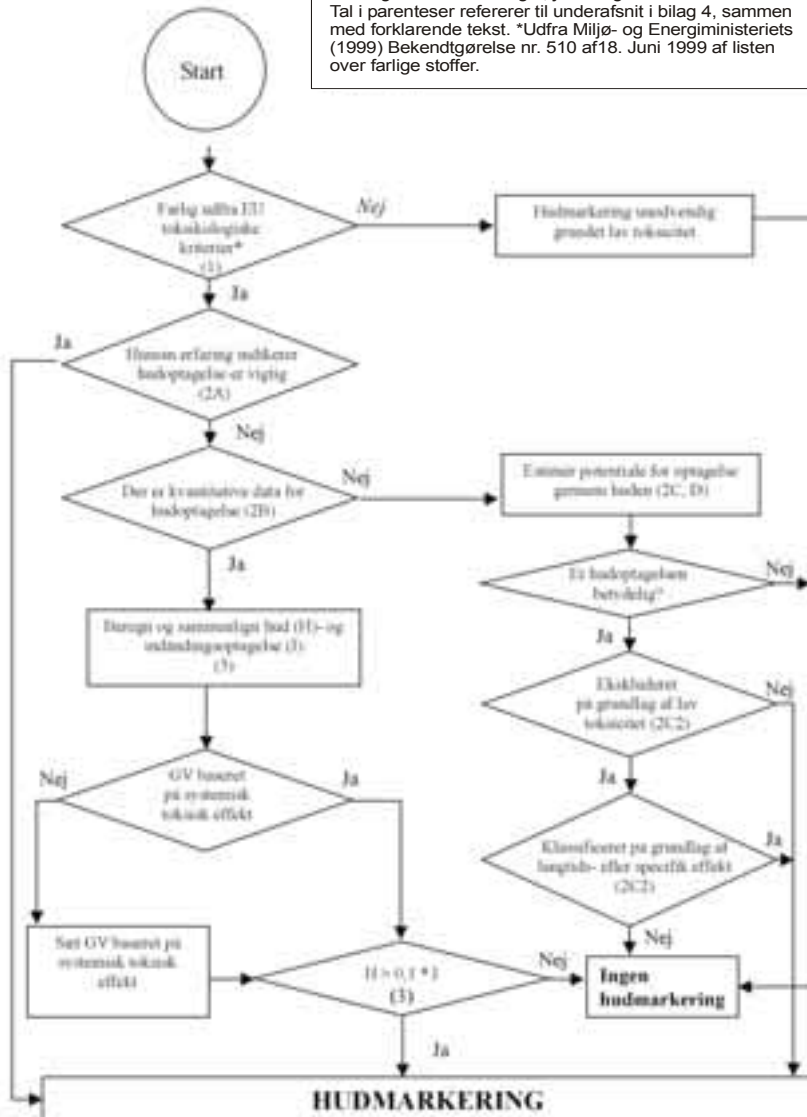
FORSLAG TIL KRITERIUM OG PROCEDURE FOR TILDELING AF HUDMARKERINGER PÅ DEN DANSKE LISTE OVER GRÆNSEVÆRDIER

Det anbefales, at anvende EU's Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdiers (SCOEL) kriterium for tildeling af hudmarkeringer på den danske liste over grænseværdier. For at sikre gennemskuelighed i gennemgangen af datagrundlaget anbefales det endvidere, at danske vurderinger af kemiske stoffer i arbejdsmiljøet foretages ud fra den systematiske procedure, som ECETOC har beskrevet og valideret (bilag 1). SCOELs kriterium og ECETOC's procedure er sammenfattet nedenfor til brug herfor.

Sammenfatningen bygger på:

- DFG* (2000) List of MAK and BAT values 2000. Report No. 36. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- ECETOC* (1993) Strategy for assigning a "skin notation". ECETOC Document No. 31 (Revised). ECETOC, Bruxelles.
- SCOEL* (EU's Videnskabelige udvalg vedrørende grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering) (1999) Strategi for tilføjelse af en hudnotation. I: Fremgangsmåde ved udarbejdelse af grænseværdier for erhvervsmæssig eksponering: Basisdokumentation. Rapport EUR/19253/DA. Kontoret for de europæiske fællesskabers officielle publikationer, Luxembourg, 27-29.

Figur 1: Beslutningskema for vurdering af behovet for tildeling af hudmarkeringer, jvf. Bilag 4. Tal i parenteser refererer til underafsnit i bilag 4, sammen med forklarende tekst. *Ud fra Miljø- og Energiministeriets (1999) Bekendtgørelse nr. 510 af 18. Juni 1999 af listen over farlige stoffer.



