

GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV ADMINISTRATIV NORM FOR MELSTØV

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

INNHOLDSFORTEGNELSE	2
1. STOFFETS IDENTITET: MELSTØV	3
2. GRENSEVERDIER.....	3
<i>AFS 2000:3</i>	3
3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA	4
3.1 ALLERGENER	4
3.1.1 <i>Allergener i melstøv</i>	4
3.1.2 <i>Andre allergener og irriterende stoffer i melstøv</i>	4
4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER	5
4.1 OPPTAK, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE.....	5
4.2 MEKANISMER FOR TOKSISITET.....	5
4.2.1 <i>Immunologisk effekt</i>	5
4.2.2 <i>Ikke-immunologiske mekanismer</i>	6
4.3 MELSTØVS HELSESKADELIGE EFFEKT	6
4.4 EFFEKT PÅ RESPIRASJONSSYSTEMET	6
4.4.1 <i>Studier gjort på mennesker</i>	6
4.4.2 <i>In vitro forsøk</i>	9
4.5 EFFEKT PÅ HUD.....	9
4.6 EFFEKT PÅ TENNER	10
4.7 KONKLUSJON.....	10
5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI.....	11
6. MÅLEDOKUMENTASJON.....	11
6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER	11
6.2 NIVÅ AV EKSPONERING.....	12
7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER	14
8. NY ADMINISTRATIV NORM.....	14
9. REFERANSER	14

Hvis ikke annet er nevnt, er grunnlagsdokumentet basert på Kriteriedokument 120 om melstøv fra nordisk ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon, publisert i Arbete och Hälsa 1996:27 (Tikkainen *et al.* 1996). I tillegg er nyere publiserte studier hentet inn.

1. Stoffets identitet: Melstøv

Cas-nr: -

Einecs-nr: -

Index-nr: -

Elineks-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrative norm: Ingen.

Den administrative normen som brukes for melstøv er den for organisk støv, totalstøv: 5 mg/m³, fotnote 4 (For støv med svært lav egenvekt må normen settes lavere. Dette vurderes i de enkelte tilfeller).

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Land/ organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl anmerkning	Kommentar
Tyskland (TRGS)	1996	4 mg/m ³	Inhalerbart melstøv
Sverige	AFS 2000:3	3 mg/m ³ (inhalerbart støv)	
Danmark	At-anvisning 2000	—	Benytter den for organisk støv (totalstøv): 3 mg/m ³
Finland	HTP-ARVOT 1998	5 mg/m ³ 10 mg/m ³ i 15 min	Normen for organisk støv brukes (oppgitt spesielt)
Storbritannia	EH40/2000	—	Blir vurdert ACTS ¹⁾ har anbefalt HSC ²⁾ at det settes en MEL (maximum exposure limit) for melstøv
Nederland	1997-1998	—	
MAK	1999	4 mg/m ³ (inhalerbart) 1 mg/m ³ (respirabelt)	Melstøv (hvete og rug) er satt opp på listen over allergener (resp.system + øyne)
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—	
ACGIH	2000-lista	0,5 mg/m ³	

Note: 1) Advisory Committee on Toxic Substances 2) Health and Safety Commission.

3. Fysikalske og kjemiske data

Melstøvetts partikkelstørrelse strekker seg over et bredt område, med de minste partiklene på under 1 μm og de største på ca. 200 μm (Horseney, 1988 referert i Kriteriedokumentet). Ved bruk av et IOM støv spektrometer viste Lillienberg & Brisman (1994) at melstøvetts aerodynamiske diameter har en bimodal fordeling, med de minste partiklene på rundt 5 μm og de største på mellom 15-30 μm . Over 50 % av partiklene hadde en diameter på $>15 \mu\text{m}$.

Proteininnholdet i hvetemel er ca. 10 %, men i partikler mindre enn 17 μm er proteininnholdet større. Den respirable fraksjonen av melstøv inneholder derfor mer protein og kan derfor være mer allergen enn den inhalerbare fraksjonen.

Høy luftkonsentrasjon av melstøv er lettantennelig og utgjør en eksplosjonsrisiko.

3.1 Allergener

3.1.1 Allergener i melstøv

Det er identifisert flere allergener i mel, og molekylvekten til allergenene som til nå er identifisert ligger mellom 12-64 kDa. De vanligste er av gruppen α -amylase-inhibitorer (15 kDa) og α - og β -amylase. α -amylase-inhibitorer hindrer at α -amylase fra insekt skader kornet. Hvetemel inneholder ca. 0,1-1,0 mg α -amylase/g mel.

Det er vist at man finner de fleste av allergenene som arbeiderne reagerer på i de delene av hvetemel som inneholder de vannløselige proteinene (albumin og globulin). Ved bruk av todimensjonal elektroforese med høy oppløsning i kombinasjon med verktøy for analyser av proteiner, ble det funnet 700 forskjellige løselige hveteproteiner. 70-80 av disse proteinene viste IgE reaktivitet (se Baur & Posch, 1998; Posch *et al.* 1995; Weiss *et al.* 1997). Weiss *et al.* 1993 så ved hjelp av immunoblotting på den IgE-bindende kapasiteten til tre løselige fraksjoner (albumin/globulin, gliadin og glutenin) av hvetemel. Det ble rapportert at alle de tre fraksjonene inneholdt proteiner som ble bundet av IgE til bakere som var allergiske. Albumin/globulin fraksjonen hadde en IgE binding på hele 75 %.

3.1.2 Andre allergener og irriterende stoffer i melstøv

Under deigproduksjonen tilsettes ofte ekstra enzymer, som oftest α -amylase fra *Aspergillus oryzae* og andre soppenszymer. Amylase settes til melet for å kompensere for det lave naturlige innholdet av amylaser og med det karbohydrater som fermenteres av gjær. α -amylase stimulerer veksten av *Saccharomyces* (gjærsopp) og øker dermed hevingen og kvaliteten på brødet (Baur *et al.* 1986).

Melstøvet inneholder/tilsettes også ofte allergiske komponenter som midd, sopp, krydder og andre smakstilsetninger. Videre finner man flere irriterende gasser i bakerier og konditorier som NO, NO₂, acetaldehyd, formaldehyd og acrylaldehyde (Radandt, 1995).

