

STAMI-rapport

Formaldehyd fra formaldehydfrigjørende kjemikalier i petroleumsnæringen

- En kunnskapsoppsummering

Sitering av rapporten:

STAMI (2024). Formaldehyd fra formaldehydfrigjørende kjemikalier i petroleumsnæringen – En kunnskapsoppsummering. STAMI-rapport, årgang 25, nr. 4, Oslo: Statens arbeidsmiljøinstitutt

Rapporten kan lastes ned fra stami.no

Denne rapporten er skrevet av
Raymond Olsen, STAMI
Nils Petter Skaugset, STAMI
Ola Undrum Bergland, STAMI
Sølvi Sveen, Havtil
Morten Lunde, Havtil

Det redaksjonelle arbeidet ble avsluttet
25.06.2024
Serie: [STAMI-rapport]
Nr. [4], Årgang [25] (2024).
Dato: 25. juni 2024

Nasjonal overvåking av arbeidsmiljø- og helse
Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI)
Postboks 5330 Majorstuen
0304 Oslo

ISSN nr. 1502-0932

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Forkortelser	4
Sammendrag	5
Bakgrunn	6
<i>Formaldehyd - Helseisiko og grenseverdier</i>	6
<i>FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen</i>	6
<i>Tilgjengelige målemetoder for formaldehyd i luft</i>	7
Mål	10
Innsamling av data	11
Resultater	12
<i>Litteraturgjennomgang - Yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier</i>	12
<i>Resultater fra informasjonsinnhenting</i>	12
FAR-kjemikalier	12
Yrkeshygieneiske målinger	13
Risikoutsatte personellgrupper	15
<i>Sameksponering for formaldehyd og benzen</i>	16
Konklusjon	18
<i>Usikkerhet</i>	18
<i>Anbefalinger</i>	19
Referanser	20
<i>Etterord</i>	22
<i>Vedlegg 1: Spørreundersøkelsen</i>	23
<i>Vedlegg 2 - Bakgrunn - Sameksponering for formaldehyd og benzen</i>	26

Forord

Samarbeidsprosjektet «Eksponering for formaldehyd fra formaldehydfrigjørende (FAR) kjemikalier» mellom Petroleumstilsynet (nå Havindustritilsynet) og Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ble startet i november 2023. I forkant av prosjektoppstart ble relevant informasjon fra næringen innhentet gjennom en elektronisk spørreundersøkelse blant 20 forespurte selskaper. Funnene i spørreundersøkelse, samt innmeldte yrkeshygieniske måleresultater ble deretter sammenstilt av STAMI og diskutert i prosjektgruppen bestående av representanter fra STAMI og Petroleumstilsynet (nå Havindustritilsynet). Denne STAMI-rapporten oppsummerer samarbeidsprosjektet «Eksponering for formaldehyd fra formaldehydfrigjørende (FAR) kjemikalier»

Sølvi Sveen og Raymond Olsen

Juni 2024

Forkortelser

Akutt lymfocytisk leukemi	ALL
Akutt myelogen leukemi	AML
Chemical Abstracts Service registry number	CAS NR
Konsentrasjonsbestemmelsesgrense	cLOD
2,4-Dinitrofenylhydrazin	2,4-DNPH
European Chemicals Agency	ECHA
Formaldehyde releasers / Formaldehydfrigjørende	FAR
Havindustritilsynet	HAVTIL
Hydrogendisulfid	H₂S
International Agency for Research on Cancer	IARC
Væskrokromatografi med ultrafiolett/synlig deteksjon	LC-UV/VIS
Petroleumstilsynet	PTIL
Scientific Committee on Occupational Exposure Limits	SCOEL
Statens arbeidsmiljøinstitutt	STAMI

Sammendrag

Et formaldehydfrigjørende (FAR) kjemikalie er en kjemisk forbindelse som frigir formaldehyd, enten spontant, eller gjennom reaksjoner med andre kjemikalier eller vann. I petroleumsvirksomhet anvendes FAR-kjemikalier hovedsakelig som hydrogendisulfid- (H_2S) fjernere i prosess/produksjon og boring/brønn, og i enkelte tilfeller som biocid i diesel. Erfaringer fra Petroleumstilsynet (nå Havindustritilsynet) gjennom tilsyn har vist at det er et behov for økt kunnskap knyttet til potensielle eksponeringssituasjoner og eksponeringsnivåer for formaldehyd. Et forbedret risikobilde er nødvendig for både å kunne forstå omfanget av utfordringene bedre, og for å gi næringen et bredere kunnskapsgrunnlag for effektiv styring av risiko og gjennomføring av eksponeringsreducerende tiltak. Det har derfor blitt gjennomført en spørreundersøkelse i petroleumsnæringen om bruk og forbruk av FAR-kjemikalier. Videre ble det bedt om kartleggingsrapporter og målerapporter som inkluderte målinger av formaldehyd gjennomført i perioden 2018-2023.

Resultatene fra spørreundersøkelsen viste at 19 av 20 forespurte selskaper rapporterte at de benyttet FAR-kjemikalier, mens 3 av 20 forespurte selskaper hadde igangsatt et arbeid for å kartlegge eksponeringsrisiko knyttet til bruk av FAR-kjemikalier. Resultatene fra undersøkelsen viste videre at FAR-kjemikalier benyttes av både operatører og redere, men at de største volumene med FAR-kjemikalier blir brukt av operatørene. Personellgruppene prosessoperatør, borepersonell og mekaniker ble rapportert som mest risikoutsatt med hensyn på eksponering for FAR-kjemikalier. Selskapene innrapporterte totalt 185 yrkeshygieniske målinger av formaldehyd. Datamaterialet omfattet 43 personlige målinger og 142 stasjonære målinger. Ingen av de innrapporterte personlige eksponeringsmålingene hadde en konsentrasjon som overskred verken gjeldende grenseverdi for formaldehyd ved normering til en 12 timers arbeidsdag, eller takverdi. En av de personlige eksponeringsmålingene overskred kortidsgrenseverdien for formaldehyd. Fordeling av og antallet målinger gir imidlertid ikke et tilstrekkelig grunnlag for å fastslå eksponeringsrisiko for formaldehyd fra FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen.

Det er i tillegg gjennomført to litteraturgjennomganger for å undersøke om det finnes internasjonale vitenskapelige studier som beskriver yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier, samt om det finnes internasjonale vitenskapelige studier som har studert sameksponering for benzen og formaldehyd og om en samtidig eller påfølgende eksponering for disse to stoffene påvirker risikoen for å utvikle leukemi. Det finnes ingen internasjonale studier som har studert yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier. Videre er det med bakgrunn i internasjonal litteratur, ikke mulig å konkludere hvorvidt en eventuell additiv eller potenserende effekt av sameksponering for benzen og formaldehyd påvirker risiko for utvikling av leukemi (inkludert undertypene akutt myelogen leukemi (AML) og akutt lymfocytisk leukemi (ALL)).

Bakgrunn

Formaldehyd - Helserisiko og grenseverdier

Helseeffekter ved formaldehydeksponering er godt dokumentert, både gjennom epidemiologiske studier og eksperimentelle studier på mennesker og dyr (Arbeidstilsynet, 2021). De akutte helseeffektene ved formaldehydeksponering er respiratorisk irritasjon og kjemosensoriske effekter. Formaldehyd har også sensibiliserende egenskaper ved hudkontakt. Den viktigste eksponeringsveien for formaldehyd er inhalasjon, men formaldehyd i væskeform kan også tas opp gjennom hud.

