

Toxicollage

Svensk Förening för Toxikologi (SFT)
www.imm.ki.se/sft

Nr 1, 28 februari 2003

Några ord från styrelsen.....

Varsågod! Du har just fått nya numret av Toxicollage, SFTs informationskrift. Förutom som utskick till medlemmarna, finns den på SFTs hemsida, där du även hittar mycket annat intressant inom toxikologin och närliggande områden.

Årsmötet infaller nästa vecka och vi hoppas att det skall locka många medlemmar. Några kanske dock är på väg till SOT i Salt Lake City i USA som delvis kolliderar med SFTs årsmöte.

Eurotox är i år förlagt till Florens i Italien, 28 september - 1 oktober. Det preliminära programmet, som distribuerats till SFTs medlemmar, är mycket omfattande och intressant. Att även Italien och Florens lockar i sig är förstås ytterligare ett plus. Det vore roligt om vi är många från SFT som möts där.

Fortsättning sid 2.

Innehåll

Sid

Några ord från styrelsen.....	1
Årsmötet 2003.....	3
IUTOX – Message from the president	5
Toxikologutbildningen vid KI – Hearing.....	7
BTox.....	8
Läkemedelsverket utreder Miljöpåverkan.....	9
KemI Rapport: Human Health Risk Assessment.....	10
ECOPA.....	20
CFN, Ny myndighet, Forskningsstöd.....	22
Etisk Prövning av Djurförsök SOU 2002:86.....	24
Rapporter från seminarier/konferenser.....	26
Nya avhandlingar.....	27

Toxicollage – Information från SFT.

Redaktör: Lars Wiklund

lars.wiklund@pharmacia.com

Några ord från styrelsen.....(forts)

En av Eurotox workshops handlar om riskkommunikation, något som blivit allt viktigare för oss toxikologer. Hur uppfattar allmänhet, beslutsfattare och andra egentligen "larmen" om akrylamid, "läkemedlen som dödar dig", strålning från mobiltelefoner och allt annat på "hela listan"? Sannolikt behöver vi vara fler som aktivt deltar i den allmänna debatten och informerar om risker, hur riskbedömningar går till och vilka modeller och metoder som används samt vilka svårigheter som finns beträffande individuell känslighet, samverkande faktorer mm. I detta sammanhang är KemIs och IMMs nya rapport om bedömningsfaktorer (assessment factors) mycket intressant, och en sammanfattning hittar du i detta nummer.

Toxikologutbildningen vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, har funnits i över 25 år och tillfört Sverige hög kompetens inom såväl forskning, toxicitetstestning, som riskbedömning och har dessutom varit en mall för andra utbildningar i världen. Nu har det blivit dags för en Hearing om framtiden för denna unikt sammanhållna utbildning som under alla år letts på ett enastående sätt av studierektor Anders Bergendorff. SFT är givetvis angelägen att denna utbildning kan fortsätta och att erforderliga resurser garanterar detta. Läs mer om Hearingen längre fram i Toxicollage.

När det gäller utbildning kan du i det här numret även läsa om BTox, ett undervisningsprojekt i toxicologi/ekotoxikologi inriktat mot de baltiska staterna. Med KemI som initiativtagare och SIDA som finansiär påbörjades planeringen av BTox för lite mer än ett år sedan, och första kursen har precis påbörjats. Projektet har dubbla syften. BTox ska inledningsvis svara för utbildning av personal med ansvar för kemikaliefrågor i de baltiska staterna och längre fram aktivt stödja uppbyggnaden av toxikologutbildningar i dessa stater.

Vi fortsätter att utveckla hemsidan, som vi försöker hålla uppdaterad och aktuell. Med er hjälp och med era idéer kan den dock bli ännu bättre. Vi i styrelsen tar även gärna emot uppslag på tänkbara seminarier från de olika områdena av toxicologin som finns representerade i föreningen.

Nu närmast ser vi fram mot ett intressant årsmöte i SFT, och därefter ett nytt givande tox år med många intresseväckande aktiviteter.

28 februari, 2003

Lars Wiklund,
Redaktör för Toxicollage och Hemsidan
Tel: 08-695 71 86
Mail: lars.wiklund@pharmacia.com

Årsmöte 2003
Svensk Förening för Toxikologi • Swedish Society of Toxicology

SFT Årsmöte, Fredagen den 7 mars, 2003, Kl 09.00 – ca 14.45.
Beijersalen, Kungliga Vetenskapsakademin, Frescati, Stockholm.

Kaffe serveras utanför föreläsningssalen från **kl 9.00**.

9.50-10.00 **Välkomna**
Lars Wärngård, President SFT, AstraZeneca R&D, Safety Assessment,
Södertälje.

Vetenskapligt Program

Biomarkers in Toxicology

Chair: Kerstin Bergman, PhD, Medical Products Agency, Uppsala.

- 10.00-10.30 **Biomarkers - essential tools in mechanistic toxicology and ecotoxicology**
Tom Hutchinson, PhD
AstraZeneca Global SHE, Brixham, UK
- 10.30-11.00 **Xenoestrogens and brain development – avian biomarkers**
Kristen Halldin, PhD
Dept of Environmental toxicology, EBC, Uppsala University
- 11.00-11.30 **Biomarkers of environmental masculinisation and feminisation**
Joakim Larsson, PhD
Dept. of Physiology, Göteborg University
- 11.30-12.30 Lunch och kaffe - serveras direkt utanför salen**
- 12.30-13.00 **The use of biomarkers in drug research and development**
Ina Schuppe-Koistinen, PhD
AstraZeneca R&D, Safety Assessment, Södertälje
- 13.00-13.45 **Discussion**
Chairpersons: Lars Wärngård, AstraZeneca R&D, Safety Assessment,
Södertälje

14.00-14.45 Årsmötesförhandlingar

**Årsmöte i Svensk Förening för Toxikologi
Fredagen den 7 mars 2003, Vetenskapsakademin**

FÖREDRAGNINGSLISTA

1. Årsmötet öppnas
2. Val av ordförande och sekreterare till mötet
3. Val av justeringsmän tillika rösträknare
4. Fråga om mötets behöriga utlysande
5. Styrelsens verksamhetsberättelse
6. Ekonomisk redovisning
7. Revisorernas berättelse
8. Fråga om ansvarsfrihet för styrelsen
9. Fastställande av årsavgift
10. Val av sekreterare för 2003
11. Val av skattmästare för 2003 och 2004
12. Val av två ledamöter för 2003 och 2004
13. Val av revisorer för 2003
14. Val av ordförande och ledamöter i valberedningen för 2003
15. Stadfästade av nya medlemmar
16. Information från styrelsen
17. Övriga frågor. Styrelsen tillhanda senast 3:e mars 2003.