KRITERIUM

En hudmarkering tildeles, når optagelsen gennem huden kan udgøre 10% eller mere af optagelsen via luftvejene ved otte timers udsættelse ved gældende grænseværdi.

Hudmarkeringen advarer *ikke* om direkte hudeffekter, fx ætsning, irritation og sensibilisering.

9.9. PROCEDURE

Grundlaget for proceduren er beslutningsskemaet (figur 1).

1. SYSTEMISK TOKSICITET

En hudmarkering opfattes som overflødig, når et stof ikke er klassificeret som farligt i overensstemmelse med Direktiv 67/548/EEC som følge af akutte orale, inhalationsmæssige eller dermale effekter, kroniske effekter, potentiale for karcinogenecitet, mutagenecitet eller reproduktionsskader, og der ikke er andre rimelige grunde til bekymring¹.

2. POTENTIALE FOR PERKUTAN ABSORPTION

Betegnelsen ”hudmarkering” reserveres stoffer, der kan forårsage systemiske effekter som følge af hudkontakt, hvorfor der må være et potentiale for perkutan absorption. Evidens for hudabsorption kan fås fra følgende:

- A) Humane cases/erfaringer (efter omhyggelig evaluering af eksponeringsforhold):
- ◆ cases hvor eksponering via huden har ført til systemiske effekter;
 - ◆ væsentlig variation i biologiske monitoreringsdata i grupper med samme grad af inhalationseksponering;
 - ◆ fænomener som fx subjektiv smagsoplevelse og/eller lugt fra urin efter udelukkende dermal eksponering;
 - ◆ humaneksperimentelle undersøgelser.

¹ Fx klassificering i IARC-regi

- B) Direkte målinger af perkutan absorption i mennesker eller dyr, *in vivo* eller *in vitro*. I mangel af indirekte humane data eller direkte eksperimentelle data, bør muligheden for absorption estimeres ud fra:
- C) Slutninger ud fra forholdet mellem toksiske doser efter dermal eksponering og toksiske doser efter andre eksponeringsveje.
- C.1) Det bedste grundlag estimering af graden af perkutan absorption udgøres af sammenligning mellem den dermale LD₅₀ og den intravenøse (i.v.) LD₅₀. Den intraperitoneale (i.p.) LD₅₀ eller en beregnet inhalations-LD₅₀ kan erstatte LD_{50-i.v.}, såfremt sidstnævnte ikke findes.
LD₅₀ efter oral indgift bør ikke benyttes grundet indflydelse af fordøjelse, levermetabolisering og absorptionsrate.

Inhalations-LD₅₀ kan beregnes ud fra LC₅₀:

LD _{50-inhal} [mg/kg]	=	$\frac{LC_{50} \text{ [mg/m}^3\text{]} * \text{ventilationsrate [m}^3\text{/t]} * 0,5 * \text{eksponeringsperiode [t]}}{\text{kropsvægt [kg]}}$
-----------------------------------	---	---

0,5 repræsenterer en udgangsværdi for den fraktionelle absorption af inhaleret stof.

- C.2) LD_{50-dermal} på mindre end 10 * LD_{50-i.v.}, mindre end 10 * LD_{50-i.p.} eller mindre end 10 * LD_{50-inhal} indikerer et betydeligt potentiale for dermal absorption.

En ratio på mindre end 10 bør ikke lede til en hudmarkering, såfremt LD_{50-i.v.}, LD_{50-i.p.} eller LD_{50-inhal} er større end 200 mg/kg kropsvægt, og LD_{50-dermal} er mindst 2000 mg/kg kropsvægt, fordi der ikke er signifikant toksicitet involveret. Denne undtagelse gælder ikke, hvis stoffet er klassificeret på grundlag af kroniske, karcinogene, mutagene eller reproduktionsmæssige effekter eller af andre vægtige grunde giver anledning til bekymring.

Beregning af forholdet mellem LD_{50-dermal} og LD₅₀ efter andre eksponeringsveje bygger på værdier for akut toksicitet. Rapportens forfattere anbefaler derfor, at en hudmarkering tildeles, også hvis det beregnede forhold overskrider en værdi på 10, hvis det vurderes at stoffet kan optages gennem huden og desuden er klassificeret på grundlag af kroniske, karcinogene, mutagene eller

reproduktionsmæssige effekter². Se i øvrigt beslutningsskemaet.

