



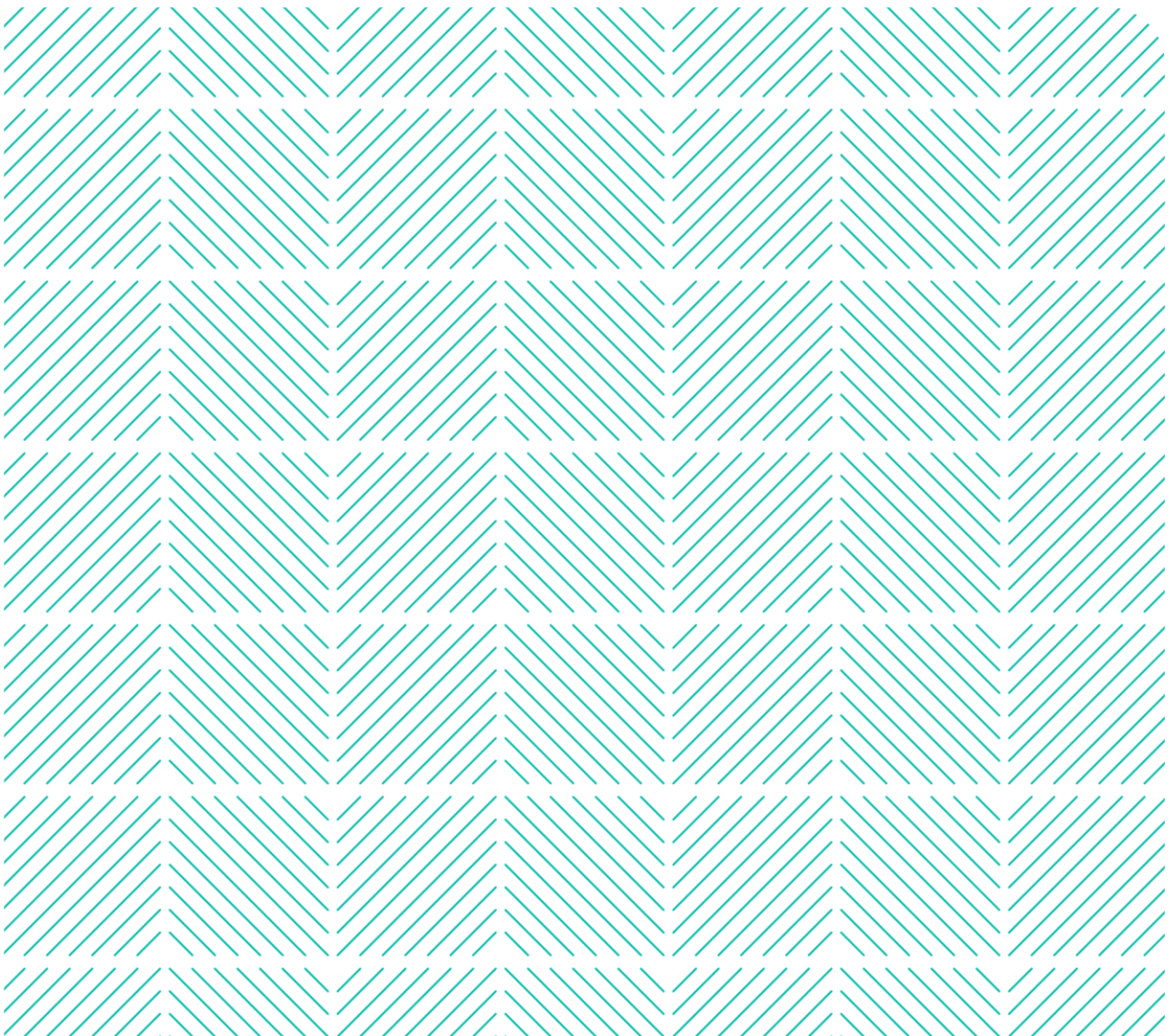
Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Nikkel og nikkelforbindelser

Oktober 2023

Revisjon av direktiv 2022/431/EU – Høringsutkast



Oktober 2023
Arbeidstilsynet
Postboks 4720 Torgarden
7468 Trondheim

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi for Nikkel og nikkelforbindelser
Revisjon av direktiv 2022/431/EU – Høringsutkast

Dette dokumentet omhandler det
toksikologiske grunnlaget og vurderinger,
samt tekniske og økonomiske hensyn for
fastsettelse av grenseverdi for Nikkel og
nikkelforbindelser

Innhold

Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Fysikalske og kjemiske data	6
2.1 Forekomst og bruk	7
3. Grenseverdier	7
3.1 Nåværende grenseverdi.....	7
3.2 Grenseverdi fra EU	8
3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	8
3.4 Stoffets klassifisering	9
3.5 Biologisk overvåking.....	11
3.6 Andre reguleringer	11
4. Toksikologiske data og helseeffekter	11
4.1 Anbefaling fra RAC	11
4.2 Kommentarer fra TEG	11
4.3 Grunnlag for bindende grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser	17
4.4 Grunnlagsdokument	18
4.5 Kreftklassifisering/kategorisering	18
4.6 Toksikokinetikk.....	18
4.7 Karsinogenisitet og mekanismer	19
5. Bruk og eksponering	24
5.1 Opplysning fra Produktregisteret	24
5.2 Eksponering og måledokumentasjon	25
6. Vurdering	28
7. Konklusjon med forslag til nye grenseverdier og fotnote	30
8. Nye grenseverdier og fotnote	31
9. Referanser	32

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av grenseverdier utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og partene i arbeidslivet (Næringslivets Hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge) i henhold til Arbeidstilsynets retningslinje og rutine for utarbeidelse og fastsettelse av grenseverdier for forurensninger i arbeidsatmosfæren.

Dette dokumentet er utarbeidet ved implementering av direktiv 2022/431/EU fastsatt 9. mars 2022, og er den fjerde endringen av Europaparlaments- og rådsdirektiv (EU) 2004/37 om vern av arbeidstakere mot risiko ved å være utsatt for kreftfremkallende, arvestoff- eller reproduksjonstoksiske stoffer i arbeidet (CMRD). EU hadde som mål å fastsette juridisk bindende grenseverdier for 50 kreftfremkallende stoff gjennom fire endringsdirektiv til karsinogen-mutagen-direktivet, men etter den fjerde endringen har 27 stoffer/stoffgrupper fått bindende grenseverdier, så EU nådde ikke det målet de hadde satt seg.

I fjerde endring er også forslag til grenseverdier for 12 reproduksjonstoksiske stoffer inntatt. Når bindende grenseverdier er vedtatt i EU må medlemslandene/EØS-landene innføre samme verdi eller lavere. De bindende grenseverdiene tar hensyn til tekniske, økonomiske vurderinger i tillegg til de helsebaserte vurderingene.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg på kriteriedokumentasjon fra Committee for Risk Assessment (RAC) ved det europeiske kjemikaliebyrået (European Chemicals Agency, ECHA). Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk Ekspertgruppe for Grenseverdier (TEG) bidrar med toksikologiske vurderinger i dette arbeidet.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, og tilgjengelige eksponeringsdata fra virksomheter i ulike næringer fås fra eksponeringsdatabasen EXPO ved STAMI.

Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets Hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen i Norge deltar, orientering til Regelverksforum, og med påfølgende offentlig høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og inkluderingsdepartementet, men det er Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen om forskriftsfastsettelse av grenseverdiene.

Innledning

Dette dokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser (beregnet som Ni). Nikkelkarbonyl (nikkeltetrakarbonyl) er angitt med egen grenseverdi og er ikke omtalt her. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Risk Assessment Committee (RAC) ved European Chemicals Agency (ECHA) for nikkel og nikkelforbindelser [1], samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Grenseverdier, TEG, Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI).

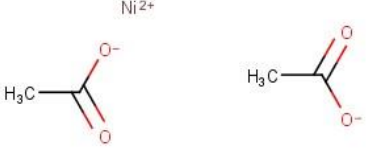

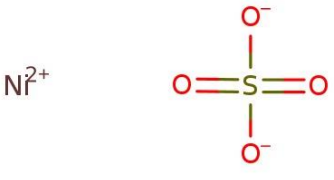


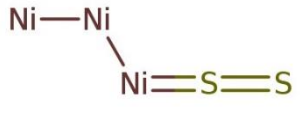
1. Stoffets identitet

Nikkel og noen nikkelforbindelser er gitt i tabell 1. sammen med tilhørende molekylformel, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EC-nr.) Strukturformler av et utvalg av nikkelforbindelser er vist i figur 1.

Tabell 1. Nikkel og noen nikkelforbindelser samt deres identitet.

Kjemisk navn	Molekylformel	CAS-nr.	EC-nr.
Nikkel	Ni	7440-02-0	231-111-4
Nikkelacetat	Ni(CH ₃ COO) ₂	373-02-4	206-761-7
Nikkelklorid	NiCl ₂	7718-54-9	231-743-0
Nikkelnitrat	Ni(NO ₃) ₂	13138-45-9	236-068-5
Nikkelsulfat	NiSO ₄	7786-81-4	232-104-9
Nikkelhydroksid	Ni(OH) ₂	12054-48-7	235-008-5
Nikkelmonoksid	NiO	1313-99-1	215-215-7
		11099-02-8	234-323-5
Nikkelkarbonat	NiCO ₃	333-67-3	
Nikkelsulfid	NiS	11113-75-0	234-349-7
		16812-54-7	240-841-2
		1314-04-1	
Nikkeldisulfid	NiS ₂	12035-51-7	
		12035-50-6	
Nikkelsubsulfid	Ni ₃ S ₂	12035-72-2	234-829-6
		12035-71-1	

Figur 1. Strukturformler av noen nikkelforbindelser.

 <p>Nikkelacetat</p>	 <p>Nikkelklorid</p>	 <p>Nikkelsulfat</p>
 <p>Nikkelmonoksid (Nikkeloksid)</p>	 <p>Nikkelsulfid</p>	 <p>Nikkelsubsulfid</p>

2. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 2 for fysikalske og kjemiske data for nikkelmetall. For fysikalske og kjemiske data for nikkelforbindelser vises det til tabell 44 i ECHAs bakgrunnsdokument (Annex 1) til RACs "Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds" [1].

Tabell 2. Fysikalske og kjemiske data for nikkel.

Kjemisk formel	Ni
Molekylvekt (g/mol)	58,69
Fysisk tilstand	Sølv-hvitt metall/metallpulver
Smeltepunkt (°C)	1455
Tetthet (20 °C) (g/cm ³)	8,9
Løselighet i vann	Ikke løselig i vann

Oversikt over løselighet i vann for en del vanlige nikkelforbindelser:

- **Vannløselige nikkelforbindelser**
 - Nikkelacetat
 - Nikkelklorid
 - Nikkelnitrat
 - Nikkelsulfat
- **Ikke vannløselige nikkelforbindelser**
 - Nikkelhydroksider
 - Nikkeloksider
 - Nikkelkarbonater
 - Nikkelsulfider
 - Nikkeldisulfider
 - Nikkelsubsulfider

Løseligheten i vann kan være viktig i forhold til alle eksponeringsveier. Men selv om en nikkelforbindelse ikke er løselig i vann er den ikke nødvendigvis uløselig i forskjellige kroppsvæsker.

2.1 Forekomst og bruk

Nikkel forekommer generelt som et divalent ion, Ni^{2+} ((Ni(II))) i forskjellige mineraler og i kombinasjon med kobolt, kobber, jern og/eller magnesium. Det finnes i jordskorpa (0,008 %), i jordkjernen (8,5 %) og på havbunnen (1,5 %).

Metallet utvinnes ved gruvedrift. Nikkelmalm utvinnes få steder i verden, og da hovedsakelig som nikkelsulfider.

Naturlig nikkel Ni(II) forekommer hovedsakelig som oksider og sulfider.

Det har historisk vært gruvedrift for utvinning av nikkel i Norge siden siste halvdel av 1800-tallet. Den siste nikkelluven i drift var lokalisert i Ballangen i Nordland og ble nedlagt i 2002.

I Norge har vi ett nikkelverk. Det er blant de største nikkelraffineriene i den vestlige verden i dag. Nikkelråstoffet (nikkelmatte) kommer hovedsakelig fra gruvedrift i Canada. 92 100 tonn nikkel ble produsert i 2019 og 100 % blir eksportert på verdensmarkedet. I tillegg produserer og eksporterer verket kobber og kobolt.

EU forbruker ca. 700 000 tonn av nikkel pr år, hvorav ca. 55-60 % fra gruvedrift (2008) og resten fra resirkulerte materialer, hovedsakelig rustfritt stål.

