

## **Addendum 1a:**

### **Udsættelse for metallisk kviksølv og udvikling af sygdomme/gener, herunder særligt neurologiske eller neuropsykologiske sygdomme/gener**

Arbejdsskadestyrelsen og Erhvervssygdomsudvalget er under de løbende forhandlinger, på baggrund af nyere undersøgelser og som følge af den seneste tids debat om mulige kviksølvrelaterede sygdomme/symptomer blevet opmærksomme på, at der er et behov for afklaring af de eventuelle årsagssammenhænge mellem udsættelse for metallisk kviksølv, herunder særligt udsættelse for lavdosis-niveau som igennem længere tid er dokumenteret indenfor tandpleje-regi, og udvikling af toksisk betingede sygdomme/gener, herunder særligt sygdomme/gener af neurologisk og/eller neuropsykologisk karakter.

Da eksponeringsniveauerne har været kraftigt faldende de seneste 25 år, vil det være af særlig betydning at få redegjort for, om forsinkede toksiske effekter af metallisk kviksølv er forskningsmæssigt belagt, og hvor sandsynligt det i givet fald må bedømmes at være, at klinisk debut sker flere år efter udsættelsens ophør.

Arbejdsskadereformen har særligt fokus på kønnets eventuelle betydning for sygdomsudvikling på arbejdsskadeområdet, hvorfor dette aspekt ønskes aktivt inddraget i projektet.

Referencedokumentet skal på baggrund af en, primært epidemiologisk baseret, gennemgang af de væsentligste internationale undersøgelsesresultater på området sammenfatte og vurdere medicinsk viden, som er af særlig relevans til belysning af de eventuelle årsagssammenhænge mellem udsættelse for metallisk kviksølv, herunder særligt påvirkning på lavdosis-niveau igennem længere tid indenfor tandplejeregime, og udvikling af sygdomme/gener, herunder særligt sygdomme/gener af neurologisk og/eller neuropsykologisk karakter.

Herunder skal der lægges særligt vægt på beskrivelse og vurdering af mulige årsagsmekanismer og af evidensen på området i forhold til faktisk eksponering og grænseværdier på området.

Dokumentet skal i videst muligt omfang redegøre for de eventuelle sammenhænge mellem mulige objektive fund ved undersøgelser knyttet til påvirkningen (for eksempel positive fund af kviksølv ved målinger af urin eller blod og symptomer) og mulige fysiske/psykiske sygdomsfund i form af symptomer/sygdomstegn ved lægelige undersøgelser (for eksempel positive neurologiske fund og/eller neuropsykologiske testudfald).

De eventuelle sammenhænge skal tilsvarende i videst muligt omfang holdes op imod viden om, hvilken karakter og omfang udsættelsen for metallisk kviksølv har haft på arbejdet.

Undersøgelsen skal ikke omfatte gennemgang af sygdomseffekter set i forhold til udsættelse for methylkviksølv (organisk kviksølv).

I den videnskabelige litteraturgennemgang skal der lægges betydelig vægt på belysning af følgende forhold:

1. Relationen mellem udsættelse for metallisk kviksølv og udvikling af toksiske sygdomme/gener særligt i tandplejere, herunder særligt udvikling af neurologiske og/eller neuropsykologisk sygdomme/gener, samt hvilke symptomer og sygdomme, der specielt kan relateres til udsættelse for lavere doser metallisk kviksølv igennem længere tid, jf. punkt 2.
2. Betydningen af udsættelse for metallisk kviksølv i lavere doser, for eksempel doser gående fra under den internationalt foreslåede biologiske grænseværdi på udskillelse af maksimalt 200 nmol kviksølv per liter urin op til doser på for eksempel 200-300 nmol kviksølv per liter urin, jf. punkt 1.
3. Relationen mellem arbejdsbetinget kontakt med metallisk kviksølv og optagelse gennem huden, herunder om hudkontakt kan medføre toksisk påvirkning og forskellige sygdomseffekter, herunder særligt neurotoksiske effekter. I givet fald med nærmere belysning af graden af udsættelse, der fører til sygdomseffekter og hvilke mere specifikke sygdomseffekter.
4. Tidspunkt for sygdoms-/symptomdebut i forhold til ekspositionen, herunder i forhold til ekspositionens udstrækning over tid og dens ophør.
5. Relationen til ekspositionens styrke/intensitet og varighed dagligt og over tid, samt betydningen af forhold som lokaleindretning, udsug, værn og tilsvarende.
6. Forekomsten af forsinkede sygdomseffekter, herunder særligt neurotoksiske effekter, hvor symptomdebut kommer flere år efter ophørt udsættelse.
7. Mulige sammenhænge mellem gravides udsættelse for metallisk kviksølv i lav dosis (jf. punkt 1 og 2) og udvikling af fosterskader/misdannelser hos barnet og forekomst af ufrivillige aborter.
8. Kønnets eventuelle betydning for udvikling af sygdomme/gener efter udsættelse for metallisk kviksølv.

