



Carcinogena kemikalier i gränsvärdeslistan: samverkanseffekter

**Kunskaps
sammanställning**

Kunskapssammanställning

Carcinogena kemikalier i gränsvärdeslistan: samverkanseffekter

Ilona Silins, Johan Högberg och Ulla Stenius

Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet

ISSN 1650-3171

Rapport 2014:10

Förord

Arbetsmiljöverket har fått i uppdrag av regeringen att informera och sprida kunskap om områden av betydelse för arbetsmiljön. Under kommande år publiceras därför ett flertal kunskapssammanställningar där välrenommerade forskare sammanfattat kunskapsläget inom ett antal teman. En vetenskaplig granskning av denna rapport har utförts av professor Bengt Järvholm, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet. Den slutliga utformningen ansvarar dock författarna själva för.

Rapporterna finns kostnadsfritt tillgängliga på Arbetsmiljöverkets webbplats. Där finns även material från seminarieriet som Arbetsmiljöverket arrangerar i samband med rapporternas publicering.

Projektledare för kunskapssammanställningen vid Arbetsmiljöverket har varit Ulrika Thomsson Myrvang. Vi vill även tacka övriga kollegor vid Arbetsmiljöverket som varit behjälpliga i arbetet med rapporterna.

De åsikter som uttrycks i denna rapport är författarnas egna och speglar inte nödvändigtvis Arbetsmiljöverkets uppfattning.

Ann Ponton Klevestedt

Innehållsförteckning

1. Inledning	4
1.1 Vad är samverkan?	4
1.2 Yrkesexponering och cancer	5
1.3 Olika studietyper	5
1.4 IARC:s kriterier för carcinogenicitet	7
1.5 Exponeringsvägar	8
1.6 Cancerutveckling och kemikaliers carcinogena verkningssätt	8
1.7 Exempel på carcinogen samverkan och verkningssätt som kan ge samverkan	9
2. Metodik	12
2.1 PubMed – en sökmotor för biomedicinsk litteratur	12
2.2 Genomgång av artiklar som beskriver samverkanseffekter	12
3. Resultat	14
3.1 Beskrivning av samverkanseffekter i publicerad litteratur	14
3.2 Carcinogen påverkan på samma organ	28
4. Sammanfattande diskussion och slutsatser	31
5. Referenser	34
6. Appendix 1	41

1. Inledning

Många länders myndigheter har arbetat för att förhindra yrkesrelaterad cancer genom att förbjuda eller med gränsvärden begränsa exponeringen för enskilda carcinogena ämnen. Det betyder att gränsvärdena och därmed nivåerna av carcinogena ämnen i yrkeslivet har minskat i ett flertal länder de senaste decennierna (Hansson 1998; Blair, Marrett et al. 2011). Nya verksamheter och hanteringssätt kan dock skapa nya risker (Raj, Hohenadel 2014). Ett annat problem, som blivit alltmer framträdande då de enskilda exponeringarna begränsas, är samexponering och frågan om sådan exponering kan leda till oacceptabelt höga risker (Schilling 1987). Men även om denna fråga kanske är mer aktuell än någonsin kan man knappast säga att det speglas i den vetenskapliga litteraturen; även i dag fokuserar majoriteten av publicerade studier på riskerna med en kemikalie i taget (Monosson 2005).

Bland anvisningarna i Arbetsmiljöverkets lista över hygieniska gränsvärden (AFS 2011:18) har sedan länge framhållits att ämnens eventuella samverkans effekter ska beaktas. Det anges bland annat att "för ämnen med samverkande effekt och likartad verkningsmekanism ska ämnenas sammanlagda påverkan bedömas" (Arbetsmiljöverket 2011). Detta kan dock vara svårt att genomföra på ett vetenskapligt baserat sätt. Vi vet visserligen i dag mycket mer om hur cancer uppkommer och om risker med enskilda carcinogener, men antalet studier som kan ge stöd för en bedömning av samverkans effekter är fortfarande förvånande litet.

Denna kunskapssammanställning syftar till att identifiera och karakterisera samverkans effekter av carcinogenerna på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista. Målsättningen är att ta fram kunskap som kan underlätta arbetet föranlett av den ovan citerade meningen från AFS 2011:18, när det gäller C-märkta kemikalier med gränsvärden. Vi har inventerat den vetenskapliga litteraturen som gäller samverkans effekter av sådana ämnen och beskriver de relativt få studier där man direkt fokuserat på risken med någon viss kombination. Vi väger också in den nya litteratur som ger dagens kunskapsläge om canceruppkomst och om cancerrisker i allmänhet. Vi belyser också frågor som: Vad vet man om verkningsmekanismer när det gäller dessa yrkeskarcinogener? För vilka carcinogen-kombinationer finns det dokumenterade samverkans effekter? Hur kan den vetenskapliga informationen användas för att bedöma ämnens sammanlagda påverkan? Vi hoppas att kunskapssammanställningen kan leda till att risker kan förebyggas.

Den publicerade vetenskapliga litteraturen vi har använt i rapporten består i huvudsak av epidemiologiska studier (studier på exponerade människor) och cancertest på djur, men också experimentella studier på djur eller celler. Databasen PubMed, som möjliggör internetbaserat sökande av relevanta studier bland cirka 23 miljoner vetenskapliga artiklar, har använts.

1.1 Vad är samverkan?

Med samverkan avses i denna kunskapssammanställning tillfällen där en eller flera kemikalier förstärker en toxisk påverkan av en annan kemikalie. Då denna kunskapssammanställning har målsättningen att underlätta arbetet med att använda AFS 2011:18 för att identifiera risker och förebygga skador, har vi inte tagit med samverkan som ger upphävd eller hämmad toxicitet.

Vi använder termen additivitet som beteckning för att resultaten i en studie har visat att två ämnen adderar sina toxiska effekter till varandra och förvärrar effekten. Vi använder termen synergi när resultaten anger mer än en additiv effekt, och alltså ytterligare förvärrar den skadliga effekten. Dessa termer används i litteraturen (IARC

2004; Aschengrau and Seage 2013) och i många fall sammanfaller de med författarnas termer. I andra fall används författarnas egna termer.

När vi i dagligt tal beskriver kemikalieexponeringar på en arbetsplats avser vi oftast enskilda ämnen som används i stor mängd. Men ibland avser vi också alldagliga komplexa blandningar som till exempel motoravgaser. En annan vanlig komplex blandning är livsstilsfaktorn tobaksrök. Dessa blandningar kan bestå av tusentals enskilda ämnen, där kanske flera är carcinogena i sig själva, men som också kan samverka sinsemellan eller med andra enskilda kemikalier.

För vissa välstuderade blandningar eller grupper av kemikalier kan toxikologiska data finnas tillgängliga och användas för att bedöma risker. Till exempel finns relativt många epidemiologiska studier eller toxikologiska testdata för dieselavgaser, blandningar av polyklorerade bifenyl (PCB) eller polyaromatiska kolväten (PAH). För många andra ämnesgrupper saknas toxikologisk kunskap.

Ett ytterligare begrepp i dessa sammanhang är sekventiell samverkan. Det innebär att ämnen kan samverka även om de ges vid olika tidpunkter, med kanske flera års mellanrum. Under de 10–40 år det tar att utveckla en tumör hinner en människa exponeras för många ämnen. Tydliga exempel från djurförsök är där ämnen (så kallade initiatörer) som ger mutationer fått genomslag vid senare behandlingar med icke-genotoxiska ämnen (så kallade promotorer). Men det är svårt att undersöka sådana förlopp hos människor även med detaljerad kunskap om exponering.

Några välkända exempel på samverkans effekter av betydelse för denna kunskaps-sammanställning ges under avsnitt 1.7.

1.2 Yrkesexponering och cancer

Cancer är en av de vanligaste dödersakerna globalt (IARC 2012). Omkring 30–40 procent av alla cancerfall har bedömts möjliga att förhindra genom preventiva åtgärder (IARC 2012). Exponering för carcinogena ämnen i miljön, där yrkesrelaterad exponering ingår, har enligt WHO och IARC beräknats stå för 7–19 procent av det totala antalet cancerfall globalt. Detta motsvarar mellan 0,9–2,5 miljoner fall per år (Landrigan, Espina et al. 2011). Lungcancer, leukemi och mesoteliom är några de vanligaste formerna av yrkesrelaterad cancer (Spyratos, Zarogoulidis et al. 2013). Andra vanliga tumörlokaliseringar är hud och urinblåsa (Blair, Marrett et al. 2011). Lungcancer anses stå för nästan 70 procent av alla yrkesrelaterade cancerfall (Yang 2011), varav 40–50 procent tillskrivs asbestexponering (Rushton, Bagga et al. 2010; Järvholm, Reuterwall et al. 2013).

I alla yrkesmiljöer exponeras man för fler än ett ämne. Vid jobbyten kan ytterligare ämnen tillkomma. Under de 10–40 år som det tar för en människa att utveckla cancer hinner många exponeringar förekomma, och det kan därför vara svårt att avgöra vilka exponeringar som har bidragit eller vilka som har bidragit mest.

1.3 Olika studietyper

Det finns olika typer av vetenskapliga studier som åberopas i denna kunskapssammanställning. Generellt kan sägas att de metoder som används för att studera kemikaliers carcinogena effekter har utvecklats under många år och att olika studietyper och metoder behövs som komplement till varandra. Dessa har olika bevisvärden, styrkor och svagheter, och beskrivs här mot denna bakgrund. Bedömningsgrunderna har i hög grad tagits fram av WHO-myndigheten IARC (International Agency for Research on Cancer) och vi beskriver också deras arbete. Ambitionen är att ge bakgrunden till hur vi arbetat och att ge utgångspunkter för våra tolkningar av de olika studiernas bevisvärde.

Epidemiologi

Väldesignade epidemiologiska studier av exponerade människor har en självklar relevans och högt bevisvärde. Epidemiologiska studier baseras på statistiska beräkningar på populationsnivå där till exempel grupper (kohorter) av yrkesexponerade arbetare jämförs med icke-exponerade grupper. Ibland utgår man istället från människor med cancerdiagnoser och jämför deras exponering med kontrollpersoners exponering (fall-kontrollstudier). Exponering för yrkeskemikalier är ofta högre än för omgivningskemikalier, varför risker med yrkeskarcinogener kan vara lättare att upptäcka än risker med andra cancerframkallande ämnen. Den epidemiologiska metoden kan dock vara okänslig eller ge upphov till tolkningsproblem av till exempel orsakssambanden. Dessutom saknas ofta epidemiologiska studier av ett visst ämne. Samverkanseffekter av komplexa blandningar som till exempel motoravgaser har studerats med hjälp av epidemiologi, men samverkansstudier av två eller fler enskilda kemikalier är ovanligt. Oftast fokuserar man på en enskild riskfaktor och använder metoder för att isolera dess effekt från andra riskfaktorer på en arbetsplats. För att kunna använda epidemiologi i studier av samverkanseffekter bland personer som exponerats för flera carcinogener krävs detaljerad information om exponering. Då information om rökning finns kan den ibland ge möjlighet att studera samverkanseffekten mellan tobaksrök och en viss yrkesexponering. Terminologin när det gäller samverkanseffekter kan skilja sig mellan toxikologiska studier och epidemiologisk litteratur.

Djurtester och djurförsök

Resultat från studier på djur- eller cellmodeller kan användas som komplement till epidemiologiska studier. Ibland saknas epidemiologiska data och då kan information från djurtester ge indikationer på carcinogen förmåga. Tester på djur, till skillnad från epidemiologiska studier, innebär ofta att exponeringsnivån är väl kontrollerad och att en vald exponering är det enda som skiljer testdjuren från kontrolldjuren. Testerna kan därmed visa tydliga orsakssamband. Dessa tester pågår för det mesta under två år (för att motsvara de 10–40 år en människa behöver för att utveckla en tumör). Relevansen av djurtester för människans risk anses i allmänhet hög, men undantag finns där djur får cancer via mekanismer som inte kan triggas hos människa. Ibland kan de höga doser, som är regeln i djurtester, också vara ett problem för relevansen. Icke-testanvändning av djur inkluderar mekanistisk forskning, men också till exempel korttidsförsök där förstadier till cancer registreras. Relevansen av sådana data måste bedömas från fall till fall.

Det är inte vanligt att studera kemikalieblandningar i djurförsök. Bland de 579 cancertester som listas i den amerikanska databasen NTP (*National Toxicology Program*) gäller endast 8 studier samexponering med mer än ett ämne (det vill säga i cirka en procent av testerna). När det gäller studier av samverkanseffekter har dock djurmodeller haft stor betydelse för dagens syn på canceruppkomst. De har använts bland annat för studier av initiering–promotion (Slaga 1983; Schulte-Hermann 1987), där två modellkemikalier kombinerats för att studera cancerutveckling (se vidare avsnitt 1.7). Djurmodeller har även använts för att undersöka effekter av vissa komplexa blandningar (Monosson 2005).

Cellstudier

Många olika cellulära mekanismer kan bidra till canceruppkomst, och i cellbaserade experiment studeras carcinogena mekanismer som till exempel mutationer (permanenta förändringar i DNA-sekvensen) och celltransformation (en cellulär process där celler till exempel tappar de tillväxthämningar som normala celler har och istället utvecklar förmåga att växa som en cancercell) (se också avsnitt 1.7). Cellstudier kan dock inte ensamt ange om en kemikalie är carcinogen eller inte, men information från cellstudier

kan stödja och precisera djurtester och humanstudier. De båda sistnämnda kan i allmänhet inte ge mekanistisk information.

Cellkulturer är en relativt enkel modell av kroppen. Man kan på ett specifikt sätt testa steg som bidrar till cancerutveckling, men inte hela förloppet. Cellkulturer ger möjlighet att snabbt testa och kategorisera enskilda ämnen och blandningar vad avser specifika carcinogena mekanismer, till exempel mutagenicitet (Breheny, Oke et al. 2011). Vissa cellulära effekter som beskrivs i denna rapport, som mutationer eller celltransformation, kan ge indikationer på att en kemikalie har carcinogen förmåga. Information kan användas för att försöka förutsäga om ett ämne har potential att vara carcinogent (om till exempel epidemiologiska studier och djurtester saknas). Att ett ämne har förmågan att ge till exempel mutationer eller orsaka celltransformation i cellförsök pekar således på, men är inte ensamt tillräckligt starkt belägg för, att ämnet är carcinogent.

Att cancertesta alla tänkbara kombinationer av kemikalier som kan förekomma på en arbetsplats är inte ett realistiskt scenario. Man kan istället tänka sig att cellexperimentella studier och datorbaserade metoder kommer att bli vanligare i framtiden för att försöka förutsäga om en ämneskombination kan ha carcinogen förmåga. Med dessa alternativa metoder kan ett större antal kemikalier och kombinationer av ämnen screenas för att prioritera kombinationer med riskprofil. Dessa kan sedan testas mer grundligt.

1.4 IARC:s kriterier för carcinogenicitet

De C-märkta kemikalierna på gränsvärdeslistan har fått sitt epitet "carcinogen" genom att riskbedömas enligt kriterier som i huvudsak utarbetats av IARC. Riskidentifieringen är inte okomplicerad och resulterar inte i ett enkelt ja/nej-svar. IARC använder fem olika kategorier, av vilka tre är positiva:

- Grupp 1: *cancerframkallande för människa*
- Grupp 2A: *sannolikt cancerframkallande för människa*
- Grupp 2B: *möjligen cancerframkallande för människa*
- Grupp 3: *ej klassificerbart för människa*
- Grupp 4: *inte cancerframkallande för människa*

De tre positiva klasserna (grupp 1, 2A och 2B) speglar tre grader av säkerhet i bedömningen och detta i sin tur vilka studietyper man haft tillgång till; ibland har bevisen varit svaga men svåra att bortse ifrån (*möjligen cancerframkallande*), ibland finns övertygande bevis (*cancerframkallande*). Vi tar upp IARC:s värdering av bevisen och studietyperna här, eftersom vi använder ungefär samma värderingar i denna kunskapssammanställning. För de två nedersta klassificeringarna i listan ovan (grupp 3 och 4) anses de vetenskapliga beläggen otillräckliga eller obefintliga.