I 2006 ble formaldehyd klassifisert som kreftfremkallende (gruppe 1) av International Agency for Research on Cancer (IARC) på bakgrunn av tilstrekkelig evidens for sammenhengen mellom formaldehydeksponering og økt risiko for kreft i nesesvelg/bihuler (nasopharynx) (IARC, 2006). IARC fant i tillegg sterk men ikke tilstrekkelig evidens for sammenhengen mellom formaldehydeksponering og leukemi (IARC, 2006). IARC har i senere år undersøkt litteraturen på nytt år og presiserer at det finnes *tilstrekkelig vitenskapelig evidens* som dokumenterer en sammenheng mellom formaldehydeksponering og utvikling av både akutt myelogen leukemi (AML) og akutt lymfocytisk leukemi (ALL) (Zhang 2010, IARC 2019).

Nasjonal grenseverdi for formaldehyd er satt til 0,3 ppm eller 0,37 mg/m³ (8 timers skift), med en korttidsverdi på 0,6 ppm (0,74 mg/m³) og takverdi på 1 ppm (1,25 mg/m³) (Arbeidstilsynet, 2024). Stoffets irriterende virkning på slimhinner i åndedretsveiene har vært kritisk effekt for fastsettelse av grenseverdi. Den europeiske Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) har vurdert 1 ppm til å være kritisk grense for karsinogene effekter (SCOEL, 2016). For arbeid offshore eller på landanlegg med skiftlengde på 12 timer, og som omfattes av Havindustritilsynets forskrifter, skal en sikkerhetsfaktor på 0,6 benyttes. Justert grenseverdi for formaldehyd offshore og på landanlegg ved utvidet arbeidstid til 12 timer blir dermed 0,18 ppm (0,22 mg/m³).

FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen

I 2022 gjennomførte Ptil en spørreundersøkelse om kreftfremkallende kjemikalier i petroleumsnæringen, hvor selskapene blant annet ble bedt om å gi opplysninger knyttet til omfang og bruk av kreftfremkallende kjemikalier i de enkelte selskap, samt deres systemer for å styre eksponeringsrisiko. Både operatører og riggselskap var omfattet av undersøkelsen. Innsamlede data ble sammenstilt og presentert i rapporten «Kreftfremkallende kjemikalier i petroleumsbransjen» (Ptil, 2023).

Resultatene fra spørreundersøkelsen viste at høye volumer av kreftfremkallende kjemikalier benyttes i petroleumsvirksomhet. Årlig forbruk varierer innen ulike bruksområder, men de høyeste volumene (> 1000 l/kg per år per produkt) benyttes innen prosess/produksjon og boring/brønn. Dette er hovedsakelig knyttet til bruk av kjemikalier som kan frigjøre formaldehyd (FAR-kjemikalier).

Et FAR-kjemikalie er en kjemisk forbindelse som frigir formaldehyd, enten spontant, eller gjennom reaksjoner med andre kjemikalier eller vann. I petroleumsvirksomhet anvendes FAR-

kjemikalier hovedsakelig som H₂S-fjernere i prosess/produksjon og boring/brønn, og i enkelte tilfeller som biocid i diesel.

Enkelte selskap har igangsatt et arbeid for å kartlegge eksponeringsrisiko knyttet til FAR-kjemikalier. Likevel indikerer både erfaringer fra tilsyn og resultatene fra spørreundersøkelsene et behov for økt kunnskap knyttet til potensielle eksponeringssituasjoner og eksponeringsnivåer for formaldehyd.

Eksponering for formaldehyd er i likhet med eksponering for benzen assosiert med økt risiko for utvikling av akutt myelogen leukemi (AML). Resultatene fra spørreundersøkelsen viste at flere personellgrupper har oppgaver som kan innebære eksponeringsrisiko for både benzen og formaldehyd. Hvordan en samtidig eksponering for benzen og formaldehyd vil påvirke risiko for utvikling av lymfekreft er ikke kjent.

Tilgjengelige målemetoder for formaldehyd i luft

Det finnes per dags dato ingen bærbare direktevisende instrumenter som kan bestemme formaldehyd selektivt, og som kan benyttes til å måle eksponeringsnivåer for sammenligning med gjeldende grenseverdier for formaldehyd i luft.

Dette innebærer at tradisjonelle yrkeshygieneprøvetakingsmetoder hvor man måler gjennomsnittseksponering over enten kortere tidsperioder eller hele skift må benyttes. Formaldehyd er et lite, flyktig og reaktivt molekyl. Det er derfor behov for å benytte et derivatiseringsreagens under prøvetakingen, enten i kombinasjon med et filter eller en adsorbent. Derivatiseringsreagentet stabiliserer formaldehyd og øker selektiviteten til analysemetoden. Aktive (med pumpe) og passive (diffusjon) prøvetakingsmetoder, hvor man benytter 2,4-dinitrofenylhydrazin (2,4-DNPH) som derivatiseringsreagens, er mest vanlig. Prøvene sendes deretter til et analyselaboratorium, hvor derivatet med formaldehyd bestemmes ved hjelp av væskechromatografi med ultrafiolett/synlig deteksjon (LC-UV/VIS).

Det finnes flere typer kommersielle formaldehydprøvetakere på markedet som kan benyttes til både aktiv og passiv prøvetaking. Aktive prøvetakere fra Waters og Supelco (Merck), samt en passiv prøvetaker fra SKC blir vanligvis benyttet i Norge.

Waters Sep-Pak DNPH-silica plus short cartridge



Foto: Waters Corporation

Supelco LpDNPH S10 cartridge



Foto: Merck

SKC UME_x100 Passive Personal Formaldehyde Sampler



Foto: SKC Inc.

Oppgitt kapasitet på disse prøvetakerne er henholdsvis 75 µg formaldehyd for Supelco LpDNPH S10 cartridge, 75 µg formaldehyd for Waters Sep-Pak DNPH-silica plus short cartridge og 29 µg formaldehyd for SKC UME100. Gjennomslag («Breakthrough») ved 0,22 mg/m³ gjennomsnittlig formaldehyd eksponering (dvs. justert grenseverdi for formaldehyd offshore ved utvidet arbeidstid) vil dermed skje ved 341 liter prøvetakingsvolum for Supelco LpDNPH S10 cartridge og Waters Sep-Pak DNPH-silica plus short cartridge og 132 liter prøvetakingsvolum for SKC UME100. I praksis vil det derfor ikke være mulig å overbelaste SKC UME100 ved 0,22 mg/m³ gjennomsnittlig formaldehyd eksponering pga lav oppsamlingshastighet (0,0286 L/min), mens man må ta hensyn til dette ved valg av luftgjennomstrømningshastighet på de aktive prøvetakerne, som kan benyttes opp til 2 liter/min luftgjennomstrømningshastighet. Det er vanlig å legge inn en god sikkerhetsmargin på aktive adsorbentprøvetakere som ikke har en kontrolldel hvor man kan oppdage gjennomslag. En halvering av prøvetakingsvolum i forhold til beregnet gjennomslagsvolum er derfor ikke uvanlig. Konsentrasjonsdeteksjonsgrenser for de mest vanlige prøvetakerne i Norge er angitt i Tabell 1.

Tabell 1. Oversikt over konsentrasjonsbestemmelsesgrenser ved 15 min, 8 timer og 12 timer prøvetaking med både aktiv og passiv prøvetaking av formaldehyd.