Dokumentet skal herunder eller supplerende i videst muligt omfang indeholde:

- Afgrænsning og præcisering af påvirkning, såvel kvalitativt som kvantitativt. Der ønskes herunder i videst muligt omfang:
  - Præcisering og afklaret definerings af begrebet ”lave doser” metallisk kviksølv anvendt i undersøgelsen (for eksempel som <200 nmol/l urin respektive < 0,025 mg/m<sup>3</sup> luft respektive 200-300 nmol/l urin), samt evidensvurdering i relation til de anvendte niveauer.
  - Præcisering af påvirkningens karakter og omfang (hvilke jobfunktioner den eksponerede har haft, beskrivelse og estimering af de specifikke former for kontakt med og påvirkning fra metallisk kviksølv, for eksempel direkte kontakt med indånding af kviksølvdampe, hudkontakt og lignende inklusive estimeret omfang af kontakt og påvirkning).
- Afgrænsning og præcisering af sygdom/symptomer. Der ønskes herunder i videst muligt omfang:
  - Diagnostisk afklaring, så vidt muligt i forhold til ICD-10 diagnoser.

- Præcise oplysninger om, hvorledes diagnosen er stillet og en vurdering af validiteten af undersøgelsesresultaterne.
- Oplysninger om sværhedsgraden af sygdommen eller symptomerne.
- Beskrivelse og vurdering af pålideligheden af eksponerings- og sygdomsdokumentation i den enkelte artikel.
- Beskrivelse og vurdering af risikoens størrelse.
- Beskrivelse og vurdering af viden om konkurrerende sygdomsårsager.
- Så vidt muligt beskrivelse og vurdering af viden om eksponerings-respons sammenhænge, herunder betydning af såvel eksponeringens intensitet og varighed samt mulige tærskelværdier (nedre grænseværdi) for effekt.
- En eksplicit vurdering af sygdomsprognosen, herunder i hvilket omfang der er evidens for, at symptomer og kliniske fund vedvarer efter eksponeringsophør, samt eksponeringens betydning for prognosen.
- En sammenfattet og graderet vurdering af evidensen.

Dokumentet skal tillige i videst muligt omfang belyse kønsdata og eventuelle kønsforskelle, samt indeholde en vurdering af kønnets eventuelle betydning for udvikling af kviksølvrelaterede sygdomme/gener, herunder særligt neurologiske og/eller neuropsykologiske sygdomme/gener, i relation til arbejdet.

Såfremt der er tale om en utilstrækkelig evidens for en sammenhæng mellem udvikling af forskellige former for sygdomme/gener og udsættelse for metallisk kviksølv på arbejdet, herunder særligt udsættelse for lavdosis igennem længere tid indenfor tandpleje-regi, eller litteraturen på anden måde er mangelfuld til belysning af de ønskede årsagssammenhænge, bedes dette oplyst og begrundet/præciseret.

Hvis det herunder vurderes, at yderligere forskning bør iværksættes, vil det være ønskeligt, at en begrundet og præciseret udpegning af relevante mål for yderligere forskning indgår i projektets samlede konklusion.

## ***Addendum 1b:***

### ***Exposure to metallic mercury and development of diseases or complaints with emphasis on neurological or neuropsychological diseases or complaints.***

The National Board of Labour Industrial Injuries and the Occupational Diseases Committee have become aware of the possible diseases or complaints related to exposure to mercury. There is a need for clarification of the possible course or relationship between exposure to metallic mercury, especially in the low doses which have been documented within the dentistry, and the development of toxic symptoms or complaints of neurological or neuropsychological character.

