

Anvisningar till författare av utkast till vetenskapliga underlag för kriteriegruppen

Titel , rubriker mm

Titel: VETENSKAPLIGT UNDERLAG FÖR HYGIENISKA GRÄNSVÄRDEN: XXX

Om underlaget baserar sig på ett kriteriedokument, och/eller är en uppdatering av tidigare underlag skall detta anges inledningsvis. Vidare skall datum för när sista litteratursökningen gjorts anges.

Rubrik: ”**Kemisk-fysikaliska data Förekomst**”

Innehåll: CAS-nr, synonymer, formel, relevanta fysikaliska data, omräkning ppm-mg/m³, kortfattat om förekomst i arbetsmiljö, använd mängd, yrkeskategorier som exponeras, i vilken form (gas, aerosol, damm) sker exponering, ev uppmätta halter främst i svensk arbetsmiljö.

Rubrik: ”**Upptag biotransformation utsöndring**”

Innehåll: Upptagsvägar, distribution i kroppen, kemisk omvandling (metabolism), halter i olika organ, utsöndringsvägar, biologisk halveringstid.

Rubrik: ”**Toxiska effekter**”

Innehåll: Toxiska effekter på människa, djur (inklusive *in vitro*-studier). Ev. underrubriker kan vara ”Humaneffekter” och ”Djureffekter”. Andra underrubriker kan också användas (beror på ämnet).

Rubrik: ”**Teratogenicitet Mutagenicitet Carcinogenicitet**”

Innehåll: Teratogena och fosterskadande effekter, mutations- och DNA-skade-effekter, cancerstudier

Rubrik: ” **Dos-effekt-samband, Dos-respons-samband** ”

Innehåll: Sammanfattning (helst med tabell) och kort diskussion av viktiga data,.

Rubrik: ”**Slutsatser**”

Innehåll: Den kritiska effekten anges, liksom om ämnet är teratogent, carcinogent eller sensibiliserande. OBS! något gränsvärde skall ej föreslås.

Rubrik: ”**Referenser**”

Referenslista skriven enligt de regler som gäller för Arbete och Hälsa. (se "instruktion för författare" i en av de senaste volymerna.) Om referenshanteringsprogram används, formatera enl. en modifierad Vancouver style (kan fås av sekretariatet).

Kommentarer

Allmänt

Detta handlar om underlag (inte kriteriedokument) åt kriteriegruppen. Ett underlag kan självfallet skrivas på många olika sätt. Faktorer som påverkar är t.ex. hur uttömmande litteraturen om ämnet är, författarens egen bakgrund och temperament mm. Men det finns riktlinjer som bör följas, om inte annat för att på ett begränsat utrymme få in all information som förväntas. Av

erfarenhet vet vi också att vissa frågor återkommer i kriteriegruppen och vill förbereda författaren på dessa frågor. En del frågor kanske också kan undvikas.

Ett underlag skall vara kort. Det skall sammanfatta och/eller uppdatera ett tidigare dokument. I en del fall är den vetenskapliga kunskapen så liten att ett underlag kan ersätta ett fullt kriteriedokument. I normalfallet är den löpande texten kanske ca 5 sidor och ytterst sällan 10 sidor.

Underlaget är i sin färdiga form en riskbedömningsrapport. Termen *riskbedömning* (eng. *risk assessment*) är allmänt vedertagen och står för en vetenskapligt baserad aktivitet. Det innebär att man tar till vara och bereder publicerad vetenskapliga data (som ju kan vara publicerade av helt andra orsaker) så att de på bästa sätt kan användas för att ge ett hälsobaserat underlag för riskbegränsande åtgärder (i detta fall gränsvärden).

I spelet kring att ta fram underlaget finns ett antal roller. Kriteriegruppens medlemmar måste alltid vara delaktiga i att tillsammans med författaren ta det slutliga ansvaret för dokumentets innehåll och kvalitet. Författarens roll blir därmed initialt att skriva ett utkast till dokument. I kriteriegruppen skall sedan diskussionen leda till att kvaliteten (om möjligt) höjs. Kriteriegruppen strävar också efter att på vissa punkter få en någorlunda enhetlig form och innehåll i alla dokument.