IARC:s verksamhet hitintills kan sammanfattas så här: IARC har 969 klassificerade ämnen på sin lista (maj 2014) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>). I listan är 113 ämnen klassade i grupp 1 och 351 ämnen är klassade i grupp 2A och 2B medan 505 ämnen hamnade i grupp 3 (otillräckliga data). Ett 40-tal av de 113 carcinogener klassificerade av IARC som cancerframkallande på människa är direkt yrkesrelaterade (i en del av dessa har man inte lyckats identifiera en enskild kemikalie utan klassar yrken eller yrkessituationer) (IARC 2013). I dagligt tal, och ofta i massmedia, brukar ämnen klassade i grupp 1 eller grupp 2A benämnas carcinogener, och IARC har klassat totalt 179 kemikalier i dessa kategorier.

Vid IARC:s klassificering vägs alla publicerade vetenskapliga bevis in. Ämnen som tillhör grupp 1 (cancerframkallande för människa) är i huvudsak klassificerade

med stöd av flera samstämmiga epidemiologiska studier och ofta kompletterade med djurtester. För ämnen som klassats som grupp 2A är studierna på människa behäftade med olika problem, men klassificeringen kan stödjas av cancertest på djur. I grupp 2B har den carcinogena effekten kanske bara visats i djurtester. Mekanistiska studier som ger information om preneoplastiska effekter (tumörförstadier), tumörpatologi, genetiska effekter, metabolism och toxikokinetik med mera ingår också för att ge biologisk trovärdighet. Kemisk strukturlikhet med en sedan tidigare känd carcinogen kan bidra till uppgradering.

Klassificeringen av en kemikalie beror således på vilka typer av studier som funnits tillgängliga som bevis för carcinogenitet (och på kvaliteten i de enskilda studierna). Den speglar hur stark bevisningen är för att en kemikalie är carcinogen, men inte ämnets potens (det vill säga hur starkt cancerframkallande eller hur "farligt" ett ämne är).

När nya vetenskapliga data blir tillgängliga kan klassificeringen ändras. Ny litteratur tillkommer kontinuerligt, och av och till upptäcks nya carcinogener, eller så förstärks bevisen för en redan känd carcinogen. IARC:s klassificeringar uppdateras med vissa mellanrum, men klassificeringar kan hinna bli utdaterade. IARC:s klassificering av C-märkta kemikalier anges i tabell 1.

1.5 Exponeringsvägar

Kontakt med kemikalier kan ske via olika exponeringsvägar beroende på var ämnet finns och i vilken form. Exponering via inandning och hudupptag är de vanligaste vägarna vid yrkesexponering. Samverkan kan tänkas uppstå även om exponeringsvägarna är olika.

1.6 Cancerutveckling och kemikaliers carcinogena verkningsätt

Tumörutveckling är en flerstegsprocess som tar många år (10–40 år). Förloppet kan till exempel börja med en mutation (en permanent förändring i DNA-sekvensen) orsakad av kroppsegna faktorer eller av en kemikalie. Mutationer kan också vara nedärvda. Mutationerna överförs från cell till cell, och om mutationen gynnar cellens tillväxt kan ett förstadium till cancer bildas. Ett flertal mutationer krävs dock för att en cancer ska uppkomma. När tillräckligt många genetiska förändringar har ansamlats för att cellerna ska kunna växa okontrollerat och på det sätt som är karakteristiskt för cancerceller, så har man en cancer (Hanahan and Weinberg 2011). När utvecklingen gått så långt kan många olika cellulära mekanismer ha medverkat till canceruppkomsten, och kemikalier kan ha bidragit på många olika sätt. Det kan vara direkt mutagena effekter, men också en selektiv stimulans av celltillväxt där tillväxten av en population muterade celler ökats.

Kemikalier kan alltså bidra till cancerutveckling via många olika mekanismer. I de allra flesta fall är dessa dock inte kända på molekylär detaljnivå, och man brukar tala om kemikaliers verkningsätt (*mode of action*), vilket avser ett förenklat, schabloniserat synsätt på mekanismer. Detta synsätt kan dock vara tillräckligt för att förstå samverkan mellan carcinogener.

Carcinogener kan delas in i två övergripande grupper vad avser verkningsätt: carcinogener som verkar via genotoxiska mekanismer och carcinogener som verkar via icke-genotoxiska mekanismer. Genotoxicitet innebär att ämnet interagerar direkt med DNA. Ett ämne kan till exempel binda till DNA och på så sätt ge mutationer eller kromosomförändringar. Icke-genotoxiska cancerframkallande ämnen stimulerar cancer-

utvecklingen på andra sätt. Dessa carcinogener kan till exempel stimulera tillväxt eller hämma celledöd, vilket kan öka risken för tumörutveckling. Icke-genotoxiska ämnen kan också skada DNA, men på ett indirekt sätt, genom att till exempel primärt orsaka inflammation eller oxidativ stress (se avsnitt 1.7).

I framför allt äldre litteratur används ofta begreppen initiator och promotor. De kan här betraktas som liktydiga med genotoxiska och icke-genotoxiska carcinogener. Begreppen initiator och promotor är dock viktiga att nämna eftersom de användes i experimentella studier som lagt grunden för dagens bild av canceruppkomst. Av vidare betydelse är att de gett förståelse för en typ av samverkan som kan ge cancer.

1.7 Exempel på carcinogen samverkan och verkningssätt som kan ge samverkan

Vi börjar här med några illustrativa exempel som inte tagits upp under resultat (avsnitt 3) därför att en av faktorerna (till exempel tobaksrök) inte finns med i gränsvärdeslistan. Exempelen bedöms ändå ha ett informationsvärde. Epidemiologiska studier visar att tobaksrök och asbest samverkar till att öka varandras enskilda effekter. Man har i ett flertal studier visat en ökad risk för lungcancer bland rökare som arbetat med och exponerats för asbest, jämfört med icke-rökare, och också jämfört med rökare och icke-rökare utan asbestexponering (Reif 1984; IARC 2004). Även från djurstudier finns exempel där kombinationen av två kemikalier orsakat samverkans effekter på tumöruppkomst. Till exempel resulterade kombinationen av metylkolantrén och 1,2-dimetylhydrazin i synergistiska ökningar av tumörer i tjocktarm och lunga på möss. Synergi kunde konstateras då man jämförde utfallet med effekter man såg efter exponering för vart ämne för sig (Reif 1984).

Ett annat exempel på en ämnesgrupp som kan ge samverkans effekter är organiska lösningsmedel. Ospecificerade organiska lösningsmedel har bland annat diskuterats som en möjlig riskfaktor för non-Hodgkins lymfom. Synergieffekter vid samexponering för flera lösningsmedel kan ligga bakom (Rego, Sousa et al. 2002).

Redan på 1940-talet kunde man i djurförsök visa samverkan genom att först exponera djuret för en genotoxisk och sedan för en icke-genotoxisk kemikalie. Senare djurförsök visade också att mycket låga doser av genotoxiska carcinogener kunde samverka om de gavs innan djuret exponerades för höga och upprepade doser av icke-genotoxiska kemikalier. Dessa samverkans effekter kan bli kraftfulla, synergistiska, och har bidragit till att i riskbedömningssammanhang betrakta genotoxiska carcinogener som riskfaktorer även i mycket låga doser. Icke-genotoxiska carcinogener däremot antas ha en så kallad tröskel i sin dos-respons-kurva. Det innebär att under en viss exponeringsnivå kan icke-genotoxiska carcinogener betraktas som riskfria.

Genotoxiska effekter av ett ämne kan förstärkas på flera sätt. Till exempel kan ämnet acrolein hämma reparation av DNA-skador orsakade av benspyren (Feng, Hu et al. 2006). Detta kan leda till att fler DNA-skador orsakar mutationer än vad som annars skulle bli fallet. Detta kallas co-carcinogen effekt. Både acrolein och benspyren finns i cigarettrök, så exemplet kan bidra till att förklara varför cigarettrök är en sådan effektiv carcinogen. Ett co-carcinogent ämne anses inte carcinogent i sig självt, men kan i kombination med en annan carcinogen kemikalie främja utvecklingen av cancer.

Senare års forskning beskriver flera av de icke-genotoxiska carcinogenernas verkningssätt. De omfattar olika specifika mekanismer som till exempel selektiv bindning till cellulära receptorer som påverkar celltillväxt eller andra fundamentala cellfunktioner. En del carcinogener, till exempel dioxin, kan på så sätt vara aktiva i mycket låga koncentrationer, medan andra ämnen som till exempel PCB:er kan vara aktiva på

samma sätt, men först i högre koncentrationer. Det betyder att PCB:er kan ge samverkans effekter tillsammans med dioxin.

Andra verkningssätt kan vara att icke-genotoxiska ämnen motverkar den celldöd som ofta följer när cellen har DNA-skador. Normalt har cellen mekanismer för att "begå självmord" vid kraftig DNA-skada (vilket skulle göra att just den cellen aldrig kan bli ett förstadium till en tumör), men denna egenskap kan upphävas av vissa icke-genotoxiska carcinogener. Ytterligare andra verkningssätt kan vara att den icke-genotoxiska carcinogenen är akut celltoxisk och dödar många celler i ett organ, och att detta ger en kompensatorisk stimulans till överlevande celler att tillväxa. Om dessa överlevande celler bär på en mutation kan de stimuleras att växa till och bli ett cancerförstadium. Detta kan vara en vanlig effekt i djurtester där höga doser har använts för att studera carcinogenitet.

Oxidativ stress orsakas av luftens syre och kan vara till nytta, men kan också leda till skador och cancer (se avsnitt 1.6). Normalt har syret en benägenhet att skada cellen, men detta hålls i schack av antioxidanter och genetiskt styrda försvarsenzymmer. Vid försämrat försvar eller ökad bildning av reaktiva syreradikaler kan till exempel DNA-skada eller celldöd uppstå och bidra till cancerutveckling. Många kemikalier kan skapa denna obalans, och oxidativ stress torde vara ett vanligt verkningssätt som kan leda till cancerutveckling (Klaunig, Wang et al. 2011). Då oxidativ stress kan uppstå på många olika sätt och orsakas av många olika kemikalier kan det också antas bidra till samverkan.

Celltransformation är en process där till exempel celler förändras från att uppvisa ett normalt växtsätt till att börja växa på ett sätt som är typiskt för cancerceller (se också 1.3 *Cellstudier*). Ett sådant växtsätt uppnås genom många genetiska förändringar, och i modernare litteratur försöker man precisera mekanismerna mer i detalj. Tester för att studera celltransformation i cellmodeller har utarbetats för att på ett enkelt sätt kunna testa om en kemikalie har förmåga att stimulera celltransformation och på så sätt bidra till cancerutveckling (Vanparys, Corvi et al. 2012; Benigni 2014).

Många ämnen måste omvandlas, metaboliseras, i kroppen för att bli cancerframkallande, och påverkan av metabolismen kan vara en mekanism för samverkan. Vid metabolismen bildas nämligen ofta reaktiva metaboliter, som har förmågan att binda till till exempel DNA. De ganska få enzymsystem som är inblandade har studerats i detalj för vissa grupper av kemikalier. Samverkans effekter har ofta visats bero på en ökad metabolism och bildning av reaktiva DNA-bindande metaboliter från initialt icke-reaktiva ämnen. Till exempel kan omvandlingshastigheten, av ett i naturen stabilt ämne till ett DNA-reaktivt och carcinogent ämne, mångdubblas i kroppen om ett tidigare givet ämne ökat nivåerna av de metaboliserande enzymen. Ett ämne som orsakar ökad metabolism kallas inducerare och välkända exempel är till exempel aceton, pyridin, toluen, bensen och etanol (alkohol) (Dennison, Bigelow et al. 2004). Flera läsningsmedel metaboliseras med hjälp av samma enzymsystem (till exempel CYP2E1) och ett ämnes metabolism kan därför påverka omvandlingen av ett annat (Trafalis, Panteli et al. 2010). Etanol är till exempel en känd inducerare av CYP2E1, och samtidig exponering för alkohol (etanol) kan därför leda till en ökad metabolism och påverka den toxiska effekten av andra läsningsmedel (Trafalis, Panteli et al. 2010). Bland de carcinogena läsningsmedel i Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista som metaboliseras av CYP2E1 ingår bland annat acetaldehyd, bensen, koltetraklorid, metylenklorid och vinylklorid (Trafalis, Panteli et al. 2010).

Metylenklorid metaboliseras framför allt av CYP2E1 vid låga nivåer, men vid högre nivåer är metabolismen glutationberoende. Den glutationberoende metabolismen ger upphov till DNA-bindande metaboliter som har potential att ge cancer (Anders 2004). Nyligen beskrevs 11 fall av gallgångscancer vid ett litet tryckeri i Japan. Tio av tryckeriarbetarna hade exponerats för metylenklorid, men också för 1,2-diklorpropan (som inte finns på svenska gränsvärdeslistan) (Kumagai, Kurumatani et al. 2013).

1,2-diklorpropan har visats hämma CYP450-systemet i djurförsök (Trevisan, Rizzi et al. 1989), och man kan anta att den stora ansamlingen av gallgångscancerfall kan bero på samverkan mellan metylenklorid och 1,2-diklorpropan.

2. Metodik

2.1 PubMed – en sökmotor för biomedicinsk litteratur

I denna kunskapssammanställning undersöktes litteraturen angående de 42 kemikalier som är C-märkta (C betyder att ämnet är cancerframkallande) i Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista (AFS 2011:18) (se tabell 1). Endast carcinogena ämnen (C) med nivågränsvärden ingick i studien.

Vi använde sökmotorn PubMed som ger tillgång till MedLine-databasens biomedicinska vetenskapliga litteratur. Mer än 23 miljoner artiklar finns tillgängliga via PubMed, huvudsakligen publicerade från 1966 och framåt. Cirka en halv miljon nya artiklar tillkommer årligen. Av 23 miljoner publikationer har 13 miljoner ett vetenskapligt abstrakt och 14 miljoner har länkar till kompletta fulltextartiklar.

När det gäller de 42 carcinogenerna (engelskt namn användes vid sökningen) återfanns drygt 420 000 artiklar (november 2013). Antalsspannet var från drygt 48 000 artiklar om tridymit till 38 artiklar för fenylglycidyleter (se tabell 1). I fall där Arbetsmiljöverket listat damm av ämnen som C-klassade användes enbart kemikaliens namn (det vill säga sökningen var inte begränsad till damm) för att få en så bred litteratursökning som möjligt.

Det bör här anges att vi inte granskat kvaliteten på de studier som citeras (så som till exempel sker vid framtagande av kriteriedokument). Generellt gäller dock att innan en studie publiceras så har den granskats anonymt av andra forskare och av tidskriftens redaktion (så kallad peer review). Denna kvalitetskontroll borgar för en viss kvalitetsnivå. En del studier är gamla och kan vara genomförda på ett sätt som i dag inte betraktas som fullt acceptabelt.

2.2 Genomgång av artiklar som beskriver samverkans effekter

Efter den initiala sökningen i PubMed (se 2.1) gjordes sökningar med respektive carcinogen kombinerat med sökord för samverkans effekter (till exempel *additivity*, *synergy*, *co-carcinogen*, *mixture*, *co-exposure* med mera). En ytterligare strategi var att söka efter binära kombinationer av alla 42 kemikalier. Artiklarnas relevans bedömdes därefter manuellt baserat på titel, sammanfattning eller hela artikeln.

Tabell 1. Antal artiklar i PubMed för de 42 C-märkta ämnena på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista (med nivågränsvärden) samt IARC:s klassificering av dessa.