VALBEREDNINGENS FÖRSLAG

Sekreterare: (omval, 1 år)	Agneta Falk Filipsson, Institutet för Miljömedicin, KI, Stockholm
Skattmästare: (nyval, 2 år)	Christian Lind, Institutionen för Yrkes- och Miljömedicin, Lund
Ledamöter i styrelsen:	Anna Lindberg, Kemikalieinspektionen, Solna (nyval, 2 år) Lars Wiklund, Pharmacia, Stockholm (omval, 2 år)
Revisorer:	Bert-Ove Lund, Kemikalieinspektionen, Solna (omval) Anna Gräske, Kemikalieinspektionen, Solna (nyval)
Revisorsuppl:	Ulla Stenius, Institutet för Miljömedicin, KI, Stockholm (nyval)

OBS!!! För planering av lunch och kaffe är vi tacksamma för föransmälan senast den 1 mars till: agneta.falk-filipsson@imm.ki.se (08-728 7563).

IUTOX

Message from the President

Dear IUTOX member,

I hope you have had a good start in 2003 and that you will experience a number of interesting toxicological challenges ahead. With respect to challenges, I was recently asked to address the main challenges facing toxicology at the Winter Meeting of the Norwegian Society of Pharmacology and Toxicology. Very subjectively, I listed the following: 1) Improving the understanding of toxicological mechanisms of action, 2) integrating “omics” technology into toxicology, 3) increasing collaboration with epidemiologists, 4) improving understanding of exposure situations, 5) strengthening competence in risk assessment, and 6) concentrating on topics giving the greatest preventive effects.

Our colleagues of the Chinese Society of Toxicology have now sent you the Final Announcement of the Fifth Congress of Toxicology in Developing Countries (5CTDC) in Guilin, 10-13 November. I believe we have developed an exciting programme so that you will wish to attend the congress. Plenary lecture topics cover risk assessment of chemicals in food, tobacco-induced burden of disease, pesticide poisoning, massive toxicological emergencies and children’s environmental health. Symposia will be arranged on arsenic contamination of drinking water, occupational health challenges, pesticides and health risks, and life style factors and acquired susceptibility in environmental disease. The workshop themes are on safety issues of herbal medicines and foods, waterborne diseases vs. chlorination by-products, poison control services, outdoor and indoor air pollution, and evaluation of genetic risks with human cells. In addition, there will be a session on toxicology information resources and a toxicology roundtable discussion. Please mark your calendar for 5CTDC and register!

We are now some 17 months away from the International Congress of Toxicology (ICT X) in Tampere, Finland, 11-16 July 2004. Our Finnish friends have worked very hard in collecting programme proposals from the toxicological community. The International Scientific Program Committee (ISPC) and the International Scientific Advisory Committee (ISAC) have just ranked the various proposals. A final decision on the scientific programme will be reached at the meeting of ISPC and ISAC during the Annual Meeting of the Society of Toxicology in Salt Lake City in March. I also hope that you will find this programme attractive so that you will plan to come to Tampere next year.

In my last message to you, I informed about our newly initiated collaboration with the firm AIM in order to provide professional management service to IUTOX. We have now also established an agreement with AIM to perform the web management services for our society. These services will include web redesign, web page enhancements and daily web

maintenance. The goal of the redesign is to provide IUTOX with the highest quality web site design that will project the professional image of the Union and serve as an effective member communication tool. When this is in place, we hope that you will feel that we have improved our communication with you and that you will have a better means for communicating with us.

Oslo, 28 January 2003

Erik Dybing

SFTs hemsida – www.imm.ki.se/sft

Där finner du bland annat:

- *Senaste nytt*
- *SFTs tidning Toxicollage*
- *Information om olika aktiviteter*
- *Information om konferenser och kurser*
- *Rapportering från seminarier*
- *Tips på bra länkar*
- *Information från internationella toxikologiska organisationer (IUTOX och EUROTOX)*

Vi hoppas att vi tillsammans med dig kan göra hemsidan till en aktuell och angelägen sida för toxikologer.

**Karolinska Institutet,
Institute of Environmental Medicine, Institutet för Miljömedicin,
Toxicology Educational Centre – Toxikologutbildningen:**

**Hearing om Toxikologi och Toxikologutbildningen vid
Institutet för Miljömedicin (IMM), Karolinska Institutet.**

**Torsdagen den 8 maj 2003 på Karolinska Institutet i Solna.
Sal: Samuelsson**

Program:

Förmiddagen (på engelska)

Inbjuden internationell expertis inom kemikalie- och läkemedelsområdet

Eftermiddagen (på svenska)

Korta anföranden från svensk expertis

Ett par centrala myndigheter, kemisk industri,
seniora studenter och utbildningsansvariga ger sin syn på framtidens behov av
toxikologi och toxikologer som upptakt till en

Diskussion med inlägg och synpunkter från alla inbjudna och övriga intresserade

Toxikologutbildningen vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, har funnits i över 25 år och tillfört Sverige hög kompetens inom såväl forskning, toxicitetstestning, som riskbedömning eller säkerhetsvärdering och har dessutom varit en mall för andra utbildningar i världen. Utbildningen har kontinuerligt följt utvecklingen inom vetenskapen, men det är ändå av stor vikt att, gemensamt med toxikologins företrädare, diskutera ämnesområdet så att denna magisterutbildning ger den kompetens som eftersträvas.

EU-kommissionen har i sin ”Vitbok – Strategi för den framtida kemikaliepolitiken” identifierat ett ökat behov av kvalificerade personer, som kan medverka i riskbedömning och ge toxikologiskt beslutsunderlag genom forskning och testning avseende såväl hälsa som miljö. Trots detta upplevs inom akademien, världen över, ett minskat intresse för toxikologi och en återhållsamhet med utbildningsresurser.

Detaljerad information om hearingen och utformningen av programmet kommer senare att presenteras på IMM:s hemsida: <http://www.imm.ki.se/>

För mer information, kontakta:

*Anders Bergendorff: Anders.Bergendorff@imm.ki.se
för organisationskommittén,
Studierektor för Toxikologutbildningen.*

BTox

Ett samarbetsprojekt mellan Estland, Lettland, Litauen och Sverige.

BTox är ett undervisningsprojekt i toxikologi/ekotoxikologi inriktat mot de baltiska staterna. Med KemI som initiativtagare och SIDA som finansiär påbörjades planeringen av BTox för lite mer än ett år sedan. För det svenska deltagandet svarar KemI (Bengt Bucht, Sten Flodström och Alf Lundgren), Baltic University Program (Lars Rydén), Malmfors Consulting (Torbjörn Malmfors) samt Avdelningen för Ekotoxikologi, Uppsala universitet (Jan Örberg).

Projektet har dubbla syften. BTox ska inledningsvis svara för utbildning av personal med ansvar för kemikaliefrågor i de baltiska staterna och längre fram aktivt stödja uppbyggnaden av toxikologutbildningar i dessa stater. Projektet omfattar tre kurser – två på basal nivå och en på fördjupningsnivå. Den första basala kursen med 25 deltagare omfattar tre kursveckor och är förlagd till Uppsala under våren 2003.

Fördjupningskursen, som ges hösten 2003, omfattar sex kursveckor och även den håller till i Uppsala. Projektets avslutningskurs är baskurs nr 2 och den ges under våren 2004 med en kursvecka i vart och ett av de tre baltiska staterna. Ursprungligen planerades det även för ett samarbete på forskarutbildningsnivå. Beroende på bristande finansiering har denna del inte kunnat förverkligas.