Prøvetaker	Oppsamlingshastighet (L/min)	cLOD* mg/m ³ (15 min)	cLOD mg/m ³ (8 timer)	cLOD mg/m ³ (12 timer)
SKC UME100	0,0286	0,24**	0,006**	0,004
Supelco LpDNPH S10 cartridge	0,050	0,12	0,004	0,003
Supelco LpDNPH S10 cartridge	0,200	0,03	0,0009	0,0006
Supelco LpDNPH S10 cartridge	2,0	0,003	***	***
Waters Sep-Pak DNPH short plus cartridge	0,050	0,12	0,004	0,003
Waters Sep-Pak DNPH short plus cartridge	0,200	0,03	0,0009	0,0006
Waters Sep-Pak DNPH short plus cartridge	2,0	0,003	***	***

*Konsentrasjonsdeteksjonsgrense (cLOD)

**Konsentrasjonsbestemmelsesgrenser oppgitt av SKC.

***Prøvetakingsvolum høyere enn gjennomslagsvolum ved gjennomsnittlig formaldehydkonsentrasjon på 0,22 mg/m³.

Fordeler og ulemper ved aktiv og passiv prøvetaking

Aktiv prøvetaking har vanligvis lavere konsentrasjonsbestemmelsesgrense enn passiv prøvetaking, spesielt ved kortere prøvetakingstider. Videre er aktive prøvetakere mindre utsatt for sprut, noe som kan påvirke måleresultatet ved at man overestimerer konsentrasjonen av formaldehyd. I tillegg vil passive prøvetakere være mer sårbare for andre uforutsette ytre påvirkninger (f.eks. tildekking av prøvetakeren med bekledning) i forbindelse med personlig prøvetaking, noe som også kan påvirke måleresultatet. Bruk av passive prøvetakere til stasjonære målinger kan være en utfordring, siden passive prøvetakere generelt er avhengige av at det er en viss bevegelse på luften foran prøvetakeren for å kunne samle opp analytten effektivt og gi en nøyaktig konsentrasjon. Det betyr at en ved bruk av passive prøvetakere til stasjonær prøvetaking må plassere prøvetakeren på steder med god bevegelse på luften.

Mål

Målene med samarbeidsprosjektet «Eksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier» har vært følgende:

- Undersøke om det finnes internasjonale vitenskapelige studier som beskriver yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier.
- Innhente og sammenstille måleresultater fra gjennomførte kartlegginger av formaldehydeksponering fra FAR-kjemikalier.
- Sammenligne måleresultater fra personbårne målinger med eksisterende grenseverdier.
- Identifisere arbeidsoppgaver og situasjoner hvor formaldehydeksponering fra FAR-kjemikalier kan forekomme.
- Bidra til at selskapene har kunnskap og oppmerksomhet rundt formaldehydeksponering, slik at hensiktsmessige risikostyringssystemer og risikoreducerende tiltak kan etableres.
- Undersøke om det finnes vitenskapelige studier som har undersøkt samtidig eller påfølgende eksponering for benzen og formaldehyd og om dette medfører særskilt økt risiko for leukemi.

Innsamling av data

Informasjonsinnhenting

Informasjon fra næringen ble innhentet gjennom en elektronisk spørreundersøkelse med bruk av Excel og Forms som innrapporteringsverktøy. Selskapene ble bedt om å fylle ut et Excel-skjema der oppdaterte opplysninger knyttet til bruk og forbruk av formaldehydfrigjørende kjemikalier ble etterspurt. Videre ble det bedt om kartleggingsrapporter og målerapporter som inkluderte målinger av formaldehyd gjennomført i perioden 2018-2023.

Følgende opplysninger skulle angis for hvert formaldehydfrigjørende kjemikalium:

- Handelsnavn på produkt, navn og CAS-nummer på FAR-komponent
- Innretning(er) der produktet/produktene blir benyttet
- Bruksområde
- Årlig forbruk
- Personellgrupper som er involvert i håndtering av produktet/produktene

Vedlegg spørreskjema og Excelskjema

Samtidig eller påfølgende eksponering for benzen og formaldehyd

Som en del av prosjektet ble det gjort en litteraturgjennomgang for å se om samtidig eller påfølgende yrkeseksponering for formaldehyd og benzen påvirker risiko for utvikling av AML.

Resultater

Litteraturgjennomgang - Yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier

I forbindelse med prosjektet ble det gjennomført en litteraturgjennomgang av yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier med bistand fra STAMIs nasjonale arbeidsmiljøbibliotek. Det ble søkt på følgende søkeord; *formaldehyde*, *occupational exposure*, *exposure*, *oil industry*, samt *oil*, *gas*, *petroleum* i kombinasjon med *industry* eller *worker*. Litteratursøket ble gjort i følgende databaser (antall treff i parentes); Medline (37), Embase (11), Web of Science (18) and Toxline (17).

Alle treff ble manuelt sjekket for relevans. Det eneste treffet som viste seg å være relevant i forhold til grad av eksponering var en vitenskapelig artikkel fra Norge publisert i 2007 (Steinsvåg *et al.* 2007).

I tillegg fikk vi treff på en artikkel fra USA som hadde undersøkt hvilke typer kjemikalier som ble lagret i oppbevaringstanker over hele USA i forbindelse med produksjon av olje og gass ved hjelp av «hydraulic fracking». I studien var risiko for eksponering modellert, og det var anslått hvor stor andel av arbeidstakerne i denne bransjen som potensielt kunne bli eksponert for ulike typer kjemikalier. Formaldehyd var nevnt som en komponent som arbeiderene ved i overkant av 4200 brønner potensielt kunne bli eksponert for basert på kartleggingen (Chen *et al.*, 2017).

Resultater fra informasjonsinnhenting

FAR-kjemikalier

Det finnes flere typer FAR-kjemikalier i bruk i petroleumsnæringen. 19 selskaper (operatører og redere) har meldt inn 41 ulike produkter som enten inneholder et av FAR-kjemikaliene oppgitt i Tabell 2 eller formaldehyd, samt estimert forbruk i 2022 eller 2023 i liter/kg. I tillegg ble det meldt inn 4 produkter som ikke inneholdt FAR-kjemikalier eller formaldehyd. FAR-kjemikaliene i hvert produkt ble identifisert med bakgrunn i oppgitt CAS NR, forkortelse eller kjemisk navn. Det totale estimerte forbruket av hvert kjemikalium ble deretter beregnet ved å summere opp forbruksvolumene som ble meldt inn per innretning. Totalt estimert forbruk av de ulike FAR-kjemikaliene er angitt i Tabell 2.

Tabell 2. Navn på kjemikalie, forkortelse, CAS nummer og totalt estimert forbruk av FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen.

Kjemisk navn på FAR-kjemikalie	Forkortelse /alternativt navn	CAS NR.	Totalt estimert forbruk (liter/kg)
2,2',2''-(heksahydro-1,3,5-triazin-1,3,5-triyl)trietanol	HHT	4719-04-4	Over 200.000
(Etylendioksi)dimetanol *	EDDM	3586-55-8	Over 50.000
Reaksjonsprodukter mellom paraformaldehyd og 2-hydroksypropylamine (ratio 3:2) **	MBO	Ikke tilgjengelig	10.000 - 50.000
Heksahydro-1,3,5-trimetyl-1,3,5-triazin	MMA triazin	108-74-7	10.000 - 50.000
Dimetoksymetan ***	Metylal	109-87-5	40 - 300
4,4-Dimetyloksazolidin		51200-87-4	3 - 30