Det har flere ganger vært rapportert om allergi forårsaket av enzymer (Flindt, 1969; 1979; Baur *et al.* 1982; 1986). Baur og medarbeidere viste i en studie fra 1986 at 2 % av befolkningen og 34 % av arbeiderne med symptomer på bakers astma var sensibilisert for α -amylase fra *Aspergillus oryzae*. I kriteriedokument 111 om industrielle enzymer fra nordisk ekspertgruppe for grenseverdidokumentasjon, publisert i *Arbete och Hälsa* 1994:28, gjennomgår Brisman helseeffektene som er vist for industrielle enzymer, deriblant ikke-proteolytiske enzymer (hovedsakelig α -amylase).

Det er altså viktig å ha klart for seg at ikke bare melet har betydning for utvikling av sykdom hos arbeidstakere i denne gruppen, men også enzymer, krydder og midd. Det skal langt lavere konsentrasjoner til av andre allergene komponenter i melet for å få allergiske reaksjoner, f.eks. α -amylase (Baur *et al.* 1998). Mel vil i disse tilfellene være en lite sensitiv markør. Ved vurdering av risikoreducerende og forebyggende tiltak må denne også inkludere disse stoffene. Vi vil imidlertid ikke gå nærmere inn på disse allergenene i dette grunnlagsdokumentet.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Opptak, biotransformasjon og utskillelse

Avsetning og fjerning av melstøv følger det samme mønsteret som andre faste aerosoler med lik partikkeltype. Respirasjonsvolumet og melstøvetts størrelse, tetthet, form og aerodynamiske egenskaper bestemmer avsetningen av partikler i lungene (Parkes, 1994). Brorparten av melstøvpartiklene er over 10 μm i diameter (Lillienberg & Brisman, 1994; Sandiford *et al.* 1994), og vil derfor holde seg i øvre del av respirasjonssystemet. Det har vært rapportert at partikkelstørrelsen for maksimal avsetning i alveolene (luftblærene) ligger på mellom 2 og 5 μm i diameter.

Det er makrofager og slimheisen som sørger for å fjerne melstøvet fra lungene. Ved høy eksponering for melstøv overstiges makrofagers evne til å fjerne støvet. Dette kan føre til at partiklene går inn i interstitiet.

4.2 Mekanismer for toksisitet

4.2.1 Immunologisk effekt

Allergisk rhinitt, øyekatarr, astma, elveblest og protein kontaktdermatitt er immunologisk medierte kliniske sykdomsbilder forårsaket av eksponering for melstøv og alle dets ingredienser (proteinholdige allergener). Øyekatarr og astma behøver imidlertid ikke å være immunologisk medierte.

Når man først er sensibilisert for spesifikke allergener, vil etterfølgende eksponeringer resultere i allergiske reaksjoner som ødeleggelse av epitel, svelling, slimutskilling og kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene (Holgate, 1995). Som beskrevet nedenfor viste Brisman og medarbeidere (2000) at risikoen for utvikling av astma og rhinitt økte med støveksponeringen ved sykdoms-

forløpets begynnelse. Risikoen var mindre avhengig av den kumulative dosen av det inhalerte støvet.

4.2.2 Ikke-immunologiske mekanismer

Et lokalt utbrudd av elveblest kan også ha en ikke-immunologisk basis, mens irritativ kontakt dermatitt kan være forårsaket av fysiokjemiske faktorer som fuktighet, surhet, varme eller mekanisk irritasjon (Rycroft, 1995).

Det har vært rapportert at IgE-mediering i en studie ble bekreftet hos færre enn 50 % av arbeidstakerne med symptomer, noe som indikerer at ikke-allergiske mekanismer også er involvert. En stor del av bakerens astma, rhinitt og øyekatarr kan derfor tenkes å være forårsaket av ikke-allergiske reaksjoner (Cullinan *et al.* 1994; Smith & Lumley, 1996). Man kan imidlertid ikke trekke en slik konklusjon basert på en tverrsnittsstudie.

4.3 Melstøvs helseskadelige effekt

Bakerens astma var en av de første arbeidsrelaterte sykdommene som ble beskrevet i litteraturen (Ramazzini, 1700). I mange land, også Norge, er dette en av de vanligste arbeidsrelaterte sykdommene (Baur, 1999; Baur *et al.* 1998). I en oversiktsartikkel som nylig ble publisert topper melstøv statistikken for de mest vanlige sensibiliserende stoffene som forårsaker arbeidsrelatert astma (van Kampen *et al.* 2000). Symptomer fra øyne, nese, luftveier samt sensibilisering mot flere komponenter i melstøvet etter eksponering for melstøv er rimelig godt dokumentert. I flere tverrsnittundersøkelser har det vært rapportert om arbeidssrelaterte symptomer i 6-30 % av arbeidere eksponert for melstøv (Cullinan *et al.* 1994; Fakhri, 1992; Houba, 1996; Rosenberg *et al.* 1987; Smith & Lumley, 1996; De Zotti *et al.* 1994). Bakere hører også til yrkesgruppen med høyrisiko for irritativ kontakteksem (Rycroft, 1995), håndeksem og kontaktelveblest (Kanerva *et al.* 1996; 1997). Det har videre vært hevdet at det hos bakere er observert uvanlig mye tannrâte på tannflater som ellers bruker å være frie for tannrâte (facialflatene og lingualflatene).

Vi vil i dette dokumentet gå nærmere inn på melstøvs effekter på respirasjonssystemet. Bortsett fra en *in vitro*-studie, hvor det ble sett på de farmakologiske effektene av melekstrakt fra rug og kokkos (Schachter *et al.* 1999), ble det ikke funnet studier gjort på forsøksdyr. Dette dokumentet er derfor utelukkende basert på humane studier.