Carcinogen	Antal artiklar i PubMed	IARC:s klassificering (maj 2014)
Acetaldehyd	9 293	2B
Acetamid	3 945	2B
Akrylamid	8 386	2A
Akrylonitril	1 827	2B
Anilin	16 927	3
Arsenik	20 764	1
Asbest	12 008	1
Bensen	33 991	1
Benspyren	12 296	1
Bensylklorid	225	2A

Carcinogen	Antal artiklar i PubMed	IARC:s klassificering (maj 2014)
Beryllium	3 484	1
1,3-Butadien	1 592	1
1,2-Diklorethan	1 122	2B
Dinitrotoluen	673	2B
Dioxan	6 686	2B
Epiklorhydrin	792	2A
Etylenoxid	7 346	1
Fenylglycidyleter	38	2B
Formaldehyd	27 000	1
Kadmium	35 437	1
Keramiska fibrer	130	2B
Kloroform	18 641	2B
Kobolt	42 493	2B
Koltetraklorid	12 749	2B
Kristobalit	48 957	1
Krom	1 648	1 (sexvärt krom)
Kvarts (silica dust)	517	1
"quartz"	10 779	
Metylenklorid	3 046	2A
Metyljodid	992	3
Nickelkarbonyl	117	1 (nickelföreningar)
2-Nitropropan	243	2B
PCB	8 900	1
Propylenoxid	1 240	2B
Svavelsyra	6 021	1 (syraångor)
Tetrakloretylen	1 753	2A
Toluendiisocyanat	1 073	2B
Tridymit	48 868	-
1,1,2-Trikloretylen	4 719	1
Triklorfenol	809	2B (polyklorfenol)
Trinickeldisulfid	101	1 (nickelföreningar)
Trädamm	599	1
Vinylklorid	2 916	1

3. Resultat

3.1 Beskrivning av samverkans effekter i publicerad litteratur

Nedan följer korta beskrivningar av de samverkansstudier som påträffats i den vetenskapliga litteraturen. En ämnesvis summering (i rutor) har också gjorts för flertalet ämnen. De ämnen som ingått i vår analys finns listade i tabell 1 och är alltså av Arbetsmiljöverket C-märkta ämnen med nivågränsvärde (Arbetsmiljöverket 2011). Samverkans effekter har inte identifierats för alla C-märkta ämnen. Dessa ämnen, för vilka data om samverkan inte har påträffats i litteraturen, har markerats med texten "ingen information om samverkan". Samverkans effekter mellan ett C-märkt ämne och något annat ämne som inte är C-märkt har inte tagits med, med undantag för tobaksrök.

Man kan förvänta sig att PubMed ger tillgång till alla publicerade artiklar av vikt för denna kunskapssammanställning. Man bör dock beakta att om det saknas samverkansstudier av en viss kombination av ämnen, så är det ingen garanti för avsaknad av samverkans effekter. Detta problem kan vara stort; det kan finnas många samverkans effekter som inte har kommit med i vår kunskapssammanställning därför att de inte har beskrivits i litteraturen.

Acetaldehyd

Acetaldehyd är ett lösningsmedel som används industriellt vid produktion av ättiksyra, acetanhydrid, cellulosaaacetat med mera (IARC 1999). Acetaldehyd kan även bildas i kroppen vid metabolism av etanol. I cellförsök med humana lymfocyter studerades effekten av den kombinerade exponeringen för acetaldehyd och hydrokinon (som även är en metabolit av bensen). Den kombinerade exponeringen ökade nivåerna av SCE synergistiskt. Effekten skulle kunna bero på en mättnings av metaboliserande enzymer involverande glutation, då båda ämnena (individuellt) orsakade högre SCE-nivåer då glutation hämmades (Knadle 1985).

Se även avsnitten om benspyren, formaldehyd och koltetraklorid.

Acetamid

Ingen information om samverkan.

Akrylamid

Både akrylamid och akrylonitril används inom kemisk industri för att tillverka plaster och polymerer (Sumner, Selvaraj et al. 1997). Studier i möss har visat att den kombinerade exponeringen av akrylamid och akrylonitril kan ge upphov till ökade nivåer av metaboliter i urin, vilket tyder på ökad metabolism vid blandexponering (Sumner, Selvaraj et al. 1997; Sumner, Fennell et al. 1999).

Akrylonitril

Se avsnittet om akrylamid.

Anilin

Ingen information om samverkan.

Arsenik

Arsenik förekommer i vissa yrkesmiljöer, och exponering kan ske vid arbeten i till exempel kopparsmältverk samt vid vissa gruvarbeten. I vissa delar av världen finns arsenik i höga halter i dricksvattnet, och exponering kan även ske via födan.

Arsenik är ett välkänt carcinogent ämne klassat av IARC som cancerframkallande för människa, grupp 1, och anses ha tumör-promotiva egenskaper. Detta involverar bland annat metyleringsförändringar på DNA som i sin tur kan påverka uttrycket av gener viktiga vid carcinogenicitet (Bustaffa, Stoccoro et al. 2014). Andra mekanismer involverar påverkan på DNA-reparation, ökad oxidativ stress och celltillväxt (Steenland, Loomis et al. 1996; Lau and Chiu 2006). Även genotoxiska mekanismer och kromosomförändringar har observerats vid arsenikexponering (Bustaffa, Stoccoro et al. 2014). Bland människor som lever i områden med höga arsenikhalter i dricksvattnet har ökade fall av cancer i lunga, lever, njure och urinblåsa satts i samband med arsenikexponering (Bustaffa, Stoccoro et al. 2014). En annan vanlig cancerform som associerats med arsenik är hudcancer (Hubaux, Becker-Santos et al. 2012).

En av de vanligaste kombinationerna som studerats är arsenik och tobaksrök eller ämnen som ingår i tobaksrök (PAH:er, benspyren). Mer än additiva och synergistiska effekter har observerats för lungcancer vid kombinerad exponering för arsenik och tobaksrök (Hertz-Picciotto, Smith et al. 1992). I en fall-kontrollstudie från Chile observerades en mer än additivt ökad risk för lung- och blåscancer bland rökande arbetare som exponerats för höga koncentrationer av arsenik. Exponeringen för arsenik hade skett via dricksvattnet (Ferrecchio, Yuan et al. 2013). En mer än additiv effekt för cancer i lunga och urinblåsa observerades bland arsenikexponerade, passiva rökare som samtidigt exponerats för asbest, kvarts och trädamm (Ferrecchio, Yuan et al. 2013). Bland rökare i Taiwan som exponerats för arsenik via dricksvattnet observerades synergistiska effekter för lungcancer (Chen, Hsu et al. 2004). En ökad risk för rökare att utveckla lungcancer på grund av arsenikexponering sågs även bland knappt 4 000 arbetare vid svenska kopparsmältverksverk. Författarna till studien bedömde att samverkans effekten mellan arsenik och rökning låg mellan additiv och multiplikativ (Järup and Pershagen 1991).

Ämnen som kan förekomma som blandningar i grundvattnet studerades i en cancer-studie på råttor. Arsenik, dikloretan, vinylklorid och trikloretylen gavs till djuren som en blandning. Effekten på tidiga förstadier av lever- och lungcancer var antagonistisk (Pott, Benjamin et al. 1998). En annan blandning bestående av flera grundvattensföroreningar som arsenik, bensen, kloroform, krom, bly, fenol och trikloretylen gav en ökad celltillväxt i levern på råttor, jämfört med kontroldjur (Constan, Yang et al. 1995). Dock studerades inga av de enskilda ämnena var för sig, vilket gör det svårt att dra detaljerade slutsatser om samverkan. Samverkans effekter mellan arsenik och benspyren, så som ökad tumörväxt, DNA-addukter eller mutationer har också observerats i djur (Pershagen, Nordberg et al. 1984; Evans, LaDow et al. 2004; Fischer, Robbins et al. 2005).

Ett flertal cellförsök där man undersökt en kombination av arsenik och benspyren har också visat samverkans effekter och stödjer därmed human- och djurdata (Maier, Schumann et al. 2002; Lau and Chiu 2006; Shen, Lee et al. 2008; Chiang and Tsou 2009). Mekanistiska studier har visat att arsenik kan aktivera Ah-receptorn som i sin tur ökar genuttryck och proteinaktivitet hos enzymet CYP1A1. Ökad aktivitet av CYP1A1 kan orsaka en förhöjd metabolism av benspyren och bildning av reaktiva benspyren-epoxider, med ökad risk för addukter och mutationer som följd (Wu, Chang et al. 2009).

En synergistisk ökning av celltransformation (förändringar som leder till tumör-cellsliknande egenskaper) har observerats vid arsenikexponering kombinerat med benspyren i cellförsök (Lau and Chiu 2006). Kombinationen av arsenik och benspyren har också visats orsaka ökade nivåer av DNA-addukter i celler (Maier, Schumann et

al. 2002). Påverkan på DNA-reparation och minskade glutathion-nivåer har diskuterats som möjliga orsaker (Maier, Schumann et al. 2002; Chen, Jiang et al. 2013). Cellexperiment har även visat att kombinationen av arsenik och polycykliska aromatiska kolväten (PAH), där benspyren ingår, kan ge synergistiska effekter på immunförsvaret (Li, Lauer et al. 2010). Påverkan på immunförsvaret, såsom immunosuppression, kan exempelvis bidra till promotiva effekter och tumöruppkomst (Hattis, Chu et al. 2009).

Arsenik: Samverkanseffekter av arsenik och tobaksrök samt kombinationen arsenik och benspyren har undersökts i många studier. Arsenik beskrivs ofta som en co-carcinogen, och liksom för andra metaller diskuteras ett hämmat DNA-reparationssystem som en av flera möjliga förklaringar till dess samverkanseffekter (IARC Monographs 2012).

Asbest

Asbest är en grupp av mineralfibrer som förekommer naturligt i vissa bergarter och som har använts inom byggnation och isolering inom många yrken. Ämnet förekommer i olika former och inkluderar till exempel krysotil (vit asbest), krokidolit (blå asbest) och amosit (brun asbest). Asbest är en av de mest välstuderade yrkeskarcinogenerna, och studier har visat att exponering kan leda till en ökad risk för lungcancer och mesoteliom (Hubaux, Becker-Santos et al. 2012). IARC har klassat asbest som en grupp 1-carcinogen (cancerframkallande för människa).

Carcinogena mekanismer orsakade av asbest involverar bland annat fibros och inflammation. Vissa asbestfibrer som når lungan kan inte fagocyteras och elimineras via lymfsystemet, utan ansamlas istället i bronkoler och alveoler där de kan skada vävnaden (Hubaux, Becker-Santos et al. 2012). Asbestexponering kan även orsaka kromosomskador och ökade nivåer av SCE (en typ av kromosomförändring). Dubbelsträngsbrott på DNA i lymfocyter har observerats bland arbetare som exponerats för asbest. Skador på DNA kan orsakas av oxidativ stress, en process som även kan orsakas av inflammation och celldöd. Inflammation och celldöd anses också ligga bakom lungfibros som är starkt associerat med asbestsexponering.

Asbest och rökning

Ett klassiskt exempel på samverkanseffekter är kombinationen av asbest och rökning som visats ge additiva eller synergistiska effekter på lungcancer (Selikoff, Hammond et al. 1968). Denna kombination är en av de mest välstuderade och har undersökts i ett flertal epidemiologiska studier och djur- och cellstudier för att kartlägga underliggande mekanismer. Nyare översiktsartiklar drar slutsatsen att samverkan mellan asbest och tobaksrökning ligger mellan additiv och multiplikativ för lungcancer (Wraith och Mengersen 2007; Frost, Darnton et al. 2011; Nielsen, Baelum et al. 2014). Tidigare studier som rapporterade multiplikativa effekter baserades troligen på data från arbetare som exponerats för höga halter asbest, medan senare studier som visat additiva effekter kan ha inkluderat kohorter där arbetarna exponerats för lägre doser (Nielsen, Baelum et al. 2014). Detta stämmer väl med senare undersökningar, bland annat en svensk fallkontroll-studie bland asbest-exponerade arbetare i Stockholm (Gustavsson, Nyberg et al. 2002; Markowitz, Levin et al. 2013). Skillnader i respons kan även påverkas av vilken typ av asbest arbetarna exponerats för samt exponeringslängd och på vilket sätt exponeringen skett (Lee 2001).

De biologiska mekanismerna som ger samverkan mellan asbest och tobaksrök har undersökts i detalj, bland annat genom studier av asbest och benspyren (DiPaolo, DeMarinis et al. 1983; Mossman, Eastman et al. 1984; Bevan och Manger 1985; Kimizuka, Ohwada et al. 1987; Kimizuka, Azuma et al. 1993; Friemann, Varnai et al. 1996;

Unfried, Kociok et al. 1997; Varga, Horvath et al. 1998; Varga, Horvath et al. 1999; Yee, Yie et al. 2008). Tobaksrök i sig kan orsaka celltillväxt, inflammation och ökade nivåer av oxidativ stress. Kombinationen av rökning och asbest kan förstärka dessa effekter, och samexponering har visats öka både lungfibros och celltillväxt (Nelson och Kelsey 2002). Studier har visat att rökning kan öka ackumulering av asbestfibrer i vävnaden medan andra mekanistiska modeller föreslår att asbestfibrer kan fungera som transportörer av tobaks-carcinogener i koncentrerade doser till cellkärnan i målceller. Andra har föreslagit att spår av metaller på asbestfibrernas yta kan påverka toxiciteten av till exempel benspyren (Dixon, Lowe et al. 1970).

Cellulära mekanismer som diskuteras i relation till samverkan är mättnings av DNA-reparationssystemet eller om den ena exponeringen kan orsaka selektiva tillväxtfördelar av cellkloner som initierats av den andra exponeringen (Loli, Topinka et al. 2004), vilket stämmer väl med klassisk tumörpromotion. Mutagenicitet har också observerats, till exempel ökade nivåer av specifika mutationer i DNA från lungcancer som orsakats av kombinationen asbest och rökning. Mutationer i vissa gener är viktiga förändringar under cancerutvecklingen, där asbestexponering kan leda till en ökad frekvens av vissa mutationer som bildats vid rökning. Ökningar av dessa mutationer har observerats i asbestexponerade arbetare utan lungfibros, vilket indikerar att mutageniciteten är oberoende av fibros och att mekanismerna som leder till lungfibros och cancer kan vara skilda (Nelson och Kelsey 2002).

Asbest och PAH

I studier bland lungcancerfall i Storbritannien observerades en högre risk för personer som exponerats både för asbest och PAH jämfört med personer som bara exponerats för asbest eller PAH (Olsson, Fevotte et al. 2010).

En synergistisk ökad frekvens av mutationer observerades bland transgena råttor som exponerats för kombinationen benspyren och asbest (amosit) via intratrakealt intag. Men effekten korrelerade varken med addukt-nivåer eller med oxidativ stress. Författarna till studien drog slutsatsen att ökningen av mutationer vid kombinerad exponering är en konsekvens av ökad celltillväxt, som stimuleras av båda ämnena när de ges samtidigt (Loli, Topinka et al. 2004).

Experimentella cellförsök (luftrörsceller i kultur) med asbest (krokidolit) och benspyren visade en ökning av metaplasi-bildning (vävnadsförändringar) då båda ämnena tillsattes samtidigt. Ingen effekt sågs vid exponering för de individuella ämnena. Även antalet delande celler hade ökat efter kombinerad exponering jämfört med den individuella exponeringen (Mossman, Eastman et al. 1984).

Asbest och kvarts

Bland råttor som först fått inandas radon och sedan injicerats med mineraldamm (asbest eller kvarts) sågs ett ökat antal djur med lungtumörer. Proportionen av djur med lungcancer ökade från 28 procent bland råttor som inhalerat enbart radon, till 68 procent bland de djur som fått en intrapleuralt injektion av mineraldamm efter radon-exponering. Författarna till studien beskriver effekten som synergistisk. Kvartsdamm verkade mindre potent jämfört med asbestdamm (Bignon, Monchaux et al. 1983).

Asbest: Additiva och synergistiska ökningar av lungcancerrisken vid exponering för asbest och rökning är klassiska exempel på samverkanseffekter, som är relativt välstuderade med epidemiologiska metoder samt i djur- och cellstudier. Asbest anses inte vara en genotoxisk carcinogen. Flera potentiella mekanismer kring asbests co-carcinogena effekt beskrivs ovan. Studier kring asbest och kvarts beskrivs även under kapitlet om kvarts.

Bensen

Ingen information om samverkan.