Nikkel i metallegeringer gir nyttige egenskaper som korrosjonsbestandighet, varmebestandighet, hardhet og styrke. Det meste av nikkel brukes i produksjon av metallegeringer, hvor 2/3 er rustfritt stål med 8-12 % nikkel. Det brukes til overflatebehandling av metaller og i elektronikkindustrien, som katalysatorer, i elektronikkindustrien og ved produksjon av bilbatterier og andre batterier.

Etterspørselen etter nikkel på verdensbasis er økende.

3. Grenseverdier

3.1 Nåværende grenseverdi

Nåværende grenseverdi (8 timer) i Norge med anmerkninger for Nikkel og nikkelforbindelser (beregnet som Ni) er:

- **Grenseverdi (8 timer):** 0,05 mg/m³
- **Anmerkninger:**
 - K (kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)
 - A (kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt)
 - R (kjemikalier som skal betraktes som reproduksjonstoksiske)

Denne grenseverdien ble revidert og fastlagt som administrativ norm i 2000 og senere forskriftsfestet i 2013 i den da nye forskrift om tiltaks- og grenseverdier.

3.2 Grenseverdi fra EU

Basert på anbefalinger fra Risk Assessment Committee (RAC) ved The European Chemicals Agency (ECHA) for nikkelforbindelser av 09.03.2018 [1] har EU fastsatt en bindende grenseverdi. Grenseverdi i EU, etter implementering av direktiv 2022/431/EU fastsatt 9. mars 2022 (fjerde endring av karsinogen-mutagen-direktivet 2004/37/EC) er:

BOELV (Binding Occupational Exposure Limit Value): 0,01 mg/m³ (respirabel fraksjon, målt som Nikkel) og 0,05 mg/m³ (inhalerbar fraksjon, målt som Nikkel) med anmerkning for sensibiliserende for hud og ved innånding. Det er gitt følgende overgangsordninger:

I EU trer begge grenseverdiene i kraft 18. januar 2025. Inntil da gjelder en grenseverdi på 0,1 mg/m³ (inhalerbar fraksjon, målt som Nikkel).

Dato for ikrafttredelse er satt i samsvar med dato for ikrafttredelse for grenseverdien for seksverdig krom i EU, som ofte opptrer sammen med nikkelforbindelser og derfor vil kreve at de samme risikoreducerende tiltak iverksettes.

3.3 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 3.

Tabell 3. Grenseverdier for nikkel og nikkelforbindelser fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Grenseverdi (8 timer)		Korttidsverdi (15 min)		Anmerkning	Kommentar
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³		
Sverige ¹		0,5			Nikkel metall, inhalerbar; • S (sensibiliserende)	2022
		0,05			Nikkelforbindelser (som Ni), inhalerbar: • C (kreftfremkallende) • S (sensibiliserende)	
		0,01			Nikkelforbindelser (som Ni), respirabel: • C (kreftfremkallende) • S (sensibiliserende)	
Danmark ²		0,05			Nikkel, pulver og støv (som Ni); • K (kreftfremkallende)	1994
		0,05			Nikkelforbindelser (som Ni), uopløselige; • K (kreftfremkallende)	2000
		0,01			Nikkelforbindelser (som Ni), oppløselige; • K (kreftfremkallende)	2000
Finland ³		0,01			Nikkel metall, respirabel	2014

¹ [Hygieniska gränsvärden Arbetsmiljöverkets föreskrifter om ändring i Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd \(AFS 2018:1\) om hygieniska gränsvärden \(av.se, PDF\).](#)

² [At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 \(at.dk, PDF\).](#)

³ [Social og helsøvsrdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Helsingfors, 2020 \(valtioneuvosto.fi, PDF\).](#)

		0,05			Nikkelforbindelser (som Ni), inhalerbar	
		0,01			Nikkelforbindelser (som Ni), respirabel	
Storbritannia ⁴		0,5			<ul style="list-style-type: none"> • Nikkel og uorg.forbindelser: Sk (Hudopptak) • Nikkel metall 	
		0,5			<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelforbindelser (som Ni), oppløselige (i vann) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nikkeloksider og nikkelsulfider, Carc (kreftfremkallende) ○ Nikkelsulfat, Sen (kan gi astma) 	
		0,1			<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelforbindelser (som Ni), uoppløselige (i vann) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nikkeloksider og nikkelsulfider, Carc (kreftfremkallende) ○ Nikkelsulfat, Sen (kan gi astma) 	
Tyskland (AGS) ⁵		0,006		0,048	Nikkel metall, respirabel	
		0,03		0,24	Nikkel metall og nikkelforbindelser (som Ni), inhalerbar	
ACGIH, USA ⁶		1,5			Nikkel metall, inhalerbar, A5 (not suspected as a human carcinogen)	1998
		0,2			Nikkelforbindelser (som Ni), inhalerbar, uoppløselige <ul style="list-style-type: none"> • A1 (confirmed human carcinogen) 	
		0,1			Nikkelforbindelser (som Ni), inhalerbar, Oppløselige <ul style="list-style-type: none"> • A4 (not classifiable as a human carcinogen) 	
		0,1			<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelsubsulfid (som Ni), inhalerbar <ul style="list-style-type: none"> ○ A1 (confirmed human carcinogen) ○ Nikkel og uorganiske forbindelser: BEI (biologisk grenseverdi) 	

3.4 Stoffets klassifisering

Nikkel og nikkelforbindelser er klassifisert og merket i henhold til CLP Annex VI (Forordning EC No 1272/2008), tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier). Nikkel og nikkelforbindelser er klassifisert og merket med koder i henhold til fareklasse, kategori og faresetninger, som gitt i tabell 4.

Tabell 4. Fareklasser, farekategori med forkortelse, merkekoder og faresetninger for nikkel og nikkelforbindelser.^{7,8}

Stoff	Fareklasse	Farekategori	Forkortelse	Merkekode	Faresetning
Nikkel	Kreftfremkallende egenskaper	Kategori 2	Carc. 2	H351	Mistenkes for å kunne forårsake kreft
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelacetat • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid • Nikkelmonoksid • Nikkelsulfid • Nikkelsubsulfid 	Kreftfremkallende egenskaper	Kategori 1A	Carc. 1A	H350	Kan forårsake kreft

⁴ EH40 fjerde utgave, 2020 (gov.uk, PDF).

⁵ GESTIS International Limit Values (dguv.de).

⁶ ACGIH, TLVs and BEIs, Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices, 2022.

⁷ Klassifisering og merking i CLP Forordning (EC) Nr. 1272/2008 (miljodirektoratet.no, PDF).

⁸ ECHA C&L Inventory (europa.eu).

10 Nikkel og nikkelforbindelser

<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelacetat • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid • Nikkelsulfid • Nikkelsubsulfid 	Kjønnsцелеmutagenitet	Kategori 2	Muta. 2	H341	Mistenkes for å kunne forårsake genetiske skader
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelacetat • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproduksjonstoksisitet • Sensibiliserende ved innånding eller hudkontakt • Åndedretts-sensibilisering 	<ul style="list-style-type: none"> • Kategori 1B • Kategori 1 	Repr. 1B	<ul style="list-style-type: none"> • H360D • H334 	<ul style="list-style-type: none"> • Kan gi fosterskader • Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkel • Nikkelacetat • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid • Nikkelmonoksid • Nikkelsulfid • Nikkelsubsulfid 	<ul style="list-style-type: none"> • Spesifikk målorgantoksisitet-gjentatt eksponering • Sensibiliserende ved innånding eller hudkontakt • Hudsensibilisering 	Kategori 1	<ul style="list-style-type: none"> • STOT RE1 • Skin Sens. 1 	<ul style="list-style-type: none"> • H372 • H317 	<ul style="list-style-type: none"> • Forårsaker organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering • Kan utløse en allergisk hudreaksjon
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid 	Etsende/irriterende for huden	Kategori 2	Skin Irrit.2	<ul style="list-style-type: none"> • H315 	Irriterer huden
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid 	Akutt giftighet	<ul style="list-style-type: none"> • Kategori 3 • Kategori 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Acute Tox.3 • Acute Tox.4 	<ul style="list-style-type: none"> • H331 • H301 • H332 • H302 	<ul style="list-style-type: none"> • Giftig ved innånding • Giftig ved svelging • Farlig ved innånding • Farlig ved svelging
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelnitrat 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlig øyeskade/øyeirritasjon • Oksiderende faste stoffer 	<ul style="list-style-type: none"> • Kategori 1 • Kategori 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Eye Dam. 1 • Ox.Sol.2 	<ul style="list-style-type: none"> • H318 • H272 	<ul style="list-style-type: none"> • Gir alvorlig øyeskade • Kan forsterke brann; oksiderende
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkelacetat • Nikkelklorid • Nikkelnitrat • Nikkelsulfat • Nikkelhydroksid • Nikkelsulfid • Nikkelsubsulfid 	Farlig for vannmiljøet	<ul style="list-style-type: none"> • Akutt kategori 1 • Kronisk kategori 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquatic Acute 1 • Aquatic Chronic 1 	<ul style="list-style-type: none"> • H400 • H410 	<ul style="list-style-type: none"> • Meget giftig for liv i vann • Meget giftig, med langtidsvirkning for liv i vann
<ul style="list-style-type: none"> • Nikkel i pulverform (partikkel-diameter <1mm) • Nikkelmonoksid 	Farlig for vannmiljøet	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk kategori 3 • Kronisk kategori 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Aquatic Chronic 3 • Aquatic Chronic 4 	<ul style="list-style-type: none"> • H412 • H413 	<ul style="list-style-type: none"> • Skadelig, med langtidsvirkning for liv i vann • Kan forårsake skadelige langtidsvirkninger for liv i vann

3.5 Biologisk overvåking

For å vurdere grad av eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

RAC har vurdert, men ikke foreslått biologisk grenseverdi for nikkel.

3.6 Andre reguleringer

Nikkel og dets forbindelser er oppført i Reach vedlegg XVII som inneholder stoffer som gir uakseptabel risiko for helse og/eller miljø. Stoffene på denne listen er helt eller delvis forbudt [2]. Forbudet gjelder i hovedsak smykker og metalldetaljer på klær (nagler mm) som inneholder nikkel og som ved direkte eller langvarig kontakt med hud vil kunne forårsake lekkasje av nikkel over en viss grense (migration rate) oppgitt i $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$.

Det europeiske kjemikaliebyrået ECHA har samlet [40 regelverk i en database \(europa.eu\)](#) med informasjon om hvordan kjemiske stoffer er regulert, og regelverk for de stoffene er søkbare.

I tillegg til regelverk for grenseverdi og klassifisering som er omtalt i dette dokumentet, kan man søke andre gjeldende regelverk for nikkel og nikkelforbindelser: [Nikkel og nikkelforbindelser \(europa.eu\)](#).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Anbefaling fra RAC

RAC anbefaler en grenseverdi (8-timers TWA) lik $0,005 \text{ mg}/\text{m}^3$ for respirabelt støv og $0,03 \text{ mg}/\text{m}^3$ for inhalerbart støv. Det anbefales også en anmerkning om sensibilisering. RAC anser at det ikke er knyttet noen signifikant restrisiko for kreft eller andre helseskader ved dette eksponeringsnivået, se vedlagte RAC-dokument [1].

4.2 Kommentarer fra TEG

4.2.1 Grunnlag for bindende grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser

Nikkelforbindelser oppfyller kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende (Carc. 1A) i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008 og er derfor definert som kreftfremkallende stoff i henhold til direktiv 2004/37/EF. Nikkelmetall er klassifisert som Carc. 2 i CLP, men er inkludert i ECHAs bakgrunnsdokument.

Nikkelkarbonyl (nikkel tetrakarbonyl) er klassifisert som Carc. 2 i CLP, og er ikke behandlet i ECHAs bakgrunnsdokument. Nikkelkarbonyl er derfor heller ikke inkludert i TEGs vurdering.

4.2.2 Grunnlagsdokument

Som grunnlagsdokument er ECHAs bakgrunnsdokument og RACs "Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds" [1] fra 2018 benyttet. ECHA og RAC bygger blant annet på NiPERA (2017), EFSA (2015), AGS (2017) og SCOEL (2011).

I tillegg har TEG innhentet data fra DECOS 2003 [3]

4.2.3 Kreftklassifisering/kategorisering

- **IARC:** Nikkelforbindelser: **Gruppe 1** (kreftfremkallende for mennesker) 2012 (monograf 100C), med spesifiseringen at nikkelforbindelser forårsaker kreft i lunge, nesehule og nesebihuler.

