
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 27. årgang, nr. 2, oktober 2021

Læs om

Helbredseffekter af partikler

To nye AOPer

Arbejds miljø og fravær hos gravide

Kvartsstøv og risiko for autoimmune sygdomme

Spørgeskemaundersøgelse om biomonitoring

Resumeer af to ph.d.-afhandlinger

Indhold

Health effect indicators from combustion-derived particles assessed in controlled human exposure studies..... 3

To nye AOP'er beskriver, hvordan indånding af partikler og kemikalier kan påvirke lungefunktionen og hjerte-kar-systemet 9

Faktorer i arbejdsmiljøet og fravær fra arbejdet hos gravide kvinder 17

Erhvervsmæssig eksponering for respirabelt kvartsstøv og risiko for autoimmune reumatologiske sygdomme, et nationalt kohorte studie 22

Danske resultater af befolkningsundersøgelse om "Human Biomonitering i Europa (HBM4EU)" 34

Sensitization trends for chromium and cobalt and causative - Resume af ph.d. afhandling 39

The skin microbiome in atopic dermatitis - Resume af ph.d. afhandling 41

Nyt fra internettet..... 42

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Katrin Vorkamp
Hilde Balling

27. årgang, nr. 2, 2021.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 2001-4146

<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms2102.pdf>

Formidling

Gennem de senere år har der været bragt flere artikler i miljø og sundhed om effekter af indånding af partikler og sprayprodukter.

Viden om helbredseffkter af indånding af partikler og de toksikologiske mekanismer, der ligger til grund herfor, har nu nu ført til, at der er udviklet to AOP'er, der beskriver, hvad der sker i kroppen mellem eksponering og effekt. Eller som forfatterne i artiklen i dette nummer skriver: "vejen til et skadeligt endepunkt".

Udarbejdelse af AOP'er eller "Adverse Outcome Pathways" er en ret ny foreteelse inden for toksikologien, og forfatterne fortjener ros for deres evne til at formidle et vanskeligt emne.

Formålet med det blå blad er at formidle danske forskningsresultater inden for området miljø og sundhed. Foruden AOP'er spænder dette nummer over emner så forskellige som partikler, gravides arbejdsmiljø, kvartsstøv og autoimmune sygdomme, kromallergi og hudbiomets rolle ved atopisk eksem samt en spørgeskemaundersøgelse blandt danskerne om viden om kemiske stoffer og human biomonitering.

Det næste nummer udkommer i december, men inden da har udvalget to formidlingsmøder, henholdsvis om gennvendelse og sundhed og antibiotikaresistens. Møderne arrangeres i samarbejde med Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø og afholdes både med fysisk deltagelse og som webinar. Så nu kan deltagere fra Jylland undgå den lange transporttid, se link til invitation og program for de to møder på side 33.

God læselyst

Hilde Balling

Health effect indicators from combustion-derived particles assessed in controlled human exposure studies

Af Maria Helena G. Andersen¹, Steffen Loft², Jakob H. Bønløkke³, Anne T. Saber¹, Ulla Vogel¹ and Peter Møller²

The challenge

Combustion processes generate unwanted products, such as particles and gases, which have been linked with adverse health effects. Moreover, combustion processes are the most important pathway for the formation of ultrafine particles (diameters ≤ 0.1 micrometers), which have been under increasing focus, due to their likelihood of affecting health. In ambient air, particles are defined by their diameter and ambient air exposure limits are set for mass concentrations. Particulate matter (PM) in ambient exposure has defined limits for PM₁₀ and PM_{2.5} (particles with aerodynamic diameters ≤ 10 and ≤ 2.5 micrometers, respectively, with PM_{2.5} comprising a portion of PM₁₀), for which solid evidence exists for harmful effects to human health. The fraction of ultrafine particles has usually small contribution to the mass of PM_{2.5}, and they have a shorter lifetime (hours vs days or weeks for PM_{2.5}) and a larger spatial and temporal variation, precluding their assessment with the use of the same methods. Moreover, ambient conditions with low levels of PM₁₀ and PM_{2.5} do not necessarily correlate with low levels of ultrafine particles.