*Reaksjonsprodukt mellom paraformaldehyd og etylenglykol

** Tidligere registrert av ECHA som 3,3'-methylenebis[5-methyloxazolidine] (MBO) med CAS NR. 66204-44-2

*** Reaksjonsprodukt mellom formaldehyd og metanol

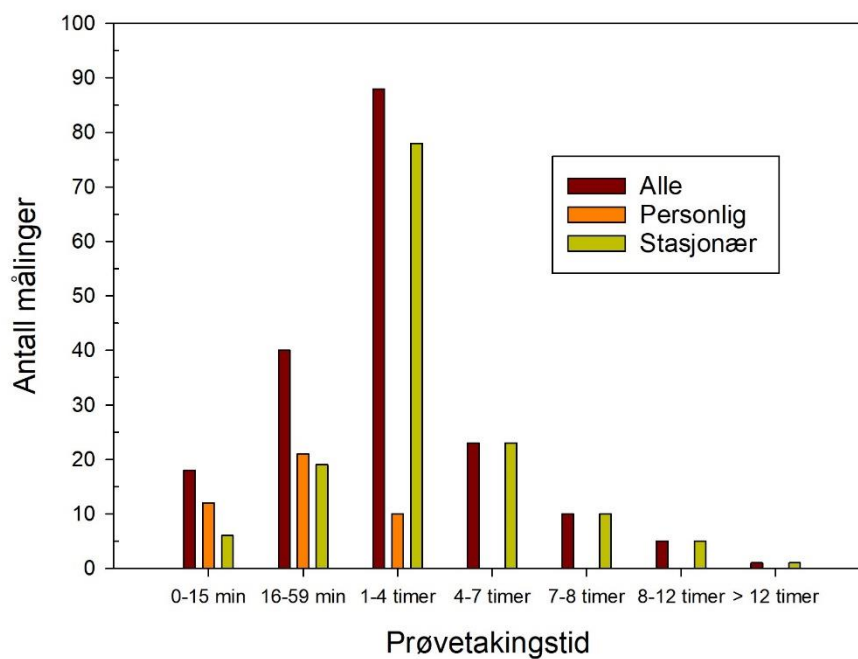
Resultatene viser at både redere og operatører benytter store mengder FAR-kjemikalier. De største volumene er imidlertid meldt inn av operatører. Redernes forbruk varierer mellom de ulike kjemikalierne og anslås til et sted mellom 10 og 25% av det totale forbruket.

Yrkeshygieniske målinger

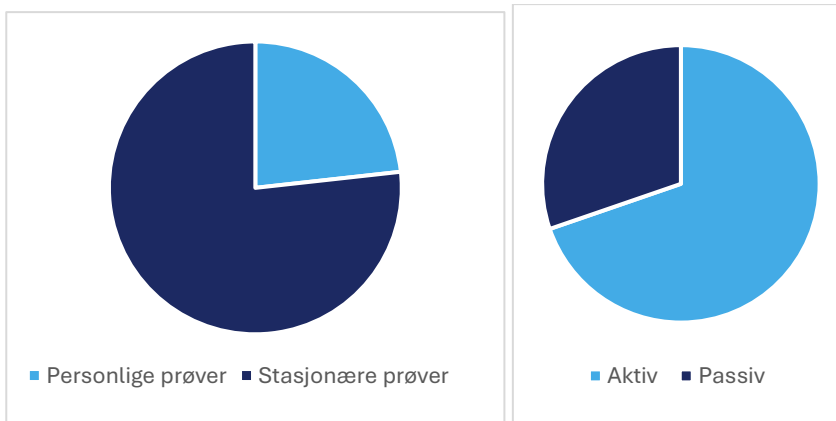
Tre operatører har oversendt rapporter fra yrkeshygieniske kartlegginger av formaldehyd fra FAR-kjemikalier. Tabell 3 inneholder en oversikt over alle innrapporterte yrkeshygieniske målinger av formaldehyd. Oversikten er laget med ikke-normerte datasett, det vil si kun ut ifra de registrerte verdiene til målingene. Måleverdier under bestemmelsesgrensen (LOD) eller kvantifiseringsgrensen (LOQ) for analysen ble erstattet med måleverdier lik LOQ/2. Datamaterialet omfatter 43 personlige målinger og 142 stasjonære målinger av formaldehyd. Målingenes prøvetakingstid er angitt i Figur 1, mens fordeling mellom stasjonære og personlige prøver, samt fordeling mellom aktiv og passiv målemetode er angitt i Figur 2A og 2B. Hoveddelen av de personlige prøvene hadde en varighet som var kortere enn en time, mens hoveddelen av de stasjonære prøvene hadde en varighet over en time. De rapporterte målingene var knyttet til steder hvor FAR-kjemikalier ble overført fra lagertank til forbrukstank, vedlikehold og kalibrering av doseringspumper, simulering av kjemikaliesøl, samt ferdselsområder i nærheten av modul hvor dosering av FAR-kjemikalier ble utført. Ingen av de innrapporterte personlige eksponeringsmålingene hadde en konsentrasjon som overskred gjeldende grenseverdi for formaldehyd ved normering til 12-timers arbeidsdag eller takverdi. Én innrapportert måling på 755 µg/m³ (gjennomsnitt 148 minutter) overskred imidlertid korttidsgrenseverdien til formaldehyd på 0,74 mg/m³.

Tabell 3. Oversikt over innrapporterte yrkeshygieneiske målinger av formaldehyd i Petroleumsnæringen fra 3 av 20 forespurte selskaper.

Type prøvetaker/ prøve	Type virksomhet	Antall målinger	Antall målinger under LOQ	AM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	GM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	25 persentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Median ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	75 persentil ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Alle	Operatør	185	20	64	16	5	10	53
Personlig	Operatør	43	8	72	28	7	45	74
Stasjonær	Operatør	142	12	61	13	5	8	28
Aktiv	Operatør	129	6	41	12	5	7	26
Passiv	Operatør	56	14	117	32	11	41	68



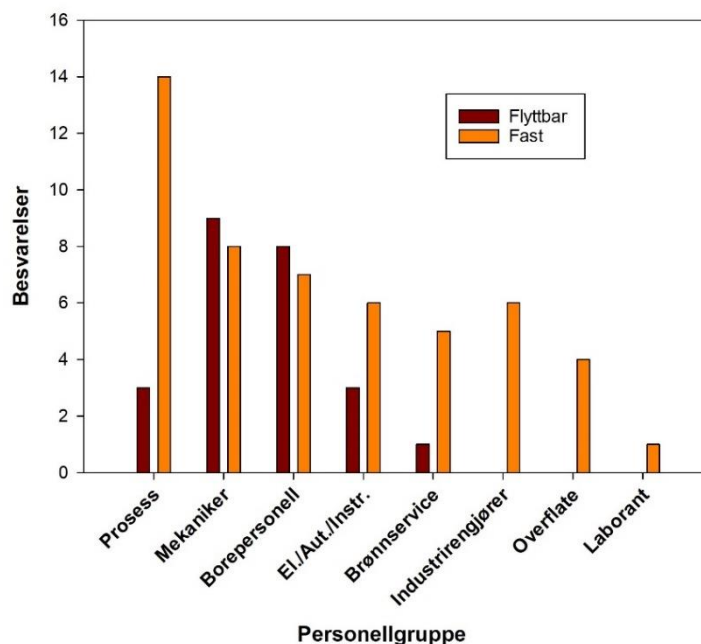
Figur 1. Antall yrkeshygieneiske målinger av formaldehyd i petroleumsnæringen fordelt på prøvetakingstid for alle målinger, samt personlige og stasjonære målinger.



Figur 2 A) Fordeling mellom stasjonære og personlige prøver og B) Fordeling mellom aktiv og passiv målemetode i de innrapporterte yrkeshygieniske måleresultatene.