Metallisk nikkel: **Gruppe 2B** (mulig kreftfremkallende for mennesker) 1990 (monograf 49).

- **SCOEL: Gruppe C** (gentoksisk karsinogen med en mekanismebasert terskel) (unntatt metallisk nikkel) 2011.

- **NTP:** Nikkelforbindelser: **Known to be human carcinogens.**

Metallisk nikkel: **Reasonably anticipated to be a human carcinogen** (2021).

4.2.4 Toksikokinetikk

ECHAs bakgrunnsdokument (2018) opererer med 55 nikkelforbindelser inkludert nikkelmetall, der 35 forbindelser er uorganiske og 20 er organiske.

Yrkeseksponering for nikkelforbindelser skjer hovedsakelig ved hudkontakt og ved inhalasjon av aerosoler, støv, røyk eller tåke som inneholder nikkel. Hudkontakt kan også skje med løsninger av nikkel. Som regel vil eksponeringen bestå av en blanding av løselige og mindre løselige nikkelforbindelser.

Avhengig av størrelsen vil nikkelpartikler bli inhalert og deponert i luftveiene. Store partikler (5-30 µm) deponeres i øvre luftveier. Mindre partikler (1-5 µm) passerer til trachea og bronkioler hvor de deponeres ved sedimentering. De minste partiklene vil føres til alveolene.

Absorpsjon avhenger av løseligheten av nikkelforbindelsen. 20-35 % av nikkel som er deponert i lungene vil bli tatt opp i blodbanen. Resten vil bli svelget, pustet ut eller forbli i lungene. Høyere konsentrasjon av nikkel i urin ble påvist hos arbeidere eksponert for løselige nikkelforbindelser (nikkelklorid, nikkelsulfat) enn hos arbeidere eksponert for mindre løselige forbindelser (nikkeloksid, nikkel subsulfid). Dyreforsøk har vist at lite løselige nikkelforbindelser blir værende i lungene mye lenger enn løselige nikkelforbindelser. Halveringstiden i lunge er 1-3 dager for nikkelsulfat, 5 dager for nikkel subsulfid og mer enn 100 dager for nikkeloksid. Metallisk nikkel hadde retensjonstid sammenlignbart med lite løselige nikkelforbindelser.

Nikkel kan absorberes fra tarm etter at oppspytt svelges eller ved at større partikler pustes inn og deponeres i øvre luftveier. Her vil opptaket være avhengig av nikkels kjemiske form og løselighet. Opptaket fra tarmen øker ved faste, og reduseres betydelig ved inntak av føde (melk, kaffe).

Opptak i celler er vist i dyrestudier via tre forskjellige mekanismer; metallion transportsystemer (hovedsakelig løselige), diffusjon av lipofile nikkellekser gjennom membranen (hovedsakelig løselige), og gjennom fagocytose (hovedsakelig lite løselige).

Det er begrenset informasjon om vevsdistribusjon av nikkel hos mennesker, men ved autopsi er nikkel funnet i alle vev, med høyest konsentrasjon i binyrer, tykktarm og hud. Arbeidere med yrkesmessig eksponering har større konsentrasjon av nikkel i lunge enn den generelle befolkning. Arbeidere eksponert for lite løselig nikkel har også høyere nikkelnivåer i neselimplinner enn arbeidere eksponert for løselige forbindelser, noe som indikerer at lite løselige nikkelforbindelser vil deponeres i neselimplinner.

Under metabolismen vil nikkel, etter opptak i blodstrømmen, binde seg til spesifikke serumkomponenter og bli fordelt raskt i hele kroppen. I serum vil nikkel a) danne et kompleks med albumin (34 %), b) danne komplekset nikkeloplasmin (26 %), c) forekomme som en ultrafiltrabel substans (40 %).

Ved yrkeseksponering for løselige nikkelforbindelser vil nikkel i all hovedsak utskilles i urinen. Utskillelse i faeces gjelder hovedsakelig lite løselig nikkel.

4.2.5 Karsinogenisitet og mekanismer

Mekanismene bak nikkel-indusert kreft kan være mange. I mutagenitetstester i bakterier er nikkelforbindelser stort sett negative. Dette støttes av at nikkelforbindelser har liten affinitet til DNA. Det er imidlertid vist at både løselige og lite løselige nikkelforbindelser har høy affinitet til proteiner og kan indusere sekundære gentoksiske effekter i form av brudd i DNA, kromosom-forandringer og DNA-protein kryssbindinger via indirekte mekanismer i både in vivo og in vitro studier.

Mekanismer for observerte gentoksiske effekter inkluderer interferens med cellulær redoksregulering og induksjon av oksidativt stress. Epigenetiske mekanismer som endringer i DNA-metylering, histonmodifiseringer, samt deregulering av mikro-RNA og cellulære signalveier er også involvert i nikkel-indusert karsinogenese. Blant annet fører nikkel-eksponering til hypermetylering av syklinavhengig kinaseinhibitor 2A-genet (CDKN2A; et viktig tumorsupressor-gen). Dette resulterer i nedregulering av genets aktivitet [3]. I tillegg spiller nikkel-indusert inflammasjon og cytotoxiskitet lokalt i luftveiene en rolle i kreftutvikling, ved å øke dannelsen av reaktive oksygenforbindelser og derved gi opphav til indirekte gentoksisitet. Endelig kan nikkelforbindelsers evne til å hemme mekanismer for reparasjon av skader i DNA være med på å manifestere indirekte DNA-skader som mutasjoner (ECHA 2018, avsnitt 7.9.3).

En annen karsinogen virkemekanisme for nikkel-ioner er at de fungerer på samme måte som ved cellulær hypoksi, ved å føre til kraftig akkumulasjon av transkripsjonsfaktoren hypoksiinduserbar faktor 1-alfa (HIF-1a) [4]. Derved induseres en hypoksi-liknende respons som medfører seleksjon av celler med økt glykolytisk aktivitet, hvilket er en kjent egenskap ved kreftceller. Det er vist at HIF-1a er ansvarlig for hovedparten av deregulering av gener etter eksponering for nikkel.

En viktig faktor for nikkel-karsinogenisitet er den fundamentale forskjellen mellom løselig og lite løselig nikkel i deres kinetikk og ekstracellulær og intracellulær biotilgjengelighet. For eksempel kan halveringstiden for lite løselige forbindelser (nikkeloksid: > 100 dager) være medvirkende årsak til helseskadelige effekter på grunn av lengere retensjonstid i lungene og derfor lengere tid for interaksjon med lungecellene (SCOEL 2011). Mens lite løselig nikkel tas opp i cellene via aktiv fagocytose, så utskilles løselige nikkelsalter raskt fra kroppen og trenger kun i liten grad inn i cellene. Partikkelstørrelse og overfladeladning (surface charge) er viktige faktorer for induksjonen av fagocytosen.

Samlet sett indikerer "Weight of evidence" analyser derfor at karsinogene virkemekanismer for nikkelforbindelser omfatter både indirekte gentoksiske effekter via induksjon av inflammasjon og epigenetiske effekter. Disse effektene er avhengige av at tilstrekkelige mengder Ni(II) når frem til kjernene i målcellene.

Kreftundersøkelser hos mennesker

Økt risiko for lungekreft er rapportert i kohorter av arbeidstakere på nikkel smelteverk og raffinier i Canada (Ontario), Finland (Harjavalta), Norge (Kristiansand) og Storbritannia (Wales, Clydach). Epidemiologiske studier har vist et doserelatert kreftpotensial (lunge- og nesekreft) etter blandingseksponering for både vannløselige nikkelforbindelser og lite løselige nikkel-subsulfid og -oksid forbindelser. Estimaten fra epidemiologiske studier vedrørende i hvilken grad eksponering for løselig eller lite løselig nikkel er hovedårsak til økt risiko for kreft i luftveiene varierer (ECHA 2018, avsnitt 7.7.1).

Studiene til Andersen og Grimsrud [6-8] av norske arbeidstakere (Kristiansandkohorten) er spesielt viktige ved at de viser de mest omfattende tilgjengelige dose-respons data. Disse studiene indikerer at løselig nikkel kan være den viktigste bidragsyter for kreft, men dette er omdiskutert. I Kristiansandkohorten fant man en signifikant øking i risiko for lungekreft (Odds Ratio = 2,5) ved en kumulativ dose på 1,6 mg/m³ nikkel. Etter å ha tatt sampler-effektivitet i betraktning ble kumulativ dose justert til 3,3 mg/m³ (ECHA 2018, avsnitt 8.2). Det er ikke beskrevet kohorter som kun ble eksponert for en enkelt nikkelforbindelse. For eksempel ble det estimert at arbeidsatmosfæren i Kristiansandkohorten inneholdt 4,5 ganger så høye konsentrasjoner av total nikkel (løselig + oksid- + sulfidforbindelser) sammenliknet med andelen løselig nikkel alene.

Risiko for lungekreft ble analysert i ulike kohorter ved konsentrasjoner hhv. over eller under 0,2 mg/m³ for nikkelsulfid (lite løselig), over eller under 2 mg/m³ for nikkeloksid (lite løselig) og over eller under 0,1 mg/m³ for løselige nikkelforbindelser. Det ble konkludert med at hvis totaleksponeringen var mindre enn 0,2 mg Ni/m³ (inhalerbar fraksjon), løselig nikkel var mindre enn 0,1 mg Ni/m³ og nikkeloksid var mindre enn 2 mg/m³ (inhalerbar fraksjon), så var det ingen indikasjoner på signifikant økt lungekreftrisiko.

Kreftundersøkelser i forsøksdyr

I langtids dyrestudier resulterte eksponering for lite løselige nikkelforbindelser (nikkelsubsulfid og nikkeloksid) i lungekreft blant dyrene ved doser fra henholdsvis 0,11 og 0,5 mg Ni/m³. Eksponering for den løselige forbindelsen nikkelsulfat gav imidlertid ikke opphav til økt frekvens av svulster i dyrestudier ved doser fra 0,6 til 2,2 mg Ni/m³.

Metallisk nikkel har ikke vist potensiale til å indusere lungekarsinogenese i dyrestudier eller i humane epidemiologiske studier. I forsøk med rotter har man funnet systemisk kreft (feokromocytom) etter eksponering for metallisk nikkel og man antar at dette har sammenheng med induksjon av hypoxia-inducible transcription factor (HIF-1) (se avsnitt om Kreftmekanismer).

Andre helseeffekter

Akutt toksisitet: Det er referert to tilfeller av dødsfall etter nikkeleksponering i ECHAs rapport (2018). Den ene var en to år gammel jente som spiste 15 g nikkelsulfat, og som døde av hjertestans. Den andre var en arbeider som sprayet nikkel ved hjelp av en lysbueprosess, og som døde av ARDS (Acute respiratory distress syndrome), 13 dager etter 90 minutters eksponering estimert til 382,1 mg/m³. Total eksponering ble estimert til nesten 1 g nikkel.

Generelt er løselige nikkelforbindelser mer akutt toksiske enn mindre løselige forbindelser. Det foreligger lite data om inhalasjonstoksitet, så konklusjonene er til dels trukket på grunnlag av oral eksponering. Gastrointestinale (brekninger, magesmerter og diaré) og nevrologiske symptomer (svimmelhet, hodepine og tretthet) var de mest rapporterte effekter etter akutt eksponering (EFSA 2015). Inhalasjonseksponering for noen nikkelforbindelser kan forårsake toksiske effekter i luftveiene og immunsystemet.

Oral toksisitet hos dyr varierer fra akutt toksisk til ikke akutt toksisk hos rotter.

Lungeinflammasjon: Kronisk inhalasjonseksponering for nikkelstøv og aerosoler kan bidra til luftveisplager som astma, bronkitt, rhinitt, sinusitt og pneumokoniose. En rekke humane studier har undersøkt nikkels og nikkelforbindelsers potensiale til å indusere luftveislidelser, men de fleste av disse studiene er mortalitetsstudier i kohorter av nikkelarbeidere. Studier av ikke-maligne luftveislidelser hos nikkelarbeidere for øvrig er begrenset.

Nikkelsulfat er kjent for å kunne forårsake yrkesastma. Forekomsten av nikkelutløst astma er imidlertid langt sjeldnere enn kontaktdermatitt.

Sensibilisering: Nikkel er et kjent hudallergen og allergisk kontaktdermatitt er en vanlig rapportert effekt hos mennesker eksponert for nikkel. Hudsensibilisering synes å opptre i relasjon til et stort antall nikkelforbindelser. De løselige saltene ser ut til å ha størst potensiale for sensibilisering, men også de lite løselige forbindelsene antas å ha en slik effekt.