4.4 Effekt på respirasjonssystemet

4.4.1 Studier gjort på mennesker

I en nestet case-referent studie (Torén *et al.* 1999) ble betydningen av melstøvs effekt på utvikling av astma igjen bekreftet. Denne studien omfattet et tilfeldig utvalg på 15 813 personer (20 000 spurte, 15813 svarte) i alderen 20-50 år, inkluderte en referansegruppe og var basert på spørreskjema. I første fase av studien ble personene spurt om de hadde astma diagnostisert av lege og/eller om de hadde astma-lignende symptomer. I andre fase ble personene delt inn i gruppene 1) astmatikere diagnostisert av lege (n=251), 2) personer med diagnostisert astma og/eller

astmatiske symptomer (n = 362) og 3) referansegruppe (n = 2044). Gruppene ble videre spurt om eksponering, astma, symptomer fra respirasjonssystemet, røykevaner og atopi. Den høyeste oddsratioen for astma som var diagnostisert av lege ble funnet for melstøv (OR 2,8; 95 % CI 1,5-5,2) og håndtering av resin-basert maling (OR 3,0; 95 % CI 1,6-5,9).

I en retrospektiv kohortstudie hvor nærmere 3000 svenske bakere besvarte spørreskjema viste det seg at den relative risikoen for å utvikle astma var 1,8 ganger høyere hos bakere sammenlignet med personer som ikke var eksponert for melstøv (Brisman & Jårholm, 1995).

I en australsk studie (Prichard *et al.* 1984) ble 176 mannlige bakere og 24 brødsjærere og pakkere undersøkt for å se på sammenhengen mellom eksponeringen for melstøv og symptomer fra respirasjonssystemet, lungefunksjon (FEV₁ og FVC), uspesifikk bronkial reaktivitet (aerosol av metakolin) og prikktestrespons for hvete og andre vanlige allergener. Bakerne ble delt inn etter arbeidsoppgaver (manager, blander, deiglager, ovnoperatør og pakker). Ansatte i små bakerier med mindre spesialiserte arbeidsoppgaver ble kalt generelle bakere. Kun undergruppene generelle bakere, deiglagerer (inkludert blandere) og ovnoperatører ble undersøkt for respirasjonssykdommer. Alle bakerne ble testet på samme tidspunkt på dagen midt i uken, ved dens respektive arbeidsplass og mot slutten av arbeidsskiftet.

Bakere hadde en signifikant større forekomst av piping i brystet og kortpustenhet (20 % vs. 4 %) og arbeids-relaterte brystplager (19 % vs. 50 %) enn skjærere og pakkere. 11 % av bakerne oppfylte kriteriene for arbeidsrelatert astma. Bakere som hadde utviklet astma etter at de begynte å arbeide i bakeri hadde økt hyppighet av bronkial hyperreaktivitet (75 % vs. 37 %), positiv prikktest på hvetemel (50 % vs. 10 %) og andre kjente allergener (35 % vs. 12-19 %).

Det ble rapportert om høyere prevalens av sesongavhengig rhinitt og sameksisterende positiv prikktest-respons for vanlige allergener hos bakere som reagerte på hvete ved hudtesting, enn de som ikke reagerte på hvete. Dette støtter opp om hypotesen om at atopi fasiliterer sensibilisering for hvetemel. Videre avtok frekvensen av positive prikktest-responser for vanlige allergener med økende lengde på tiden som baker, mens frekvensen av positive prikktest-responser økte for hvete. Dette indikerte at personer som allerede var sensibilisert for vanlige allergener forlater industrien tidlig, mens de personene som var mindre atopiske og som fortsatte i arbeidet fikk økt risiko for sensibilisering for hvete.

Musk og medarbeidere publiserte i 1989 en tverrsnittundersøkelse på 279 britiske bakeri-arbeidere (318 ble spurt, 88 % respons). Det ble tatt 79 støvprøver, utlevert spørreskjema for symptomer fra respirasjons-systemet, målt FEV₁, FVC og bronkial reaktivitet og utført prikktest. 9 av de 79 støvprøvene viste at eksponeringen for totalstøv var over 10 mg/m³, med et spenn fra 0,18-37,57 (geometrisk gjennomsnitt 0,18-11 mg/m³). De bakeriansatte svarte på et spørreskjema der de ble spurt om eventuelle symptomer fra respirasjonssystemet, røykevaner og arbeidshistorie. Lungefunksjonen (FEV₁ og FVC) og bronkiell reaktivitet overfor metakolin ble undersøkt. Det ble tatt hudprikktester med tre vanlige allergener, sammen med 11 allergener som det var sannsynlig å finne i et bakeri (inkludert midd og møll).

13 % rapporterte om kronisk bronkitt og 21 % av arbeiderne rapporterte om arbeidsrelaterte luftveissymptomer (trykk over brystet, pipelyd ved pusting, **andpustenhet**). For arbeidsrelaterte symptom fra nese (nysing, kløende/ rennende nese) var tallet 19 %. Styrken på symptomene økte med eksponeringsgraden. Studien viste også at lungefunksjon, uspesifikk bronkial reaktivitet og hudrespons på prikktest var relatert til eksponering for hvetemel.

Cullinan og medarbeidere (1994) så på arbeidsrelaterte symptomer og sensibilisering hos arbeidere som ikke tidligere hadde vært eksponert for melstøv. Dette var en del av en større kohortstudie på bakere og møllearbeidere som gikk over 7 år. Arbeiderne ble på grunnlag av melstøveksponeringen delt inn i 3 grupper, der lav eksponering var $< 1 \text{ mg/m}^3$, middels eksponering $1\text{-}5 \text{ mg/m}^3$ og høy eksponering $> 5 \text{ mg/m}^3$.

I de tre gruppene rapporterte henholdsvis 11 %, 15 % og 31 % om symptomer fra øyne og nese, mens 5 %, 3 % og 11 % rapporterte om symptomer fra luftveiene. Det ble omtrent samtidig også publisert eksponeringsdata fra samme studie (Nieuwenhuijsen *et al.* 1994). Eksponering for totalstøv varierte fra $0,4 \text{ mg/m}^3$ i området for brødpakking til $6,4 \text{ mg/m}^3$ i konditoriområdet. For allergener var de tilsvarende tallene $45,5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ og $252,0 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. I møllene og pakkestasjonene var eksponeringen enda høyere.