Risikoutsatte personellgrupper

Selskapene ble bedt om å oppgi de personellgruppene som er blitt identifisert som mest risikoutsatt med hensyn på formaldehydeksponering fra FAR-kjemikalier. Resultatene fra spørreundersøkelsen avdekker at de fleste personellgruppene, i varierende grad, har en eksponeringsrisiko. Personellgruppene prosessoperatør (17), borepersonell (17), mekaniker (15), rapporteres å være mest risikoutsatt. For gruppene mekaniker og borepersonell rapporteres utfordringene å være relativt lik på flyttbare og faste innretninger. Prosessoperatører, brønnservicepersonell, overflatebehandlere og industrirengjørere rapporteres å være mer risikoutsatt på faste enn på flyttbare innretninger. Prosessoperatører er imidlertid en stillingskategori som i liten grad er representert på flyttbare innretninger. Figur 3 viser de åtte personellgruppene som ble hyppigst tilbakemeldt som identifiserte risikoutsatte grupper.



Figur 3. Identifiserte risikoutsatte personellgrupper fordelt på faste og flyttbare innretninger.

Samekspnering for formaldehyd og benzen

Ved en litteraturgjennomgang finner man en rekke publikasjoner som omhandler sammensatte eksponeringer, og som benytter seg av begreper som «*cocktail effect*» og «*chemical mixes*». De fleste av disse publikasjonene omhandler en lang rekke miljøgifter eller luftforurensninger. En finner ingen tilgjengelige vitenskapelige publikasjoner som spesifikt omtaler slike kjemiske blandinger i relasjon til akutt myelogen leukemi (AML) eller akutt lymfocytisk leukemi (ALL). Videre begrenser tilgjengelige studier som spesifikt beskriver eksponering for benzen og/eller formaldehyd på offshoreinstallasjoner seg til å beskrive de to eksponeringene hver for seg, og går i liten grad inn på eventuelle additive eller potenserende effekter hos disse stoffene. Det er rimelig å anta at flere av de eksponerte arbeidstakerne på offshoreinstallasjoner vil være eksponerte for både benzen og formaldehyd i varierende konsentrasjoner og med varierende eksponeringstid.

Det finnes enkelte studier som undersøker eventuelle additive eller potenserende effekter av benzen og formaldehyd. En kinesisk dyrestudie publisert i 2017 undersøkte effekten av formaldehyd, benzen og en kombinasjon av de to eksponeringsfaktorene i forskjellige grupper av mus gjennom fem dager i løpet av en uke i to uker for å simulere yrkeseksponering (Wei, 2017). Resultatene fra hver av de tre eksponeringsgruppene ble sammenliknet med hverandre, og med en kontrollgruppe av ueksponerte mus. Benzen ble tvangsforet til de respektive musene, og formaldehyd ble inhalert i en kontrollert konsentrasjon i kammeret hvor de respektive musene oppholdt seg. Både eksponeringen for benzen og formaldehyd var ment å simulere en eksponering som kunne tenkes å forekomme på enkelte arbeidsplasser. Etter disse to ukene ble det tatt blodprøver, og etter ytterligere én uke hvor musene ikke ble eksponerte, ble nye blodprøver tatt, sammen med benmargsprøver for å måle en rekke stamceller og cellereguleringsfaktorer som enten er økte eller redusert hos pasienter som utvikler ulike typer blodkreft. I gruppen med mus som ble samekspnert for formaldehyd og benzen ble det funnet statistisk signifikant endring i regulering av visse cellereguleringsfaktorer (enkelte faktorer ble oppregulert mens andre ble nedregulert) som er assosiert med utvikling av flere typer beinmargskreft, sammenliknet med både kontrollgruppen og hver av de to andre eksponeringsgruppene. Studien konkluderer med at samekspnering for benzen og formaldehyd har en mer potent beinmargstoksitet enn hver eksponeringsfaktor for seg. Det er dog uklart om dette representerer en additiv effekt eller om formaldehyd faktisk potenserer effekten av benzen eller vice versa.

Oppsummering

Et årsaksforhold mellom yrkeseksponering for benzen/formaldehyd og både leukemi som gruppe, samt undertypene ALL og AML er grundig beskrevet i litteraturen. Det finnes allikevel et svært begrenset antall studier som beskriver samtidig eller påfølgende eksponering for disse kjemikalierne, og en eventuelt additiv eller potenserende effekt som skulle tilsa at samtidig eller påfølgende eksponering medfører økt risiko for å utvikle leukemier inkludert undertypene AML/ALL spesifikt. Selv om det i én enkelt tilgjengelig studie av mus har blitt vist at samekspnering for benzen og formaldehyd har ført til økt opp/nedreguleringer av ulike cellereguleringsfaktorer som også kan forekomme ved utvikling av ulike typer beinmargskreft, er det usikkert hvorvidt dette er resultater som kan overføres til mennesker. Det foreligger dermed ikke tilgjengelig vitenskapelig litteratur som gjør det mulig å uttale seg om en eventuelt

additiv eller potenserende effekt av sameksponering for benzen og formaldehyd, og en eventuelt påfølgende økning i risiko for utvikling av leukemi eller undertypene AML og ALL.

Konklusjon

I 2023 ble det gjennomført en spørreundersøkelse i petroleumsnæringen for å innhente informasjon om forbruk av FAR-kjemikalier. Besvarelsene fra undersøkelsen viste at FAR-kjemikalier blir benyttet hos 19 av 20 forespurte selskap, både på flyttbare og faste innretninger. Personellgruppene prosessoperatør, borepersonell og mekaniker ble rapportert som mest risikoutsatt med hensyn på eksponering for FAR-kjemikalier.

En systematisk gjennomgang av litteratur knyttet til eksponering for FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen viste at det ikke finnes internasjonale studier som har sett på yrkeseksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier.

Måleresultatene som er oppsummert i denne rapporten er basert på kartlegginger av formaldehyd utført av 3 av 20 forespurte selskap. Samtlige tilsendte målinger/kartlegginger er gjennomført av operatørselskap. Av 185 innrapporterte målinger er 43 utført som personlige og 142 som stasjonære målinger av formaldehyd. Ingen av de innrapporterte personlige eksponeringsmålingene hadde en konsentrasjon som overskred verken gjeldende grenseverdi for formaldehyd ved normering til 12-timers arbeidsdag eller takverdi. En av de personlige eksponeringsmålingene overskred kortidsgrenseverdien for formaldehyd. Samtlige innrapporterte målinger er utført i forbindelse med håndtering av FAR-kjemikalier eller ved vedlikehold på injeksjonsanlegg for FAR-kjemikalier. Det er ikke kjent om eventuelle overskudd av FAR-kjemikalier i prosessanlegget kan føre til at formaldehyd transporteres med, og frigjøres senere i prosesstrømmen. Det er derfor behov for å undersøke hvorvidt formaldehydeksponering også kan være en risiko nedstrøms injeksjonspunktet for FAR-kjemikalier i prosessen.

Innsendte data utgjør et mangelfullt grunnlag for å kunne vurdere eksponeringsrisiko på bransjenivå. 95 % av deltakerne i undersøkelsen har oppgitt at FAR-kjemikalier benyttes på deres innretninger, i til dels høye volumer. Kun 15 % av deltakerne har imidlertid gjennomført eksponeringskartlegginger. Videre er kun et fåtall innretninger og eksponeringssituasjoner dekket gjennom de utførte kartleggingene. Det ble også gjort en litteraturgjennomgang for å undersøke om det finnes vitenskapelige studier som har undersøkt om en samtidig eller påfølgende eksponering for benzen og formaldehyd vil påvirke risiko for utvikling av leukemi (AML og ALL). Resultatene fra litteraturgjennomgangen viste at det ikke foreligger tilgjengelig og tilstrekkelig vitenskapelig litteratur om temaet. Det er dermed ikke mulig å konkludere om en eventuelt additiv eller potenserende effekt av sameksponering for benzen og formaldehyd påvirker risiko for utvikling av leukemi (inkludert undertypene AML og ALL).