Se BTox hemsida för mer information:

<http://www.ibg.uu.se/BTox/>

Februari 2003

Jan Örberg, Associate professor
Department of environmental toxicology
Uppsala University
Norbyvägen 18 A
S-752 36 Uppsala
Sweden

Läkemedelsverket utreder miljöpåverkan

Kerstin Bergman, Läkemedelsverket

Läkemedelsverket fick i december 2002 i uppdrag av Socialdepartementet att utreda miljöeffekterna av läkemedel samt kosmetika och hygienprodukter.

I uppdraget ingår att:

- Utredda miljöpåverkan från läkemedel, kosmetika och hygienprodukter samt dessa produkters förpackningar
- Lämna förslag till åtgärder för att minska miljöpåverkan av produkterna såväl nationellt som inom EU
- Utredda hur information om mängder och innehåll av kemiska ämnen i läkemedel kan göras lättillgänglig
- Utredda hur tillverkarnas rapportering av kemiska ämnen i kosmetika och hygienprodukter kan förbättras
- Se över möjligheten att på nationell nivå införa miljöklassificering av läkemedel
- Att rapportera om det pågående arbetet inom EU att miljöklassificera läkemedel

Uppdraget ska redovisas till regeringen senast den 1 juli 2004.

Vid Läkemedelsverket finns sedan oktober 2002 en särskild miljösamordnare. **Anna-Karin Johansson**, biolog med ekotoxikologi-utbildning, kommer att vara ansvarig för regeringsuppdraget och för verkets övriga miljöarbete.

KemI Report, No 1/03

HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT

Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors

Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union

Body for Competence and Methodology Development,
National Chemicals Inspectorate (KemI)
and
Institute of Environmental Medicine (IMM),
Karolinska Institutet
Solna, Sweden

Stockholm, January 2003

The report (141 pages) can be found on KemI:s homepage:
http://www.kemi.se/publikationer/Pdf/Rapport1_03.pdf

1. Summary and recommendations

Human health risk assessment

Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors.
Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union.

KemI Report No 1/03

N.B. The present document does not include any policy laid down in KemI but is intended to serve as a basis for future policy-making.

1.1 Overall conclusions and recommendations

There is an obvious need to harmonise the current use of assessment factors within the different sets of legislation for plant protection products, industrial substances and biocidal products, and this is also what we recommend. If no harmonisation takes place, the result may be levels of protection for a specific population depending on which directive or regulation is applied.

One of the main conclusions drawn from the evaluation of the available data on default assessment factors is that the conventionally used factor of 100 (10 for

animal-to-human and 10 for human-to-human variations) is probably an underestimate. Based on current scientific data, it is likely that the animal-to-human extrapolation is greatly underestimated. In the case of human-to-human variability, an assessment factor of 10 – 16 is suggested as a minimum.

Furthermore, there is some other factors not included in the traditional assessment factor of 100, which need to be allowed for. Such factors are adequacy of the database, nature of the effect, duration of exposure, route-to-route extrapolation and considerations of extra-sensitive sub-populations such as children, the elderly and patients under medical treatment.

In this respect, children have been identified as a subgroup to be considered with particular care in risk assessment. Emphasis should be laid on vulnerability to chemical toxicity during development and maturation and also on possible deficiencies in the databases for young individuals. As only scanty data are often available in young experimental animals, the lack of data needs to be compensated for by an appropriate assessment factor. Our recommendation is a factor of 1 - 10 to compensate for a poor database.

Conditions not directly associated with assessment factors, which might also affect the outcomes of the risk assessments of plant protection products, industrial substances and biocidal products are, for example, the general approach and information requirements. The information requirements therefore need to be harmonised and strengthened, especially in relation to long-term studies, reproductive toxicity studies and toxicokinetics.

Although the scientific background for default assessment (uncertainty) factors in general remains unsatisfactory, we recommend the inclusion of assessment factors in risk assessment, when justifiable.

Finally, it should be emphasised that the proposed assessment factors in the document are not precise figures and should only be used as a guide. In addition, policy aspects such as level of protection are not included here. Expert judgement should always be applied in the risk assessment procedure, whether assessment factors are being used or not. It is also of the utmost importance to ensure transparency in the performance of the risk assessment irrespective of the approach being applied.

1.1.1 Summary of methods for human health risk assessment

There are similarities but also basic differences between the risk assessment procedures for plant protection products, for new and existing industrial chemicals and for biocidal products. The differences mainly relate to goals and objectives laid down in differing sets of legislation. An overview of risk assessment procedures used in the European Union collaboration on plant protection products, on new and existing industrial chemicals and on biocidal products is given in Table 1.1.

At present, a new system of chemicals control - the REACH system (Registration, Evaluation and Authorisation of CHemicals) - is under development by the European Commission in collaboration with the Member States. The REACH system, to be applied to new and existing industrial chemicals, is intended to be able to cope with the large number of substances, which has become far too demanding on resources for the authorities involved.

Use of assessment factors

Assessment factors (10×10 for animal-to-human and human-to-human variation) are currently used in the risk assessment of plant protection products and are also recommended for biocides. However, in the current version of the Technical Guidance Document for the risk assessment of new and existing industrial substances, there is no recommendation that pre-set (default) assessment factors should be used. Instead, expert judgement is recommended and substances are considered to be “of concern for risk reduction measures” when the quotient between the NOAEL value obtained from animal experiments and the human exposure is less than the value of 1 (the margin of safety < 1). If the margin of safety is greater than 1, the degree by which the N(L)OAEL exceeds the estimated exposure needs to be considered.

A comparison between the outcomes from the risk assessment of plant protection products and existing industrial substances shows that the assessment factor used for setting Acceptable Operator Exposure Levels (AOEL) for workers exposed to plant protection products is rarely below 100. In contrast, for workers exposed to industrial chemicals the Margin of Safety (MOS) considered large enough for the population potentially exposed not to be harmed has always been lower than 100. This may assume a higher protection level for workers exposed to plant protection products compared to workers exposed to industrial chemicals.

The use of pre-set assessment factors could, on the other hand, in some cases lead to the acceptance of too small a quotient between the NOAEL value and the human exposure. This can be exemplified by the use of the same level of assessment factor (normally 100) as for deriving AOELs when setting the Acceptable Daily Intake (ADI) for food and drinking water in the plant protection products programme. This means that the general public – including all types of subgroups exposed via food and water - will not be protected more than workers unless an extra safety factor is added. In the existing substances programme, where expert judgement is used on a case-by-case basis for each population, practice in risk assessment is that the general public exposed via food, water and air ought always to be protected to a greater degree than workers and also to a greater degree than the general public exposed to commercially available products.

In cases where the active substance is associated with severe toxicological properties such as toxicity to reproduction, the use of an additional assessment factor of 10 is proposed for the risk characterisation of biocidal products. The proposal for an extra assessment factor is included as a recommendation in the guidance document to the

Biocidal Products Directive 98/8/EC (EC 1998). No such recommendations on a quantified additional assessment factor are laid down in the Technical Guidance Document (EC 1996) for new and existing industrial chemicals. However, in the case of severe toxicological properties the Technical Guidance Document recommends extra prudence in the risk assessment. For plant protection products, common practice has developed towards the use of an additional assessment factor ranging from approximately 2 to 10.