Benspyren

Benspyren tillhör gruppen polycykliska aromatiska kolväten (eng. *polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH*), en grupp av mer än 1 500 ämnen bestående av två eller flera sammanfogade aromatiska ringar. PAH finns i kol och olja men bildas även vid ofullständig förbränning (till exempel vid grillning). Det är framför allt blandningar av PAH, där ämnet benspyren ingår, som förekommer i miljön, bland annat i luft och jord. PAH-nivåer kan även vara höga inom vissa typer av yrken som till exempel asfältläggare, brandman, murare, svetsare, bilmekaniker och rörmokare (Olsson, Fevotte et al. 2010). Benspyren och PAH ingår även i tobaksrök (Talhout, Schulz et al. 2011). Exponering för PAH har bland annat satts i samband med en ökad risk för cancer i lunga och urinblåsa (Rota, Bosetti et al. 2014). Trots att PAH i princip alltid förekommer som komplexa blandningar och att människor exponeras för dessa blandningar, används benspyren ofta som indikator för att studera toxiciteten av PAH-blandningar. Vid kvantitativa uppskattningar av risk för lungcancer har man utgått från studier av PAH-exponerade arbetare som grund till ett gränsvärde för benspyren (WHO 2000; Boström, Gerde et al. 2002). Användningen av benspyren som indikator kan underskatta den sammanlagda cancerrisken av PAH:er då enskilda PAH:er kan samverka (Rubin 2001; Jarvis, Dreij et al. 2014).

En studie bland 2 861 lungcancerfall visade att personer som samexponerats för PAH och tobaksrök hade högre risk att utveckla lungcancer jämfört med personer som bara exponerats för PAH eller tobaksrök (Olsson, Fevotte et al. 2010).

Benspyren har använts som initiator i modeller för kemisk carcinogenes. Tillsammans med koltetraklorid, en vanlig promotor i tumörmodeller, resulterade kombinationen av ämnena i samverkanseffekter i form av ett ökat antal levertumörer och förstadier till tumörer (Kobayashi, Mutai et al. 1997). Formaldehyd kombinerat med benspyren har undersökts i flera studier i vävnad från luftstrupen på rått (Cosma och Marchok 1987; Cosma och Marchok 1988; Cosma, Wilhite et al. 1988). Kombinationen gav en ökad nivå av förändrade cellpopulationer (förstadier till tumörer), där exponeringsordningen var viktig för effekten; den största effekten sågs då benspyren fungerade som en initiator och formaldehyd gavs som promotor (Cosma och Marchok 1987). Hamstrar som exponerades för kombinationen benspyren och acetaldehyd under 52 veckor utvecklade tumörer i luftvägarna (Feron, Kruysse et al. 1982). Svavelsyra i kombination med benspyren har också visats samverka och ge synergistiska effekter på tumör-uppkomst. Framför allt orsakade kombinationen fler elakartade tumörer i lungan hos råttor (Uleckiene och Gričiute 1997). Kombinationen PCB och benspyren ökade antalet förstadier till tumörer i levern på råttor (Deml, Oesterle et al. 1983).

Cellförsök har använts i stor utsträckning för att studera effekten av blandningar av PAH eller benspyren och i kombination med andra ämnen. I denna rapport har vi valt att fokusera på studier av benspyrens effekt kombinerat med exponering för andra C-märkta ämnen. Bland annat har synergistiska effekter på celltransformation setts i cellförsök vid kombinationen benspyren och nickelsulfat, kadmiumacetat eller kaliumkromat (Rivedal och Sanner 1981). Studien visade även att exponeringssekvensen var viktig samt att metallerna fungerade mer som promotor än som initiator. Det är känt att metaller som kobolt, nickel, arsenik och kadmium kan hämma cellers DNA-reparationssystem och därmed öka risken för DNA-skador vid samtidig exponering för ett ämne som ger dessa skador (Hartwig och Schwerdtle 2002). På så sätt skulle flera metaller kunna fungera som co-mutagener. Det har bland annat visats att nickelföreningar kan hämma DNA-reparation och att DNA-skador orsakade av benspyren inte lagas, vilket leder till permanenta DNA-skador som kan öka risken för mutationer och tu-

mörutveckling. Krom har visats samverka med benspyren genom att öka nivåerna av DNA-addukter orsakade av benspyren. Mekanismen föreslås som en möjlig orsak till ökad lungcancerrisk bland exponerade personer (Feng, Hu et al. 2003).

Benspyren: Benspyren är en genotoxisk carcinogen som ofta används som indikator för PAH-blandningar. PAH-blandningar anses kunna påverka cancerutvecklingen där flera olika mekanismer troligen är involverade (både genotoxiska och promotiva). Effekterna av benspyren är relativt välstuderade på djur och i celler tillsammans med ett flertal av de C-märkta ämnena på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista. Till exempel har effekter av exponering för benspyren tillsammans med asbest studerats i detalj, både i djur- och cellförsök (se avsnittet om asbest).

Bensylklorid

Ingen information om samverkan.

Beryllium

Ingen information om samverkan.

1,3-butadien

Ingen information om samverkan.

1,2-diklorethan

Se avsnittet om arsenik.

Dinitrotoluen

Ingen information om samverkan.

Dioxan

Ingen information om samverkan.

Epiklorhydrin

Ingen information om samverkan.

Etylenoxid

I cellförsök med humana fibroblaster observerades en additiv effekt på DNA-skador och dubbelsträngsbrott vid exponering för kombinationen etylenoxid och strålning, respektive propylenoxid och strålning (Chovanec, Cedervall et al. 2001). Exponeringssekvensen verkade betydelsefull då man fann att antalet DNA-skador ökade då epoxiderna gavs före strålning, jämfört med det omvända (Chovanec, Cedervall et al. 2001).

Fenylglycidyleter

Ingen information om samverkan.

Formaldehyd

Bland råttor som exponerades via inhalation för tre aldehyder – formaldehyd, acetaldehyd och acrolein – sågs histopatologiska förändringar samt ökad celltillväxt i näsepitelet efter 3 dagars exponering. Varken additiva eller synergistiska samverkans effekter observerades vid låga, icke-toxiska doser, varför författarna till studien konkluderar att

samexponering vid dessa låga doser inte är farligare än exponering för de individuella ämnena (Cassee, Groten et al. 1996).

Se även avsnittet om benspyren och trädamn.

Kadmium

Kadmium finns i låga koncentrationer i jordskorpan. Yrkesexponering i Sverige sker huvudsakligen via inandning vid till exempel arbete med NiCd-batterier, porslins- och glasmålning, lödningsarbeten där kadmium ingår samt vid arbete i smältverk för koppar- och blymalm (Arbetsmiljöverket 2006). Kadmium förekommer även i omgivande miljö och människan kan till exempel exponeras via mat (US EPA 2010).

Kadmium är klassat av IARC som en grupp 1-carcinogen (cancerframkallande för människa). Epidemiologiska studier har till exempel visat ökade risker för lungcancer vid yrkesexponering (Steenland, Loomis et al. 1996). I djurförsök har kadmium visats orsaka tumörer i bland annat lunga och prostata samt leukemi. Mekanismerna bakom kadmiums cancerframkallande effekter har studerats och innefattar bland annat oxidativ stress som kan orsaka celldöd. Kadmium anses inte vara en direkt genotoxisk substans (IARC Monographs 2012), men kan påverka initiering via oxidativa DNA-skador. Kadmium har visats kunna hämma cellens DNA-reparationssystem (IARC Monographs 2012), vilket skulle kunna leda till att reparation av DNA-skador orsakade av andra ämnen kan störas. Kadmium kan även inverka på senare steg i tumörutvecklingen (Hartwig 2013).

En studie från 2013 undersökte samverkans effekter av luftföroreningar bland kinesiska trafikledare som exponerats i sitt yrke. Studiens fokus var på polycykliska aromatiska kolväten (PAH) och tungmetaller. Urinprov från exponerade jämfördes med prov från kontorsarbetare utan liknande exponering. Ökad oxidativ stress och oxidativa DNA-skador sågs vid samexponering av kadmium och PAH. Effekten av samexponeringen bedömdes vara additiv (Huang, Chen et al. 2013). I tabell 2 och 3 sammanfattas denna och andra studier som visat samverkans effekter.

I en studie på råttor sågs varken additiva effekter eller synergieffekter på antalet lungtumörer när djuren samexponerades för kadmium och asbest (Harrison och Heath 1986). Däremot fann man synergistiska effekter när en genotoxisk carcinogen n-nitrosoheptametylenimin (NHMI) gavs samtidigt med kadmium eller asbest. NHMI verkade fungera som en komplett carcinogen och initiator medan både kadmium och asbest fungerade som co-carcinogener och promotorer (Harrison och Heath 1986). Toxicitet orsakad av kombinationen av arsenik och kadmium i en djurstudie visade att exponerings-sekvensen var viktig för utfallet. När arsenik gavs före kadmium minskade toxiciteten (via uppreglering av enzymer), medan kadmium-exponering före arsenik inte påverkade toxiciteten av arsenik (Hochadel och Waalkes 1997).

Samverkans effekter av kadmium och andra ämnen har studerats i cellförsök, där effekterna av enskilda ämnen jämförts med effekterna vid samexponering. Celltransformation (ett centralt steg i carcinogenes) undersöktes där cellkulturer exponerades för en metallblandning innehållande kadmium, arsenik och bly. En ökning av oxidativ stress samt genotoxicitet observerades efter metallexponering (Martin, Emilio et al. 2011). En annan studie rapporterar om ökade effekter på mutagenicitet och oxidativ stress vid samexponering för kadmiumklorid och acetaldehyd (Hu, Chen et al. 2001). Exponering för kadmium tillsammans med kloroform på råttleverceller resulterade också i ökad celltoxicitet (Stacey 1987).

Kadmium: Kadmium anses inte vara en direkt-mutagen kemikalie, men har co-carcinogena effekter som innebär att ämnet kan stimulera och öka mutagenicitet och carcinogenicitet av andra ämnen vid samexponering. Till exempel anses kadmium kunna hämma cellens DNA-reparationssystem (IARC Monographs 2012), vilket skulle kunna leda till att reparation av DNA-skador orsakade av andra ämnen störs.

Keramiska fibrer

Ingen information om samverkan.

Kloroform

Se avsnitten om kadmium och koltetraklorid.

Kobolt

Ingen information om samverkan.

Koltetraklorid

Koltetraklorid används som en intermediär i produktionen av klorfluorkarboner, som huvudsakligen används som kylmedel. Ämnet används även i oljeraffinaderier och vid läkemedelstillverkning, som industriellt lösningsmedel samt vid tillverkning av fetter, oljor och gummi, och vid laboratoriearbete (NTP 2011).

Koltetraklorid är klassat som en grupp 2B-carcinogen av IARC (möjligen cancerframkallande för människa). Flera studier har undersökt kombinationen av koltetraklorid med andra ämnen i djurexperiment. Levern är ett viktigt målorgan. Till exempel har samverkanseffekter vid sekventiell exponering för koltetraklorid tillsammans med andra ämnen studerats in vivo. Hanrättor som behandlades under 20 dagar med PCB, PBB eller hexaklorbensen blev därefter extra känsliga för levernekros inducerat av koltetraklorid (Kluwe, Hook et al. 1982). En annan studie undersökte effekten av ett antal olika haloalkan-blandningar på råttor. Djuren behandlades med majsolja eller aceton och exponerades sedan för upp till 28 olika kombinationer av haloalkaner. Aktiviteten av leverenzymmer som tecken på levertoxicitet och histologiska förändringar studerades. I djuren som förbehandlats med majsolja sågs additiva effekter för 26 av 28 blandningar och en mer än additiv effekt för 2 av blandningarna. I djuren som förbehandlats med aceton visade 17 av 28 blandningar additiva resultat, 10 blandningar var mindre än additiva och en blandning orsakade mer än additiva effekter på levertoxicitet. Additiv och mer än additiv respons sågs bland annat för blandningar som innehöll koltetraklorid, kloroform, 1,1,2-triklorethan och 1,1-dikloretylen (Charbonneau, Greselin et al. 1991). Levertoxicitet kan vara relevant (se under 1.7). Den kan ge upphov till celldöd som kompenseras av att grannceller delar sig, och om de nya cellerna har en mutation som gynnar ytterligare celltillväxt så ökar risken för uppkomst av levertumörer (Grasso, Sharratt et al. 1991).

Synergistiska effekter på levertoxicitet observerades efter exponering för kloroform och koltetraklorid i råttor in vivo (Borzelleca, O'Hara et al. 1990). I en annan studie undersöktes levermorfologi och förstadier till tumörer i levern hos råttor som behandlats med dietylnitrosamin samt repetitiva exponeringar av koltetraklorid och/eller etanol. Koltetrakloridexponering orsakade tumörpromotiva effekter samt cirros (skrumplever) i levern. Exponering för enbart etanol orsakade inga levereffekter, men tillsammans med koltetraklorid ökade effekter i form av tumörpromotion och cirros. Exponering för acetaldehyd tillsammans med koltetraklorid resulterade i en ökad levercirros jämfört med exponering för enbart koltetraklorid (Cho och Jang 1993).

Koltetraklorid och trikloretylen förekommer ibland tillsammans i förorenade områden, och effekten av dessa ämnen vid samexponering har undersökts (Caldwell,

Keshava et al. 2008). Bland annat har ökade effekter setts i levern. Förändringar i metabolismen har diskuterats som underliggande orsak.

Kombinationseffekter på lever av binära blandningar av lösningsmedel studerades i mus. Koltetraklorid och två metaboliter av trikloretylen och tetrakloretylen (dikloracetat och trikloracetat) undersöktes efter initiering med vinylklorid (Bull, Sasser et al. 2004). Samverkanseffekterna varierade beroende på ämneskombination, dos-ratio och exponeringstid. De binära kombinationerna resulterade i komplicerade fynd som kan sammanfattas som additiva eller mindre än additiva gällande antal och storlek på levertumörer efter 24 och 36 veckors behandling. Författarnas slutsats är att de tre ämnena har olika promotiva verkningsmekanismer som även kan hämma varandras individuella effekter. Vid lägre doser sågs som mest additivitet medan högre doser generellt orsakade antagonistiska effekter. Ingen synergi observerades för någon av kombinationerna. Av de tre ämnena som studerades orsakade koltetraklorid större tumörer jämfört med de andra ämnena, och författarna diskuterar cytotoxicitet vid höga doser som en förklaring. Resultaten tyder även på att koltetraklorid vid mycket höga doser även kan fungera som en initiator (Bull, Sasser et al. 2004).

Koltetraklorid: Koltetraklorid i kombination med andra ämnen och lösningsmedel har studerats i studier där framför allt levertoxicitet undersökts. Additiva eller mindre än additiva effekter verkar dominera. Troliga mekanismer som diskuteras är effekter på metabolismen, då liknande ämnen omvandlas via samma enzymsystem och kan påverkas vid samexponering. Kemikalier som orsakar levertoxicitet kan bidra till celltillväxt av muterade celler och på sikt bidra till tumörutveckling.

Kristobalit

Ingen information om samverkan.

Krom

Se avsnitten om arsenik och benspyren.

Kvarts

Exponering för kvarts (kvartsdamm) kan ske vid gruvarbeten, byggnadsarbeten, vid arbete i stålverk och gjuterier, vid tillverkning av glas- och porslin samt vid rivningsarbeten och vissa betongarbeten (Arbetsmiljöverket 2014, <http://www.av.se/teman/stendamm/kvartsdamm/>). Kvarts är klassad som en grupp 1-carcinogen (cancerframkallande för människa) av IARC, och många studier har visat en ökad risk för lungcancer efter yrkesexponering (Steenland, Mannetje et al. 2001). Exponering för kvartsdamm är framför allt associerad med sjukdomen silikos (stendammslunga), och det har debatterats om kvartsdamm kan ge lungcancer även hos personer utan silikos (Erren, Glende et al. 2009).

Mekanistiska studier indikerar flera cellulära processer som kan leda till toxicitet och cancer, och inkluderar bland annat inflammation (Borm, Tran et al. 2011). Genotoxiska effekter av kvartsdamm har också observerats, men det är osäkert om detta är en primär effekt av kvarts eller av kvartsinducerad inflammation och oxidativ stress vid höga doser (Borm, Tran et al. 2011).