Af årsagerne angivet under punkt C.1 er det ikke muligt at angive et kriterium for sammenligning af LD₅₀-dermal med LD₅₀-oral.

D) Slutninger draget på grundlag af fysiske/kemiske data eller struktur/akti-vitets-relationer (SAR).

3. KOMBINATION AF TOKSICITET OG HUDABSORPTION

En "hudmarkering" bør tildeles, hvis der gennem huden i løbet af otte timer kan absorberes mere end 10% af den mængde, der kan absorberes via lungerne under otte timers eksponering ved grænseværdien. Det forudsættes, at grænseværdien er sat på basis af systemisk toksicitet (og ikke sensoriske eller irritative effekter eller effekter direkte på luftvejene).

Hvis et stof har grænseværdien GV, og det antages, at et volumen på 10 m³ indåndes i løbet af otte timer og at en fraktion 'f' (som udgangspunkt 0,5) af den atmosfæriske kontaminant absorberes i lungerne, optages mængden 'I' af stoffet gennem luftvejene i løbet af otte timer:

$$I = GV [mg/m^3] * 10 [m^3] * f$$

Tilsvarende, hvis et stof har hudabsorptionsraten A, og det eksponerede hudareal antages at udgøre X cm² (udgangspunkt 2000 cm²)³ optages mængden H af stoffet gennem huden i løbet af otte timer⁴.

$$H = A [mg/(cm^2 * t)] * X [cm^2] * 8 [t]$$

Såfremt den hudoptagne stofmængde udgør mere end 10% af optagelsen gennem luftvejene, bør stoffet tildeles en hudmarkering. Dvs. i tilfælde, hvor $0,1 * I < H$, er der grundlag for at tildele en hudmarkering.

² Bemærk at den tyske MAK-kommission tildeler hudmarkeringer til karcinogener, såfremt det formodes at hudabsorption kan bidrage til en persons helkropsbelastning (se afsnit 5.3; DFG 2000).

³ ECETOC's kriterium benytter en times hudeksponering og et hudareal på 2000 cm². SCOEL angiver ikke et fast hudareal som grundlag for beregning af potentielt kvantitativ hudoptagelse. Det anbefales som udgangspunkt at benytte ECETOC's hudareal på 2000 cm², svarende til hænder og underarme. Et andet areal kan anvendes, hvis det skønnes, at det eksponerede hudareal afviger fra udgangsværdien, med begrundelse i stoffet og dets anvendelse. Data kan berettige en hudmarkering, hvis de giver formodning om, at der i løbet af en arbejdsdag er potentiale for betydelig absorption via hænder/underarme.

⁴ Dette svarer i øvrigt til ACGIH's kriterier: "Data kan berettige en hudmarkering, hvis de giver formodning om, at der i løbet af en arbejdsdag er potentiale for betydelig absorption via hænder/underarme,...."

Betingelsen om, at absorptionen over 2000 cm² hud på otte timer skal være mindre end 10% af optagelsen via luftvejene ved gældende grænseværdi er passende, når hudoptagelse kan kvantificeres og grænseværdien er sat for at beskytte imod systemisk toksiske effekter. Er grænseværdien lavere for at beskytte mod sensoriske eller irritative effekter, kan en hudmarkering være overflødig ud fra dette kriterium. I sådanne tilfælde bør en ”systemisk” grænseværdi (GV_{sys}) udledes på basis af systemisk toksicitet og erstatte grænseværdien i ovenstående ligninger.

Arbejds miljøinstituttet ønsker med denne serie af dokumentationsrapporter at gøre resultatet af instituttets dokumentationsopgaver tilgængelige for arbejdsmiljøprofessionelle (BST, ansatte i arbejds-tilsynet mv.) læger, teknikere, branchefolk med særlig behov for detaljeret viden om afgrænsede arbejdsmiljøområder.

Dokumentationsopgaverne vil ofte være rekvireret af Arbejdstilsynet, men de fremsatte synspunkter i rapporterne afspejler ikke nødvendigvis Arbejdstilsynets officielle holdning.

Dokumentationsrapporterne er underkastet Arbejds miljøinstituttets lektørordning for at sikre høj faglig kvalitet.

Arbejds miljøinstituttet betragter i øvrigt dokumentationsarbejdet som en vigtigt element i instituttets egen opbygning og udvikling af viden inden for kendte og nye områder.



ami

 *arbejds miljøinstituttet*

Lersø Parkallé 105 • 2100 København Ø
Tlf.: 39 16 52 00 • fax: 39 16 52 01
e-post: ami@ami.dk • www.ami.dk