

Analys av vetenskaplig artikel

Artikel: selection of the critical effect size alters hazard characterization – a retrospective analysis of key studies used for risk assessment of PFAS

Författare: Lars Brunken, Antero Vieira silva, Mattias Öberg

Tidskrift: Frontiers in Toxicology, 14 mars 2025. Studien genomfördes under 2023 och 2024.

Frågeställning

Hur påverkar valet av CES och den statistiska ansatsen PoD för riskbedömning ur både kvantitativa och kvalitativa perspektiv?

Metod och material

Här har författarna till denna artikel har utgått från tidigare nyckelstudier (som dagens rekommenderade exponeringsvärden är baserade på). Fallstudier- djurdata och fallstudier- humandata delas in i olika grupper som man har ansett viktiga. Sedan har man då analyserat detta på olika sätt och konstaterat ett val av storlek på kritisk effekt.

Djurdata 1

Den första studien som gjordes utfördes på han- och honapor (cynomolgusapor) som fick olika doser av PFOS i kaliumsalt varje dag i 26 veckor. Dosnivåerna låg på 0, 0.03, 0.15, 0.75 mg PFOS per kg kroppsvikt/dag. Detta skedde oralt genom sondmatning. Antalet apor i varje grupp låg omkring 4-5 per kön. För de 6 apor med högst dos dog två, där man tror att dödsorsaken på den ena var lunginflammation och den andra var hyperkalemi (rubbning av saltbalans). Utöver det led den grupp med högst dos av minskad kroppsvikt, förstörd lever samt cellförändringar, sänkt totalkolesterol, höjda nivåer av HDL-kolesterol, sänkta nivåer av sköldkörtelhormon samt sänkta nivåer av östradiol (könshormon). Medan vid doserna 0,15 mg/kg/kroppsvikt kunde man se hormonförändringar där TT3 (sköldkörtelhormon) hos båda könen, ökad TSH hos hanar och sänkt HDL hos honor. För gruppen med 0,03 kunde man inte se tydliga biverkningar.

Humandata

Den andra studien utfördes på 46 000 vuxna som inte tog kolesterolsänkande läkemedel. Syftet var att se om det fanns ett samband mellan PFOS/PFOA och blodfetter. Här kunde man konstatera att högre dos av dessa ämnen i blodet var kopplade till en liten ökning av totalkolesterol (4%), men risken för högt kolesterol ökade med 40–50% mellan den lägsta och högsta exponering. Denna ökning av kolesterol ansågs viktig för EFSA och är därför en av de nyckelstudier de utgått från. I den aktuella studien användes medelvärden och standardavvikelser från olika exponeringsnivåer för att analysera dos-respons.

I den tredje fallstudien undersöktes exponering av PFOS och PFOA under graviditet (v 32) och barndom (5 år). Man undersökte hur barns antikroppssvar varierade. Det kunde konstateras att högre nivåer av PFOS/PFOA kunde kopplas till sämre antikropsproduktion. Vilket ansågs viktigt för både EFSA och amerikanska miljömyndigheten. I den analys som är aktuell användes medelvärden och standardavvikelser från olika exponeringsnivåer (deciler) för att kunna göra en analys av dos-responssamband.

I den fjärde fallstudien undersöktes 101 spädbarn i Tyskland för att undersöka om PFAS-nivåer i blodet hade ett samband med antikropsnivåer mot difteri, stelkramp och Hib (Hib och difteri är bakteriesjukdomar som kan vara allvarliga hos barn). Man kartlade att PFOA i högre halter var kopplat till lägre antikropsnivåer. Detta gjorde man en graf på för att kunna hämta ut specifika punkter, som sorterades in i decilier (exponeringsnivåer) och användes för att analysera dos-responssamband.

BMD och BMDL

BMD (benchmark Dose) är den dos där en biologisk relevant effekt uppstår, och BMDL är dess nedre konfidensgräns med 90% säkerhet – en försiktigare uppskattning som kan nyttjas vid riskbedömning. Den bayesianska analysmetoden, som alternativ till den frekventistiska, kombinerar tidigare kunskap med den data för sannolikhetsfördelning av BMD, BMDL och BMDU (övre gräns). Analysen gjordes i statistikprogrammet R, där data från djurförsök summerades i dosgrupper och humanstudier delades in i deciler (exponeringsnivåer).

Resultat

- Critical effect size (CES), det vill säga den effekt som anses vara biologisk intressant påverkar kraftigt de beräknade benchmarkdoser (BMD/BMDL). Dessa är de värden som man utgår från när man ger rekommenderade doser.
- Högre val av CES ger genomsnittligt mer stabila och biologiskt rimliga PoD-värden, särskilt där man nyttjar variabelt data.
- Bayesiansk modellering ger mer stabila och informativa resultat. Den kan även hantera högre individuell variation.
- Skillnaderna i val av metod skapar olikheter mellan myndigheter, detta involverar valet av CES.
- Resultaten i denna studie visar på lägre BMDL-värden än EFSA:s tidigare riskbedömningar vid flera tillfällen.