Oral eksponering for nikkel er ikke kjent for å kunne utløse eksem, men oralt inntak av nikkel kan gi eksemforverring hos sensibiliserte individer.

Det er også beskrevet at oralt inntak av nikkel kan gi gastrointestinale symptomer (magesmerter, diaré og/eller forstoppelse, kvalme og/eller oppkast), atypiske systemiske manifestasjoner (hodepine, kronisk fatigue) og kroniske hudsymptomer (urticaria-angioødem), samlet betegnet som "systemic nickel allergy syndrome" (SNAS). Sammenhengen mellom SNAS og nikkeleksponering er ikke like veletablert som sammenhengen med kontaktdermatitt, her må det mer forskning til ifølge ECHA (2018).

Reproduksjon: DECOS [3] utarbeidet i 2003 en egen rapport om nikkel og nikkelforbindelser og deres effekt på reproduksjon. Nikkelforbindelser er i denne rapporten inndelt i metallisk nikkel, nikkelkarbonyl, løselige og lite løselige nikkelsalter, og det foreslås separat klassifisering for hver av disse undergruppene. For metallisk nikkel konkluderes det med at datagrunnlaget er for mangelfullt til at det kan anbefales noen klassifisering. Heller ikke for lite løselige nikkelforbindelser anses datagrunnlaget til å være tilstrekkelig, men lite løselige forbindelser vil deponeres lokalt, vanligvis i luftveiene, og vil i liten grad forventes å ha systemiske effekter. Løselige nikkelforbindelser, derimot, vil kunne tas opp i blodbanen og distribueres i hele organismen, og derved også kunne påvirke fertilitet og utvikling. Slike effekter er påvist i dyrestudier. Det er også påvist at nikkel kan gå over i brystmelk. På grunnlag av foreliggende litteratur konkluderer DECOS med at for løselige nikkelsalter er det en mulig risiko for påvirkning av fertilitet, og de kan dessuten forårsake skade på ufødte og diende barn.

DECOS har kalkulert et maksimalt sikkert nivå på 25 µg/L brystmelk basert på ADI for nikkel på 5 µg/kg kv/dag, fra RIVM 1994. Imidlertid opererer RAC med en lavere ADI, 2,8 µg/kg kv/dag, fra EFSA 2015, for beskyttelse av den generelle befolkning mot reproduktive effekter. På grunnlag av denne ADIen kalkulerer RAC et maksimalt sikkert nivå mot reproduktive effekter ved yrkesmessig inhalasjon på 27 µg Ni/m³.

Hudopptak

Studier både av mennesker og forsøksdyr viser at nikkel til en viss grad kan tas opp gjennom huden, men at en stor andel av administrert dose forblir på hudoverflaten eller i øvre hudlag.

Biomonitorering

For biologisk monitorering er urinanalyse vanligvis foretrukket fremfor serum. Imidlertid har målinger av U-Ni i den generelle befolkning uten yrkeseksponering vist så høye verdier at yrkeseksponering for nikkel under den foreslåtte grenseverdien vil kunne gi U-Ni-nivåer innenfor 95-percentilen for den generelle befolkning. U-Ni vil også være avhengig av sammensetningen av nikkelforbindelsene i arbeidsatmosfæren, ettersom løselig nikkel vil gi høyere nivåer i urin enn lite løselige forbindelser. En biologisk grenseverdi er derfor ikke foreslått fra RACs side.

Kreftrisiko og dose-responsammenheng

Basert på ulike mekanismestudier kategoriseres nikkelforbindelser som indirekte gentoksiske karsinogener. For slike stoffer er det mulig å bestemme en mekanisme-basert terskel. Inflammasjon og cytotoksiske effekter i lungene anses som kritiske for den karsinogene prosess som fører til feil i replikasjon og sekundær gentoksisitet.

I en 2-årig inhalasjonsstudie med nikkelsulfat i rotter ble en NOAEC for inflammatoriske effekter bestemt til $\approx 0,03 \text{ mg Ni/m}^3$ (lungeturmor ble ikke observert i studien). For de mindre løselige nikkelsulfid og nikkeloxyd ble det i tilsvarende NTP inhalasjonsstudier (National Toxicology Program, USA) fastlagt en LOAEC på hhv. 0,11 og 0,5 mg Ni/m^3 for inflammatoriske effekter, lungefibrose og -kreft. Her ble NOAEC ikke rapportert. Disse studiene omfattet respirable nikkelpartikler og grenseverdier avledet på denne bakgrunn gjelder derfor spesifikt for respirable partikler.

En usikkerhetsfaktor på 3 ble brukt på ovenstående LOAEC for nikkelsulfid og nikkeloxyd i dyrestudier for å avlede NAEC (hhv. 0,04 and 0,17 mg/m^3) (Tabell 1). En kompleks modell for beregning av avsetning av partikler i lungene (MPPD), som tar hensyn til partikkel-karakteristikk, pustefrekvens og -mønster, eksponeringskonsentrasjon og varighet, ble benyttet til å forutsi deponering av nikkelpartikler i alveole- og trakea/bronkie-regionen. Modellen ble videre benyttet til å beregne human eksponeringskonsentrasjon (HEC) (se ECHA 2018 for detaljer) (Tabell 5).

Tabell 5. Beregnet respirabel human eksponeringskonsentrasjon (HEC) for ulike nikkelforbindelser, basert på inflammatorisk effekt.

	Respirabel HEC (mg Ni/m^3) basert på inflammatorisk effekt			
	Nikkel metall	Nikkeloxyd	Nikkelsulfid	Nikkelsulfat
Observert LOAEC	0,1	0,5	0,11	
Observert NOAEC	-	-	-	0,03
Avledet NAEC	0,03	0,17	0,04	
Beregnet HEC	0,02	0,03	0,03	0,03

Usikkerhetsfaktorer for avledning av OEL for respirabelt nikkel ble anvendt som følger:

(1) En usikkerhetsfaktor på 1 ble ansett som tilstrekkelig for å ta hensyn til toksikodynamiske forskjeller mellom rotte og menneske. Sammenlikning av respirable doser gir ingen indikasjoner på at mennesker er

mer sensitive enn rotter for karsinogene effekter av nikkel. Respirabel fraksjon er estimert til å utgjøre 10-20 % av inhalerbare partikler i de studerte humane kohortene.

(2) En usikkerhetsfaktor på 3 ble benyttet for intra-spesies forskjeller. Selv om den foreslåtte OEL for nikkel primært er basert på dyrestudier, så benytter RAC evidens fra humane studier til å støtte opp om bestemmelsen av OEL. De fleste epidemiologiske studier baseres på måling av inhalerbart nikkel, og det er lite data om eksponering for respirable partikler.

(3) En ekstra usikkerhetsfaktor på 2 ble brukt for nikkelforbindelser på grunn av alvorligheten av endepunktet (kreft).

Samlet resulterer dette i en verdi for OEL på 0,005 mg Ni/m³ for nikkelsulfat, nikkeloxyd og løselige nikkelforbindelser. For metallisk nikkel ble en intra-spesies usikkerhetsfaktor på 3 benyttet. Dette resulterte i en OEL på 0,0067 mg Ni/m³ (avrundet til 0,005 mg/m³). Fordi yrkeseksponering for nikkel i nesten alle tilfeller omfatter en blandingseksponering, ble det ikke ansett for praktisk å foreslå ulike OEL for ulike nikkelforbindelser. **En avrundet verdi på 0,005 mg Ni/m³ ble av ECHA derfor foreslått som OEL for respirabel fraksjon av både metallisk nikkel og nikkelforbindelser** (RAC 2018; ECHA 2018)[1].

Fordi nikkelforbindelser kan føre til nesekreft blant mennesker, ble det også ansett som hensiktsmessig å fastsette en OEL for inhalerbar fraksjon, selv om kunnskap om dose-respons sammenhenger for effekter av nikkel i neseregionen er begrenset. Tilsvarende som ved utvikling av lungekreft ble cytotoxisitet og inflammasjon, og derav følgende oksidative skader, ansett som viktige virkemekanismer ved nesekreft. Data fra Kristiansandkohorten [6-8] viste en signifikant økt kreftrisiko for vannløselig nikkel ved kumulativ eksponering på 1,6 mg/m³ x år. Ved å ta hensyn til en gjennomsnittlig eksponeringstid på 13 år i Kristiansandkohorten og en potensiell samlet eksponeringstid for arbeidere, vil dette tilsvare et eksponeringsnivå på 0,04 mg Ni/m³. Fordi data fra Kristiansandkohorten viser de høyest rapporterte estimater for kreftrisiko, anses det å bruke disse som en konservativ tilnærming. Usikkerhetsfaktorer ble benyttet på følgende måte:

(1) En standard usikkerhetsfaktor på 3 ble benyttet for ekstrapolering fra LOAEC til NOAEC, hvilket gir en verdi på 0,013 mg Ni/m³.

(2) En korreksjonsfaktor på 2 ble benyttet for historiske endringer i effektivitet av prøvetakere (ECHA 2018, avsnitt 5.3.2), resulterende i en inhalerbar eksponeringsverdi på 0,027 mg/m³. Ingen ytterligere usikkerhetsfaktorer ble ansett nødvendige.

LOAEL avledet fra Kristiansandkohorten er basert på lungekreftinsidens. Det er ikke observert noen økning i risiko for nesekreft ved eksponeringsnivåer som ikke fører til lungekreft. **En avrundet verdi på 0,03 mg Ni/m³ ble derfor ansett for en konservativ OEL for inhalerbar fraksjon.** Ettersom respirabel fraksjon er estimert å utgjøre 10-20 % av inhalerbar fraksjon ble det også konkludert at verdier på 0,03 mg/m³ for inhalerbar og 0,005 mg/m³ for respirabel fraksjon er av sammenliknbar størrelse.

4.3 Grunnlag for bindende grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser

Nikkelforbindelser oppfylder kriteriene for klassifisering som kreftfremkallende (Carc. 1A) i samsvar med forordning (EF) nr. 1272/2008 og er derfor definert som kreftfremkallende stoff i henhold til direktiv 2004/37/EF. Nikkelmetall er klassifisert som Carc. 2 i CLP, men er inkludert i ECHAs bakgrunnsdokument.

Nikkelkarbonyl (nikkel tetrakarbonyl) er klassifisert som Carc. 2 i CLP, og er ikke behandlet i ECHAs bakgrunnsdokument. Nikkelkarbonyl er derfor heller ikke inkludert i TEGs vurdering.

4.4 Grunnlagsdokument

Som grunnlagsdokument er ECHAs bakgrunnsdokument og RACs "Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds" [1] fra 2018 benyttet. ECHA og RAC bygger blant annet på NiPERA (2017), EFSA (2015), AGS (2017) og SCOEL (2011).

I tillegg har TEG innhentet data fra DECOS 2003 [3].

4.5 Kreftklassifisering/kategorisering

- **IARC**
 - Nikkelforbindelser: **Gruppe 1** (kreftfremkallende for mennesker) 2012 (monograf 100C), med spesifiseringen at nikkelforbindelser forårsaker kreft i lunge, nesehule og nesebihuler.
 - Metallisk nikkel: **Gruppe 2B** (mulig kreftfremkallende for mennesker) 1990 (monograf 49).
- **SCOEL**
 - **Gruppe C** (gentoksisk karsinogen med en mekanismebasert terskel) (unntatt metallisk nikkel) 2011.
- **NTP**
 - Nikkelforbindelser: **Known to be human carcinogens** .
 - Metallisk nikkel: **Reasonably anticipated to be a human carcinogen** (2021).

4.6 Toksikokinetikk

ECHAs bakgrunnsdokument (2018) opererer med 55 nikkelforbindelser inkludert nikkelmetall, der 35 forbindelser er uorganiske og 20 er organiske.

Yrkeseksponering for nikkelforbindelser skjer hovedsakelig ved hudkontakt og ved inhalasjon av aerosoler, støv, røyk eller tåke som inneholder nikkel. Hudkontakt kan også skje med løsninger av nikkel. Som regel vil eksponeringen bestå av en blanding av løselige og mindre løselige nikkelforbindelser.

Avhengig av størrelsen vil nikkelpartikler bli inhalert og deponert i luftveiene. Store partikler (5-30 µm) deponeres i øvre luftveier. Mindre partikler (1-5 µm) passerer til trachea og bronkioler hvor de deponeres ved sedimentering. De minste partiklene vil føres til alveolene.