No more details on the possible inclusion of risk assessment factors are given in the various sets of legislation or in the applicable guidance documents.

Conditions not directly associated with assessment factors, which might also affect the outcomes of the risk assessments are, for example, the general approach and the information requirements.

The general approach

Plant protection products and biocides are subject to Annex 1 listing/authorisation procedures resulting in approval/non-approval. The process is initiated by an application from a company. The procedure for new industrial chemicals is based on an application for notification made by industry. However, risk assessment on existing industrial chemicals is based on current use and results in possible risk reduction measures.

Priority setting for substances to be risk-assessed also differs between the procedures. For new plant protection products, new biocidal products and new industrial substances, the manufacturer or the importer makes the application and thus sets the priorities. However, in the case of existing industrial chemicals, the Commission and the Member States draw up priority lists of substances to be risk-assessed.

The information requirements

The information requirements differ with respect to the availability of long-term studies and also with respect to reproductive toxicity studies. Long-term studies (i.e. exposure throughout lifetime, beginning with exposure of experimental animals as young adults) and studies on reproductive toxicity are requested for plant protection products, for high-volume new industrial chemicals and for biocides, but not as a base-set for existing industrial chemicals regardless of marketed quantities. Furthermore, there is a lack of proper toxicokinetic data in the basic information requirements for existing industrial chemicals.

Exemption from basic information requirements

Exemption from basic information requirements is possible if fully justified by industry in all the procedures described. For new industrial chemicals, the exemption is referred to as defer. Defer of testing may be possible if there are negligible levels of human exposure. For existing industrial chemicals, derogation from testing can be granted on the grounds that a certain item of information is either unnecessary for the

risk assessment or impossible to obtain. The Biocidal Products Directive also states that the data/test requirements should suit the individual circumstances, and that information which is not necessary owing to the nature or the proposed use of the biocidal product need not be submitted and may therefore be waived. According to the Directive for the risk assessment of plant protection products, refusal to submit data must be justified.

For all processes, effects assessment is based on common methodology on hazard assessment. With regard to exposure assessment, there are some differences in how exposure data are to be obtained and also how personal protective equipment is considered in the risk assessment/management. In addition, there are minor differences in how relevant populations are specified.

Human populations to be assessed

The populations to be considered in the risk assessment are the same for industrial chemicals and biocidal products. Exposure has to be assessed for workers, consumers and humans exposed indirectly via the environment, including exposure via food, water and air. In this case, consumer exposure means exposure due to products which can be purchased from retail outlets by members of the general public. With regard to plant protection products, risk assessment has to be carried out for operators (users of the product), workers (other than the operator), bystanders (persons in the vicinity of a product application) and also for man exposed indirectly via the environment.

No other specific subgroups to be assessed for risk are identified in the legislation or in the guidance documents. There are only general recommendations to consider human populations, to which the information on exposure are available. In addition, only general guidance is available for considerations of inter-individual variations.

Exposure data

Exposure data are obtained both from measured data and from modelled data. With regard to industrial chemicals and biocides, measured data are preferred to modelled data. For the risk assessment of plant protection products, a step-wise or tiered approach is used to refine the exposure assessment. For dermal exposure, modelled data are consequently used in the initial steps and measured data in the later steps.

Personal protective equipment

In the risk assessment of plant protection products, various types of personal protective equipment, including respiratory protective equipment, are taken into account and may be considered in the exposure models as well as in the field studies. For industrial chemicals and biocidal products, personal protective equipment should not be part of the risk assessment. Personal protective equipment should instead be considered at subsequent stages of risk reduction or risk management. The Biocidal Products Directive furthermore states that the product shall not normally be authorised if, for non-professional users, the wearing of personal protective equipment would be the only possible method for reducing exposure.

Conclusions and recommendations

In conclusion, the approaches to pre-set default factors vary in the different legislation for the risk assessment of plant protection products, new and existing industrial chemicals and biocidal products. As a serious consequence, this may lead to differences in the level of protection depending on the directive or regulation applied. Furthermore, the differences between the procedures related to the general approaches and the information requirements might also affect the outcome of the risk assessments. The information requirements therefore need to be harmonised and strengthened. Although this is beyond the scope of the present project, the need for proper and improved toxicokinetic data can be highlighted as being of very high concern.

There is also a lack of guidance in the risk assessment procedures on how to make risk assessments for extra-vulnerable sub-populations, such as children, the elderly and patients under medical treatment.

There is therefore an obvious need to harmonise the current use of assessment factors under the different sets of legislation, and this is also our recommendation. It is also necessary to evaluate in which parts of the total risk assessment the application of pre-set default factors would be preferable to a non-quantified assessment factor approach.

1.1.2 Summary of risk assessment factors

In the health risk assessment of chemicals, the basis for a NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) is often only data from animal experiments. The identified NOAEL is then divided by an assessment factor to obtain an exposure dose that is considered to be without appreciable health risks (of no concern) for a given human population. Historically, an assessment factor of 100 intended to cover the inter-species (animal-to-human) and inter-individual (human-to-human) variations has often been used as a default. This simple approach has many aspects that are open to discussion, especially concerning the scientific foundation for some of the assumptions made. It should be noted, moreover, that other factors are not directly included in the assessment factor 100, such as the adequacy of the database, nature of the effect, duration of the exposure, route-to-route extrapolation, and consideration of extra sensitive sub-populations such as children, the elderly and patients under medical treatment.

Adequacy of the toxicological database

The adequacy of the database first has to be evaluated. It is natural that a poor database will need an extra assessment (uncertainty) factor to compensate for possible toxic effects not studied or observed in the animal experiments. Transparent expert judgement of the adequacy of the database in a case-by-case manner is at present the most useful tool in considering the database. Based on other organisations' default values, a factor of 1 – 5 could be chosen for practical reasons when judging the adequacy of the database. If effects on the endocrine, reproductive, immune and the nervous systems are suspected or

indicated, particularly in young individuals, specially designed animal studies including the relevant age period are necessary to make an adequate risk assessment. If adequate knowledge is lacking, we propose an extra assessment factor of 1-10 as a default value to protect children.

Adverse effect – the NOAEL

The NOAEL is the observed threshold for adverse effects in animal experiments. Not all detected effects are adverse, but we recommend a conservative approach to the question of when an effect should be regarded as adverse or not.

Dose-response curve and extrapolation from LOAEL to NOAEL

Due to the experimental design, the NOAEL cannot always be identified. In such cases the Lowest Observed Adverse Effect Level, the LOAEL, can be used instead, but in that case compensated for by an extra assessment factor (3 - 10 has been recommended in different guidance documents). As the correct size of such an assessment factor is unknown and depends on the design of the experiment, it can only be assigned using expert judgement, where the shape of the dose-response curve and the magnitude of the LOAEL are taken into account. In the case of a consensus on which response or effect size best represents the NOAEL, the use of the benchmark dose approach would be the most appropriate. Otherwise, a default factor of 3 - 10 for extrapolation from LOAEL to NOAEL is recommended.