Artikelförfattarnas diskussion

Case 1 diskussion

Tidigare hade man tyckt att 0,15 mg/kg kroppsvikt/dag PFOS vara säkert (NOEL) men EFSA sänkte den till 0,03 mg/kg eftersom man kunde se negativa effekter sågs redan vid den lägsta dosen. När forskarna i denna studie istället gjorde en undersökning på PFOS-koncentrationen i blodet snarare än i den dos som gavs fick de mycket varierande BMDL-värden (allt från 61 till 28 800 ng/ml) beroende av vilket mått av effekt som nyttjades samt den typ av modell som användes (frekventistisk eller bayesiansk). Observationerna kom att bli att högt CES gav högre (kanske mindre konservativa) BMD-värden. Bayesianska modeller gav jämnare och mer precisa resultat (istället för intervall).

Case 2 diskussion

Den andra studien undersökte PFOS/PFOA-exponering och kolesterolnivåer i en stor tvärsnittsstudie, där man bland annat såg en ökning av totalkolesterol. BMD-modelleringen visade på stor osäkerhet, på grund av variationer i kolesterolnivåer. Vid CES 5% gav bayesianska modellen mest stabila resultat. Även om sambandet inte är linjärt har detta betydelse då ökat kolesterol kan leda till hjärt-kärlsjukdomar. Man kan alltså säga att den gräns för exponering vi utsätter oss för idag utgår från ett antal olika antaganden. Detta jämför författarna kritisk med de nivåer som kommit från hos gnagare. Där en 5% ökning inte stämde överens med gnagarnas ökade nivåer av kolesterol på 150%. I jämförelse med EFSA:s PoD på 9,4 ng/ml pekade denna studie på ett lägre värde (2,1 ng/ml), vilket skulle innebära ett lägre tolerabelt veckointag.

Case 3 diskussion

Denna studie följde man barnens immunförsvar över tid och hittade möjliga immunhämmande effekter av kemikalierna. Detta har blivit ett nyckelstudie för både EFSA och US EPA. BMD modellerna skildrade skillnader mellan PFOA och PFOS. Med den frekventistiska metoden fanns under studierna av PFOA en brant lutning i dos-responskurvan, men med en stor osäkerhet eftersom skillnaderna mellan BMDU och BMDL vart stort. Detta resulterade i att resultaten var mycket opålitliga. Den bayesianska modellen gav stabila värden och kunde hantera individuella variation bättre. PFOS varierade även beroende av CES värdena och även här verkade den

Juni Sannö

Biologi 2

batesianska modellen fungera bättre. Båda ämnena visar tydliga samband med minskade antikroppar, där PFOA har starkare effekt vid lägre doser. Man kommer även fram till att minskningen på 5% är viktig biologisk trots att den kan verka liten. Detta delvis på grund av att den kan påverka barnens immunutveckling och framtida skydd mot sjukdomar negativt.

Case 4 diskussion

Fallstudien analyserade PFAS-4-exponering hos barn med antikroppssvar mot difteriovaccin som känslig effekt. Både frekventistiska- och bayesianska modeller gav liknande BMDL-värden, där den bayesianska modellen gav någon lägre BMDL värden. EFSA nyttjade en CES på 10% och fick ett BMD10 på 17,5 ng/ml, medan denna studie fick 7,7 ng/ml (frekventistiskt) och 5,6 ng/ml (bayesiansk). Skillnaden förklaras av olika modellval. Forskarna kommer fram till ett BMD-värde som är ungefär hälften så stort som EFSA. De menar på att det tolerabla veckointaget skulle vara omkring 50% lägre.

Mina synpunkter

Jag anser att detta är viktig och relevant forskning. De har analyserat (på nytt) de nyckelstudier som ligger grund för de rekommendationsdoser som idag använts, där de har fått fram lägre dos-responsdoser på flera av analyserna. Detta borde uppmärksammas eftersom PFAS är ett farligt ämne som finns i många av våra livsmedel. Jag tycker även det är intressant och nästan läskigt hur myndigheter i världen har så olika bedömningar av vad som är en ofarlig dos av PFAS. Sen skulle jag även påpeka att det finns fler PFAS ämnen som då inte testats i dessa specifika nyckelstudier och som också kan påverka oss negativt. Med då det inte finns ett förhållningsätt till dessa behöver man inte ta med den/dem på innehållsförteckningar vilket är oroväckande.