Usikkerhet

I spørreundersøkelsen ble det ikke innhentet eksakte tall på forbrukte volumer av FAR-kjemikalier i næringen. I stedet ble selskapene bedt om å oppgi i hvilken størrelsesorden de ulike kjemikaliene ble brukt, ved å benytte angitte volumkategorier i liter eller kg per år (hhv. 0-1, 1-10, 10-100, 100-500, 500-1 000, 1 000-5 000, 5 000-10 000, 10 000-50 000 og over 50 000). Det ble heller ikke innhentet opplysninger om hvor stor andel de enkelte FAR-komponentene utgjorde av de innrapporterte FAR-kjemikaliene. Volumene som er oppgitt i denne rapporten

representerer derfor et forenklet bilde, og må kun betraktes som anslag på forbrukte volumer av FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen.

Blant de innrapporterte kjemikaliene ble det funnet enkelte kjemikalier og komponenter som ikke betraktes som FAR-kjemikalier. Ulik forståelse og kjennskap til FAR-kjemikalier i de enkelte selskap kan også ha bidratt til at ikke alle FAR-kjemikalier som benyttes har blitt rapportert.

Tilbakemeldinger fra enkelte selskap indikerer uklare ansvarsforhold mellom operatør og reder med tanke på innrapportering av kjemikalier som rekvireres av operatør, men oppbevares og benyttes på den flyttbare innretningen. Slike uklarheter kan ha bidratt til både underrapportering av FAR-kjemikalier, eller at enkelte kjemikalier har blitt rapportert dobbelt.

Anbefalinger

For å oppnå et bedre risikobilde av FAR-kjemikalier i petroleumsnæringen må flere kartlegginger ved bruk personbårne prøver både på faste og flyttbare innretninger gjennomføres. Videre bør aktiviteter som innebærer eksponering for prosesstrømmer der FAR-kjemikalier er tilsatt kartlegges nærmere med tanke på formaldehydeksponering.

Det finnes gode tilgjengelige yrkeshygieniske målemetoder for bestemmelse av gjennomsnittlige formaldehydkonsentrasjoner i luft over et skift. Aktiv (med pumpe) prøvetaking av formaldehyd anbefales siden denne type prøvetakere er mindre utsatte for sprut, samt har lavere bestemmelsesgrense ved prøvetaking over kortere perioder av arbeidsdagen.

Det er også behov for mer kunnskap for å avklare om det finnes samvirkende effekter av samtidig eller påfølgende eksponering for formaldehyd og benzen, og om denne typen sameksponering påvirker risiko for utvikling av leukemi.

Referanser

- Arbeidstilsynet, 2024. Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi Formaldehyd
- Arbeidstilsynet, 2024, Forskrift om tiltaks- og grenseverdier, <https://www.arbeidstilsynet.no/regelverk/forskrifter/forskrift-om-tiltaks--og-grenseverdier/>
- SCOEL, 2016. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for formaldehyde.
- ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Formaldehyde. 1999. (<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp111-c4.pdf>), lest 13.03.24
- Austin et al. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol*. 1988 Mar;127(3):419-39. PMID: 3277397.
- Bråtveit M et al, «Historisk eksponering for kjemikalier i den norske olje- og gassindustrien», Rapport, 2010
- Chennamadhavuni et al. Leukemia. 2023 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32809325.
- Christiansen et al. Synergistic disruption of external male sex organ development by a mixture of four antiandrogens. *Environ Health Perspect*. 2009 Dec;117(12):1839-46. Epub 2009 Jul 15. PMID: 20049201
- IARC. International Agency for Research on Cancer. 2019. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–135a
- IARC, International Agency for research on Cancer (IARC) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2006, volume 88, side 37-325.
- Ikeda. Multiple exposure to chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1988 Dec;8(4):414-21. PMID: 3222483
- Kirkeleit et al. Increased. risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes Control*. 2008 Feb;19(1):13-23. Epub 2007 Sep 29. PMID: 17906934.
- Martin et al. 2020a. Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies. *Environ Int*. 2021 Jan; 146:106206. doi: 10.1016/j.envint.2020.106206. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33120228.
- Martin et al. 2020b. Visualization of inventory (<https://public.tableau.com/app/profile/olwenn.martin/viz/JRCMixture/Public-TaxonEndpoint>), lest 13.03.24
- McHale et al. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*. 2012 Feb;33(2):240-52. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22166497
- NCBI, National center for biotechnology information. PubChem Database. Benzene, CID=241
- Pessina et al. Hematotoxicity testing by cell clonogenic assay in drug development and preclinical trials. *Curr Pharm Des*. 2005;11(8):1055-65. PMID: 15777255.
- Puckett et al. Acute Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Aug 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>), lest 13.03.24
- Shallis et al. A clandestine culprit with critical consequences: Benzene and acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2021 May; 47:100736. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32771228.
- Stenehjem et al. Benzene exposure and risk of lymphohaematopoietic cancers in 25 000 offshore oil industry workers. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1603-12. Epub 2015 Mar 24. Erratum in: *Br J Cancer*. 2015 Dec 1;113(11):1641. PMID: 25867262

Stenehjem et al. Cancer incidence among 41,000 offshore oil industry workers. *Occup Med (Lond)*. 2014 Oct;64(7):539-45. Epub 2014 Jul 30. PMID: 25082833.

Wei et al Formaldehyde and co-exposure with benzene induce compensation of bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells in BALB/c mice during post-exposure period. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Jun 1; 324:36-44. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28373009.

Zhang et al. Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutat Res*. 2009 Mar-Jun;681(2-3):150-168. Epub 2008 Jul 15. Erratum in: *Mutat Res*. 2010 Jul-Sep;705(1):68. PMID: 18674636.

Zhang et al. Leukemia-related chromosomal loss detected in hematopoietic progenitor cells of benzene-exposed workers. *Leukemia*. 2012 Dec;26(12):2494-8. Epub 2012 May 30. PMID: 22643707

Etterord

Forfatterne ønsker å takke følgende for medvirkende arbeid til denne kunnskapsoppsummeringen:

Ingrid Løken – Hovedbibliotekar, STAMI

Alle operatører og redere som bidro ved å besvare spørsmål knyttet til forbruk av FAR-kjemikalier, samt sendte inn rapporter med formaldehyd eksponeringsmålinger i forbindelse med spørreundersøkelsen som Ptil sendte ut i oktober 2023

Vedlegg 1: Spørreundersøkelsen



PETROLEUMSTILSYNET

Likelydende brev - se vedlagt adresseliste

Vår saksbehandler
Sølvi Sveen

Deres ref.

Vår ref. (bes oppgitt ved svar)
Ptil 2022/968/SS

Dato
11.10.2023

Eksposering for formaldehyd fra formaldehydfrigjørende kjemikalier - Innhenting av informasjon (Aktivitet 9921093)

Petroleumsstilsynet (Ptil) gjennomførte i 2022 en spørreundersøkelse i petroleumsnæringen knyttet til kreftfremkallende kjemikalier. I undersøkelsen ble selskapene bedt om å gi opplysninger knyttet til blant annet omfang og bruk av kreftfremkallende kjemikalier i de enkelte selskap, samt deres systemer for å styre eksponeringsrisiko. Både operatører og riggselskap var omfattet av undersøkelsen.