Nature of the effect

The severity of the effect should also be taken into account, and a number of bodies, including WHO, JECFA and JMPR, have incorporated an extra assessment factor of 1-10 in cases where the NOAEL is derived for an effect which is of a high degree of severity, such as reproductive toxicity or carcinogenicity, especially if associated with a shallow dose-response relationship. Others may argue that the severity of the effect is irrelevant from the statistical point of view when the purpose of the risk assessment is to extrapolate a NOAEL in animal experiments to a human no-effect level. In comparison with other organisations' default values for severity a factor of 1 – 10 could be chosen for practical reasons when judging the nature of the effect.

Route-to-route extrapolation

Route-to-route extrapolations sometimes have to be made, for example if the animal experiments are performed using oral exposure but the significant human exposure is absorption through the skin or via the lungs. As a default, we suggest 100% degree of absorption when extrapolating from oral exposure to dermal exposure or inhalation. It should be noted that an assumed degree of absorption of 100% (i.e. 100% of oral absorption) is probably conservative for dermal absorption. However, in the case of inhalation such an assumption may underestimate the actual absorption if the degree of absorption via inhalation is higher than via the oral route. If kinetic data are available, these should be used for comparisons.

Duration of exposure

Another type of extrapolation concerns the duration of exposure. A lifetime is often considered proportionally for laboratory animals and man, so chronic exposures in animals can be directly transferred to chronic exposures in man. However, chronic studies are often not available. A strict comparison of time gives a factor of 3 in comparing subacute (1 month) to subchronic (3 months) exposure and a factor of 8 subchronic to chronic (24 months) exposure. As the NOAEL is expected to be lower in chronic studies than in shorter-term studies, default assessment factors ranging from 2-10 have been proposed by different organisations. From studies examining the ratios between NOAELs from subchronic and chronic studies, a distribution was calculated (log-normal distribution; GM=2; GSD=3.5). The NOAEL in subchronic studies was on average two times higher than the NOAEL in chronic studies. A particular percentile can be chosen from the distribution for the derivation of an assessment factor. The choice of percentile is a matter of policy and beyond the scope of this document. If the level of 95% is chosen from the distribution (covering 95% of the substances compared), the corresponding assessment factor for extrapolation from subchronic to chronic exposure would be 16. Extrapolation from subacute to chronic exposure should preferably not be performed, but if it is necessary a similar approach is suggested.

Inter-species (animal-to-human) extrapolation

An important extrapolation is from the NOAEL in animals to an equivalent no-effect level in humans. The inter-species assessment factor is generally recognised as providing an extrapolation from experimental animals to humans, assuming that humans may be ten times more sensitive than animals. Based on limited data, this inter-species factor of 10 has been divided into 4 for differences in toxicokinetics and 2.5 for toxicodynamic differences. These factors are related to the NOAEL being expressed in mg per kg bodyweight per day. An alternative to extrapolation on a mg/kg bw basis using default assessment factors is to extrapolate on the basis of surface area or caloric demand by means of allometric scaling, which would account for differences in metabolic size. Because of their larger body size, humans will always be regarded as more sensitive than laboratory animals in such allometric scaling. If expressed in mg/kg body weight, the scaling factor from mouse to man would be 7 on the basis of caloric demand. From rat to man, the corresponding scaling factor would be 4. If inhalation is the relevant route of exposure in both animals and man, the common basis for comparison is the concentration in inhaled air, and no assessment factor is required. Scaling by caloric demand does not include factors influencing the toxicity at the site of action (the toxicodynamics), so the total inter-species extrapolation factor should also include a factor for toxicodynamic differences. A distribution was calculated from studies examining the actual relationship between NOAELs in rats, mice and dogs after adjustment for metabolic size, (log-normal distribution; GM 1; GSD 4.5). If the level of 95% is chosen from the distribution (covering 95% of the substances compared), the corresponding assessment factor would be 12.

We suggest that a species-specific default factor should be used for inter-species extrapolation regarding toxicokinetics (basic metabolic rate). This factor should be based on differences in caloric demand and is thus 4 for extrapolation from rats, 7 from mice, 3

from guinea pigs, 2.4 from rabbits and 1.4 from dogs. Regarding toxicodynamics and remaining toxicokinetic differences, and if the level of 95% is chosen (covering 95% of the substances compared), an assessment factor of 12 is recommended. As an example, this results in a total inter-species assessment factor of 48 from rats to humans and 84 from mice to humans. The ten-fold interspecies assessment factor, which is generally used for differences in both toxicokinetics and toxicodynamics, has been estimated to account for 73 % of the variability among different substances.

Inter-individual (human-to-human) variations in sensitivity

The inter-individual variation in sensitivity towards toxic agents can be expected to be much higher within the human population than in inbred strains of laboratory animals. At present, there is not enough data on such differences in sensitivity for the derivation of probabilistic distributions. Potentially sensitive subgroups include the foetus, children, particularly infants, teenagers, the elderly, people with certain illnesses and people with certain genetic polymorphisms. A default assessment factor of 10 has traditionally been used, and it has been suggested that this factor should be divided equally into a factor of 3.16 for variations in toxicokinetics and a factor of 3.16 for toxicodynamics. We suggest that an inter-individual factor of 3-5 might be sufficient to reflect the toxicokinetic variability between healthy adults. Differences in sensitivity due to enzymatic polymorphisms are not included in this estimate.

The data available on toxicodynamic differences between individuals are limited, and we do not consider that it is possible, based on present-day knowledge on inter-individual variability, to suggest an alternative to the default value of 3.2 for toxicodynamics for the general population. In view of the state of current knowledge, a total inter-individual assessment factor of 10-16 (3-5 times 3.2) is therefore suggested as a minimum. No attempt is made to provide a factor covering the inter-individual differences in sensitivity with the inclusion of all the various risk groups. Instead it is important to make a qualitative case-by-case expert judgement, depending on the effect studied, the mechanism of action and the exposure of concern.

Chemical-specific and metabolic pathway-related assessment factors

The WHO/IPCS default inter-species subfactors of 2.5 for toxicodynamics and 4.0 for toxicokinetics and the inter-individual factors of 3.16 each could be replaced by chemicals specific adjustment factors, as proposed in a recent IPCS document. The chemical-specific approach is attractive because it attempts to use scientific data. Although sound in principle, the proposed approach has limitations. It would, if applied, rely very heavily on scarce data that are not regularly investigated for. In most cases the experimental data will be weak or non-existent (particularly toxicodynamic data). The approach might nevertheless be applied in those instances where the required quantitative data may be derived. In such cases, the quality of the underlying studies must be carefully scrutinised and criteria established. The chemical-specific approach requires that human studies and studies using human tissue samples must be used. For ethical reasons, such studies may be controversial.

If the metabolic fate of a chemical is known but the toxicokinetics of the chemical has not been quantified a pathway-related factor could be used to refine the risk assessment process. Such pathway-related factors would, however, need to be developed for each test-species in relation to humans, as well as for human variability in the pathway. For ethical reasons, such studies might be controversial.