Absorpsjon avhenger av løseligheten av nikkelforbindelsen. 20-35 % av nikkel som er deponert i lungene vil bli tatt opp i blodbanen. Resten vil bli svelget, pustet ut eller forbli i lungene. Høyere konsentrasjon av nikkel i urin ble påvist hos arbeidere eksponert for løselige nikkelforbindelser (nikkelklorid, nikkelsulfat) enn hos arbeidere eksponert for mindre løselige forbindelser (nikkeloksid, nikkel subsulfid). Dyreforsøk har vist at lite løselige nikkelforbindelser blir værende i lungene mye lenger enn løselige nikkelforbindelser. Halveringstiden i lunge er 1-3 dager for nikkelsulfat, 5 dager for nikkel subsulfid og mer enn 100 dager for nikkeloksid. Metallisk nikkel hadde retensjonstid sammenlignbart med lite løselige nikkelforbindelser.

Nikkel kan absorberes fra tarm etter at oppspytt svelges eller ved at større partikler pustes inn og deponeres i øvre luftveier. Her vil opptaket være avhengig av nikkels kjemiske form og løselighet. Opptaket fra tarmen øker ved faste, og reduseres betydelig ved inntak av føde (melk, kaffe).

Opptak i celler er vist i dyrestudier via tre forskjellige mekanismer; metallion transportsystemer (hovedsakelig løselige), diffusjon av lipofile nikkelkomplekser gjennom membranen (hovedsakelig løselige), og gjennom fagocytose (hovedsakelig lite løselige).

Det er begrenset informasjon om vevsdistribusjon av nikkel hos mennesker, men ved autopsi er nikkel funnet i alle vev, med høyest konsentrasjon i binyrer, tykktarm og hud. Arbeidere med yrkesmessig eksponering har større konsentrasjon av nikkel i lunge enn den generelle befolkning. Arbeidere eksponert for lite løselig nikkel har også høyere nikkelnivåer i neseslimhinner enn arbeidere eksponert for løselige forbindelser, noe som indikerer at lite løselige nikkelforbindelser vil deponeres i neseslimhinner.

Under metabolismen vil nikkel, etter opptak i blodstrømmen, binde seg til spesifikke serumkomponenter og bli fordelt raskt i hele kroppen. I serum vil nikkel a) danne et kompleks med albumin (34 %), b) danne komplekset nikkeloplasmin (26 %), c) forekomme som en ultrafiltrabel substans (40 %).

Ved yrkeseksponering for løselige nikkelforbindelser vil nikkel i all hovedsak utskilles i urinen. Utskillelse i faeces gjelder hovedsakelig lite løselig nikkel.

4.7 Karsinogenisitet og mekanismer

Mekanismene bak nikkel-indusert kreft kan være mange. I mutagenitetstester i bakterier er nikkelforbindelser stort sett negative. Dette støttes av at nikkelforbindelser har liten affinitet til DNA. Det er imidlertid vist at både løselige og lite løselige nikkelforbindelser har høy affinitet til proteiner og kan indusere sekundære gentoksiske effekter i form av brudd i DNA, kromosom-forandringer og DNA-protein kryssbindinger via indirekte mekanismer i både in vivo og in vitro studier.

Mekanismer for observerte gentoksiske effekter inkluderer interferens med cellulær redoksregulering og induksjon av oksidativt stress. Epigenetiske mekanismer som endringer i DNA-metylering, histonmodifiseringer, samt deregulering av mikro-RNA og cellulære signalveier er også involvert i nikkel-indusert karsinogenese. Blant annet fører nikkel-eksponering til hypermetylering av syklinavhengig kinaseinhibitor 2A-genet (CDKN2A; et viktig tumorsuppressor-gen). Dette resulterer i nedregulering av genets aktivitet [3]. I tillegg spiller nikkel-indusert inflammasjon og cytotoxiskitet lokalt i luftveiene en rolle i kreftutvikling, ved å øke dannelsen av reaktive oksygenforbindelser og derved gi opphav til indirekte gentoksisitet. Endelig kan nikkelforbindelsers evne til å hemme mekanismer for reparasjon av skader i DNA være med på å manifestere indirekte DNA-skader som mutasjoner (ECHA 2018, avsnitt 7.9.3).

En annen karsinogen virkemekanisme for nikkel-ioner er at de fungerer på samme måte som ved cellulær hypoksi, ved å føre til kraftig akkumulasjon av transkripsjonsfaktoren hypoksiinduserbar faktor 1-alfa (HIF-1a) [4]. Derved induseres en hypoksi-liknende respons som medfører seleksjon av celler med økt glykolytisk aktivitet, hvilket er en kjent egenskap ved kreftceller. Det er vist at HIF-1a er ansvarlig for hovedparten av deregulering av gener etter eksponering for nikkel.

En viktig faktor for nikkel-karsinogenisitet er den fundamentale forskjellen mellom løselig og lite løselig nikkel i deres kinetikk og ekstracellulær og intracellulær biotilgjengelighet. For eksempel kan halveringstiden for lite løselige forbindelser (nikkeloksid: > 100 dager) være medvirkende årsak til helseskadelige effekter på grunn av lengere retensjonstid i lungene og derfor lengere tid for interaksjon med lungecellene (SCOEL 2011). Mens lite løselig nikkel tas opp i cellene via aktiv fagocytose, så utskilles løselige nikkelsalter raskt fra kroppen og trenger kun i liten grad inn i cellene. Partikkelstørrelse og overflateladning (surface charge) er viktige faktorer for induksjonen av fagocytosen.

Samlet sett indikerer "Weight of evidence" analyser derfor at karsinogene virkemekanismer for nikkelforbindelser omfatter både indirekte gentoksiske effekter via induksjon av inflammasjon og epigenetiske effekter. Disse effektene er avhengige av at tilstrekkelige mengder Ni(II) når frem til kjernene i målcellene.

4.7.1 Kreftundersøkelser hos mennesker

Økt risiko for lungekreft er rapportert i kohorter av arbeidstakere på nikkel smelteverk og raffinier i Canada (Ontario), Finland (Harjavalta), Norge (Kristiansand) og Storbritannia (Wales, Clydach). Epidemiologiske studier har vist et doserelatert kreftpensiale (lunge- og nesekreft) etter blandingseksponering for både vannløselige nikkelforbindelser og lite løselige nikkel-subsulfid og -oksid forbindelser. Estimaten fra epidemiologiske studier vedrørende i hvilken grad eksponering for løselig eller lite løselig nikkel er hovedårsak til økt risiko for kreft i luftveiene varierer (ECHA 2018, avsnitt 7.7.1).

Studiene til Andersen og Grimsrud [5] [6] [7] av norske arbeidstakere (Kristiansandkohorten) er spesielt viktige ved at de viser de mest omfattende tilgjengelige dose-respons data. Disse studiene indikerer at løselig nikkel kan være den viktigste bidragsyter for kreft, men dette er omdiskutert. I Kristiansandkohorten fant man en signifikant øking i risiko for lungekreft (Odds Ratio = 2,5) ved en kumulativ dose på 1,6 mg/m³ nikkel. Etter å ha tatt sampler-effektivitet i betraktning ble kumulativ dose justert til 3,3 mg/m³ (ECHA 2018, avsnitt 8.2). Det er ikke beskrevet kohorter som kun ble eksponert for en enkelt nikkelforbindelse. For eksempel ble det estimert at arbeidsatmosfæren i Kristiansandkohorten inneholdt 4,5 ganger så høye konsentrasjoner av total nikkel (løselig + oksid- + sulfidforbindelser) sammenliknet med andelen løselig nikkel alene.

Risiko for lungekreft ble analysert i ulike kohorter ved konsentrasjoner hhv. over eller under 0,2 mg/m³ for nikkelsulfid (lite løselig), over eller under 2 mg/m³ for nikkeloksid (lite løselig) og over eller under 0,1 mg/m³ for løselige nikkelforbindelser. Det ble konkludert med at hvis totaleksponeringen var mindre enn 0,2 mg Ni/m³ (inhalerbar fraksjon), løselig nikkel var mindre enn 0,1 mg Ni/m³ og nikkeloksid var mindre enn 2 mg/m³ (inhalerbar fraksjon), så var det ingen indikasjoner på signifikant økt lungekreftrisiko.

4.7.2 Kreftundersøkelser i forsøksdyr

I langtids dyrestudier resulterte eksponering for lite løselige nikkelforbindelser (nikkelsubsulfid og nikkeloksid) i lungekreft blant dyrene ved doser fra henholdsvis 0,11 og 0,5 mg Ni/m³. Eksponering for den løselige forbindelsen nikkelsulfat gav imidlertid ikke opphav til økt frekvens av svulster i dyrestudier ved doser fra 0,6 til 2,2 mg Ni/m³.

Metallisk nikkel har ikke vist potensiale til å indusere lungekarsinogenese i dyrestudier eller i humane epidemiologiske studier. I forsøk med rotter har man funnet systemisk kreft (feokromocytom) etter eksponering for metallisk nikkel og man antar at dette har sammenheng med induksjon av hypoxia-inducible transcription factor (HIF-1) (se avsnitt om Kreftmekanismer).

4.7.3 Andre helseeffekter

Akutt toksisitet

Det er referert to tilfeller av dødsfall etter nikkeleksponering i ECHAs rapport (2018). Den ene var en to år gammel jente som spiste 15 g nikkelsulfat, og som døde av hjertestans. Den andre var en arbeider som sprayet nikkel ved hjelp av en lysbueprosess, og som døde av ARDS (Acute respiratory distress syndrome), 13 dager etter 90 minutters eksponering estimert til 382,1 mg/m³. Total eksponering ble estimert til nesten 1 g nikkel.

Generelt er løselige nikkelforbindelser mer akutt toksiske enn mindre løselige forbindelser. Det foreligger lite data om inhalasjonstoksitet, så konklusjonene er til dels trukket på grunnlag av oral eksponering. Gastrointestinale (brekninger, magesmerter og diaré) og nevrologiske symptomer (svimmelhet, hodepine og tretthet) var de mest rapporterte effekter etter akutt eksponering (EFSA 2015). Inhalasjonseksponering for noen nikkelforbindelser kan forårsake toksiske effekter i luftveiene og immunsystemet.

Oral toksisitet hos dyr varierer fra akutt toksisk til ikke akutt toksisk hos rotter.

Lungeinflammasjon

Kronisk inhalasjonseksponering for nikkelstøv og aerosoler kan bidra til luftveisplager som astma, bronkitt, rhinitt, sinusitt og pneumokoniose. En rekke humane studier har undersøkt nikkels og nikkelforbindelsers potensiale til å indusere luftveislidelser, men de fleste av disse studiene er mortalitetsstudier i kohorter av nikkelarbeidere. Studier av ikke-maligne luftveislidelser hos nikkelarbeidere for øvrig er begrenset.

Nikkelsulfat er kjent for å kunne forårsake yrkesastma. Forekomsten av nikkelutløst astma er imidlertid langt sjeldnere enn kontaktdermatitt.

Sensibilisering

Nikkel er et kjent hudallergen og allergisk kontaktdermatitt er en vanlig rapportert effekt hos mennesker eksponert for nikkel. Hudsensibilisering synes å opptre i relasjon til et stort antall nikkelforbindelser. De løselige saltene ser ut til å ha størst potensiale for sensibilisering, men også de lite løselige forbindelsene antas å ha en slik effekt.

Oral eksponering for nikkel er ikke kjent for å kunne utløse eksem, men oralt inntak av nikkel kan gi eksemforverring hos sensibiliserte individer.

Det er også beskrevet at oralt inntak av nikkel kan gi gastrointestinale symptomer (magesmerter, diaré og/eller forstoppelse, kvalme og/eller oppkast), atypiske systemiske manifestasjoner (hodepine, kronisk fatigue) og kroniske hudsymptomer (urticaria-angioødem), samlet betegnet som "systemic nickel allergy syndrome" (SNAS). Sammenhengen mellom SNAS og nikkeleksponering er ikke like veletablert som sammenhengen med kontaktdermatitt, her må det mer forskning til ifølge ECHA (2018).