Flera studier visar på en ökad risk för lungcancer bland kvartsdammsexponerade rökare (Kurihara och Wada 2004; Vida, Pintos et al. 2010). Andra carcinogener kan påverka risken för lungcancer i kombination med kvartsdamm, bland annat har arsenik och PAH nämnts (Cocco, Rice et al. 2001). En studie pekar ut användandet av kol

(innehållande PAH) som är avsett för inomhuseldning och kontaminerat med kvarts, som en av anledningarna till den höga dödligheten i lungcancer bland kvinnor i Kina (Large, Kelly et al. 2009). Biomonitorering bland gjuteri-arbetare som exponerats för både PAH och kvarts visade högre nivåer av benspyren-addukter i serum jämfört med serum från arbetare som exponerats för PAH och kvarts vid låga nivåer. Författarna föreslår en additiv effekt på uppkomsten av DNA-addukter, något som kan förklara den ökade risken för lungcancer som observerats bland gjuteriarbetare (Sherson, Sabro et al. 1990).

En epidemiologisk studie som undersökte lungcancerrisken bland arbetare inom kiselgur-industrin observerade en högre risk bland arbetare som högexponerats för både kvartsdamm och asbest. Författarna diskuterar möjligheten att synergieffekter kan uppkomma vid samexponering, men antalet fall i denna kategori var få, vilket gör det svårt att dra slutsatser baserat på dessa data (Checkoway, Heyer et al. 1996). En fransk fall-kontrollstudie bland 1 199 cancerfall rapporterade synergistiska effekter för mesoteliom vid samexponering för asbest och kvarts (Lacourt, Gramond et al. 2013).

I djurstudier har kombinationseffekten av asbest (krysotil och amosit) och kvarts studerats, bland annat i råtta som exponerats under ett år med en två år lång uppföljning (Davis, Jones et al. 1991). Asbest kombinerat med kvarts orsakade ökad lungfibros samt ökat antal tumörer i lunga och lungsäck, jämfört med hos de djur som enbart exponerats för asbest (Davis, Jones et al. 1991).

Kvarts och rökning

Rökare med sjukdomen silikos löper högre risk att utveckla lungcancer än personer utan silikos (Kurihara och Wada 2004). Vida et al. har beskrivit den kombinerade effekten av kvartsdamm och rökning mellan additiv och multiplikativ (Vida, Pintos et al. 2010), medan andra har bedömt effekten som additiv (Kurihara och Wada 2004). I en nyare fall-kontrollstudie undersöktes den kombinerade effekten av kvartsexponering och rökning bland lungcancerfall i Kanada (Kachuri, Villeneuve et al. 2013). En multiplikativt ökad risk för lungcancer observerades bland arbetare som exponerats för kvarts i mer än 30 år och som rökt mer än 40 paketår. Författarna beskriver samverkans effekten som multiplikativ eller mer än multiplikativ (Kachuri, Villeneuve et al. 2013).

Kvarts: Samverkans effekter mellan kvartsdamm och rökning har undersökts i flera studier där additiva eller multiplikativa effekter har rapporterats. Även kombinationen av asbest och kvartsdamm samt kvartsdamm och PAH har studerats. Mekanismerna bakom samverkan kan involvera co-carcinogena icke-genotoxiska effekter av kvartsdamm. Andra effekter orsakade av kvartsexponering och asbest beskrivs även under kapitlet om asbest.

Metylenklorid

Ingen information om samverkan.

Metyljodid

Ingen information om samverkan.

Nickelkarbonyl

Ingen information om samverkan.

2-nitropropan

Ingen information om samverkan.

PCB

Se avsnitten om benspyren och koltetraklorid.

Propylenoxid

Se avsnittet om etylenoxid.

Svavelsyra

Se avsnittet om benspyren.

Tetrakloretylen

Frekvensen av kromosomförändringar (SCE) studerades i perifera lymfocyter från fyra grupper av lösningmedelsexponerade arbetare: icke-rökande kvinnor som exponerats för bensen, män (rökare och icke-rökare) och kvinnor (icke-rökare) som exponerats för trikloretylen, män och kvinnor (rökare och icke-rökare) som exponerats för tetrakloretylen och arbetare (män, både rökare och icke-rökare, samt icke-rökande kvinnor) som exponerats för en blandning av trikloretylen och tetrakloretylen. Resultaten jämfördes med kontrollpersoner utan exponering som matchades utifrån ålder, kön och rökvanor. En signifikant ökning av kromosomförändringar sågs bland rökande män samexponerade för trikloretylen och tetrakloretylen jämfört med respektive kontrollpersoner. Synergieffekter orsakade av lösningsmedelsexponering och rökning diskuteras av författarna (Seiji, Jin et al. 1990).

Toluendiisocyanat

Ingen information om samverkan.

Tridymit

Ingen information om samverkan.

1,1,2-trikloretylen

Se avsnittet om tetrakloretylen.

Triklorfenol

Ingen information om samverkan.

Trinickeldisulfid

Ingen information om samverkan.

Trädamm

Trädamm är klassat av IARC som en grupp 1-carcinogen (cancerframkallande för människa). Studier har visat ett samband mellan exponering och ökad risk för cancer i näs- och bihålor. Olika typer av trädamm kan orsaka olika svåra effekter. Till exempel anses exponering för trädamm från hårda träslag ge en högre risk för näshålecancer jämfört med trädamm från mjuka träslag. Formaldehyd är också klassad som en grupp 1-carcinogen av IARC, och studier har visat på ökade risker för cancer i näsa och svalg (nasofaryngeal) vid exponering för det, men sambanden är dock mindre tydliga än för trädamm när det gäller risken för cancer i näs- och bihålor samt för cancer i näsa och svalg (Hildesheim, Dosemeci et al. 2001; Pesch, Pierl et al. 2008). Samexponering kan förekomma, då till exempel pressat trämaterial och limmade träprodukter kan inne-

hålla formaldehyd. Kunskapen kring de carcinogena verkningsmekanismerna när det gäller trädammer är fortfarande relativt liten. Trädammer är i sig en komplex blandning av cellulosa och lignin samt organiska föreningar som terpen, fettsyror, alkoholer, glycerider med mera (Bruschweiler, Danuser et al. 2012).

Additiva effekter på tumörer i näs- och bihålor har observerats bland arbetare som exponerats för formaldehyd och trädammer (Olsen, Jensen et al. 1984). Resultaten bygger på en dansk fallkontroll-studie bland 488 fall av cancer i näs- och bihålor och 266 fall av cancer i näsa och svalg. Bland finska män observerades att yrkesexponering för trädammer eller formaldehyd ökade risken för cancer i näshålan (Siew, Kauppinen et al. 2012). Sambandet mellan risk för cancer och formaldehydexponering var mindre tydlig. Den eventuella kombinerade effekten av exponering för både trädammer och formaldehyd diskuterades inte särskilt i studien, men det noteras att bland 22 fall av en ovanlig typ av adenocarcinom i näshålan hade två av arbetarna exponerats för både trädammer och formaldehyd (Siew, Kauppinen et al. 2012).

I samband med trädammsexponering kan även PAH-exponering förekomma. Till exempel kan PAH bildas under sågning och pyrolys av trä. Potentiella samverkans-effekter har diskuterats när det gäller cancer i näsa och bihålor (Bruschweiler, Danuser et al. 2012). En ökad risk för lungcancer bland amerikanska träarbetare som exponerats samtidigt för trädammer och asbest eller formaldehyd har rapporterats (Stellman, Demers et al. 1998). Bland dem som exponerats för trädammer och asbest sågs även en ökad risk för ändtarmscancer och lymfatisk och hematopoetisk cancer.

Se även avsnitten om arsenik.

Vinylklorid

Se avsnitten om arsenik och koltetraklorid.

Tabell 2. Sammanfattning av studier som visat samverkanseffekter på cancerutveckling.

Ämnes-kombination	Samverkans-effekt	Biologisk effekt	Människa eller djur	Referens
Kadmium + asbest + NHMI	Synergi	Lung-tumörer	Djur	(Harrison och Heath 1986)
Arsenik + rökning	Synergi	Lungcancer	Människa	(Hertz-Picciotto, Smith et al. 1992)
	Mer än additiv	Blåscancer	Människa	(Ferrecio, Yuan et al. 2013)
	Mellan additiv och multiplikativ	Lungcancer	Människa	(Chen, Hsu et al. 2004)
	Multiplikativ	Lungcancer	Människa	(Järup och Pershagen 1991)
Arsenik + asbest + kvarts + trädamm	Mer än additiv	Lungcancer och blåscancer	Människa	(Ferrecio, Yuan et al. 2013)
Kvartsdamm + rökning	Additiv	Lungcancer	Människa	(Kurihara och Wada 2004)
	Mellan additiv och multiplikativ	Lungcancer	Människa	(Vida, Pintos et al. 2010)
	Multiplikativ	Lungcancer	Människa	(Kachuri, Villeneuve et al. 2013)
Kvartsdamm + asbest	Synergi	Lungcancer Mesoteliom	Människa	(Checkoway, Heyer et al. 1996)
	Synergi		Människa	(Lacourt, Gramond et al. 2013)
		Lungcancer mesoteliom	Djur	(Davis, Jones et al. 1991)
Asbest + rökning	Synergi	Lungcancer	Människa	(Selikoff, Hammond et al. 1968)
	Mellan additiv och multiplikativ			(Wraith och Mengersen 2007)
Asbest + PAH		Lungcancer	Människa	(Nielsen, Baelum et al. 2014)
Asbest + benspyren	Synergi och additiv	Tumörer	Djur	(Frost, Darnton et al. 2011)
				(Gustavsson, Nyberg et al. 2002)
				(Markowitz, Levin et al. 2013)
				(Olsson, Fevotte et al. 2010)
Koltetraklorid + dietylnitrosamin		Tumör-promotion i lever	Djur	(Cho och Jang 1993)
Koltetraklorid + dikloracetat eller trikloracetat	Mest additivt	Lever-tumörer, promotion	Djur	(Bull, Sasser et al. 2004)

Ämnes-kombination	Samverkans-effekt	Biologisk effekt	Människa eller djur	Referens
PAH + rökning	Synergi	Lungcancer	Människa	(Olsson, Fevotte et al. 2010)
Benspyren + acetaldehyd		Tumörer i luftvägar	Djur	(Feron, Kruysse et al. 1982)
Benspyren + svavelsyra		Lung-tumörer	Djur	(Uleckiene och Gričiute 1997)
Benspyren + PCB		Tumör-promotion i lever	Djur	(Deml, Oesterle et al. 1983)
Benspyren + koltetraklorid	Additivt	Lever-tumörer	Djur	(Kobayashi, Mutai et al. 1997)
Trädamm + formaldehyd		Tumörer i näsa och svalg	Människa	(Olsen, Jensen et al. 1984)
Trädamm + asbest eller formaldehyd		Lungcancer	Människa	(Stellman, Demers et al. 1998)

Tabell 3. Sammanfattning av studier som visat samverkan av biologiska effekter som kan leda till cancer.

Ämnes kombination	Samverkans effekt	Biologisk effekt	Människa eller djur	Referens
Kadmium + PAH	Additiv	Oxidativ stress	Människa	(Huang, Chen et al. 2013)
Kvartsdamm + PAH	Additiv	Addukter	Människa	(Sherson, Sabro et al. 1990)
Asbest + benspyren	Synergi och additiv	Tumörer, mutagenicitet, andra endpoints	Djur	(Mossman, Eastman et al. 1984; Kimizuka, Ohwada et al. 1987; Kimizuka, Azuma et al. 1993; Friemann, Varnai et al. 1996; Unfried, Kociok et al. 1997; Varga, Horvath et al. 1998; Varga, Horvath et al. 1999; Yee, Yie et al. 2008)
Koltetraklorid + PCB, PBB eller hexaklorben-sen	Synergi	Levernekros	Djur	(Kluwe, Hook et al. 1982)
Olika haloalkan-blandningar inklusive koltetraklorid	Mest additivt	Levertoxicitet	Djur	(Charbonneau, Greselin et al. 1991)
Koltetraklorid + kloroform	Synergi	Levertoxicitet	Djur	(Borzelleca, O'Hara et al. 1990)
Triklöretylen och tetrakloretylen	Synergi	SCE	Människa	(Seiji, Jin et al. 1990)

3.2 Carcinogen påverkan på samma organ

Vissa carcinogener förknippas med specifika cancertyper. Tumörlokaliseringen beror sannolikt på många faktorer, till exempel exponeringsväg in i kroppen, distribution i kroppen, metabolism, utsöndring med mera. I en översiktsartikel (Charbotel, Fervers et al. 2014) har studier, som var och en belyst en carcinogen effekt av ett enskilt ämne, sammanställts med studier av andra ämnen som gett samma tumörtyp (se tabell 4). Tabellen visar alltså inte samverkansstudier utan belyser enbart det förhållandet att två eller fler carcinogener kan ge samma cancertyp. Denna sammanställning karakteriserar inte heller några verknings sätt för samverkan, men man kan anta att ämnen med samma tumörtyp har åtminstone vissa verknings sätt gemensamma, och att sammanställningen speglar en potential till samverkan.

Tabell 4. Kemikalier som förknippats med viss cancertyp. Data från Charbotel et al. 2014, men inkluderar enbart de C-märkta carcinogenerna på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista.

Exponering som är associerad till cancertypen*	Cancertyp
Nickelföreningar, trädamm, krom (sexvärt), formaldehyd, arsenik	Cancer i näsa och bihålor
Trädamm, formaldehyd	Nasofarynx
Asbest, syraångor, kvartsdamm, PAH	Cancer i struphuvudet
Svavelsyra, asbest, PAH	Cancer i matstrupen
Asbest	Cancer i tunntarmen
Vinylklorid, arsenik, PCB, trikloretylen	Levercancer (HCC samt gallgångscancer)
Arsenik, asbest, beryllium, kadmium, krom (sexvärt), nickel, kvartsdamm	Lungcancer
Asbest	Mesoteliom
PAH	Bröstcancer (manlig)
Trikloretylen	Livmoderhalscancer
Asbest, kvartsdamm	Äggstockscancer
PCB	Testikelcancer
Trikloretylen, arsenik, kadmium	Cancer i njuren
Arsenik, tetrakloretylen	Cancer i urinblåsan
Koltetraklorid	Gliatumörer (CNS)
1,3-butadien, bensen, PCB, etylenoxid, trikloretylen	Cancer i lymfatiska systemet
Trädamm, bensen	Hodgkins sjukdom
Bensen, formaldehyd	Diffust storcelligt B-cellslymfom och follikulärt lymfom
Formaldehyd	Multipelt myelom
Bensen, etylenoxid, 1,3-butadien	Kronisk lymfocytisk leukemi
Formaldehyd, bensen, 1,3-butadien	Akut eller kronisk myeloid leukemi

* Sambanden mellan kemikalie-exponering och cancer i dessa organ varierar i styrka, för detaljer se Charbotel et al. 2014. Sammanställningen baseras på epidemiologiska studier.

Tabell 5. Evidens för mutagenitet för 42 C-listade ämnen på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista. Data baserade på vår bedömning av IARC:s bedömningar (kolumn 2). Ämnen som visat synergieffekter i minst en studie markeras i kolumn 3.

Carcinogen	Mutagent enligt IARC:s bedömning	Visad synerg i minst en (1) studie
Acetaldehyd	x	
Acetamid		
Akrylamid	x	
Akrylonitril	x	
Anilin		
Arsenik		x
Asbest		x
Bensen	x	
Benspyren	x	x
Bensylklorid	x	
Beryllium		
1,3-Butadien	x	
1,2-Diklorethan	x	
Dinitrotoluen		
Dioxan		
Epiklorhydrin	x	
Etylenoxid	x	
Fenylglycidyleter	x	
Formaldehyd	x	
Kadmium		
Keramiska fibrer		
Kloroform		
Kobolt	x	
Koltetraklorid	x	x
Kristobalit		
Krom		
Kvarts (silica dust) "quartz"		x
Metylenklorid	x	
Metyljodid	x	
Nickelkarbonyl		
2-Nitropropan	x	
PCB		
Propylenoxid	x	
Svavelsyra		
Tetrakloretylen		
Toluendiisocyanat		
Tridymit		
1,1,2-Trikloretylen	x	x

Carcinogen	Mutagent enligt IARC:s bedömning	Visad synerg i minst en (1) studie
Triklorfenol Trinickeldisulfid Trädamm Vinylklorid	x	

4. Sammanfattande diskussion och slutsatser

Syftet med denna översikt är att belysa vilka vetenskapliga belägg för samverkans-effekter som finns när det gäller de 42 carcinogenerna i Arbetsmiljöverkets lista över hygieniska gränsvärden (AFS 2011:18) och vilka belägg som kan användas för att följa den anvisning som ges där om att ämnenas sammanlagda påverkan ska bedömas "för ämnen med samverkande effekt och likartad verkningsmekanism". Vi finner att litteraturen fortfarande är begränsad när det gäller generell kunskap om carcinogen samverkan och även när det gäller samverkan mellan dessa 42 carcinogener. En övergripande slutsats är att det nuvarande kunskapsläget visar att vissa kombinationer av C-märkta carcinogener ger ökad risk, men att samverkanseffekternas storlek inte kan preciseras kvantitativt med till exempel en generell bedömningsfaktor.