Derivation of an overall assessment factor

If all the assessment factors discussed here are multiplied as point estimates to obtain an overall assessment factor, one might end up with a very large factor, which would probably lead to a very high level of protection. It is recommended that distributions of the assessment factors should be used, if available, in the calculation of an overall assessment factor. In addition, distributions and point estimates can be used in parallel and be combined when necessary. Distributions are only available at present for the inter-species extrapolation factor and the factor for duration of exposure. Which percentile of the distribution should be chosen is a matter of policy.

Two of the most important assessment factors are those for inter-species and inter-individual variation. If, for example, the 95th percentile of the inter-species distribution is selected, and combined with the point estimate of the inter-individual assessment factor, the overall factor would become 500-800 for rat experiments. This factor is higher than the traditional assessment factor of 100. For mouse experiments, the combined inter-species and inter-individual assessment factor would become 800-1300.

Table 1.2 includes our own conclusions regarding assessment factors. In the case of assessment factors derived from probabilistic distributions of existing data (duration of exposure and interspecies extrapolations), estimates are given for the 90th, 95th and 99th percentiles to illustrate the outcome depending on the desired level of protection.

(for Table 1.2, see the the KemI Report at:
http://www.kemi.se/publikationer/Pdf/Rapport1_03.pdf)

It should be noted that the scientific foundation for the assessment factors is still unsatisfactory, although the influence on the NOAEL of species and duration of exposure based on actual animal experiments is a step forward. Recent and ongoing studies on inter-species and interindividual variability in pharmacokinetics provide information that may form the basis for new species- and metabolic pathway-related default assessment factors. More information, primarily concerning human inter-individual variation in sensitivity, is still needed.

We are aware that the risk assessment process as outlined in this chapter leaves scope for different interpretations of the underlying scientific data, and that different risk assessors may come to different conclusions. As risk assessment is one important part of different actions with the common goal of the protection of human beings, we feel that it is prudent to adopt a conservative approach. It is also of the utmost importance to ensure transparency in the performance of the risk assessment.

ECOPA – (European Consensus Platform for Alternatives) Svensk plattform för 3R-alternativ till djurförsök

Lars Wiklund, Pharmacia, Stockholm
Februari 2003

Vid "Third World Congress on Alternative Methods" i Bologna 1999 diskuterades bildandet av ett nätverk inom EU för att främja alternativa metoder till djurförsök.

Nätverket skulle bestå av följande fyra parter (intressenter):

- Djurskyddsorganisationer
- Universitet och Högskolor
- Myndigheter
- Industri

Nätverket gavs namnet ECOPA (European Consensus Platform for Alternatives). ECOPA skall i sin tur vara uppbyggt av nationella plattformar i de olika medlemsländerna. ECOPA bildades formellt i november 2002 då stadgarna antogs. De länder som hittills har bildat s.k. nationella plattformar och blivit medlemmar är Holland, Österrike, Schweiz, Spanien, Finland, Tyskland, England och Belgien.

Arbetsuppgifter för ECOPA är bl.a. att samordna de nationella plattformarnas arbete, underlätta utbytet av vetenskaplig information och påskynda utvecklingen och implementeringen av 3R-metoder i Europa och andra länder (3R: Reduction, Refinement and Replacement). Däremot ska ECOPA och de nationella plattformarna inte ta ställning för eller emot djurförsök utan istället driva frågor där de fyra parterna kan nå konsensus. Frågor som man inte når konsensus om skall enskilda parter kunna driva själva.

Bildandet av en svensk plattform

I Sverige har det hittills varit två möten med diskussioner om att bilda en svensk plattform för att sedan söka medlemskap i ECOPA. Det senaste var i februari 2003 då bl.a. förslag till de svenska stadgarna diskuterades.

En interimstyrelse valdes bestående av **Karin Garbrielson**, Stiftelsen Forskning utan djurförsök som ordförande, **Cecilia Clemedson**, Expertrådet AB som sekreterare och kassör, **Krister Martin**, AstraZeneca, **Roland Grafström**, KI, och **Staffan Jakobsson**, CFN (under förutsättning att CFN:styrelse godkänner detta).

Syfte med den svenska plattformen är att:

- Utgöra ett samarbetsorgan och diskussionsforum för fyra parter med intresse i djurförsöksfrågor och alternativ till djurförsök: djurskyddsorganisationer, myndigheter, industri samt universitet och högskolor.

Toxicollage Nr 1, 2003

- Sprida information om frågor som rör de 3 R:en mellan parterna och till andra intresserade, t.ex. allmänheten, forskarstuderande och politiker.
- Diskutera och utarbeta strategier för hur de 3 R:en i ökad grad kan tillämpas för minska behovet av försöksdjur samt minska lidandet för djur i försök
- Utgöra svensk representant i det europeiska samarbetsorganet ECOPA.

Den svenska plattformen kommer initialt framför allt att fungera som ett diskussions- och samarbetsforum, arrangerar av föreläsningar, seminarier och utbildning.

Ansökan om medlemskap i plattformen sker på särskild blankett och genom inbetalning av årsavgift. Medlemsavgiften är 500 kr/år för organisationer, 100 kr/år för individuella medlemmar och 50 kr/år för observatörer.

För mer information kontakta:

Karin Gabrielsson, Stiftelsen forskning utan djurförsök,

Mail: karin@stifud.a.se

Tel: 08-749 03 40

Cecilia Clemedson, Expertrådet AB,

Mail: cecilia.clemedson@expertradet.se

Tel: 08-622 55 65

Med de 3R:en avses de engelska orden Replace (ersätt djurförsök med andra metoder), Reduce (minska antalet djur i ett försök) och Refine (förfina existerande djurmetoder för att undvika eller minimera lidande).
--

CFN Centrala försöksdjursnämnden

CFN upphör som myndighet vid årsskiftet 2003/2004 då en ny djurskyddsmyndighet bildas, lokaliserad till Skara.

Forskningsanslag – Ordinarie medel

Alternativa metoder år 2004.
Ansökan senast den 27 maj 2003.

CFN kommer till den nya djurskyddsmyndigheten att lämna rekommendationer för förslag till utdelning av medel för år 2004.

Särskilda medel för alternativa metoder till djurförsök, 2:a utlysningen.

Ansökan skall vara CFN tillhanda i 11 exemplar senast den 15 april 2003 kl 17.00.

CFN utlyser särskilda medel för perioden 2003 –2004 för att främja framtagningen av s.k.alternativa metoder till djurförsök. Anslagen skall finansiera frontlinjeforskning av hög internationell klass och med relevans för de tre R:ns princip. De särskilda forskningsmedlen uppgår till 10 respektive 15 miljoner kronor för vart och ett av åren 2003 –2004, varav 4 miljoner av 2003 års medel redan fördelats. Anslag kommer företrädesvis att ges till ett mindre antal projekt på en betydligt högre nivå än vad som utdelas i CFN:s ordinarie anslagsutdelning.