Reproduksjon

DECOS [3] utarbeidet i 2003 en egen rapport om nikkel og nikkelforbindelser og deres effekt på reproduksjon. Nikkelforbindelser er i denne rapporten inndelt i metallisk nikkel, nikkelkarbonyl, løselige og lite løselige nikkelsalter, og det foreslås separat klassifisering for hver av disse undergruppene. For metallisk nikkel konkluderes det med at datagrunnlaget er for mangelfullt til at det kan anbefales noen klassifisering. Heller ikke for lite løselige nikkelforbindelser anses datagrunnlaget til å være tilstrekkelig, men lite løselige forbindelser vil deponeres lokalt, vanligvis i luftveiene, og vil i liten grad forventes å ha systemiske effekter. Løselige nikkelforbindelser, derimot, vil kunne tas opp i blodbanen og distribueres i hele organismen, og derved også kunne påvirke fertilitet og utvikling. Slike effekter er påvist i dyrestudier. Det er også påvist at nikkel kan gå over i brystmelk. På grunnlag av foreliggende litteratur konkluderer DECOS med at for løselige nikkelsalter er det en mulig risiko for påvirkning av fertilitet, og de kan dessuten forårsake skade på ufødte og diende barn.

DECOS har kalkulert et maksimalt sikkert nivå på 25 µg/L brystmelk basert på ADI for nikkel på 5 µg/kg kv/dag, fra RIVM 1994. Imidlertid opererer RAC med en lavere ADI, 2,8 µg/kg kv/dag, fra EFSA 2015, for beskyttelse av den generelle befolkning mot reproduktive effekter. På grunnlag av denne ADIen kalkulerer RAC et maksimalt sikkert nivå mot reproduktive effekter ved yrkesmessig inhalasjon på 27 µg Ni/m³.

4.7.4 Hudopptak

Studier både av mennesker og forsøksdyr viser at nikkel til en viss grad kan tas opp gjennom huden, men at en stor andel av administrert dose forblir på hudoverflaten eller i øvre hudlag.

4.7.5 Biomonitorering

For biologisk monitorering er urinanalyse vanligvis foretrukket fremfor serum. Imidlertid har målinger av U-Ni i den generelle befolkning uten yrkeseksponering vist så høye verdier at yrkeseksponering for nikkel under den foreslåtte grenseverdien vil kunne gi U-Ni-nivåer innenfor 95-percentilen for den generelle befolkning.

U-Ni vil også være avhengig av sammensetningen av nikkelforbindelsene i arbeidsatmosfæren, ettersom løselig nikkel vil gi høyere nivåer i urin enn lite løselige forbindelser. En biologisk grenseverdi er derfor ikke foreslått fra RACs side.

4.7.6 Kreftrisiko og dose-responsammenheng

Basert på ulike mekanismestudier kategoriseres nikkelforbindelser som indirekte gentoksiske karsinogener. For slike stoffer er det mulig å bestemme en mekanisme-basert terskel. Inflammasjon og cytotoxiske effekter i lungene anses som kritiske for den karsinogene prosess som fører til feil i replikasjon og sekundær gentoksisitet.

I en 2-årig inhalasjonsstudie med nikkelsulfat i rotter ble en NOAEC for inflammatoriske effekter bestemt til $\approx 0,03$ mg Ni/m³ (lungetumorer ble ikke observert i studien). For de mindre løselige nikkelsubulfid og nikkeloksid ble det i tilsvarende NTP inhalasjonsstudier (National Toxicology Program, USA) fastlagt en LOAEC på hhv. 0,11 og 0,5 mg Ni/m³ for inflammatoriske effekter, lungefibrose og -kreft. Her ble NOAEC ikke rapportert. Disse studiene omfattet respirable nikkelpartikler og grenseverdier avledet på denne bakgrunn gjelder derfor spesifikt for respirable partikler.

En usikkerhetsfaktor på 3 ble brukt på ovenstående LOAEC for nikkelsubulfid og nikkeloksid i dyrestudier for å avlede NAEC (hhv. 0,04 and 0,17 mg/m³) (Tabell 1). En kompleks modell for beregning av avsetning av partikler i lungene (MPPD), som tar hensyn til partikkel-karakteristikk, pustefrekvens og -mønster, eksponeringskonsentrasjon og varighet, ble benyttet til å forutsi deponering av nikkelpartikler i alveole- og trakea/bronkie-regionen. Modellen ble videre benyttet til å beregne human eksponeringskonsentrasjon (HEC) (se ECHA 2018 for detaljer) (Tabell 5).

Tabell 5. Beregnet respirabel human eksponeringskonsentrasjon (HEC) for ulike nikkelforbindelser, basert på inflammatorisk effekt.

	Respirabel HEC (mg Ni/m ³) basert på inflammatorisk effekt			
	Nikkel metall	Nikkeloksid	Nikkelsubulfid	Nikkelsulfat
Observert LOAEC	0,1	0,5	0,11	
Observert NOAEC				0,03
Avledet NAEC	0,03	0,17	0,04	
Beregnet HEC	0,02	0,03	0,03	0,03

Usikkerhetsfaktorer for avledning av OEL for respirabelt nikkel ble anvendt som følger:

1. En usikkerhetsfaktor på 1 ble ansett som tilstrekkelig for å ta hensyn til toksikodynamiske forskjeller mellom rotte og menneske. Sammenlikning av respirable doser gir ingen indikasjoner på at mennesker er mer sensitive enn rotter for karsinogene effekter av nikkel. Respirabel fraksjon er estimert til å utgjøre 10-20 % av inhalerbare partikler i de studerte humane kohortene.
2. En usikkerhetsfaktor på 3 ble benyttet for intra-spesies forskjeller. Selv om den foreslåtte OEL for nikkel primært er basert på dyrestudier, så benytter RAC evidens fra humane studier til å støtte opp om bestemmelsen av OEL. De fleste epidemiologiske studier baseres på måling av inhalerbart nikkel, og det er lite data om eksponering for respirable partikler.
3. En ekstra usikkerhetsfaktor på 2 ble brukt for nikkelforbindelser på grunn av alvorligheten av endepunktet (kreft).

Samlet resulterer dette i en verdi for OEL på 0,005 mg Ni/m³ for nikkelsulfat, nikkeloksid og løselige nikkelforbindelser. For metallisk nikkel ble en intra-spesies usikkerhetsfaktor på 3 benyttet. Dette resulterte i en OEL på 0,0067 mg Ni/m³ (avrundet til 0,005 mg/m³). Fordi yrkeseksponering for nikkel i nesten alle

tilfeller omfatter en blandingseksponering, ble det ikke ansett for praktisk å foreslå ulike OEL for ulike nikkelforbindelser. **En avrundet verdi på 0,005 mg Ni/m³ ble av ECHA derfor foreslått som OEL for respirabel fraksjon av både metallisk nikkel og nikkelforbindelser** (RAC 2018; ECHA 2018) [1].

Fordi nikkelforbindelser kan føre til nesekreft blant mennesker, ble det også ansett som hensiktsmessig å fastsette en OEL for inhalerbar fraksjon, selv om kunnskap om dose-respons sammenhenger for effekter av nikkel i neseregionen er begrenset. Tilsvarende som ved utvikling av lungekreft ble cytotoxisitet og inflammasjon, og derav følgende oksidative skader, ansett som viktige virkemekanismer ved nesekreft. Data fra Kristiansandkohorten [6-8] viste en signifikant økt kreftrisiko for vannløselig nikkel ved kumulativ eksponering på 1,6 mg/m³ x år. Ved å ta hensyn til en gjennomsnittlig eksponeringstid på 13 år i Kristiansandkohorten og en potensiell samlet eksponeringstid for arbeidere, vil dette tilsvare et eksponeringsnivå på 0,04 mg Ni/m³. Fordi data fra Kristiansandkohorten viser de høyest rapporterte estimater for kreftrisiko, anses det å bruke disse som en konservativ tilnærming. Usikkerhetsfaktorer ble benyttet på følgende måte:

1. En standard usikkerhetsfaktor på 3 ble benyttet for ekstrapolering fra LOAEC til NOAEC, hvilket gir en verdi på 0,013 mg Ni/m³.
2. En korreksjonsfaktor på 2 ble benyttet for historiske endringer i effektivitet av prøvetakere (ECHA 2018, avsnitt 5.3.2), resulterende i en inhalerbar eksponeringsverdi på 0,027 mg/m³. Ingen ytterligere usikkerhetsfaktorer ble ansett nødvendige.

LOAEL avledet fra Kristiansandkohorten er basert på lungekreftinsidens. Det er ikke observert noen økning i risiko for nesekreft ved eksponeringsnivåer som ikke fører til lungekreft. **En avrundet verdi på 0,03 mg Ni/m³ ble derfor ansett for en konservativ OEL for inhalerbar fraksjon.** Ettersom respirabel fraksjon er estimert å utgjøre 10-20 % av inhalerbar fraksjon ble det også konkludert at verdier på 0,03 mg/m³ for inhalerbar og 0,005 mg/m³ for respirabel fraksjon er av sammenliknbar størrelse.

4.7.7 TEG-kommentar

I ECHAs bakgrunnsdokument diskuteres det grundig om det er grunnlag for å differensiere mellom f.eks. organiske eller uorganiske nikkelforbindelser, eller mellom løselige og lite løselige forbindelser. Mens dyrestudier ikke har påvist kreft etter eksponering for løselig nikkel, så indikerer humane studier, spesielt fra Kristiansand, at løselig nikkel kan være den viktigste bidragsyter. TEG mener dog at det ikke er mulig å konkludere vedrørende dette. TEG velger i denne sammenheng å basere våre vurderinger på ECHAs dokument. ECHAs diskusjon er imidlertid konsentrert omkring karsinogenese, og andre helseeffekter av nikkeleksponering er ikke inngående behandlet.

TEG anser at ECHAs konklusjon om at nikkelforbindelser virker som indirekte gentoksiske karsinogener, der det er mulig å bestemme en mekanisme-basert terskel, er godt begrunnet.

Siden yrkesmessig eksponering for nikkel regelmessig innebærer eksponering for både løselige og lite løselige nikkelforbindelser, er det hensiktsmessig å ha en felles grenseverdi for disse forbindelsene basert på nikkelinhold i aerosolene.

Ved eksponeringsnivåer lavere enn den foreslåtte grenseverdien er det ikke forventet noen signifikant restrisiko for kreft hos arbeidere. Den foreslåtte grenseverdien antas også å beskytte mot reproduktive og andre helseeffekter. Det foreligger ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for fastsettelse av grenseverdier for hudsensibilisering. Anmerkingene i Grenseverdilisten (AKR) anses av TEG for tilfredsstillende.

TEG støtter RACs foreslåtte grenseverdier (0,005 mg nikkel/m³ for respirabel og 0,03 mg nikkel/m³ for inhalerbar fraksjon). TEG er enig i at en korttidsverdi ikke er nødvendig.

5. Bruk og eksponering

Nikkelforbindelser og metallisk nikkel har mange industrielle og kommersielle bruksområder inkludert bruk i rustfritt stål og andre nikkellegeringer, i katalysatorer, batterier, pigmenter og keramikk. De fleste arbeidstakere som kan bli eksponert for nikkel og nikkelforbindelser arbeider i produksjon av metallprodukter (rustfritt stål og andre nikkellegeringer), produksjon av maskiner (unntatt elektriske) og produksjon av transportutstyr. Eksponering for nikkel er blant annet vanlig for arbeidstakere som arbeider med gruvedrift, med nikkelraffinering, med støping, sprøytemaling, sveising og sliping av nikkel, nikkelforbindelser og nikkelholdige materialer. Se også kap 2.1 om forekomst og bruk.

Ved nikkelverket, importeres nikkel i form av nikkelmatte, som er et halvfabrikat som inneholder 40-50 % nikkel, 20-35 % kobber og noe kobolt, jern og edelmetaller. Etter utluting av metallene i nikkelmatten, fremstilles nikkel (og andre metaller) til slutt ved elektrolyse.

5.1 Opplysning fra Produktregisteret

Data fra Produktregisteret er innhentet fra 2020 og inneholder opplysninger om mengde og bruk av nikkel og nikkelforbindelser (nikkelklorid, nikkelnitrat, nikkelsulfat, nikkelhydroksid og nikkelmonooksid) i deklareringspliktige produkter. Netto maksimal mengde av nikkel i 45 deklareringspliktige produkter utgjør totalt 48 786 tonn. Nikkel som råvare til fremstilling av metaller utgjør over 99 %.

Det henvises til tabell 6 for detaljert oversikt over produkttyper med tilhørende næringskode for de produkter det kan rapporteres på.

Tabell 6. Oversikt over de næringer hvor nikkel og nikkelforbindelser benyttes i størst mengde, og mengde forbruk i tonn.