En svensk tverrsnittsundersøkelse (Brisman *et al.* 1998) omfattet 12 melstøveksponerte bakere og 16 kontoransatte som verken var eksponert for melstøv eller noen annen kjent neseirritant eller sensibiliserer. Av de 12 bakerne rapporterte 10 om symptomer fra nese (skorpe, blokkade eller rennende nese). Dette var signifikant høyere enn for referansegruppen. Bakerne med disse symptomene hadde en signifikant høyere konsentrasjon av markører for inflammasjon i neseutskyllet sammenlignet med det fra bakere uten symptom. Forfatterne konkluderte med at eksponeringsnivå av melstøv under 5 mg/m^3 gir økt forekomst av inflammasjon i nesens slimhinner.

En tverrsnittsstudie (Houba *et al.* 1998) som omfattet 393 arbeidere fra 21 bakerier i perioden 1991-1993, ble det sett på forholdet mellom eksponeringen for hveteallergener, sensibilisering for hvete og arbeidsrelaterte allergiske symptomer. På bakgrunn av målingene ble det satt opp 3 eksponeringsgrupper, hvor verdiene for gruppen med lav, middels og høy eksponering henholdsvis var $0,46 \text{ mg/m}^3$, $0,78 \text{ mg/m}^3$ og $2,37 \text{ mg/m}^3$ melstøv.

Det ble funnet en klar og positiv sammenheng mellom eksponering og sensibilisering. 25% av bakerne hadde et totalt IgE nivå over 100 kU/L og ble dermed definert som atopikere. Det ble funnet hvetemel-spesifikt IgE hos 10 % av bakerne. Forholdet mellom eksponering og sensibilisering var brattest hos atopikere. Atopikere med høy og middels eksponering var henholdsvis 5,2 og 2,7 ganger mer utsatt for å bli sensibilisert for hveteallergener sammenlignet med atopikere med lav eksponering. Ikke-atopikere med høy og middels eksponering var bare henholdsvis 2,5 og 1,4 ganger mer utsatt for å bli sensibilisert sammenlignet med lav eksponering. Ved $2,37 \text{ mg/m}^3$ var 11,1 % av bakerne som ikke var atopikere sensibilisert for hvete. Alder, kjønn, lengde på ansettelsesforhold eller røykevaner var ikke signifikant relatert til sensibilisering for hvete.

Det ble også funnet høy forekomst av arbeidsrelaterte symptomer blant bakerne. Det ble i denne studien rapportert at eksponering for $0,46 \text{ mg/m}^3$ ga en forekomst av arbeidsrelaterte symptomer (nysing, rennende nese, trykk for brystet) på henholdsvis 15,4 % i hele arbeidspopulasjonen, 14,3 % hos arbeidere som var sensibilisert for hvetemel og 15,5 % hos arbeidere som ikke var sensibilisert for hvetemel. Eksponering for $0,78 \text{ mg/m}^3$ ga tilsvarende verdier på 23%, 40% og 21,6 %, mens eksponering for $2,37 \text{ mg/m}^3$ ga 28,7 %, 52,6 % og 24,3 %. Også forholdet mellom eksponering og arbeidsrelaterte symptomer var altså brattest hos atopikere. Faktorer som alder, kjønn, lengde på ansettelsesforhold eller røykevaner endret ikke eksponerings-respons sammenhengene. På bakgrunn av eksponerings-sensibiliserings gradienter foreslo forfatterne at

eksponeringsnivået i arbeidsatmosfæren må reduseres til en gjennomsnittskonsentrasjon på 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ hveteallergen eller ca. 0,5 mg/m^3 inhalerbart melstøv i løpet av en arbeidsdag. De mente videre at ved disse nivåene vil arbeidsrelatert sensibilisering være neglisjerbar.

I en tidligere tverrsnittsstudie beskrev Houba og medarbeidere (1996) en klar sammenheng mellom eksponering og sensibilisering også for α -amylase allergener. På bakgrunn av måledata og arbeidshistorie, ble arbeiderne delt inn i grupper med lav, middels og høy α -amylase eksponering. 25 % av bakerne rapporterte om arbeidsrelaterte symptomer, 9 % av bakerne hadde positiv reaksjon på prikktesten med amylase fra sopp og 8 % av målt IgE var spesifikk for amylase. Det ble funnet en positiv sammenheng mellom positiv prikktest og arbeidsrelaterte symptom. Studien viste en klar og positiv sammenheng mellom eksponering for α -amylase i bakerier og spesifikk sensibilisering hos bakere.

Brisman og medarbeidere (2000) publiserte nylig en retrospektiv kohortstudie hvor det ble sett på en eventuell sammenheng mellom eksponering og respons for selvrapportert astma og rhinitt hos bakere. Studien inkluderte 2923 bakere. Hvert år ble hver enkelt bakers eksponering for inhalerbart støv estimert på grunnlag av rapportert arbeidsoperasjon og støv-målinger. En multippel Poisson regresjonsanalyse ble benyttet til vurdering av eksponeringsestimatenes virkning på insidensraten av astma og rhinitt.

Det ble rapportert at insidensraten for astma og rhinitt økte med støvkonsentrasjonen ved sykdommens begynnelse. Denne sammenhengen var signifikant. Det ble ikke funnet en slik sammenheng for den kumulative eksponeringen. Det ble konkludert med at risikoen for utvikling av astma økte ved eksponering for inhalerbart støv $\geq 3 \text{ mg}/\text{m}^3$ (deiglaging og brødforming), mens risikoen for rhinitt var økt ved eksponering for $\geq 1 \text{ mg}/\text{m}^3$. Dette indikerer en økt risiko for alle arbeidsoperasjonene ved et bakeri. Videre ble det konkludert med at risikoen var mindre avhengig av den kumulative eksponeringen, sammenlignet med konsentrasjonen av inhalerbart støv. Forfatterne mente at resultatene samsvarer med det Houba *et al* fant i studien fra 1998 og at konsentrasjonen av inhalerbart støv i bakerier bør reduseres til ca. 0,5 mg/m^3 .

4.4.2 *In vitro* forsøk

Schachter og medarbeidere (1999) har nylig sett på de farmakologiske effektene av melekstrakt fra rug og kokos ved å bruke isolerte luftrørsegmenter fra marsvin. Begge melekstraktene ga kontraksjoner med økende dose. Kontraksjonen ble modulert eller fullstendig hemmet ved forbehandling med forskjellige farmaka som, via ulike mekanismer, er kjent for å modulere vasoaktiviteten i glatt muskulatur. Studien indikerer at ekstraktene fra rug og kokos forårsaker en dose-relatert kontraksjon av glatt muskulatur i luftveiene gjennom ikke-immunologiske mekanismer. Disse mekanismene involverer det kolinerge systemet, via muskarine reseptorer, og mediatorer som histamin og produkter derivert fra arakidonsyre. Denne effekten var i marsvin ikke avhengig av en sensibilisering.