Resultatene fra undersøkelsen ble oppsummert i en samlerapport og publisert på Ptil sine nettsider i juni 2023.

Undersøkelsen ga oss en bedre oversikt over hvordan risiko knyttet til kreftfremkallende kjemikalier og kjemiske forbindelser er fordelt og håndtert i bransjen. Samtidig synliggjorde den også enkelte områder hvor det er behov for økt innsats for å kunne forstå og håndtere risiko.

Høye volumer av kreftfremkallende kjemikalier benyttes fortsatt i bransjen. Dette gjelder spesielt innen prosess/produksjon og boring/brønn, og er i stor grad knyttet til et høyt forbruk av kjemikalier som kan frigi formaldehyd (FAR-kjemikalier). Eksposering for formaldehyd er i likhet med eksponering for benzen assosiert med økt risiko for utvikling av akutt myelogen leukemi (AML). Hvordan samtidig eksponering for benzen og formaldehyd vil påvirke risiko for utvikling av AML er imidlertid ikke kjent.

Enkelte selskap har startet et arbeid for å kartlegge eksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier. Likevel indikerer både erfaringer fra tilsyn og resultatene fra

spørreundersøkelsen et behov for økt kunnskap knyttet til potensielle eksponeringssituasjoner og eksponeringsnivåer for formaldehyd.

Ptil har i den sammenheng igangsatt en studie om eksponering for formaldehyd fra FAR-kjemikalier i petroleumsbransjen. Studien gjennomføres i samarbeid med Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI), og har følgende formål:

- Undersøke eksponeringsforhold knyttet til formaldehyd fra FAR-kjemikalier.
- Bidra til økt kunnskap og bevissthet rundt formaldehydeksponering, slik at hensiktsmessige risikostyringssystemer og risikoreducerende tiltak kan etableres.
- Undersøke mulig samvirkning av formaldehyd og benzen med hensyn på uønskede helseutfall, spesielt med tanke på kreftisiko.

Vi ber derfor om å få tilsendt følgende informasjon fra selskapene:

- En oppdatert oversikt over eventuelle FAR-kjemikalier som benyttes i det enkelte selskap, se vedlagte skjema for utfylling.
- Alle målerapporter/kartleggingsrapporter som inkluderer formaldehyd fra FAR-kjemikalier i perioden 2018-2023. Dersom måledata kun foreligger i form av laboratorierapporter, ber vi også om å få tilsendt disse.

Innhentede data vil bli gjennomgått og sammenstilt av STAMI, og resultatene vil bli oppsummert i en kunnskapsrapport. Alle resultater vil bli anonymisert slik at informasjonen i rapporten ikke kan spores tilbake til det enkelte selskap eller innretning/anlegg.

Vi ber om at etterspurte informasjon oversendes så snart som mulig, og senest innen 15.11.2023. Dersom FAR-kjemikalier ikke er i bruk i det enkelte selskap ber vi om at det gis snarlig tilbakemelding om dette. Det vil i så tilfelle ikke være nødvendig å fylle ut vedlagte skjema.

Eventuelle spørsmål kan rettes til Sølvi Sveen (solvi.sveen@ptil.no, tlf. 51 87 33 02) eller Morten Lunde (morten.lunde@ptil.no, tlf. 51 87 32 29).

Med hilsen

Finn Carlsen e.f.
fagdirektør

Roar Høydal
fagleder

Dette brevet er godkjent elektronisk i Petroleumsstilsynet og har derfor ingen signatur

Vedlegg: Adresseliste
Skjema for utfylling

Vedlegg 2 - Bakgrunn - Sameksponeering for formaldehyd og benzen

Generelt om leukemi og relevante undertyper

Leukemi er en type blodkreft hvor hvite blodceller vokser ukontrollert og som finnes i uvanlig høyt antall i både benmarg og blod (Kreftregisteret, 2022). Ettersom ukontrollerte celler vokser raskt, vil de kunne fortrenge normale celler i benmarg og blod, hvilket kan medføre en lang rekke symptomer og plager. I hovedsak inndeles leukemier i «akutte leukemier» og «kroniske leukemier», som i vesentlighet beskriver det typiske kliniske forløpet av sykdommen. Der de *kroniske* leukemiene ofte kan progrediere svært sakte eller være stabile i flere år før de (eventuelt) blir behandlingskrevende, har de *akutte* leukemiene et raskere og mer alvorlig forløp (Chennamadhavuni, 2024). Videre under inndeles akutte leukemier i to hovedformer som beskriver hvilken type stamcelle og dens ulike datterceller («cellelinje») som er påvirket. Denne underinndelingen er viktig fordi både klinisk forløp og risikofaktorer for å utvikle sykdommen kan være forskjellig, selv om dette i stor grad er overlappende:

Akutt myelogen leukemi (AML)

AML er en akutt leukemi som stammer fra myeloide stamceller, altså forgjengere til røde blodceller, blodplater og hvite blodceller (som ikke er såkalte B- og T-celler). Den bakenforliggende årsaken til AML er, i bunn og grunn, genfeil eller kromosomfeil som enten er medfødt, eller har oppstått som følge av en ytre påvirkning/eksponering i løpet av livet (Pelcovits, 2013).

Akutt lymfocytisk leukemi (ALL)

AML er en akutt leukemi som stammer fra cellelinjene som utvikles til såkalte lymfocytter (som innebefatter både T-celler og B-celler). Akkurat som med AML er den bakenforliggende årsaken til ALL en medfødt eller ervervet mutasjon som fører til ukontrollert cellevekst (Puckett, 2023).

Generelt om kreftfremkallende (karsinogene) stoffer

International Agency for Research on Cancer (IARC) har publisert en rekke tematiske monografier som klassifiserer ulike eksponeringer ut ifra deres karsinogene potensiale (IARC, 2012). De ulike eksponeringene inndeles så etter graden av tilgjengelig vitenskapelig bevis:

Gruppe 1, eksponeringer som er karsinogene hos mennesker

Eksponeringer i denne kategorien har et tilstrekkelig dokumentert («sufficient») karsinogent potensiale for å føre til kreft hos mennesker. I denne kategorien finner man bl.a. benzen og formaldehyd.

Gruppe 2A, eksponeringer som sannsynligvis er karsinogene hos mennesker

Disse eksponeringene er ikke tilstrekkelig («inadequate») dokumenterte å kunne medføre kreft hos mennesker, men det er sannsynlig («probable») at de kan det. Inkludert i denne gruppen er bl.a. oljedamp og arbeid i oljeraffineringsindustri.

Gruppe 2B, eksponeringer som muligens er karsinogene hos mennesker

Dette er eksponeringsfaktorer med begrenset («limited») dokumentasjon.

Gruppe 3, eksponeringer som ikke er mulig å klassifisere

Den siste gruppen inkluderer alle andre eksponeringer som ikke faller innunder de ovennevnte gruppene.

Betydningen av eksponering for benzen og formaldehyd i utviklingen av AML

Benzen

Benzen er et flyktig og naturlig forekommende aromatisk hydrokarbon, som blant annet finnes i råolje og ulike raffinerte petroleumsprodukter (NCBI, 2020). Som følge av den naturlige forekomsten i råolje, vil arbeidstakere som arbeider på ulike offshoreinstallasjoner være eksponert for varierende konsentrasjoner av benzen fra flere ulike kilder. Graden av eksponering vil variere med arbeidsoppgaver, plattformtype, innhold av benzen i den aktuelle råoljen, og hvorvidt man benytter personlig verneutstyr (Kirkeleit 2008, Bråtveit 2010). I flere tiår har det vært kjent at forekomsten av visse typer blod- og lymfekreft har vært assosiert med eksponering for benzen, og det store antallet studier som etter hvert har dokumentert denne sammenhengen har blant annet ført til at grenseverdien for benzeneksponering har blitt redusert fra 25 ppm på 60-tallet, til 0,2 ppm fra 2021 (Austin 2988, Stenehjelm 2014, Stenehjelm 2015, Arbeidstilsynet 2023).