Stoff	Næringskode	Beskrivelse av næring	Netto mengde (tonn)
Nikkel	24	Produksjon av metaller	48 518
Nikkel	25	Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	184
Nikkel	24.4	Produksjon av ikke-jernholdige metaller	55
Nikkel	19.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	15
Nikkel	32	Annen industriproduksjon	10
Nikkel	28	Produksjon av maskiner og utstyr til generell bruk, ikke nevnt annet sted	6
Nikkel	17	Produksjon av papir og papirvarer	4
Nikkel	24.101	Produksjon av jern og stål	1,2
Nikkelklorid	25.61	Overflatebehandling av metaller	0,4
Nikkelsulfat	25.610	Overflatebehandling av metaller	0,6
Nikkelmonooksid	19.2	Produksjon av raffinerte petroleumsprodukter	4,4
Nikkelmonooksid	20.15	Produksjon av gjødsel, nitrogenforbindelser og vekstjord	4,2
Nikkelmonooksid	20	Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	3.9

Opplysninger om produkttypekode, produkttype og netto mengde (over 0,4 tonn) er gitt i tabell 7 for nikkel og nikkelforbindelser.

Tabell 7. Oversikt over produkttyper med beskrivelser som inneholder nikkel og nikkelforbindelser og totale mengder av produktet.

Stoff	Produkttypekode	Beskrivelse av produkttype	Netto mengde (tonn)
Nikkel	P15500	Katalysatorer, generelt	17,6
Nikkelmonooksid			
Nikkel	M15200	Ikke-galvaniske metalloverflatebelegginger (kromateringsmidler)	184,5
Nikkelnitrat			
Nikkel	M15500	Andre metalloverflatebehandlingsmidler	20,5
Nikkelnitrat			

5.2 Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1 EXPO-data

Rapporterte målinger av nikkel er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av nikkel registrert i EXPO som er vurdert er utført i perioden 2000-2021.

Tabell 8A viser resultatene fra totalt 3282 prøver tatt med totalstøvkasset (3 delt plastkasset). Resultatene er oppgitt med konsentrasjonsangivelse i mg/m^3 og er sammenliknet med EUs forslag til grenseverdi for inhalerbar fraksjon på $0,05 \text{ mg}/\text{m}^3$. Alle prøvene er personbårne. Da totalstøvkassetten har lavere oppsamlingseffektivitet enn kasset beregnet på oppsamling av inhalerbar fraksjon, vil resultatene framstå som noe lavere (bedre) enn de er i virkeligheten (jamfør krav til prøvetakingsutstyr for oppsamling av aerosolfraksjon gitt i NS-EN 481:1993). Data i EXPO for målinger av nikkel og også andre stoffer der grenseverdien ikke er spesifisert å gjelde inhalerbar fraksjon er hovedsakelig basert på målinger med totalstøvkasset. Navnet er misvisende, da den samler opp en aerosolfraksjon som, avhengig av partikkelstørrelsesfordelingen kan være mer sammenliknbar med den torakale fraksjonen. Jo grovere støvet er jo større vil forskjellene være mellom inhalerbar fraksjon og fraksjon målt med totalstøvkassetten.

Det aritmetiske gjennomsnittet (AM) for alle næringene angitt i Tabell 8 A er $0,04 \text{ mg}/\text{m}^3$. Alle de 13 næringskodene som er angitt med data, ligger godt under gjennomsnittet, med unntak av virksomheter innen næringskode 33 (Reparasjon og installasjon av maskiner og utstyr) som ligger likt med gjennomsnittet, næringskode 24 (Produksjon av metaller) og næringskode 30 (Produksjon av andre transportmidler) som har et gjennomsnitt på henholdsvis 70 % og 110 % over $0,04 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$. De samme fire næringskodene peker seg ut med svært høye maksverdier, med opptil $11 \text{ mg}/\text{m}^3$ for næringskode 24, som bidrar til høyt gjennomsnitt (AM). For disse fire næringskodene er derfor geometrisk gjennomsnitt (GM) angitt da dette gir en bedre pekepinn på fordelingen av resultatene. GM ligger på et nivå som stemmer mer med medianverdiene, som er mye lavere enn AM. Det betyr at det er en skjevfordeling i data mot en langt lavere verdi enn AM angitt for disse fire næringskodene. Dette er også i overensstemmelse med at andelen av prøver over eller lik GV også er relativt lav (6-15 %).

Av prøvene i Tabell 8A er 1674 prøver (51 %) tatt ved arbeidsoperasjon sveising. Sveiserøyken inneholder partikler med aerodynamisk diameter tilsvarende respirabel fraksjon og er sammenliknet med EUs foreslåtte grenseverdi for respirabel fraksjon på $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$. Måleresultatene er oppgitt i tabell 8B og viser at arbeidstakere eksponeres for relativt høye konsentrasjoner ved sveising. Da det kun er 211 virksomheter angitt i oversikten er det usikkert hvorvidt resultatene er representative for de enkelte næringene, med tanke på det store antallet virksomheter på landsbasis som sveiser på rustfritt stål med nikkel.

26 Nikkel og nikkelforbindelser

Tabell 8A. Oversikt over næringer hvor det er foretatt målinger av nikkel med totalstøvkasett i perioden 2000-2021 og måleresultater for disse målingene. Måleresultatene er sammenliknet med grenseverdi for inhalerbar fraksjon 0,05 mg/m³. Næringer hvor det er registrert færre enn 4 virksomheter og færre enn 40 målinger er utelatt fra tabellen. GV = grenseverdi.

Næringskode	Antall virksomheter	Antall prøver	Gj.snitt (AM) mg/m ³	Gj.snitt (GM) mg/m ³	Median mg/m ³	Max mg/m ³	Andel > GV (inkl GV)
Alle		3282	0,04	0,002	0,0016	18	6 %
20 - Produksjon av kjemikalier og kjemiske produkter	5	52	0,013			0,16	
24 - Produksjon av metaller	26	589	0,069	0,0011	0,0005	11	8 %
25 - Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	110	699	0,015			0,743	
27 - Produksjon av elektrisk utstyr	12	147	0,001			0,07	
28 - Produksjon av maskiner og utstyr til generell bruk, ikke nevnt annet sted	42	307	0,032	0,004	0,0029	1,9	12 %
29 - Produksjon av motorvogner og tilhengere	16	89	0,005			0,17	
30 - Produksjon av andre transportmidler	15	300	0,085	0,0073	0,0066	10	15 %
31 - Produksjon av møbler	5	44	0,011			0,33	
33 - Reparasjon og installasjon av maskiner og utstyr	36	364	0,040	0,0029	0,003	5,5	6 %
38 - Innsamling, behandling, disponering og gjenvinning av avfall	16	138	0,002			0,033	
45 - Handel med og reparasjon av motorvogner	14	77	0,001			0,0045	
46 - Agentur- og engroshandel, unntatt med motorvogner	6	48	0,003			0,02	
84 - Offentlig administrasjon og forsvar, og trykdeordninger underlagt offentlig forvalt.	12	88	0,004			0,063	

Tabell 8B. Oversikt over næringer hvor det er foretatt målinger av nikkel med totalstøvkasett med arbeidsoperasjon sveising i perioden 2000-2020 og måleresultater for disse målingene. Måleresultatene er sammenliknet med grenseverdi for respirabel fraksjon 0,01 mg/m³. Næringer hvor det er registrert færre enn 4 virksomheter og færre enn 40 målinger er utelatt fra tabellen. GV = grenseverdi.

Næringskode	Antall virksomheter	Antall Prøver	Gj.snitt (AM) mg/m ³	Gj.snitt (GM) mg/m ³	Median mg/m ³	Max mg/m ³	Andel > GV (inkl GV)
Alle		1674	0,05	0,0033	0,0029	18	28 %
24 - Produksjon av metaller	10	91	0,393	0,0073	0,0039	11	46 %
25 - Produksjon av metallvarer, unntatt maskiner og utstyr	94	506	0,015				
27 - Produksjon av elektrisk utstyr	7	41	0,003				

28 - Produksjon av maskiner og utstyr til generell bruk, ikke nevnt annet sted	37	218	0,021	0,003	0,0021	1,9	22 %
29 - Produksjon av motorvogner og tilhengere	14	66	0,007				
30 - Produksjon av andre transportmidler	15	172	0,071	0,0083	0,0072	4,1	42 %
33 - Reparasjon og installasjon av maskiner og utstyr	34	236	0,016	0,0031	0,003	0,5	28 %

Tabell 8B viser at de fire næringsgruppene med de høyeste verdiene sammenliknet mot inhalerbar fraksjon er blant de med høyest verdi også for måleresultater sammenliknet mot respirabel fraksjon (sveising). Spesielt gjelder dette næringskodene 24 (Produksjon av metaller) og 30 (Produksjon av andre transportmidler) hvor andelen av prøveresultater over eller lik grenseverdien er på henholdsvis 46 % og 42 %. Det aritmetiske gjennomsnittet (AM) gir også her et dårlig bilde av fordelingen av måleresultatene, da det er relativt høye maksimalverdier som påvirker gjennomsnittet (AM) i disse 4 næringene, og da spesielt for næringskodene 24 og 30. Innen næringskode 30 har median og geometrisk gjennomsnitt (GM) relativ lik verdi og ligger på et nivå ca 1/10 av AM (0,071 mg/m³). For næringskode 24 er resultatene mer sprikende, men med en GM (0,0073 mg/m³) og median (0,0039 mg/m³) langt lavere enn AM for næringen (0,393 mg/m³). Uansett er andelen over grenseverdi høy for de nevnte næringene.

Det er grunn til å anta at de fleste målingene ved sveising er tatt under sveiseskjermen, men utenfor åndedrettsvern i de tilfeller det er brukt.

En del av disse virksomhetene vil også måtte forholde seg til grenseverdi for seksverdig krom (Cr (VI)) som ble redusert i 2021. Krom og nikkelforbindelser opptrer ofte samtidig i forbindelse med sveising og annet varmt arbeid på stål, samt i stålindustrien, der ca 2/3 av stålet er rustfritt. Det vil være de samme tiltakene som har innvirkning på både krom og nikkel.

Data av betydning fra EXPO om eksponeringsnivå for respirabel fraksjon ved annet arbeid enn sveising foreligger ikke, med unntak av 364 personbårne målinger gjort i 5 virksomheter innen næringskode 24. Kun ett måleresultat lå her over EUs foreslåtte grenseverdi.

5.2.2 Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 9 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av nikkel og nikkelforbindelser (beregnet som Ni) presentert.

Tabell 9. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av nikkel og nikkelforbindelser

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Inhalerbar- eller respirabel fraksjon prøve tas med utstyr som oppfyller kravene gitt i NS-EN 481:1993	ICP-OES ⁹ eller ICP-MS ¹⁰	NIOSH metode 7304 ¹¹ OSHA metode 1006 ¹²

⁹ ICP-OES: induktiv koplet plasma optisk emisjonsspektroskopi.

¹⁰ ICP-MS: induktivt koplet plasmamassespektroskopi.

¹¹ [NIOSH metode 7304 \(cdc.gov, PDF\)](#).

¹² [OSHA metode 1006 \(osha.gov, PDF\)](#).

6. Vurdering

Nikkelforbindelser som omfatter både uorganiske og organiske forbindelser, lite løselige og løselige nikkelforbindelser er av IARC anbefalt klassifisert som kreftfremkallende for mennesker i gruppe 1, og kan forårsake kreft i lunge, nesehule og nesebihuler. Metallisk nikkel er av IARC kategorisert som mulig kreftfremkallende for mennesker (gruppe 2B).

Luftveisplager som astma, bronkitt, rhinitt, sinusitt og pneumokoniose (støvlunge), kan oppstå etter langvarig (kronisk) inhalasjon av nikkelstøv og aerosoler. Nikkelsulfat er kjent for å kunne forårsake yrkesastma, men er langt sjeldnere enn kontaktdermatitt.

Nikkel er et hudallergen og allergisk kontaktdermatitt er en vanlig rapportert effekt hos mennesker eksponert for et stort antall nikkelforbindelser, spesielt de løselige saltene, men også de lite løselige forbindelsene antas å ha en slik sensibiliserende effekt.

Løselige nikkelsalter vil kunne tas opp i blodbanen og ha systemisk effekt. De kan være reproduksjonstoksiske, ved at de kan påvirke fertilitet, og kan forårsake skade på ufødte og diende barn. DECOS, 2003 [3].

Akutte toksiske effekter ved inhalasjon av nikkelforbindelser er generelt lav. (Et unntak er nikkeltetrakarbonyl som ikke omfattes av dette grunnlagsdokumentet).

Mekanismene for nikkelindusert kreft kan være mange, men det er et grunnleggende skille i mekanismene som trer inn for løselige kontra uløselige forbindelser. De lite løselige nikkelforbindelsene vil deponeres lokalt, vanligvis i luftveiene, mens de løselige forbindelsene vil være mer biotilgjengelige, men tas opp i blodbanen og skilles ut relativt raskt via urinen.