Det övergripande målet med de av regeringen anvisade medlen är att genom riktade forskningsinsatser öka möjligheterna för att utveckla metoder som förbättrar, förfinar (Refine), minskar antalet djur (Reduce) eller ersätter djurförsök (Replace). Andra delmål är att genom seminarier, konferenser och information höja kompetensen i försöksdjursfrågor.

Forskningsområden

Prioriterade områden är projekt inom bl.a. toxikologi och riskbedömning, effekter på nervsystemet, effekter genom påverkan på immunsystemet, funktionsgenomik, hormonella effekter/störningar samt förbättrade och förfinade metoder som reducerar djuranvändning.

Medel kan likaså komma ifråga för avgränsade projekt för att ersätta försöksdjursanvändning som dokumentationskrav inom toxikologi och farmakologi m.m. Vidare skall medel kunna anvisas till särskilda forskargrupper som sedan tidigare bedömts som framstående när det gäller att utveckla alternativ metodik och där det anses angeläget att behålla denna kompetens. Dessutom välkomnas ansökningar rörande forskning om metoder för att förbättra djurens miljö och hälsa. Medel kan också komma ifråga för att anordna seminarier/konferenser och utbildningsprojekt med inriktning på alternativa metoder och forskning.

Mer utförliga uppgifter om CFN:s strategier om forskningsstödet finns i en redovisning till regeringen den 24 april 2002. Redovisningen finns publicerad på CFN:s hemsida.

Ansökningarna kommer att bedömas av en särskild forskningskommitté med svenska och utländska vetenskapliga experter. Därefter kommer de högst prioriterade ansökningarna att inbjudas för att presentera sina projekt på plats inför den särskilda forskningskommittén.

Ansökan skall skrivas på engelska. Instruktioner och ett särskilt ansökningsformulär kan laddas ner från CFNs hemsida.

CFN:s styrelse kommer att fatta beslut om anslag i juni 2003.

CFN kommer till den nya djurskyddsmyndigheten att lämna rekommendationer för förslag till utdelning av de medel som är angivna för år 2004.

För mer information kontakta CFN:

Centrala försöksdjursnämnden, Box 22015, 104 22 STOCKHOLM. Besöksadress: Scheelegatan 1, 1tr.

Tel: 08-651 19 90, 08-651 19 94 ; Fax: 08-10 93 39; E-mail: registrator@cfn.se.

Hemsida: www.cfn.se.

Etisk Prövning av djurförsök. Delbetänkande av Djurförsöksetiska utredningen, SOU 2002:86.

Lars Wiklund, Pharmacia, Stockholm

Utredningen i sin helhet finns på Regeringskansliets hemsida:
http://jordbruk.regeringen.se/propositionermm/sou/pdf/sou2002_86a.pdf

Genom beslut den 22 december 1999 bemyndigade regeringen chefen för Jordbruksdepartementet att tillkalla en särskild utredare med uppgift att göra en översyn av förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. I uppdraget ingick även att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användningen av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget, t.ex. kloning av djur.

Med stöd av bemyndigandet förordnade chefen för Jordbruksdepartementet den 9 mars 2001 departementsrådet **Madeleine Emmervall som särskild utredare**. Till sekreterare i utredningen anställdes fr.o.m. den 14 maj 2001 jur. kand. Lisen Sjöling. Utredningen antog namnet Djurförsöksetiska utredningen.

Den del i det ursprungliga uppdraget som består i att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med vissa särskilda typer av djurförsök, t.ex. djurförsök med genetiskt modifierade djur redovisas i slutbetänkandet avseende tilläggsdirektivet från den 18 oktober 2001.

I detta betänkande behandlas och lämnas förslag i enlighet med uppdraget i kommittédirektivet från den 22 december 1999 avseende själva förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. Förslagen i denna del överlämnas genom delbetänkandet SOU 2002:86. Utredningens arbete fortsätter.

Sammanfattning

Utredningen har haft i uppdrag att göra en översyn över förutsättningarna för den djurförsöksetiska prövningen. I det uppdraget ingår att analysera de etiska bedömningsgrunder som nu tillämpas och att överväga förbättringar av dessa och av prövningen av djurförsök.

Uppdraget omfattar vidare att lämna förslag till hur eventuella nya eller ändrade bestämmelser på området bör utformas och att särskilt belysa de etiska frågor som kan uppkomma i samband med användningen av genetiskt modifierade djur och andra metoder inom bioteknologin som är av betydelse i sammanhanget.

I uppgiften ingår också att som en jämförelse kartlägga de etiska bedömningsgrunderna som används vid djurförsöksetiska prövningar i andra länder och att utvärdera behovet av en långsiktig kompetensutveckling inom djurförsöksetiken i och utanför de djurförsöksetiska nämnderna.

I beslut den 18 oktober 2001 fick utredningen i uppgift att utöver det ursprungliga uppdraget beskriva verksamheten med framställning av genetiskt modifierade djur och att om möjligt utreda i vilken omfattning genetiskt modifierade djur är utsatta för lidande.

I detta uppdrag ingår även att bedöma om nuvarande bestämmelser är tillräckliga för att säkerställa djurskyddet samtidigt som forskningens behov kan tillgodoses. Vid behov skall utredningen ge förslag till ändrade eller nya bestämmelser på området. Med hänsyn till att tilläggsuppdraget i sin helhet gäller verksamhet med genetiskt modifierade djur redovisar utredningen den delen av det ursprungliga uppdraget som gäller användning av genetiskt modifierade djur och andra bioteknologiska metoder på djur i samband med att tilläggsuppdraget redovisas. Tidpunkten för att redovisa tilläggsuppdraget har regeringen i beslut den 14 februari 2002 bestämt till den 8 januari 2003.

Bl a diskuteras följande områden av utredaren:

- Enhetliga och tydliga definitioner av djurförsök och försöksdjur
- Analys av bedömningsgrunderna för den etiska prövningen
- Sammansättningen i de djurförsöksetiska nämnderna
- Krav på veterinär kompetens i de djurförsöksetiska nämnderna
- Krav på utbildning för ledamöterna i nämnderna
- Mer information och kunskap om djurförsök
- Ändringar i planeringen av och ansökan om djurförsök
- Handläggningen i de djurförsöksetiska nämnderna
- Riktlinjer för en etisk prövning av djurförsök
- Strukturer och rutiner för överblick och kontroll över djurförsöken
- En aktiv central myndighet för försöksdjursfrågor

Rapporter från Seminarier/Konferenser

Årsmöte 2002 i Society for Risk Analysis

Agneta Falk-Filipsson, IMM, KI

Årets möte i Society for Risk Analysis var placerat till New Orleans, USA. Man skulle kunna göra en riskanalys bara av detta faktum eftersom New Orleans är en av USA's mest kriminella städer. Vi blev hela tiden varnade för att avvika mer än ett kvarter från huvudgatan och turiststråken och som svensk hade jag lite svårt att förstå och acceptera det. Trots det kan nog ingen låta bli att fascineras av New Orleans. Många trevliga människor, men också massor av galna människor som gillar att synas. God mat, vackra hus och spännande omgivningar (som man upplever på guidade turer). Musik spelas överallt, och även jag som inte tidigare varit någon jazz- och bluesfantast har lärt mig tycka om den sortens musik (men inte om den är alltför experimentell vilket den var ibland).