Dokumentet färdigställs efter en genomgripande diskussion i kriteriegruppen. Ofta kan inte kriteriegruppens medlemmar läsa alla de arbeten som refereras i ett dokument men måste ändå skaffa sig en uppfattning om den inomvetenskapliga kvaliteten och bärkraften för slutsatserna. Texten i dokumentet och frågor till dokumentförfattaren är det underlag som ligger närmast till hands. Av detta själ kan kriteriegruppens medlemmar lätt verka överdrivet kritiska eller rent av sjukligt misstänksamma. Man vill förvissa sig om att alla tillgängliga och relevanta data verkligen tagits med och utnyttjats på bästa sätt.

Beställare och mottagare av de färdiga underlagen är ASS men också andra läser dem. Texten skall i princip kunna förstås av en lekman. Samtidigt bör den vara skriven så att den inte väcker en massa frågor hos den väl insatte. Upplevs dessa krav som motstridiga bör man nog prioritera det senare kravet. En annan målsättning är att motstridiga uppgifter bör uppmärksammas och kommenteras. Är det uppgifter som påverkar slutsatserna bör det finnas en vägning av trovärdigheten eller ett ställningstagande om vilken uppgift som skall framhållas. Diskussionen i kriteriegruppen skall, om möjligt, främja att dessa aspekter beaktas i dokumentet.

Vilka studier skall refereras?

Grundregeln är att relevant "peer-reviewed" litteratur (s.k. pek publicerade i vetenskapliga tidskrifter) alltid kan och bör citeras. Finns det review-artiklar eller tidigare riskbedömningsdokument räcker det ibland att hänvisa till dessa, men litteratur som är kritisk för slutsatserna skall anges i direktreferens. Offentliga rapporter från myndigheter i tex USA kan också ofta användas, speciellt om de har granskats i öppna former. Interna företagsrapporter bör inte tas

med. Ibland kan man dock göra undantag för data om exponeringsförhållanden, kemisk-fysikaliska data och produktionsmängder.

Vilka data skall tas med?

Fokus i dokumentet skall vara att få fram en s.k. kritisk effekt (den toxikologiska effekt som visats uppträda vid lägsta exponeringsnivå) och att ange en högsta koncentration i luft där den inte uppträder (d.v.s. NOEL) eller en lägsta nivå där den uppträder (d.v.s. LOEL). Utöver detta bör dokumentet även ta ställning till huruvida ett ämne är cancerframkallande, reproduktionstörande eller sensibiliserande. Detta låter enkelt men kan vara mycket svårt. Kanske framför allt därför att litteraturen ofta är långt ifrån heltäckande. Finns det t.ex. anledning att misstänka att man i en studie missat en förväntad effekt genom att använda dålig eller föråldrad teknik, eller genom att fokusera på helt andra ”endpoints” i en studie? Därtill kommer att många pek har undermålig vetenskaplig kvalitet vad avser användningen av t.ex. metoder, kontrollgrupper eller presentation av data. Kvaliteten kan också relatera till om peket var inriktat just på att belysa den beskrivna effekten eller om effekten var ett bifynd. När det gäller arbeten som är centrala för slutsatserna kan man ofta motverka frågor kring detta genom att i texten (mycket kort) ange varför ett refererat pek har blivit till, vilka metoder som använts mm.

När det gäller humana studier rör kanske de vanligaste frågorna exponeringsförhållanden. Kriteriegruppens medlemmar är fullt medvetna om att det är mycket vanligt med luckor i beskrivningar av exponeringsförhållandena, framför allt i gamla studier. Å andra sidan är detta helt central information för riskbedömningen och alla tillgängliga data skall utnyttjas. Finns några koncentrationer i luft angivna, och i så fall hur de har mätts (inte i första hand gällande analysmetod, utan gällande värdets representativitet)? En annan fråga gäller hur lång exponering det rör sig om. Saknas direkta sifferuppgifter kanske annan information kan ge vägledning. Handlar det om tillverkning av ämnet i fråga eller har den färdiga produkten använts i en process? Har exponeringen skett kontinuerligt eller i form av plötsliga toppar (vid reparation eller olyckshändelse t.ex.)?