Vissa yrkeskemikalier har studerats mer än andra, och därför finns mer kunskap kring samverkan bland dessa ämnen. I den gruppen ingår till exempel asbest, kvarts, metaller som arsenik och kadmium, benspyren och vissa lösningsmedel. För drygt hälften av de 42 ämnena i AFS 2011:18 finns vetenskapliga studier där minst en samverkanseffekt studerats, medan vi för knappt hälften av kemikalierna inte påträffat sådana studier. Baserat på resultaten från denna kunskapssammanställning kan man dra slutsatsen att det finns betydligt mindre vetenskaplig information om samverkans-effekter mellan två eller flera carcinogener än för enskilda ämnen. Den vanligaste kombinationen som studerats är någon av de 42 yrkescarcinogenerna (framför allt asbest) och tobaksrök, där rökare jämförts med icke-rökare.

Samverkan via samma verkningsätt och additiva effekter

Samexponering för carcinogena ämnen med liknande verkningsätt, och som påverkar samma organ, har potential att ge betydande samverkanseffekter. En sådan kunskap bör kunna användas i förebyggande syfte även om risken bara uttrycks kvalitativt, det vill säga inte preciseras med siffror.

Om man vill få stöd för en mer kvantitativ riskuppskattning är additivitet den modell som ligger närmast till hands att anta. Samverkanseffekter som innebär additivitet har diskuterats som den huvudsakliga modellen att använda vid kombinerad exponering för ämnen som ger likartade effekter i samma organ (US EPA 2000). I AFS 2011:18 beskrivs en metod för att beräkna så kallad hygienisk effekt, som är baserad på samma modell. Anvisningarna anger hur kombinationseffekter för ämnen med samverkande effekt och likartad verkningsmekanism kan skattas:

$$\text{Hygienisk effekt} = (C_1/G_1) + (C_2/G_2) + \dots (C_n/G_n)$$

C_1 , C_2 etc. är de uppmätta halterna för de inkluderade ämnena och G_1 , G_2 etc. är gränsvärdena för dessa ämnen. Metoden innebär att om summan hamnar under 1 är exponeringen godtagbar (AFS 2011:18). För att använda metoden krävs kunskap om ämnenas verkningsätt, samt kunskap om vilken effekt ett ämnes gränsvärde är fastställt för.

Metoden har föreslagits vid arbete med lösningsmedel som ger kroniska CNS-effekter via likartade mekanismer (AFS 2011:18), men såvitt bekant har den inte diskuterats i samband med carcinogener. Vi föreslår att metoden används för att begränsa exponeringen även för mutagena carcinogener. Det förtjänar dock samtidigt att påpekas att när det gäller mutagena carcinogener bör man sträva efter att begränsa exponering så långt som möjligt.

Även för ämnen som inte är mutagena, men carcinogena via samma verkningsätt eller i samma vävnader (på sätt som angetts i denna kunskapsöversikt), bör man i

första hand anta en additiv effekt. Men detta är mer osäkert än när det gäller mutagent verkningsätt, och huruvida metoden ovan är meningsfull att använda är oklart.

Synergieffekter

Synergieffekter, som innebär starkare samverkan än additivitet, har angetts vara relativt ovanliga, speciellt när exponering sker vid lägre doser (Boobis, Budinsky et al. 2011). Dock finns flera exempel, särskilt när det gäller carcinogena effekter i djurmodeller, men även i epidemiologiska studier (se tabell 2). Enligt IARC kan risker vid kemikalieexponering och samtidig exponering för tobaksrök vara synergistiska (IARC 2004). I brist på generaliserbar kunskap bör synergi-effekter misstänkas i de fall där det finns direkta belägg för sådan samverkan från vetenskapliga studier. Hur resultaten ska överföras till människa från initierings–promotions-studier (se avsnitten 1.3 och 1.6) är dock oklart. Till studietypens styrka hör att man först behandlat med en genotoxisk carcinogen och därefter kombinerat denna med en icke-genotoxisk kemikalie. Det innebär alltså att de båda kemikalierna har valts för att samverka genom kompletterande verkningsätt i en bestämd tidssekvens. Till svagheter hör att exponeringen ofta har varit kraftig, och att det ofta har varit enbart utveckling av tumörer i mushud som följts. Sammanfattningsvis går det inte att på nuvarande kunskapsnivå förutsäga när synergieffekter kan uppkomma eller hur stor risken kan vara. Mer forskning krävs för att förstå de nyckelfaktorer som ger synergieffekter.

Rökning

Passiv rökning finns inte på gränsvärdeslistan (AFS 2011:18) men kommenteras ändå här, framför allt därför att ett flertal ämnen i tobaksrök är C-märkta i gränsvärdeslistan (1,3-butadien, acetaldehyd, acetamid, akrylamid, akrylonitril, anilin, arsenik, bensen, benspyren, beryllium, kadmium, kloroform, sexvärt krom, kobolt, etylenoxid, formaldehyd, nickel-föreningar, propylenoxid, trikloreten och vinylklorid (Talhout, Schulz et al. 2011)). Många studier har belyst cancerrisken bland yrkeskarcinogenexponerade arbetare som samtidigt röker, och i många fall har man sett samverkans effekter (Sasco, Secretan et al. 2004).

Metoder rekommenderade av andra organisationer och myndigheter

Den amerikanska organisationen för yrkes- och miljöhälsa, ACGIH, rekommenderar additivitet som modell när två eller flera ämnen påverkar samma organsystem. Rekommendationen kopplas inte till någon speciell typ av toxicitet, och carcinogener diskuteras inte speciellt. Synergi ska utredas från fall till fall men anses uppkomma vid höga koncentrationer och är mindre sannolika vid låga koncentrationer. ACGIH nämner även användandet av en osäkerhetsfaktor vid bedömning av risker vid arbeten där en process genererar olika typer av damm, ångor, rök eller gaser. Rekommendationen är att mäta en substans och att dela dess gränsvärde med en passande faktor, där toxiciteten och de relativa mängderna av de olika ämnena har beaktats (ATSDR 2004).

Amerikanska myndigheten OSHA (Occupational Safety and Health Administration) rekommenderar också additivitets-modeller när det gäller toxicitets- och riskbedömning vid kombinerad exponering. Inte heller här diskuteras olika typer av toxicitet, och cancereffekter omnämns inte (ATSDR 2004). Det amerikanska naturvårdsverket, US EPA, rekommenderar i första hand att man gör riskbedömning baserad på data om den aktuella blandningen eller en liknande blandning. Då sådana data vanligen saknas rekommenderas istället metoder baserade på additivitet i de fall synergi kan uteslutas (US EPA 2000).

Aktuella projekt

Ett exempel på ett pågående projekt inom cancer och samverkanseffekter av yrkes-carcinogener är SYNERGY koordinerat av IARC (<http://synergy.iarc.fr/>). Projektet fokuserar på asbest, PAH, nickel, krom och respirabelt kvarts. Inom projektet har exponeringsdata samlats i en yrkes-exponeringsmatrix som länkas till epidemiologiska data. Ett av huvudsyftena med projektet är att kunna studera samverkanseffekter mellan flera yrkes-carcinogener. Ett annat projekt (ICARE) är en fall-kontrollstudie av lungcancerfall och personer med cancer i huvud och hals (*head and neck*) vars exponering jämförs med kontrollpersoner. Ett av syftena är att undersöka samverkanseffekter mellan yrkesexponeringar, tobaksrök, alkoholkonsumtion och genetiska faktorer. Bland yrkes-carcinogener som man vill studera nämns asbest, formaldehyd, PAH, krom- och nickelföreningar, arsenik, trädam, textildam, lösningsmedel, starka syror, skärvätskor, kvarts, dieselavgaser och svetsrök (Luce and Stucker 2011).

Slutsatser

Kunskapen om carcinogena samverkanseffekter är alltför begränsad för att de råd om samverkanseffekter som anges i (AFS 2011:18) ska kunna användas på ett vetenskapligt betryggande sätt.

I de specifika kombinationer som studerats på människa (enligt vår sammanställning) bör de enskilda studierna ge användbar ledning. Djurstudier bör också kunna ge ledning, men kunskap om djurstudiernas svagheter krävs.

I avsaknad av human- eller djurstudier av en viss kombination krävs åtminstone kunskap om de inblandade carcinogenernas verkningsätt för att bedöma risken. Med invägning av den allmänna kunskapen om kemiska carcinogener och de specifika samverkansstudier som publicerats kan följande slutsatser ges i dessa fall:

- Carcinogener med mutagen verkningsätt bör betraktas som additiva riskfaktorer om inte annat är känt.
- För icke-mutagena carcinogener är kunskapsläget oklart.
- För synergieffekter är kunskapsläget oklart.

5. Referenser

- Anders, M. W. (2004). "Glutathione-dependent bioactivation of haloalkanes and haloalkenes." *Drug Metab Rev* **36**(3–4): 583–594.
- Arbetsmiljöverket (2006). Konsekvensbeskrivning till föreskrifterna om Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. AFS 2005:17.
- Arbetsmiljöverket (2011). Hygieniska gränsvärden Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden. AFS 2011:18.
- Aschengrau, A. och G. R. Seage, Eds. (2013). *Essentials Of Epidemiology In Public Health*
- ATSDR, Ed. (2004). Assessment of joint toxic action of chemical mixtures Methods used or proposed by other agencies.
- Benigni, R. (2014). "Predicting the carcinogenicity of chemicals with alternative approaches: recent advances." *Expert Opin Drug Metab Toxicol*: 1–10.
- Bevan, D. R. och W. E. Manger (1985). "Effect of particulates on metabolism and mutagenicity of benzo[a]pyrene." *Chem Biol Interact* **56**(1): 13–28.
- Bignon, J., G. Monchaux, et al. (1983). "Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of 222Ra." *Carcinogenesis* **4**(5): 621–628.
- Blair, A., L. Marrett, et al. (2011). "Occupational cancer in developed countries." *Environ Health* **10 Suppl 1**: S9.
- Boobis, A., R. Budinsky, et al. (2011). "Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment." *Crit Rev Toxicol* **41**(5): 369–383.
- Borm, P. J., L. Tran, et al. (2011). "The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism." *Crit Rev Toxicol* **41**(9): 756–770.
- Borzelleca, J. F., T. M. O'Hara, et al. (1990). "Interactions of water contaminants. I. Plasma enzyme activity and response surface methodology following gavage administration of CCl₄ and CHCl₃ or TCE singly and in combination in the rat." *Fundam Appl Toxicol* **14**(3): 477–490.
- Boström, C. E., P. Gerde, et al. (2002). "Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air." *Environ Health Perspect* **110 Suppl 3**: 451–488.
- Breheny, D., O. Oke, et al. (2011). "The use of in vitro systems to assess cancer mechanisms and the carcinogenic potential of chemicals." *Altern Lab Anim* **39**(3): 233–255.
- Bruschweiler, E. D., B. Danuser, et al. (2012). "Generation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) during woodworking operations." *Front Oncol* **2**: 148.
- Bull, R. J., L. B. Sasser, et al. (2004). "Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F1 mice." *Toxicology* **199**(2-3): 169–183.
- Bustaffa, E., A. Stocco, et al. (2014). "Genotoxic and epigenetic mechanisms in arsenic carcinogenicity." *Arch Toxicol*.
- Caldwell, J. C., N. Keshava, et al. (2008). "Difficulty of mode of action determination for trichloroethylene: An example of complex interactions of metabolites and other chemical exposures." *Environ Mol Mutagen* **49**(2): 142–154.
- Cassee, F. R., J. P. Groten, et al. (1996). "Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde, and acrolein." *Fundam Appl Toxicol* **29**(2): 208–218.
- Charbonneau, M., E. Greselin, et al. (1991). "Influence of acetone on the severity of the liver injury induced by haloalkane mixtures." *Can J Physiol Pharmacol* **69**(12): 1901–1907.

- Charbotel, B., B. Fervers, et al. (2014). "Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature." *Crit Rev Oncol Hematol* **90**(2): 99–134.
- Checkoway, H., N. J. Heyer, et al. (1996). "Reanalysis of mortality from lung cancer among diatomaceous earth industry workers, with consideration of potential confounding by asbestos exposure." *Occup Environ Med* **53**(9): 645–647.
- Chen, C., X. Jiang, et al. (2013). "Arsenic Trioxide Co-exposure Potentiates Benzo(a)pyrene Genotoxicity by Enhancing the Oxidative Stress in Human Lung Adenocarcinoma Cell." *Biol Trace Elem Res* **156**(1–3): 338–349.
- Chen, C. L., L. I. Hsu, et al. (2004). "Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan." *JAMA* **292**(24): 2984–2990.
- Chiang, H. C. och T. C. Tsou (2009). "Arsenite enhances the benzo[a]pyrene diol epoxide (BPDE)-induced mutagenesis with no marked effect on repair of BPDE-DNA adducts in human lung cells." *Toxicol In Vitro* **23**(5): 897–905.
- Cho, K. J. och J. J. Jang (1993). "Effects of carbon tetrachloride, ethanol and acetaldehyde on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in rats." *Cancer Lett* **70**(1–2): 33–39.
- Chovanec, M., B. Cedervall, et al. (2001). "DNA damage induced by gamma-radiation in combination with ethylene oxide or propylene oxide in human fibroblasts." *Chem Biol Interact* **137**(3): 259–268.
- Cocco, P., C. H. Rice, et al. (2001). "Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens." *Am J Ind Med* **40**(6): 674–682.
- Constan, A. A., R. S. Yang, et al. (1995). "A unique pattern of hepatocyte proliferation in F344 rats following long-term exposures to low levels of a chemical mixture of groundwater contaminants." *Carcinogenesis* **16**(2): 303–310.
- Cosma, G. N. och A. C. Marchok (1987). "The induction of growth-altered cell populations (tumor-initiation sites) in rat tracheal implants exposed to benzo[a]pyrene and formaldehyde." *Carcinogenesis* **8**(12): 1951–1953.
- Cosma, G. N. och A. C. Marchok (1988). "Benzo[a]pyrene- and formaldehyde-induced DNA damage and repair in rat tracheal epithelial cells." *Toxicology* **51**(2–3): 309–320.
- Cosma, G. N., A. S. Wilhite, et al. (1988). "The detection of DNA-protein cross-links in rat tracheal implants exposed in vivo to benzo[a]pyrene and formaldehyde." *Cancer Lett* **42**(1–2): 13–21.
- Davis, J. M., A. D. Jones, et al. (1991). "Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation coupled with the inhalation of titanium dioxide or quartz." *Int J Exp Pathol* **72**(5): 501–525.
- Deml, E., D. Oesterle, et al. (1983). "Benzo[a]pyrene initiates enzyme-altered islands in the liver of adult rats following single pretreatment and promotion with polychlorinated biphenyls." *Cancer Lett* **19**(3): 301–304.
- Dennison, J. E., P. L. Bigelow, et al. (2004). "Occupational exposure limits in the context of solvent mixtures, consumption of ethanol, and target tissue dose." *Toxicol Ind Health* **20**(6–10): 165–175.
- DiPaolo, J. A., A. J. DeMarinis, et al. (1983). "Asbestos and benzo(a)pyrene synergism in the transformation of Syrian hamster embryo cells." *Pharmacology* **27**(2): 65–73.
- Dixon, J. R., D. B. Lowe, et al. (1970). "The role of trace metals in chemical carcinogenesis: asbestos cancers." *Cancer Res* **30**(4): 1068–1074.
- Erren, T. C., C. B. Glende, et al. (2009). "Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question." *Int Arch Occup Environ Health* **82**(8): 997–1004.