Själva konferensen var mycket koncentrerad på förhållandena i USA men man försökte balansera detta genom att jämföra USA mot Europa och resten av världen. I år diskuterades bland annat en hel del kring försiktighetsprincipen, riskkommunikation och riskperception. En eftermiddags workshop om osäkerhets/säkerhetsfaktorer var för mig konferensens stora behållning. Bland annat diskuterades WHO/IPCSs förslag att använda kemikaliespecifika säkerhetsfaktorer, användandet av modeller, känsliga grupper. En annan mindre bra workshop handlade om riskbedömning av blandningar och hur man bör hantera det. Postrarna hade fått lite större utrymme än de brukar och var också av bättre kvalitet än vanligt. Föreläsningarna var som alltid på en konferens av varierande kvalitet men på det stora hela var det en bra konferens där det var lätt att knyta nya kontakter.

Mer information om Society for Risk Analysis hittar ni på hemsidan:

<http://www.sra.org/>

**För information om
Konferenser och Internationella möten**

se:

”Kurser och konferenser”

på SFTs hemsida:

www.imm.ki.se/sft

**”Congresses and courses” eller
Eurotox Newsletter**

(Senaste nummer:

Vol. 25, No. 3, December 2002)

på Eurotox hemsida:

www.eurotox.com/index.htm

Några Nya Avhandlingar

September 2002 – mars 2003

Klicka på respektive avhandlings titel (hyperlänk) för att se abstract. Gäller de med hyperlänkade titlar. Webadressen ges även i text.

Karolinska Institutet

Strömberg, Patrik

[Identification and characterization of novel mammalian alcohol dehydrogenases](#)

20 september 2002.

<http://diss.kib.ki.se/2002/91-7349-312-0/>

Vondracek, Martin

[Toxicity of smokeless tobacco in human oral epithelium with emphasis on carcinogen metabolism and regulation of programmed cell death](#) , 31 oktober 2002.

<http://diss.kib.ki.se/2002/91-7349-335-x/>

Alfvén, Tobias

[Bone and kidney effects from cadmium exposure](#) , 8 november 2002.

<http://diss.kib.ki.se/2002/91-7349-341-4/>

Rudén, Christina, Institutet för miljömedicin (IMM)

[From data to decision](#) : A case study of controversies in cancer risk assessment, 22 november 2002.

<http://diss.kib.ki.se/2002/91-7349-352-X/>

Hidestrand, Mats

[Structure and function of hepatic cytochromes P450](#), Implications for drug development, 16 december 2002.

<http://diss.kib.ki.se/2002/91-7349-418-6/>

Alexandrie, Anna-Karin, Institutet för miljömedicin (IMM)

[Significance of polymorphisms in human xenobiotic metabolising enzymes.](#)

10 januari 2003.

<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-421-6/>

Huang, Ping, Institutet för miljömedicin (IMM)

[Constitutive and TCDD-induced expression of Ah receptor responsive genes with special focus on the brain and pituitary](#) , 17 januari 2003.

<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-434-8/>

Scordo, Maria Gabriella, Institutionen för medicinsk laboratorievetenskap och teknik

[Cytochrome P450 2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms](#) , 24 januari 2003.

<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-423-2/>

Dandrea, Tiziana, Institutet för miljömedicin (IMM)

[Altered gene expression in the human airways during oxidative stress](#)

31 januari 2003.

<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-435-6/>

Hansson, Annette, Institutet för miljömedicin (IMM)

[Modeling of multi-step oral carcinogenesis in vitro](#) , Assessment of growth, differentiation and apoptosis markers, 28 februari 2003.

<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-445-3/>

Mandic, Aleksandra, Institutionen för onkologi-patologi
[Elucidation of pro-apoptotic signaling induced by cisplatin](#) , 28 februari 2003.
<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-449-6/>

.....och så några omedelbart förestående disputationer

Andersson, Patrik, Institutet för miljömedicin (IMM)
[Functional role of a constitutively active dioxin/Ah receptor in a transgenic mouse model](#)
6 mars 2003.
<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-469-0/>

Akllilu, Eleni, Institutet för miljömedicin (IMM)
[Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes with special emphasis on Ethiopians](#)
7 mars 2003
<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-460-7/>

Miranda, Jamilette, Institutionen för folkhälsovetenskap
[Neurotoxicity after poisonings with organophosphate pesticides in Nicaragua](#)
10 mars 2003.
<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7045-668-2/>

Emenius, Gunnel, Institutet för miljömedicin (IMM)
[Indoor environment and recurrent wheezing in young children](#) , 14 mars 2003.
<http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-438-0/>

Uppsala Universitet

Halldin, Krister,
Endocrine modulators and sexual differentiation in Japanese quail : With emphasis on the neuroendocrine system, 29 november 2002.
<http://publications.uu.se/theses/abstract.xsql?lang=sv&isbn=99-2002-1017152700>

Göteborgs universitet

Ronisz, Zbigniew Dan, Zoologiska institutionen
Erod, Phase II, and Antioxidant Enzyme Activities as Biomarkers in Eelpout and Rainbow Trout, 31 januari 2003.
<http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030131zr.pdf>

Eirikur Stephensen, The use of glutathione and glutathione-dependent enzymes as indicators of chemically induced oxidative stress in fish, 13 december 2002.
<http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/021213es.pdf>

Stockholms universitet

Söderström M. Local and Global Contaminants in Swedish Waters: Studies on PCBs, DDTs, 4,5,6-Trichloroguaiacol and their Transformation Products in Fish and Sediments. (2002). Department of Environmental Chemistry, Stockholm University, 72 pp, ISBN 91-7265-392-2.

Ann-Kristin Wiklund Eriksson, Marin ekotoxikologi

[Natural and pollution-induced factors affecting the reproduction in amphipods](#)

22 november 2002.

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/AnnKristinEriksson.pdf>

Magnus Breitholtz, Marin ekotoxikologi

Ecotoxicological Assessment of Chemicals by Subchronic and Chronic Tests with Copepods, 6 december 2002.

Halldóra Skarphédinsdóttir, Marin ekotoxikologi

[Bioaccumulation and biological effects of organic contaminants in Icelandic coastal waters](#) , 17 december 2002.

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/HalldoraSkarphedinsdottir.pdf>

Jonas Björklund, Analytisk kemi

[Aspects on gas chromatographic analysis of polybrominated diphenyl ethers](#)

31 januari 2003.

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/JonasBjorklund.pdf>

Eden Tareke, Miljökemi

[Identification and Origin of Potential Background Carcinogens: Endogenous Isoprene and Oxiranes, Dietary Acrylamide](#) , 7 februari 2003.

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/EdenTareke.pdf>

.....kommande

Anna Sandholm, Miljökemi

Metabolism of some Polychlorinated Biphenyl and Polybrominated Diphenyl Ether congeners in the rat, 20 mars 2003