The level of exposure has been diminishing during the latest 25 years and it will be especially important to reveal whether delayed toxic effects of metallic mercury has been scientifically documented and reveal how probable an occurrence of clinical diseases several years after cessation of exposure is seen.

The recent reform of the rules of compensation for occupational diseases has special focus on the possible influence of gender for the development of occupational diseases. Therefore this aspect is requested to be included in the review.

The reference document must be based on primarily epidemiological based reviews of the most important international scientific results in the area summarise and evaluate the medical knowledge of special relevance for a description of the possible causal relationships between exposure to metallic mercury, especially in long term exposure at low dose level within the dentistry with emphasis on development of diseases and complaints of neurological or neuropsychological character.

Within this emphasis must be put on a description and evaluation of possible causal mechanisms and of the evidence in relation to the actual exposure and the threshold limit values.

The documents must to the widest extent give an account of the possible relations between possible objective findings related to exposure (i.e. positive value of mercury in urine or blood and symptoms) and the possible physical or psychological objective signs of disease demonstrated in medical examinations (exemplified by positive neurological findings or impairment neuropsychological tests).

The possible relations discussed up above must be compared with the knowledge about the effects of exposure to metallic mercury.

The review shall not include the effects of exposure to organic mercury as methyl mercury.

1. The relation between exposure to metallic mercury and the development of diseases/complaints, especially related to work in dentistry. Emphasis shall be laid on neurological or neuropsychological diseases/complaints related to long term exposure to low doses of metallic mercury.
2. The effects of metallic mercury in lower doses, i.e. doses ranging from levels below the internationally proposed biological limit of urinary excretion of 200 nmol mercury/l to doses of 200-300 nmol/l.
3. The importance of occupational dermal contact with metallic mercury and the uptake through the skin. Especially whether dermal contact can give rise to toxic effects and various diseases, especially of neurological origin. In this case a description of the degree of exposure leading to health effects and a specification of these is needed.
4. A description of the time course of the development of diseases or symptoms in relation to the exposure, especially the possibility for development of signs of disease after cessation of exposure.
5. Relation between the diseases and the intensity and duration of exposure within the day and over time including the effect of local exhaust ventilation, personal protection etc.
6. Occurrence of delayed health effects, especially including neurotoxic effects with the first symptoms occurring several years after cessation of exposure.
7. Possible causal relation between exposure to metallic mercury during pregnancy, development of teratogenic effects in the child, and the occurrence of spontaneous abortions.
8. The influence of the gender for development of diseases or complaints after exposure to metallic mercury.

The document shall include a limitation and specification of exposure, both quantitatively and qualitatively if possible.

- A specification and definition used in the review of the concept “low doses” of metallic mercury (for example <200 nmol/l urine and <0,025 mg/m<sup>3</sup> air, respectively 200 – 300 nmol/l urine) and evaluation of the evidence in relation to the levels defined.
- A specification of the character and extend of exposure (according to job function, description and estimation of the specific contact to metallic mercury, i.e. direct contact and inhalation of mercury vapours, dermal contact, and equivalence, the extend of contact and exposure need to be estimated.

A specification of the disease and symptoms when needed:

- The diagnostic specification, if possible in accordance to ICD-10 diagnoses.
- Precise information of the background for the diagnoses and evaluation of the validity of the results.
- Description and evaluation of the validity of the documentation of exposure and diseases in the individual article.
- Information on the severity of diseases or symptoms.
- Description and evaluation of the size of the risk.
- Description and evaluation of the knowledge about competing causes of the diseases.

- If possible, a description and evaluation of the knowledge about exposure/response relations, within this the influence of both intensity and duration of exposure. Besides possible thresholds (lowest or/no adverse effect level) for the effects are suggested.
- An explicit estimation of the prognoses, including an assessment of the probability that symptoms or clinical findings may continue after cessation of exposure and including the influence of the exposure on the prognoses.
- An overall graduated assessment of the evidence.

Beside this, the documents shall as far as possible describe the possible influence of gender on the development of diseases and complaints related to mercury, especially neurological and/or neuropsychological diseases or complaints in relation to work.

If there is insufficient evidence for a causal relationship between exposure to metallic mercury at work and different kinds of diseases or complaints this needs to be documented or specified, especially the specific long term exposure within the dentistry.

In case additional research is needed a specification of the relevant goals for this is expected in the conclusions of the review.

(Unauthorized translation by Jesper Bælum)