- Evans, C. D., K. LaDow, et al. (2004). "Effect of arsenic on benzo[a]pyrene DNA adduct levels in mouse skin and lung." *Carcinogenesis* **25**(4): 493–497.
- Feng, Z., W. Hu, et al. (2006). "Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair." *Proc Natl Acad Sci USA* **103**(42): 15404–15409.
- Feng, Z., W. Hu, et al. (2003). "Chromium(VI) exposure enhances polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA binding at the p53 gene in human lung cells." *Carcinogenesis* **24**(4): 771–778.
- Feron, V. J., A. Krusysse, et al. (1982). "Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapour alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine." *Eur J Cancer Clin Oncol* **18**(1): 13–31.
- Ferreccio, C., Y. Yuan, et al. (2013). "Arsenic, tobacco smoke, and occupation: associations of multiple agents with lung and bladder cancer." *Epidemiology* **24**(6): 898–905.
- Fischer, J. M., S. B. Robbins, et al. (2005). "Co-mutagenic activity of arsenic and benzo[a]pyrene in mouse skin." *Mutat Res* **588**(1): 35–46.
- Friemann, J., M. Varnai, et al. (1996). "Differential diagnosis of malignant tumours in the abdominal cavity of rats after intraperitoneal injection of crocidolite or benzo[a]pyrene." *Exp Toxicol Pathol* **48**(1): 13–17.
- Frost, G., A. Darnton, et al. (2011). "The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971–2005)." *Ann Occup Hyg* **55**(3): 239–247.
- Grasso, P., M. Sharratt, et al. (1991). "Role of persistent, non-genotoxic tissue damage in rodent cancer and relevance to humans." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **31**: 253–287.
- Gustavsson, P., F. Nyberg, et al. (2002). "Low-dose exposure to asbestos and lung cancer: dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden." *Am J Epidemiol* **155**(11): 1016–1022.
- Hanahan, D. and R. A. Weinberg (2011). "Hallmarks of cancer: the next generation." *Cell* **144**(5): 646–674.
- Hansson, S. O. (1998). *Setting the limit; occupational health standards and the limits of science*. New York, Oxford, Oxford University Press.
- Harrison, P. T. och J. C. Heath (1986). "Apparent synergy in lung carcinogenesis: interactions between N-nitrosoheptamethyleneimine, particulate cadmium and crocidolite asbestos fibres in rats." *Carcinogenesis* **7**(11): 1903–1908.
- Hartwig, A. (2013). "Cadmium and cancer." *Met Ions Life Sci* **11**: 491–507.
- Hartwig, A. och T. Schwerdtle (2002). "Interactions by carcinogenic metal compounds with DNA repair processes: toxicological implications." *Toxicol Lett* **127**(1–3): 47–54.
- Hattis, D., M. Chu, et al. (2009). "A preliminary operational classification system for nonmutagenic modes of action for carcinogenesis." *Crit Rev Toxicol* **39**(2): 97–138.
- Hertz-Picciotto, I., A. H. Smith, et al. (1992). "Synergism between occupational arsenic exposure and smoking in the induction of lung cancer." *Epidemiology* **3**(1): 23–31.
- Hildesheim, A., M. Dosemeci, et al. (2001). "Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **10**(11): 1145–1153.
- Hochadel, J. F. and M. P. Waalkes (1997). "Sequence of exposure to cadmium and arsenic determines the extent of toxic effects in male Fischer rats." *Toxicology* **116**(1–3): 89–98.
- Hu, C. C., W. K. Chen, et al. (2001). "Synergistic effect of cadmium chloride and acetaldehyde on cytotoxicity and its prevention by quercetin and glycyrrhizin." *Mutat Res* **496**(1–2): 117–127.

- Huang, H. B., G. W. Chen, et al. (2013). "Exposure to heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage in taiwanese traffic conductors." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **22**(1): 102–108.
- Hubaux, R., D. D. Becker-Santos, et al. (2012). "Arsenic, asbestos and radon: emerging players in lung tumorigenesis." *Environ Health* **11**: 89.
- IARC (1999). Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon, France. **71**.
- IARC (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, IARC. **83**.
- IARC. (2012). "Globcan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012." from <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- IARC. (2013). "Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–109." from <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>.
- IARC Monographs (2012). Arsenic, metals, fibres, and dusts *A review of human carcinogens*. W. IARC. Lyon. **100 C**.
- Jarvis, I. W., K. Dreij, et al. (2014). "Interactions between polycyclic aromatic hydrocarbons in complex mixtures and implications for cancer risk assessment." *Toxicology* **321C**: 27–39.
- Järup, L. och G. Pershagen (1991). "Arsenic exposure, smoking, and lung cancer in smelter workers—a case-control study." *Am J Epidemiol* **134**(6): 545–551.
- Järvholm, B., C. Reuterwall, et al. (2013). "Mortality attributable to occupational exposure in Sweden." *Scand J Work Environ Health* **39**(1): 106–111.
- Kachuri, L., P. J. Villeneuve, et al. (2013). "Occupational exposure to crystalline silica and the risk of lung cancer in Canadian men." *Int J Cancer*.
- Kadekar, S., I. Silins, et al. (2012). "Exocrine pancreatic carcinogenesis and autotaxin expression." *PLoS One* **7**(8): e43209.
- Kimizuka, G., M. Azuma, et al. (1993). "Co-carcinogenic effect of chrysotile and amosite asbestos with benzo(a)pyrene in the lung of hamsters." *Acta Pathol Jpn* **43**(4): 149–153.
- Kimizuka, G., H. Ohwada, et al. (1987). "Co-carcinogenic effect of asbestos and benzo(a)pyrene in the lung of hamster." *Acta Pathol Jpn* **37**(3): 465–474.
- Klaunig, J. E., Z. Wang, et al. (2011). "Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis." *Toxicol Appl Pharmacol* **254**(2): 86–99.
- Kluwe, W. M., J. B. Hook, et al. (1982). "Synergistic toxicity of carbon tetrachloride and several aromatic organohalide compounds." *Toxicology* **23**(4): 321–336.
- Knadle, S. (1985). "Synergistic interaction between hydroquinone and acetaldehyde in the induction of sister chromatid exchange in human lymphocytes in vitro." *Cancer Res* **45**(10): 4853–4857.
- Kobayashi, K., M. Mutai, et al. (1997). "Effects of carbon tetrachloride administration on initiation of liver cell foci by the non-hepatocarcinogens N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) and benzo(a)pyrene (B(a)P)." *Cancer Lett* **118**(1): 55–60.
- Korhonen, A., D. O. Seaghdha, et al. (2012). "Text mining for literature review and knowledge discovery in cancer risk assessment and research." *PLoS One* **7**(4): e33427.
- Korhonen, A., I. Silins, et al. (2009). "The first step in the development of Text Mining technology for Cancer Risk Assessment: identifying and organizing scientific evidence in risk assessment literature." *BMC Bioinformatics* **10**: 303.
- Kumagai, S., N. Kurumatani, et al. (2013). "Cholangiocarcinoma among offset colour proof-printing workers exposed to 1,2-dichloropropane and/or dichloromethane." *Occup Environ Med* **70**(7): 508–510.

- Kurihara, N. och O. Wada (2004). "Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers." *Ind Health* **42**(3): 303–314.
- Lacourt, A., C. Gramond, et al. (2013). "Pleural mesothelioma and occupational co-exposure to asbestos, mineral wool, and silica." *Am J Respir Crit Care Med* **187**(9): 977–982.
- Landrigan, P. J., C. Espina, et al. (2011). "Global prevention of environmental and occupational cancer." *Environ Health Perspect* **119**(7): A280–281.
- Large, D. J., S. Kelly, et al. (2009). "Silica-volatile interaction and the geological cause of the Xuan Wei lung cancer epidemic." *Environ Sci Technol* **43**(23): 9016–9021.
- Lau, A. T. och J. F. Chiu (2006). "Proteomic and biochemical analyses of in vitro carcinogen-induced lung cell transformation: synergism between arsenic and benzo[a]pyrene." *Proteomics* **6**(5): 1619–1630.
- Lee, P. N. (2001). "Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer." *Occup Environ Med* **58**(3): 145–153.
- Li, Q., F. T. Lauer, et al. (2010). "Low-dose synergistic immunosuppression of T-dependent antibody responses by polycyclic aromatic hydrocarbons and arsenic in C57BL/6J murine spleen cells." *Toxicol Appl Pharmacol* **245**(3): 344–351.
- Loli, P., J. Topinka, et al. (2004). "Benzo[a]pyrene-enhanced mutagenesis by asbestos in the lung of lambda-lacI transgenic rats." *Mutat Res* **553**(1-2): 79–90.
- Luce, D. och I. Stucker (2011). "Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France." *BMC Public Health* **11**: 928.
- Maier, A., B. L. Schumann, et al. (2002). "Arsenic co-exposure potentiates benzo[a]pyrene genotoxicity." *Mutat Res* **517**(1-2): 101–111.
- Markowitz, S. B., S. M. Levin, et al. (2013). "Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort." *Am J Respir Crit Care Med* **188**(1): 90–96.
- Martin, S. A., R. Emilio, et al. (2011). "Role of oxidative stress in transformation induced by metal mixture." *Oxid Med Cell Longev* **2011**: 935160.
- Monosson, E. (2005). "Chemical mixtures: considering the evolution of toxicology and chemical assessment." *Environ Health Perspect* **113**(4): 383–390.
- Mossman, B. T., A. Eastman, et al. (1984). "Asbestos and benzo[a]pyrene act synergistically to induce squamous metaplasia and incorporation of [3H]thymidine in hamster tracheal epithelium." *Carcinogenesis* **5**(11): 1401–1404.
- Nelson, H. H. och K. T. Kelsey (2002). "The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer." *Oncogene* **21**(48): 7284–7288.
- Nielsen, L. S., J. Baelum, et al. (2014). "Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature." *Arch Environ Occup Health* **69**(4): 191–206.
- NTP (2011). Carbon Tetrachloride. *Report of Carcinogens, Twelfth Edition* (2011). D. o. H. a. H. S. National Toxicology Program.
- Olsen, J. H., S. P. Jensen, et al. (1984). "Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man." *Int J Cancer* **34**(5): 639–644.
- Olsson, A. C., J. Fevotte, et al. (2010). "Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe." *Occup Environ Med* **67**(2): 98–103.
- Pershagen, G., G. Nordberg, et al. (1984). "Carcinomas of the respiratory tract in hamsters given arsenic trioxide and/or benzo[a]pyrene by the pulmonary route." *Environ Res* **34**(2): 227–241.
- Pesch, B., C. B. Pierl, et al. (2008). "Occupational risks for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry." *Occup Environ Med* **65**(3): 191–196.

- Pott, W. A., S. A. Benjamin, et al. (1998). "Antagonistic interactions of an arsenic-containing mixture in a multiple organ carcinogenicity bioassay." *Cancer Lett* **133**(2): 185–190.
- Reif, A. E. (1984). "Synergism in carcinogenesis." *J Natl Cancer Inst* **73**(1): 25–39.
- Rivedal, E. och T. Sanner (1981). "Metal salts as promoters of in vitro morphological transformation of hamster embryo cells initiated by benzo(a)pyrene." *Cancer Res* **41**(7): 2950–2953.
- Rota, M., C. Bosetti, et al. (2014). "Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014." *Arch Toxicol*.
- Rubin, H. (2001). "Synergistic mechanisms in carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons and by tobacco smoke: a bio-historical perspective with updates." *Carcinogenesis* **22**(12): 1903–1930.
- Rushton, L., S. Bagga, et al. (2010). "Occupation and cancer in Britain." *Br J Cancer* **102**(9): 1428–1437.
- Sasco, A. J., M. B. Secretan, et al. (2004). "Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence." *Lung Cancer* **45** Suppl 2: S3–9.
- Schilling, R. (1987). "Epidemiology of occupational exposures with special reference to mixtures of chemicals." *Methods for assessing the effects of mixtures of chemicals*.
- Schulte-Hermann, R. (1987). "Initiation and promotion in hepatocarcinogenesis." *Arch Toxicol* **60**(1-3): 179–181.
- Seiji, K., C. Jin, et al. (1990). "Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers exposed to benzene, trichloroethylene, or tetrachloroethylene, with reference to smoking habits." *Int Arch Occup Environ Health* **62**(2): 171–176.
- Selikoff, I. J., E. C. Hammond, et al. (1968). "Asbestos exposure, smoking, and neoplasia." *JAMA* **204**(2): 106–112.
- Shen, S., J. Lee, et al. (2008). "Attenuation of DNA damage-induced p53 expression by arsenic: a possible mechanism for arsenic co-carcinogenesis." *Mol Carcinog* **47**(7): 508–518.
- Sherson, D., P. Sabro, et al. (1990). "Biological monitoring of foundry workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons." *Br J Ind Med* **47**(7): 448–453.
- Siew, S. S., T. Kauppinen, et al. (2012). "Occupational exposure to wood dust and formaldehyde and risk of nasal, nasopharyngeal, and lung cancer among Finnish men." *Cancer Manag Res* **4**: 223–232.
- Slaga, T. J. (1983). "Overview of tumor promotion in animals." *Environ Health Perspect* **50**: 3–14.
- Spyratos, D., P. Zarogoulidis, et al. (2013). "Occupational exposure and lung cancer." *J Thorac Dis* **5**(Suppl 4): S440–S445.
- Stacey, N. H. (1987). "Assessment of the toxicity of chemical mixtures with isolated rat hepatocytes: cadmium and chloroform." *Fundam Appl Toxicol* **9**(4): 616–622.
- Steenland, K., D. Loomis, et al. (1996). "Review of occupational lung carcinogens." *Am J Ind Med* **29**(5): 474–490.
- Steenland, K., A. Mannetje, et al. (2001). "Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study." *Cancer Causes Control* **12**(9): 773–784.
- Stellman, S. D., P. A. Demers, et al. (1998). "Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CPS-II)." *Am J Ind Med* **34**(3): 229–237.
- Sumner, S. C., T. R. Fennell, et al. (1999). "Role of cytochrome P450 2E1 in the metabolism of acrylamide and acrylonitrile in mice." *Chem Res Toxicol* **12**(11): 1110–1116.

- Sumner, S. C., L. Selvaraj, et al. (1997). "Urinary metabolites from F344 rats and B6C3F1 mice coadministered acrylamide and acrylonitrile for 1 or 5 days." *Chem Res Toxicol* 10(10): 1152–1160.
- Talhout, R., T. Schulz, et al. (2011). "Hazardous compounds in tobacco smoke." *Int J Environ Res Public Health* 8(2): 613–628.
- Trevisan, A., E. Rizzi, et al. (1989). "Liver toxicity due to 1,2-dichloropropane in the rat." *Arch Toxicol* 63(6): 445–449.
- Uleckiene, S. and L. Gričiute (1997). "Carcinogenicity of Sulfuric Acid in Rats and Mice." *Pathol Oncol Res* 3(1): 38–43.
- Unfried, K., N. Kociok, et al. (1997). "P53 mutations in tumours induced by intraperitoneal injection of crocidolite asbestos and benzo[a]pyrene in rats." *Exp Toxicol Pathol* 49(3-4): 181–187.
- US EPA (2000). Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Risk Assessment Forum Technical Panel. Washington, DC.
- US EPA. (2010). "1996 National-Scale Air Toxics Assessment National Air Toxics Assessment."
- Vanparys, P., R. Corvi, et al. (2012). "Application of in vitro cell transformation assays in regulatory toxicology for pharmaceuticals, chemicals, food products and cosmetics." *Mutat Res* 744(1): 111–116.
- Varga, C., G. Horvath, et al. (1998). "On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo[a]pyrene: I. Urinary and serum mutagenicity studies with rats." *Cancer Lett* 128(2): 165–169.
- Varga, C., G. Horvath, et al. (1999). "On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo[a]pyrene: II. Tissue specificity studies using comet assay." *Cancer Lett* 139(2): 173–176.
- WHO (2000). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *WHO air quality guidelines for Europe*. WHO.
- Vida, S., J. Pintos, et al. (2010). "Occupational exposure to silica and lung cancer: pooled analysis of two case-control studies in Montreal, Canada." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(6): 1602–1611.
- Wraith, D. och K. Mengersen (2007). "Assessing the combined effect of asbestos exposure and smoking on lung cancer: a Bayesian approach." *Stat Med* 26(5): 1150–1169.
- Wu, J. P., L. W. Chang, et al. (2009). "Involvement of oxidative stress and activation of aryl hydrocarbon receptor in elevation of CYP1A1 expression and activity in lung cells and tissues by arsenic: an in vitro and in vivo study." *Toxicol Sci* 107(2): 385–393.
- Yang, M. (2011). "A current global view of environmental and occupational cancers." *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 29(3): 223–249.
- Yee, H., T. A. Yie, et al. (2008). "Immunohistochemical study of fibrosis and adenocarcinoma in dominant-negative p53 transgenic mice exposed to chrysotile asbestos and benzo(a)pyrene." *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 27(4): 267–276.