4.5 *Effekt på hud*

Håndtering av fuktig deig, hyppig håndvask og eksponering for vaskemidler kan forårsake irritativ kontakteksem. Melstøv, tilsetningsstoffer og krydder irriterer huden ytterligere. I følge

Rietschel og Fowler (1995) forekommer yrkesrelatert allergisk kontakteksem som resultat av melstøv, enzymer og midd, men sjelden i forhold til antallet eksponerte arbeidere.

4.6 Effekt på tenner

Slitasjeskader og tannr te sies   være en yrkesskade hos bakere pga. melet og sukkerst vet disse puster inn. I en studie gjort på 40 mannlige og 8 kvinnelige arbeidere fra 4 melm ller (Bachanek *et al.* 1999) ble det funnet at 93,75 % av arbeidere hadde slitasjeskader på tennene. Dette gjaldt særlig framtennene. Skadeomfanget hadde sammenheng med eksponeringstiden. I en annen studie (Masalin *et al.* 1990) som sammenlignet arbeidere innen produksjon av kjeks, søtsaker og bakervarer med kontrollgruppe som ikke var yrkeseksponert for sukker, ble det funnet at arbeidere som arbeidet innen produksjon av kjeks hadde en signifikant økning i tannr te i forhold til de andre gruppene. Flere studier har imidlertid ikke gjort funn som støtter opp om denne hypotesen. Sonnabend og medarbeidere (1991) fant at bakere ikke hadde flere hull enn resten av populasjonen.

4.7 Konklusjon

Melstøv har en irritativ effekt og inneholder flere potente allergener (Houba, 1996; 1998; Musk *et al.* 1989; Cullinan *et al.* 1994). Melst vallergi er en alvorlig sykdom som gir seg uttrykk i ulike kliniske bilder. Pga. allergiens natur er det ikke gjennom normsetting mulig   unngå sykdom hos dem som allerede er sensibilisert. Dokumentasjonen vi sitter med tyder imidlertid på at det ved   redusere eksponeringen for melstøv er mulig   redusere symptomer fra nese, øyne og subjektiv tetthet i brystet både hos sensibiliserte personer og personer som ikke er sensibiliserte, i tillegg til at antallet som blir sensibilisert blir redusert.

Melst vs kritiske effekt er arbeidsrelaterte symptomer (fra nese og/eller tetthet i brystet). Denne effekten (symptom fra nese og bryst) er en uspesifikk irritasjonseffekt som for det meste ikke er allergi-mediert og som oppstår ved lavere konsentrasjoner enn de som forårsaker sensibilisering for hvetemel og amylase. I studien til Houba (1998) ble det rapportert at eksponering for 0,46 mg/m³ ga en forekomst av arbeidsrelaterte symptomer (nysing, rennende nese, trykk for brystet) på henholdsvis 15,4 % i hele arbeidspopulasjonen, 14,3 % hos arbeidere som var sensibilisert for hvetemel og 15,5% hos arbeidere som ikke var sensibilisert for hvetemel. Eksponering for 0,78 mg/m³ ga tilsvarende verdier på 23 %, 40 % og 21,6 %, mens eksponering for 2,37 mg/m³ ga 28,7 %, 52,6 % og 24,3 %. Vi har her en klar eksponerings-respons sammenheng.

I en annen studie (Cullinan *et al.* 1994) ble det rapportert at i en gruppe med eksponering < 1 mg/m³, hadde 11 % av arbeiderne symptomer i form av kløe i øyne eller nese, rennende eller tett nese, eller nysing. Brisman og medarbeidere (2000) konkluderte med at risikoen for utvikling av astma økte ved eksponering for inhalerbart støv ≥ 3 mg/m³ (deiglaging og br dfarming), mens risikoen for rhinitt var økt ved eksponering for ≥ 1 mg/m³. Videre ble det konkludert med at konsentrasjonen av inhalerbart støv i bakerier bør reduseres til ca. 0,5 mg/m³.

Fortsatt, og spesielt for melstøv, gjelder det at det ikke finnes noen sikker nedre grense for hvor disponerte individer ikke vil bli syke. Dokumentasjonen indikerer at atopikere er mest disponert for symptom fra respirasjonssystemet. Det er også grunn til   tro at kortvarige høye

eksponeringer utgjør en relativt stor risiko for sensibilisering. Dokumentasjonen på dette er imidlertid mangelfull.

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

Arbeidstakere er utsatt for melstøv i flere ulike typer arbeidsplasser og virksomheter, som i kornsiloer, møller, bakerier, jordbruk og andre bedrifter som håndterer kornprodukter, under transport av slike etc (se ellers i tabell 2 side 4 i Arbete och Hälsa 1996:27). Tabellene nedenfor over antall ansatte og antall virksomheter er hentet fra selve kriteriedokumentet (1996) og ikke fra Virksomhetsregisteret som i de fleste andre konsekvensbeskrivelsene.

Ifølge bransjen er det i dag (i år 2000) ca. 400-450 bakerier i Norge, fra de helt små bedriftene med et par ansatte til de store industribakeriene (ca.25). Pizzabakeriene er ikke tatt med i disse beregningene. Innen mølledrift er det to store aktører, i tillegg til flere mindre bygdemøller. Sjokolade- og suppeprodusenter er også storforbrukere av mel.

Tabell 5.1 Antall arbeidstakere i bakerier i Norge basert på opplysninger fra kriteriedokumentet (1996).