I utviklingen av AML er visse kromosomforandringer viktige, eksempelvis kromosom 7 og 8. I studier hvor man har tatt vevsprøver av benzeneksponerte individer har man funnet en høyere forekomst av tap av kromosom 7 og 8 sammenliknet med ikke-benzeneksponerte individer, samt en høyere/lavere forekomst av ulike cellereguleringsfaktorer (Zhang, 2012). Det er kjent at benzen kan skade DNA (via oksidativt stress og dysregulering av aryl-hydrokarbonreseptor), noe som kan medføre at benmargen begynner å produsere myelogene celler som enten alene, eller etter ytterligere påvirkning av benmargstoksiske faktorer, kan begynne å vokse ukontrollert (McHale, 2011). Gjennom en grundig vitenskapelig dokumentasjon av bakenforliggende mekanismer og et stort antall epidemiologiske studier som viser en sammenheng mellom eksponering for benzen og forekomst av flere blodkreftsykdommer, har IARC altså klassifisert benzen som et gruppe 1-karsinogen, og presiserer at det finnes *tilstrekkelig vitenskapelig evidens* som dokumenterer en sammenheng mellom benzeneksponering og utvikling av både AML og ALL (Shallis 2020, IARC 2019).

Formaldehyd

Formaldehyd har en rekke bruksområder på offshoreinstallasjoner, inkludert som biocid og som rustforebyggende middel på ulike metallkomponenter, samt som tilsetningsstoff i noen typer maling (ATSDR, 1999). Flere studier, inkludert en norsk studie publisert i 2007 har vist at eksponering for formaldehyd, på lik linje med benzeneksponering, varierer mellom yrkeskategorier og arbeidsoppgaver (Steinsvåg, 2007).

Selv om den bakenforliggende patofysiologiske mekanismen som beskriver hvordan formaldehyd fører til leukemi ikke er like godt beskrevet i tilgjengelig litteratur som benzen, er det bred enighet om at formalin fører til kromosomskade på enten stamceller i sirkulasjon eller i benmargen, som deretter utvikler seg til leukemiske celler og begynner å vokse ukontrollert (Pessina, 2005).

På lik linje med benzen, har altså den antatte bakenforliggende mekanismen, samt det store antallet epidemiologiske studier som viser en sammenheng mellom eksponering for formaldehyd og forekomst av flere blodkreftsykdommer ført til at IARC har klassifisert også formaldehyd som et gruppe 1-karsinogen, og presiserer at det finnes *tilstrekkelig vitenskapelig evidens* som dokumenterer en sammenheng mellom formaldehydeksponering og utvikling av både AML og ALL (Zhang 2010, IARC 2019).

Sameksponering for ulike kjemikalier

I en stoffblanding bestående av flere kjemikalier kan de enkelte kjemikaliene både ha gjensidig innvirkning på hverandre, og ha innvirkning på de biologiske effektene en eksponering for stoffblandingen kan medføre. Menneskers eksponering for kjemiske stoffblandinger vil naturlig nok være avhengig av både de enkelte innholdsstoffene, men også mengdeforholdet, samt varighet av den aktuelle eksponeringen. Under gjøres det kort rede for noen av de viktigste utfordringene knyttet til kunnskapsoppsummering vedrørende menneskers eksponering for kjemiske stoffblandinger.

I en systematisk litteraturgjennomgang publisert i 2020, gjennomgås nesten 14 000 publikasjoner utgitt mellom 2007-2017 som alle omhandler den samlede biologiske effekten av eksponering for ulike kjemikalieblandinger (Martin, 2020a). Denne studien begrenser seg ikke spesifikt til mennesker, men inkluderer også dyreforsøk, in vitro-forsøk på både menneske- og dyreceller, samt ulike statistiske modelleringer av eksponering, og ender etter en kritisk gjennomgang opp med omkring 1200 inkluderte publikasjoner. En av utfordringene som adresseres i denne artikkelen er den inkonsekvente terminologien; som et beskrivende uttrykk for at to stoffer kan forsterke hverandres toksiske effekt, benyttes bl.a. begrepene «*additivity*», «*synergism*», «*interaction*», og «*potentiation*». I den understående teksten benyttes derfor to ulike begrep for å beskrive to liknende fenomener:

«Additiv effekt»

Dette begrepet benyttes for å beskrive den samlede toksiske effekten av eksponering for to ulike kjemikalier som ikke forsterker hverandres toksiske effekt. Et eksempel på en additiv toksisk effekt er samtidig eksponering for visse ulike løsemidler, hvor den totale toksisiteten av løsemidler utgjøres av summen av toksisiteten til hver av de enkelte løsemidlene (Ikeda, 1988).

«Potensering»

For å beskrive fenomenet hvor to ulike kjemikalier *forsterker* hverandres toksiske effekt ved samtidig eller påfølgende eksponering, benyttes «potensering». Begrepet beskriver altså en mer-enn-additiv toksisk effekt. Et eksempel på potensering er en studie som viste at gravide rotter som samtidig eksponeres for flere hormonhemmende stoffer (anti-androgener), som bl.a. finnes i visse plastforbindelser, får hannkjønnsavkom med betydelig større misdannelser av eksterne kjønnsorgan enn den samlede summen av hver av de enkelte hormonhemmende stoffene skulle tilsi (Christiansen, 2009).

I den ovennevnte systematiske litteraturgjennomgangen ble altså rundt 1200 eksperimentelle studier inkludert, men kun 4 av disse undersøker spesifikt kreftfremkallende egenskaper ved ulike stoffblandinger, i hovedsak hos rotter. Ytterligere 2 studier beskriver cytotoksitet hos rotter, og kun én studie beskriver en spesifisert blanding av kjemikaliers evne til å fremkalle DNA-mutasjoner hos humane celler (Martin, 2020b). I tillegg til at det blant disse 1200 studiene i svært liten grad var gjennomført studier på menneskeceller (og ingen humane studier), antyder også en betydelig utfordring ved ikke-eksperimentelle studier; nemlig at det kun er i eksperimenter at både den nøyaktige kjemikaliesammensetningen til en kjemikalieblanding og eksponeringstiden er kjent. Selv om yrkeshygieneiske målinger og ulike arbeidsmiljøkartlegginger er svært nyttige verktøy, så er det utfordrende å uttale seg om betydningen av eventuell sameksponering for ulike kjemikalier da det ved de fleste arbeidsplasser kan antas å

forekomme en viss variasjon i eksponering for ulike kjemikalier over tid, avhengig av en rekke faktorer, eksempelvis aktivitet, ventilasjon, hvilke arbeidsoppgaver som utføres osv.

Når det kommer til ikke-eksperimentelle studier som omhandler menneskers eksponering for potensielt kreftfremkallende stoffblandinger, vil gjerne det nøyaktige innholdet i kjemikalieblanding og eksponeringstiden altså innebære et element av usikkerhet. Dette kan gjøre det utfordrende å nå en tydelig konklusjon vedrørende hvorvidt en stoffblanding består av stoffer med additiv eller potenserende effekt, især når en skal uttale seg om enkeltsykdommer.