6. Appendix 1

CRAB – ett text-mining-baserat verktyg för cancerriskbedömningslitteratur

I studien användes även ett text-mining-baserat verktyg, CRAB, för att analysera litteraturen för de 42 C-märkta ämnena. CRAB har byggts upp för att automatiskt identifiera och klassificera vetenskapliga publikationer som är relevanta för cancerriskbedömning (Korhonen, Silins et al. 2009; Kadekar, Silins et al. 2012; Korhonen, Seaghdha et al. 2012).

Verktyget klassificerar litteraturen enligt verkningssätt (*mode of action*). Med hjälp av verktyget skapas publikationsprofiler för enskilda ämnen eller grupper av kemikalier. Dessa profiler speglar vad som finns publicerat om kemikalien, och således kunskapsläget, och kan ge indikationer på de verkningsmekanismer som orsakar cancer för enskilda ämnen eller grupper av ämnen. Vidare kan litteraturprofiler för enskilda eller grupper av ämnen jämföras. Mönster i data och viktiga kunskapsluckor kan identifieras.

Text-mining-analys av carcinogena verkningssätt

Den samlade litteraturen för varje enskilt ämne analyserades med det text-mining-baserade verktyget CRAB för att undersöka om litteraturen indikerar att kemikalier har potential att verka enligt samma verkningssätt.

Från PubMed samlades 421 143 vetenskapliga artiklar in beträffande de 42 carcinogenerna. CRAB-verktyget klassade 105 096 artiklar (25 procent) som relevanta för carcinogena verkningssätt. Andelen relevanta artiklar varierade beroende på ämne. Så till exempel klassades en högre andel artiklar om benspyren som relevanta för verkningssätt (68 procent av original-litteraturen), medan litteraturen om till exempel tetrakloretylen och nickelkarbonyl hade en lägre andel litteratur relaterad till verkningssätt (12 respektive 13 procent av originalsökningen).

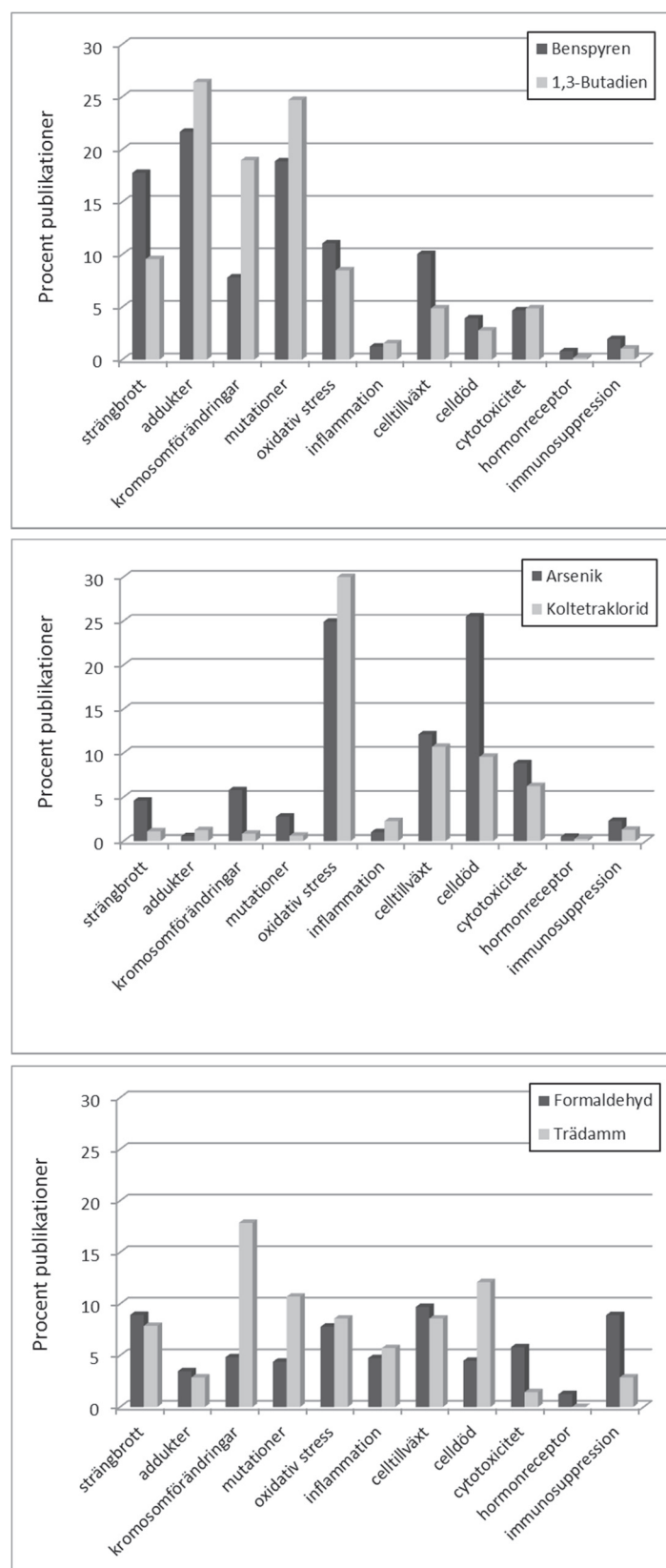
Individuella litteraturprofiler sammanställdes för varje kemikalie baserat på resultatet från CRAB-analysen. Verkningssätten inkluderar bland annat oxidativ stress, celltillväxt samt DNA-skador, mutationer och DNA-strängbrott. Figur 1 visar tre exempel på CRAB-baserade litteraturprofiler som liknar varandra. Exempelen är benspyren jämfört med 1,3-butadien, arsenik jämfört med klorotetraklorid samt trädamm jämfört med formaldehyd. Exempelen har valts ut från tabell 1 med hjälp av korrespondensanalys (se nedan) och visar profiler som liknar varandra och är välstuderade. Till skillnad från i tabell 1 visas här en mer komplett CRAB-analys med elva verkningssätt. Tillsammans ger dessa verkningssätt en "profil" av den relevanta litteraturen om var och en av de sex ämnena. Detta ger en mer komplett bas för analys. Föreligger stora likheter mellan profilerna kan man anta att det finns potential för samverkansseffekt.

Gäller det DNA-skada och mutationer (det vill säga de fyra första verkningssätten) kan man anta att även exponering vid olika tidsperioder kan samverka, medan övriga verkningssätt kan tänkas samverka vid mer samtida exponering. En annan kommentar är att om man utgår ifrån lika verkningssätt så bör man tänka sig att additiv samverkan kan uppstå. Detta till skillnad från den situation där initierare visats samverka med promotorer. I sådana situationer har man olika verkningssätt för initiatoren (genotoxiskt) respektive promotorn (många alternativa verkningssätt). Här kan man snarare förvänta sig risk för synergi, men från dessa studier är det inte möjligt att härleda generaliserbar kunskap.

Dessa data måste användas med stor försiktighet och bör inte användas ensamt för att riskbedöma de enskilda kombinationerna. De kan snarast ses som komplement till epidemiologiska studier eller djurstudier där samverkan visats. På så sätt kan de stödja sådana studier om visad samverkan. Likheterna mellan formaldehyd och trädamm stöder till exempel den studie som visade additiva effekter av formaldehyd och trädamm (Olsen, Jensen et al. 1984). Dessa data kan också ge uppslag till nya studier.

Tabell 1. Ämnen som med korrespondensanalys visats ha litteraturprofiler som domineras av angivna carcinogena verkningssätt och med sinsemellan likartade litteraturprofiler. Profilerna är framtagna med CRAB-verktyget (informationen tagen från figur 2 i Appendix).

Addukter, mutationer	Kromosomförändringar	Oxidativ stress	Inflammation och immunosuppression
1,3-butadien	Formaldehyd	Koltetraklorid	Kvartsdamm
Bensylklorid	Etylenoxid	Arsenik	Beryllium
Epiklorhydrin	Akrylamid	Kadmium	TDI
Benspyren	Trädamm	Triklorfenol	
Vinylklorid	Keramiska fibrer	Nickelkarbonyl	
Dinitrotoluen			
Propylenoxid			



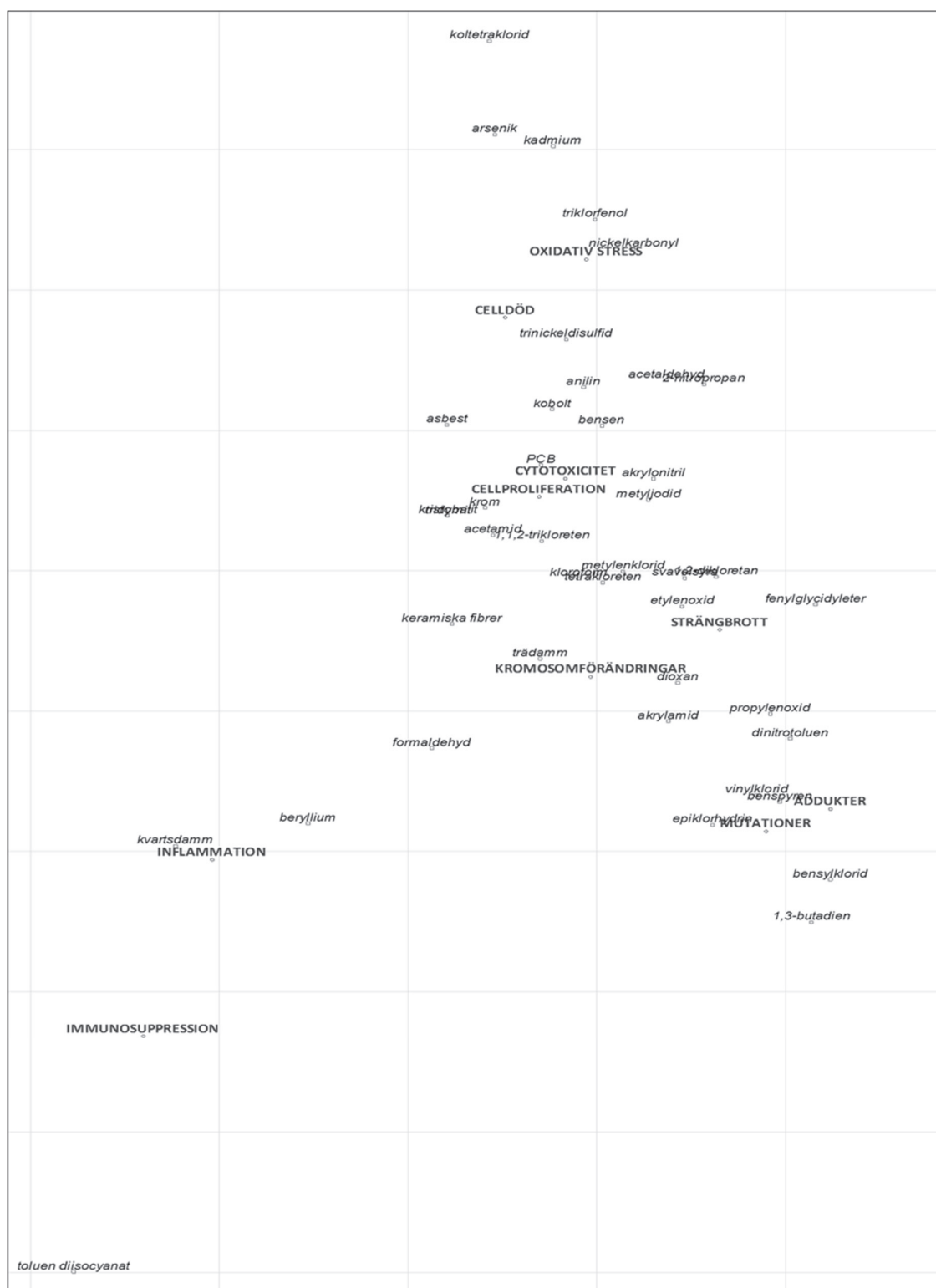
Figur 1. Litteraturprofiler för benspyren och 1,3-butadien, för arsenik och koltetraklorid samt för trädamm och formaldehyd. Profilererna bygger på klassificering av vetenskapliga publikationer med hjälp av CRAB- verktyget.

Korrespondensanalys

En korrespondensanalys är en statistisk metod för att summera data i en tvådimensionell graf. Vi har använt denna metod för att på ett statistiskt sätt kunna visa likheter mellan olika ämnens publikationsprofiler framtagna med CRAB-verktyget. Metoden möjliggör att ett stort antal ämnen kan korreleras med ett stort antal olika verkningsmekanismer. Ämnen med liknande litteraturprofiler för carcinogena verkningsätt hamnar nära varandra i grafen. Korrespondensanalysen kan ge en bild av hur lika profiler ämnen har. Carcinogena ämnen kan fungera genom flera olika verkningsätt. Till exempel kan ett ämne både orsaka oxidativ stress, stimulera celltillväxt, orsaka DNA-addukter och ge mutationer. Detta leder till en komplex bild av olika verkningsätt där korrespondensanalysen kan användas för att ge en översikt.

En statistisk bearbetning av de 42 toxicitetsprofiler som tagits fram med CRAB-verktyget gjordes med korrespondensanalys (se figur 2). De kemikalier (små bokstäver) som har liknande litteraturprofiler ligger nära varandra. Figur 2 visar också tio viktiga verkningsätt (VERSALER), och ligger en kemikalie nära ett verkningsätt anger detta att verkningsättet dominerat kemikaliens profil. Av figuren kan utläsas att ämnen som beryllium, TDI och kvartsdamm har liknande litteraturprofiler och tenderar att vara mer associerade med kategorier som inflammation och immunosuppression, jämfört med andra ämnen. Litteraturprofilerna för 1,3-butadien, bensylklorid, benspyren, epiklorhydrin och vinylklorid liknar varandra, och dessa ämnen har en större andel litteratur associerad med addukter och mutagenitet. Koltetraklorid, arsenik, kadmium, triklorfenol och nickelkarbonyl ligger nära verkningsätt som oxidativ stress och celledöd. Grafen visar på eventuella likheter mellan kemikalier som teoretiskt skulle kunna samverka genom gemensamma toxikologiska mekanismer och på så sätt kunna ge samverkanseffekter.

Figur 2. Resultat av korrespondensanalys av tio carcinogena verkningssätt och 42 C-märkta ämnen på Arbetsmiljöverkets gränsvärdeslista. Analysen bygger på data från CRAB-analysen. Ämnen som ligger nära varandra i grafen har liknande verkningssättsprofiler och om de ligger nära ett visst verkningssätt har detta dominerat profilen.





ARBETSMILJÖ
VERKET

Arbetsmiljöverket
112 79 Stockholm
Besöksadress Lindhagensgatan 133
Telefon 010-730 90 00
Fax 08-730 19 67
E-post: arbetsmiljoverket@av.se
www.av.se

ISSN 1650-3171

Rapport 2014:10

Den här publikationen kan laddas ner på
www.av.se/publikationer/rapporter/

Vår vision: Alla vill och kan skapa en bra arbetsmiljö