Bransje	Antall arbeidstakere						Totalt antall bakerier	Totalt antall arbeidstakere
	< 5	5 - 9	10 - 19	20 - 49	50 - 99	> 100		
	Antall bakerier							
1581	204	151	107	64	10	6	542	6.300

1581: produksjon av ferskt brød (ikke knekkebrød og kjeks)

Tabell 5.2 Antall møller og antall ansatte i Norge basert på opplysninger fra kriteriedokumentet (1996)

Bransje	Antall møller	Antall arbeidstakere
1561	100	769

1561: industrielle kornmøller

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

Prøvetaking på filter, analyseres gravimetrisk, metode ISO 314 159. Den gravimetriske bestemmelsen forutsetter at mel er hovedbestanddelen i støvet. Dette kan/bør bestemmes ved mikroskopi.

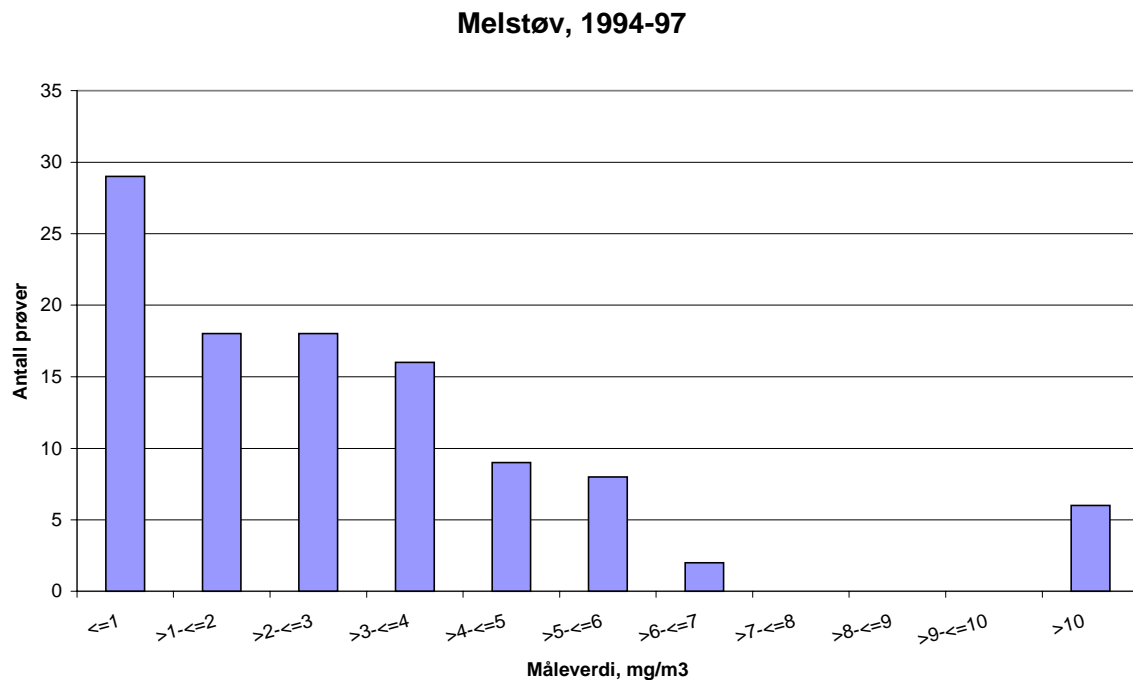
Bedre og mer spesifikke metoder er basert på bestemmelse av α -amylaser, men dette utføres ved få laboratorier og foreløpig ikke i Norge.

Det bør tas prøver med prøvetakingsutstyr som følger kurven for inhalatorisk fraksjon, jf. NS-EN 481. Flere studier har vist at tidligere målinger av totalstøv har underestimert eksponeringen for inhalerbart støv (Werner *et al.* 1998; Lidén *et al.* 2000).

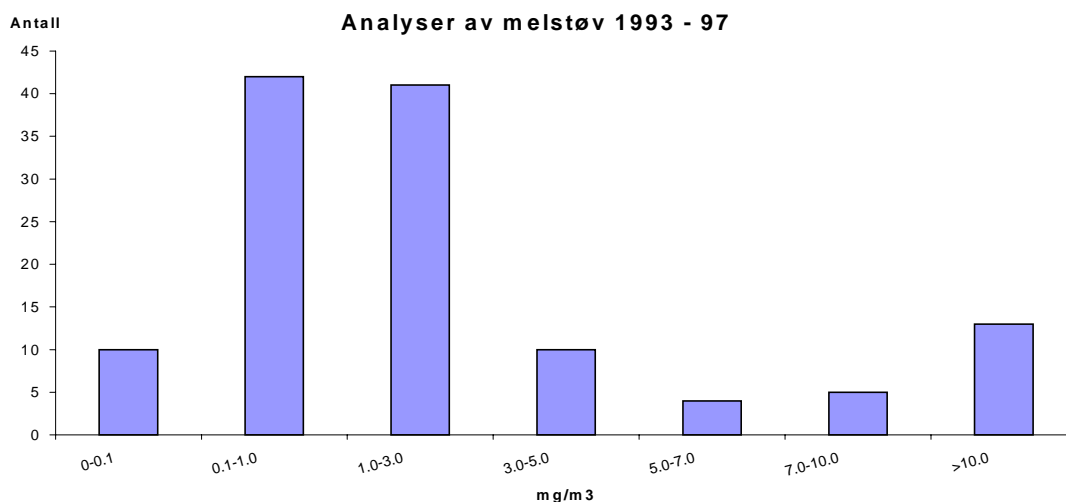
6.2 Nivå av eksponering

For melstøv har vi måledata fra STAMI (hentet fra EXPO for perioden 1990 - 1997), fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand og fra en bedrift hvor det er eksponering for melstøv.

106 målinger inngår i dataene fra EXPO, alle fra perioden 1994 - 1997. Nedenfor følger et stolpediagram som viser fordelingen av de 106 målingene på forskjellige mg/m³-verdier. Ca 90 av målingene inneholder 5 mg melstøv/m³ eller mindre, ca 30 mindre enn 1 mg melstøv/m³ og ca 55 prøver inneholder 3 mg melstøv/m³ eller mindre.