En viktig fråga är också om hudupptag (med eller utan stänk) kan ha varit betydelsefullt. En annan central fråga är om det kan ha förekommit annan betydelsefull exponering (d.v.s. av ett ämne som kanske kan ge liknande effekter, eller potentiella effekter av det behandlade ämnet).

När det gäller djurstudier är exponeringsförhållandena i allmänhet mycket enklare att få grepp om. Ibland kan en djurstudie, med kontrollerad exponering för ett ämne, ge information för tolkning av humanstudier med blandexponeringar eller oklara exponeringsförhållanden. Studier av cancerframkallande, reproduktionstörande eller sensibiliserande egenskaper är ofta djurstudier. Dessa ”endpoints” kan å andra sidan föranleda mekanistiska eller kinetiska diskussioner för att underlätta bedömningen om studiernas relevans för människa. De mekanistiska studierna är ofta *in vitro*-studier, vilket bör framgå genom en kort beskrivning av modellen. När det gäller metabolism och kinetik är dosberoendet en central fråga varför doserna som använts sådana studier i görlig mån skall framgå.

Indelning, rubriker mm

De rubriker som brukar användas angavs inledningsvis. Viss variation kan förekomma (se tidigare dokument). Den huvudsakliga textmassan i de flesta dokument utgörs av beskrivningar av studier under rubrikerna "Upptag, Biotransformation, Utsöndring", "Toxiska effekter" och "Teratogenicitet, Mutagenicitet, Carcinogenicitet". Som en allmän regel kan man säga att man skall eftersträva att ge en sammanhängande (på ett ställe) referat av var studie. Åberopar man studien senare kan man hänvisa till det tidigare referatet. Detta förfaringssätt underlättar bedömningen av kvaliteten på studien för läsaren. De flest studier är antingen "humanstudier" och "djurstudier" och en uppdelning i dessa underrubriker underlättar läsandet. Har ett ämne någon speciellt framträdande toxisk effekt kan det ibland vara effektivt att behandla den under en separat underrubrik.

Under rubriken "Dos-effekt-samband, Dos-respons-samband" sammanfattas de studier där en effekt kan sammankopplas med exponeringsnivåer. Detta kan ofta göras översiktligt med hjälp av en eller flera tabeller. Dos-effekt gäller sambandet mellan exponeringsnivå och olika typer av effekter ("endpoints") eller ibland effektens "storlek". Från en "dos-effekt-tabell" skall man alltså kunna utläsa den kritiska effekten. Dos-respons gäller sambandet mellan exponeringsnivå och antal drabbade individer (vilket kan användas som ett bra mått på en risk). Information om dos-respons för den kritiska effekten är av stort intresse, men underlaget är i allmänhet fragmentariskt. Det är också mycket klargörande med en (kort) diskussion om eventuell samstämmighet (eller motstridighet) mellan olika studier med beaktande av eventuella kvalitetsskillnader. Belyser flera studier, från t.ex. olika typer av arbetsplatser, samma effekt, och stämmer i så fall också exponeringsnivåerna? Finns det djurstudier som kan komplettera humanstudier vad avser t.ex. typ av effekt? Finns det indikationer på att vissa grupper av människor är känsligare än andra? Ibland saknas ett tillräckligt antal bra humanstudier och då kan man analysera djurstudierna på ett motsvarande sätt. Därtill kommer i så fall att diskutera data (kinetiska, mekanistiska) som anger om djurstudierna är relevanta för människa eller om människa är känsligare än försöksdjur, eller tvärtom?

"Slutsatser" bör vara mycket kortfattade; diskussionen skall i första hand finnas under "Dos-effekt-samband, Dos-respons-samband". Följande frågor skall besvaras: Räcker data till för att fastställa kritisk effekt för människor exponerade i arbetslivet? Vilken är i så fall kritisk effekt och vid vilken lägsta exponeringsnivå är den påvisad (eller en högsta nivå utan effekt)? Är ämnet carcinogent? reproduktionstörande? sensibiliserande?