Selv om uløselige forbindelser er mindre biotilgjengelige enn de løselige, vil den lengre halveringstiden kunne medvirke til helseskadelige effekter på grunn av lengre retensjonstid i lungene og da lengre tid for påvirkning av lungeceller (SCOEL 2011).

TEG viser til ECHAs godt begrunnede konklusjon om at nikkelindusert kreft oppstår på grunn av indirekte gentoksiske virkningsmekanismer, der det er mulig å bestemme en mekanismebasert terskelverdi. Feil i replikasjon og sekundær gentoksisitet er følgene av en karsinogen prosess som starter med Inflammasjon og cytotoxiske effekter i lungene.

Det er utledet en grenseverdi for respirabel fraksjon av nikkel og nikkelforbindelser basert på to inhalasjonsstudier med rotter eksponert for respirable nikkelpartikler. Den ene er en 2-årig inhalasjonsstudie med nikkelsulfat i rotter der NOAEC for inflammatoriske effekter ble fastlagt. Den andre med de mindre løselige nikkelsubsulfid og nikkeloksid, der LOAEC ble fastlagt for inflammatoriske effekter, lungefibrose og kreft.

Når usikkerhetsfaktorer er hensyntatt på grunn av forskjeller mellom rotter og mennesker, forskjeller mellom individer og en ekstra usikkerhetsfaktor på 2 på grunn av alvorligheten av endepunktet (kreft) resulterte det i en grenseverdi på 0,005 mg Ni/m³ for nikkelsulfat, nikkeloksid og løselige nikkelforbindelser. For metallisk nikkel ble resultatet en grenseverdi på 0,0067 mg Ni/m³.

Med begrunnelse i at yrkeseksponering for nikkel i nesten alle tilfeller omfatter en blandingseksponering, er det av praktiske grunner foreslått en grenseverdi for respirabel fraksjon for både metallisk nikkel og nikkelforbindelser på 0,005 mg Ni/m³ (RAC 2018; ECHA 2018) [1].

For å beskytte mot nesekreft er det vurdert hensiktsmessig å fastsette også en grenseverdi for inhalerbar fraksjon, selv om det er begrenset kunnskap om dose-respons sammenhenger for effekter av nikkel i neseregionen. Inflammasjon og cytotoxisitet er ansett som viktige virkningsmekanismer også for nesekreft. Data fra arbeidstakere i nikkelraffineri (Kristiansandkohorten) [6-8] er lagt til grunn. De viste en signifikant økt kreftrisiko for vannløselige nikkelforbindelser ved kumulativ eksponering på $1,6 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ med gjennomsnittlig eksponeringstid på 13 år og en mulig samlet eksponeringstid for arbeidstakere. Det tilsvarer et eksponeringsnivå på $0,04 \text{ mg Ni/m}^3$. Ved å benytte usikkerhetsfaktorer for ekstrapolering fra LOAEC til NOAEC og for historiske endringer i effektivitet av prøvetakere, har man kommet fram til en grenseverdi for inhalerbar fraksjon på $0,03 \text{ mg Ni/m}^3$. I denne kohorten er det estimert at respirabel fraksjon utgjør 10-20 % av inhalerbar fraksjon og slik er de fastsatte grenseverdiene på $0,03 \text{ mg/m}^3$ inhalerbar og $0,005 \text{ mg/m}^3$ for respirabel fraksjon i samme størrelsesorden.

Disse resultatene er å anse som helsebaserte verdier, og er lavere enn EUs forslag til bindende grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser som for inhalerbar fraksjon er $0,05 \text{ mg/m}^3$ og for respirabel fraksjon $0,01 \text{ mg/m}^3$.

Eksponeringsdata fra EXPO i kapittel 5.2, viser at de fleste virksomhetene med stor sannsynligvis vil kunne overholde en grenseverdi på $0,05 \text{ mg/m}^3$ for inhalerbar fraksjon. Selv om en viss andel (6- 15 %) av måleresultatene for 4 av 13 næringskoder ligger over denne foreslåtte grenseverdien, er hovedtyngden av måleresultatene langt under denne verdien.

Grenseverdi for nikkel og nikkelforbindelser har de siste 22 år vært uendret på $0,05 \text{ mg/m}^3$, men uten angivelse av hvilken fraksjon. Selv om samme tallverdi nå er foreslått vedtatt av EU, vil det i realiteten bety en innstramning av grenseverdien da den nå vil bli angitt til å gjelde inhalerbar fraksjon.

Eksponeringsdata registrert for målinger av nikkel i sveiserøyk er sammenliknet mot EUs forslag til bindende grenseverdi for respirabel fraksjon på $0,01 \text{ mg/m}^3$. Det er rimelig å anta at de næringene som har relativt mange målinger i EXPO her er de som i hovedsak utfører sveising på rustfritt stål. For disse er det en relativt høy andel (22-46 %) av måleresultatene som ligger over $0,01 \text{ mg/m}^3$. Det vises til vurderingene av data i tabell 8B i kap 5.2. Vanlige kollektive tiltak, som effektive ventilasjonstiltak i virksomheter som har arbeid med sveising og sliping, vil kunne redusere eksponeringen ytterligere både for inhalerbar og respirabel fraksjon av nikkel.

Data fra Produktregisteret (fra 2020) viser at netto maksimal mengde av nikkel i 45 deklareringspliktige produkter utgjør 48 786 tonn hvor nikkel som råvare for fremstilling av metaller utgjør over 99 %.

Etter en avveining mellom de toksikologiske dataene og tekniske og økonomiske vurderinger, inkludert data fra Produktregisteret og EXPO, foreslås to alternativer for grenseverdier:

1) at grenseverdiene reduseres fra EUs minimumskrav til de helsebaserte grenseverdiene anbefalt av RAC [1] på $0,03 \text{ mg/m}^3$ for inhalerbar fraksjon (beskyttelse mot nesekreft) og til $0,005 \text{ mg/m}^3$ for respirabel fraksjon (beskyttelse mot lungekreft). Ifølge RAC antas det at disse grenseverdiene i tillegg til å beskytte mot kreft også vil beskytte mot reproduktive og andre helseeffekter som er forbundet med mange av nikkelforbindelsene.

Dette støttes av TEG, som også har konkludert med at det ikke er grunnlag for å skille mellom organiske og uorganiske nikkelforbindelser, eller løselige og lite løselige nikkelforbindelser.

2) at grenseverdiene settes lik minimumskravene i EU, som innebærer $0,05 \text{ mg/m}^3$ for inhalerbar fraksjon og $0,01 \text{ mg/m}^3$ for respirabel fraksjon.

Dagens anmerkninger, A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt), K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende) og R (Kjemikalier som skal betraktes som reproduksjonstoksiske), anses som tilfredsstillende og det vurderes ikke nødvendig med en korttidsverdi. Det foreligger ikke tilstrekkelig kunnskap for fastsettelse av grenseverdi for hudsensibilisering.

Noen virksomheter vil kunne ha eksponeringsnivåer over de foreslåtte grenseverdiene, og det kan være behov for å bruke åndedrettsvern for å sikre at arbeidstakerne er tilstrekkelig beskyttet.

Arbeidstilsynet legger til grunn at det i de fleste virksomhetene er mulig å redusere eksponeringen ytterligere, ved hjelp av målrettede tiltak for å redusere eksponeringen for kreftfremkallende eller mutagene stoffer, jf. forskrift om utførelse av arbeid § 3-11.

Da det av tekniske årsaker vil være utfordrende for noen virksomheter å overholde de foreslåtte grenseverdiene, foreslås det å innføre en fotnote for det helsebaserte forslaget 1).

7. Konklusjon med forslag til nye grenseverdier og fotnote

På bakgrunn av foreliggende dokumentasjon for nikkel og nikkelforbindelser og etter avveining mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn), foreslås to alternativer for nye grenseverdier for nikkel og nikkelforbindelser. Det foreslås at gruppen nikkel og nikkelforbindelser beholder dagens anmerkninger. For begge alternativer foreslås å beholde overgangsperioden vedtatt av EU.

Forslag til nye grenseverdier med anmerkninger for nikkel og nikkelforbindelser (unntatt nikkeltetrakarbonyl) (beregnet som Ni):

Forslag 1. Helsebasert, med fotnote:

- **Grenseverdi (8-timers TWA) inhalerbar fraksjon:** 0,03 mg/m³
- **Grenseverdi (8-timers TWA) respirabel fraksjon:** 0,005 mg/m³
- **Anmerkninger:**
 - A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt)
 - K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)
 - R (Kjemikalier som skal betraktes som reproduksjonstoksiske)
 - G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi og/eller anmerkning for stoffet)
- **Fotnote:** Enkelte bedrifter vil av teknisk-økonomiske årsaker ikke kunne overholde grenseverdiene. Det er disse bedriftenes ansvar å dokumentere et forsvarlig arbeidsmiljø. Det forutsettes at bedriften(e) har en plan for reduksjon av eksponering og at man kan vise lavere verdier over tid. Arbeidstilsynet, ansatterrepresentanter og verneombud skal konsulteres og informeres om årlige planer og oppnådde resultater.

31 Nikkel og nikkelforbindelser

- **Overgangsperiode:** Grenseverdien for respirabel fraksjon skal gjelde fra 18. januar 2025. Grenseverdien for inhalerbar fraksjon skal gjelde fra 18. januar 2025. Inntil da skal dagens grenseverdi 0,05 mg/m³ angitt som inhalerbar fraksjon, gjelde.

Forslag 2. Identisk med EU-direktivets forslag:

- **Grenseverdi (8-timers TWA) inhalerbar fraksjon:** 0,05 mg/m³
- **Grenseverdi (8-timers TWA) respirabel fraksjon:** 0,01 mg/m³
- **Anmerkninger:**
 - A (Kjemikalier som skal betraktes som at de fremkaller allergi eller annen overfølsomhet i øynene eller luftveier, eller som skal betraktes som at de fremkaller allergi ved hudkontakt)
 - K (Kjemikalier som skal betraktes som kreftfremkallende)
 - R (Kjemikalier som skal betraktes som reproduksjonstoksiske)
 - G (EU har fastsatt en bindende grenseverdi og/eller anmerkning for stoffet)
- **Overgangsperiode:** Grenseverdien for respirabel fraksjon skal gjelde fra 18. januar 2025. Grenseverdien for inhalerbar fraksjon skal gjelde fra 18. januar 2025. Inntil da skal dagens grenseverdi 0,05 mg/m³, angitt som inhalerbar fraksjon, gjelde.

8. Nye grenseverdier og fotnote

Dette kapittelet utarbeides etter innstilling til ny grenseverdien – altså etter drøftingene med partene, høringen og endelig forslag fra Arbeidstilsynet.

9. Referanser

- [1] The European Chemicals Agency (ECHA), «Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds, ECHA/RAC/A77-O-0000001412-86-189/F,» 2018. [Internett]. Available: https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/nickel_opinion_en.pdf/9e050da5-b45c-c8e5-9e5e-a1a2ce908335?t=1552330145399.
- [2] ECHA, «Substances restricted under REACH,» [Internett]. Available: <https://echa.europa.eu/substances-restricted-under-reach>.
- [3] DECOS, *Nickel and its compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification*, Publication no. 2003/05OSH, The Hague: Health Council of the Netherlands, 2003.
- [4] K. Salnikow, T. Davidson, Q. Zhang, L. Chen, W. Su og M. Costa, «The involvement of hypoxia-inducible transcription factor-1-dependent pathway in nickel carcinogenesis,» *Cancer Res*, nr. 1:63(13), pp. 3524-30, 2003.
- [5] A. Andersen, S. Berge, A. Engeland og T. Norseth, «Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers,» *Occup Environ Med*, nr. 53(10), pp. 708-13, 1996.
- [6] T. Grimsrud, S. Berge, T. Haldorsen og A. Andersen, «Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer,» *Am J Epidemiol*, nr. 15;156(12), pp. 1123-32, 2002.
- [7] T. Grimsrud, S. Berge, J. Martinsen og A. Andersen, «Lung cancer incidence among Norwegian nickel-refinery workers 1953-2000,» *J Environ Monit*, nr. 5(2):190-7, 2003.
- [8] F. Henkler, J. Brinkmann og A. Luch, «The role of oxidative stress in carcinogenesis induced by metals and xenobiotics,» *Cancers (Basel)*, nr. 8;2(2), pp. 376-96, 2010.

www.arbeidstilsynet.no