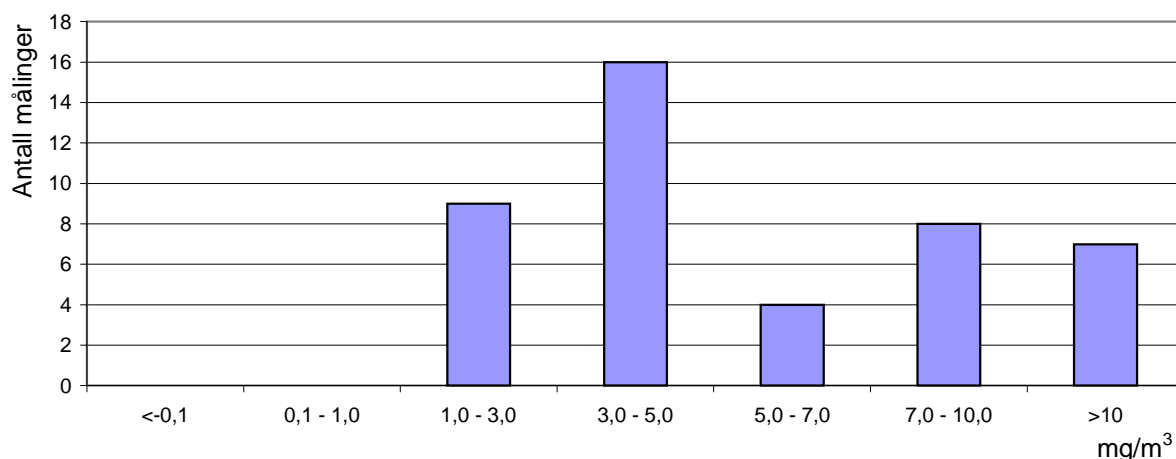
Måledokumentasjonen fra laboratoriet i Kristiansand er hentet fra perioden 1993 - 1997. Disse dataene er presentert i stolpediagrammet nedenfor. Totalt 130 analyser inngår i dataene. 89 av prøvene inneholdt 3 mg melstøv /m³ eller mindre og 52 av prøvene inneholdt 1 mg melstøv/m³ eller mindre.



Det er vanskelig å trekke slutninger om på hvilke nivå symptomene inntreffer og å avgjøre hvilken konsentrasjon som innebærer et tilfredsstillende arbeidsmiljø. Dataene fra fabrikkbakeriet (se nedenfor) viser at eksponeringen varierer med arbeidsoperasjonen. Den gjennomsnittlige eksponeringen for totalstøv gjennom et fullskift lå på 7 mg/m^3 .

Noen oppgaver, som for eksempel deigblanding, gir eksponeringstopper. Toppeksponeringer forekommer ofte, og kan vare opp til 30 minutter. Den fulle betydningen av toppeksponeringene for utvikling av sykdom er ikke kjent, men det er grunn til å tro at kortvarige høye eksponeringer utgjør en relativt stor risiko for sensibilisering. Det ble i Sverige ikke funnet forskjell i eksponeringsnivå mellom små og store virksomheter. Man regner med at det samme gjelder for Norge.

Eksponering for melstøv (totalstøv) i fabrikkbakerier



For å få til en kraftig reduksjon i melstøveksponeringen er det nødvendig for mange bedrifter med forbedring av ventilasjon, ved siden av en vurdering av lagringsbetingelser som hindrer vekst av sopp og annen forurensing og bruk av granulerte enzymprodukter. Tiltak som må settes i verk ved virksomhetene for å komme under administrativ norm vil være samfunnsøkonomiske

på sikt. Bakerens astma debuterer tidlig i arbeidslivet, ofte innen 10 år, og medfører betydelige årlige utgifter. Dette kommer i tillegg til de personlige lidelser en livslang astmasykdom innebærer for den som blir rammet. Sensibiliserte arbeidere bør følges spesielt opp av helsepersonell.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Ikke relevant.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

ppm	mg/m ³	Anmerkninger
-	3 (inhalatorisk)	A

9. Referanser

Bachanek, T., Chalas, R., Pawlowicz, A. & Tarczydlo, B. (1999). Exposure to flour dust and the level of abrasion of hard tooth tissues among the workers of flour mills. *Ann Agric Environ Med.* 6: 147-149

Baur, X. (1999). Baker's asthma: causes and prevention. *Int Arch Occup Environ Health.* 72: 292-296

Baur, X., Chen, Z. & Liebers, V. (1998). Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy.* 28 (5): 537-544

Baur, X., Fruhman, G., Haug, B., Rasche, B., Reiher, W. & Weiss, W. (1986). Role of *Aspergillus amylase* in Baker's asthma. *The Lancet*, January 4

Baur, X. & Posch, A. (1998). Characterized allergens causing bakers's asthma. *Allergy.* 53: 562-566

Bohadana, A. B., Massin, N., Wild, P., Kolopp, M-N. & Toamain, J-P. (1994). Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust. *Eur Respir J.* 7: 1070-1076

Brisman, J. (1994). Industrial Enzymes. Kriteriedokument 111 fra den nordiske ekspertgruppen for grenseverdidokumentasjon (NEG), *Arbete och Hälsa* 1994: 28

Brisman, S. J. & Järholm, B. G. (1995). Occurrence of self-reported asthma among Swedish bakers. *Scand J Work Environ Health.* 21: 487-493

- Brisman, S. J., Järholm, B. G. & Lillienberg, L. (2000). Exposure-response relations for self reported asthma and rhinitis in bakers. *Occup Environ Med.* 57: 335-340
- Brisman, J., Torén, K., Lillienberg, L., Karlsson, G. & Ahlstedt, S. (1998). Nasal symptoms and indices of nasal inflammation in flour-dust-exposed bakers. *Int Arch Occup Environ Health.* 71: 525-532
- Burdorf, A., Lillienberg, L. & Brisman, J. (1994). Characterization of exposure to inhalable flour dust in Swedish bakeries. *Ann Occup Hyg.* 38: 67-78
- Cullinan, P., Lowson, D., Nieuwenhuijsen, M. J., Sandiford, C., Tee, R. D., Venables, K. M., McDonald, J. C. & Newman Taylor, A. J. (1994). Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med.* 51: 579-583
- De Zotti, R., Larese, F., Bovenzi, M., Negro, C. & Molinari, S. (1994). Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Eur Respir J Suppl.* 13: 91-96
- Fakhri, Z. I. (1992). Causes of hypersensitivity reactions in flour mill workers in Sudan. *Occup Med.* 24: 149-154
- Flindt, M. L. H. (1969). Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of bacillus subtilis containing proteolytic enzyme. *Lancet.* i: 430-432
- Flindt, M. L. H. (1979). Allergy to α -amylase and papain. *Lancet.* i: 1407-1408
- Hoseney, R. C. (1986). Dry milling of cereals. In: Hoseney, R. C. Ed. *Principles of Cereal Science and Technology.* St. Paul, Minnesota, USA: American Association of Cereal Chemists Inc., 133-152
- Holgate, S. T. (1995). The process of airway inflammation and its relationship to clinical symptoms. In: Johansson, S. G. O., ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology. Proceedings of the XVth International Congress of Allergology and Clinical Immunology.* V.3. Stockholm: Hogrefe & Huber Publishers: 50-54
- Houba, R., Heederik, D. & Doekes, G. (1998). Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 158 (5 Pt 1): 1499-1503
- Houba, R., Heederik, D., Doekes, G. & van Run, P. E. M. (1996). Exposure-sensitization relationship for α -amylase allergens in the baking industry. *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 130-136
- Kanerva, L., Toikkanen, J., Jolanki, R. & Estlander, T. (1996). Statistical data on occupational contact urticaria. *Contact Dermatitis.* 35 (4): 229-233
- Kanerva, L., Vanhanen, M. & Tupasela, O. (1997). Occupational allergic contact urticaria from fungal but not bacterial alpha-amylase. *Contact Dermatitis.* 36 (6): 306-307
- Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden (1997): *Mjöldamm, Arbete och Hälsa* 1998:24

- Lillienberg, L. & Brisman, J. (1994). Flour dust in bakeries- a comparison between methods. *Ann Occup Hyg.* 38, supplement 1: 571-575
- Lundberg, P. (1998): Mjöldamm. Kortdokument fra NEG, Arbete och Hälsa 1998:20
- Masalin, K., Murtomaa, H. & Meurman, J. H. (1990). Oral health of workers in the modern Finnish confectionery industry. *Community Dent Oral Epidemiol.* 18 (3): 126-130
- Musk, A. W., Venables, K. M., Crook, B., Nunn, A. J., Hawkins, R., Crook, G. D., Graneek, B. J., Tee, R. D., Farrer, N., Johnson, D. A., Gordon, D. J., Darbyshire, J. H. & Newman Taylor, A. J. (1989). Respiratory symptoms, lung function and sensitisation to flour in a British bakery. *Br J Ind Med.* 46: 636-642
- Nieuwenhuijsen, M. J., Sandiford, C. P., Lowson, D., Tee, R. D., Venables, K. M., McDonald, J. C. & Newman Taylor, A. J. (1994). Dust and flour aeroallergen exposure in flour mills and bakeries. *Occup Environ Med.* 51: 584-588
- Parkes, R. W. (1994). Aerosols their deposition and clearance. I: Parkers, R. W. Ed. *Occupational Lung Disorders.* 3 utg. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd: 35-49
- Posch, A., Weiss, W., Wheeler, C., Dunn, M. J. & Görg, A. (1995). Sequence analysis of wheat grain allergens separated by two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. *Electrophoresis.* 16: 1115-1119
- Prichard, M. G., Ryan, G. & Musk, A. W. (1984). Wheat flour sensitisation and airways disease in urban makers. *Br J Ind Med.* 41: 450-454
- Radandt, S. (1995). Bäckerasthma genau betrachtet. Symposium. 21-. 6-14
- Ramazzini, B. (ca. 1700). *De Morvis Artificum Diatriba.* J Chr G Ackermann, Stendal (1780)
- Rietschel, R. L. & Fowler, J. F. J. (1995). Occupational dermatitis. In: Rietschel, R. L., Fowler, J. F. J., eds. *Fischer's Contact Dermatitis.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkinson: 1117
- Rietschel, R. L. & Fowler, J. F. J. (1995). Occupational dermatitis. I: Rietschel, R. L., Fowler, J. F. J. (redaktører). *Fischer's Contact Dermatitis.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkinson: 1117
- Rosenberg, N., Rameix, F., Demangeat, G., Philippon, J. J., Rigault, M. H., Schlachter, T. & Sandret, N. Prevalence of respiratory allergy in Paris bakeries in 1987. (1991). *Arch mal prof.* 52: 33-36
- Rycroft, R. J. G. (1995). Occupational contact dermatitis. In: Rycroft, R. J. G., Ménne, T., Frosch, P. J., eds. *Textbook of Contact Dermatitis.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag: 341-400
- Sandiford, C. P., Nieuwenhuijsen, M. J., Tee, R. D., Newman Taylor, A. J. (1994). Determination of airborne flour particles. *Allergy.* 49: 891-893
- Schachter, E. N., Zuskin, E., Rienzi, N. & Goswami, S. (1999). Pharmacologic effects of cocoa and rye flour extracts on isolated guinea pig trachea. *J Toxicol Environ Health.* 57 (2): 137-148

Smith, T. A. & Lumley, K. P. S. (1996). Work-related asthma in a population exposed to grain, flour and other ingredient dusts. *Occup Med.* 46: 37-40

Sonnabend, E., Maschinski, G. & Sussmann, G. (1991). Investigation of baker's caries in bakery and confectionary students. *ZWR.* 100 (3): 171-173

Tikkainen, U., Louhelainen, K., Nordman, H. (1996): Flour Dust. Kriteriedokument 120 fra den nordiske ekspertgruppen for grenseverdidokumentasjon (NEG), *Arbete och Hälsa* 1996:27

Torén, K., Järholm, B., Brisman, J., Hagberg, S., Hermansson, B-A. & Lillienberg, L. (1999). Adult-onset asthma and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health.* 25 (5): 430-435

Van Kampen, V., Merget, R. & Baur, X. (2000). Occupational Airway Sensitizers: An Overview on The Respective Literature. *Am J Ind Med.* 38: 164-218

Weiss, W., Huber, G., Engel, K. H. et al. (1997). Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. *Electrophoresis.* 18: 826-833

Weiss, W., Vogelmeier, C. & Görg, A. (1993). Electrophoretic characterization of wheat grain allergens from different cultivars involved in bakers' asthma. *Electrophoresis.* 14: 805-816