The study of the associations of particle exposure and health effects has many challenges, especially in relation to the

ultrafine fraction. Human exposure to combustion-derived particles is ubiquitous. There is great uncertainty pertaining to the assessment of personal exposure and epidemiological studies and designs depend on exposure gradients. Furthermore, ultrafine particle exposure present a large spatial and temporal variation, which will intrinsically imply misclassification of exposure, if one considers stationary monitoring data to investigate population effects. Besides the uncertainty in exposure data for the ultrafine particles, the health effects may have multiple causes and origins (1). Consequently, it is a challenge to assess human health effects from exposure to combustion-derived particles, dominated by ultrafine size mode.

Controlled human exposure studies

Controlled human exposure studies, are experiments where humans agree to be intentionally exposed in a controlled scenario to provide information on measurable biological changes. This particular study design allows investigating short-term effects and mechanisms from exposure to combustion-derived particles. The measured biological effects are early, transient and reversible indicators, without inducing disease, ensuring the safety of the participants and following international ethical standards. These studies are usually performed in an exposure chamber that allows controlling the concentration, aerosol composition, ventilation, temperature and humidity. The combustion particles are typically generated by devices outside the chamber and directed into the chamber as well-characterized aerosol. Some studies select susceptible participants with known clinical status or characteristics (for example patients

¹ The National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen

² Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen

³ Department of Occupational and Environmental Medicine, Danish Ramazzini Centre, Aalborg University Hospital, Aalborg

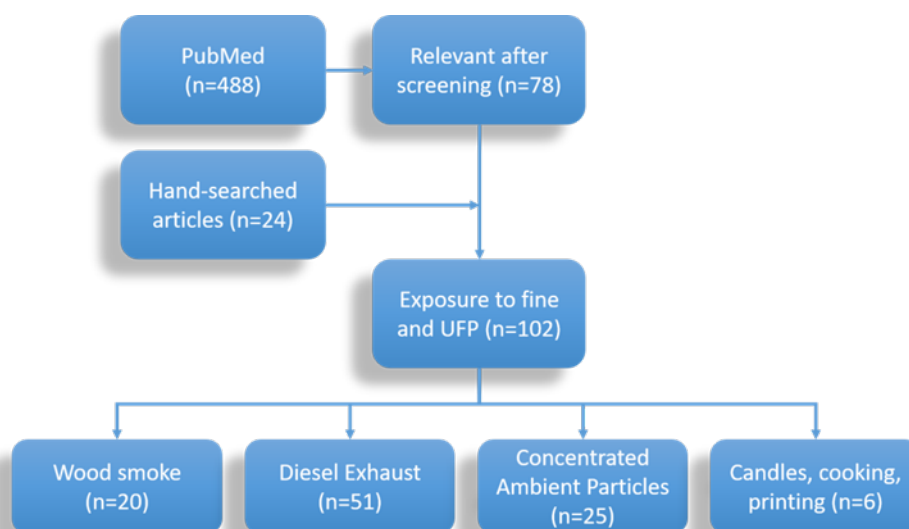


Figure 1. Systematic literature search on controlled human exposure studies to combustion-derived particles. The number of articles (n) are shown in brackets, originating from 64 individual studies.

or elderly). This may create stronger responses to the combustion exhaust, but other variability factors can then be introduced. Therefore, many researchers choose to expose healthy subjects and control for confounders by selective inclusion criteria, limiting generalization but facilitating comparisons among studies.

Selection of studies for the systematic review

The present text is a summary of a systematic review on controlled human exposure to combustion-derived particles, which has been published as a book chapter (2). We performed a literature search on ambient air particles in controlled studies, using PubMed as search engine (January 2020). This resulted in 102 scientific articles reporting effects following exposure of healthy, non-smoking participants to fine or ultrafine particles from wood smoke, diesel exhaust, concentrated ambient particles (CAPs) and indoor sources (candle burning, cooking and printing). More detailed information and discussion of the selected studies' findings can be found in (2).

The selected 102 articles, excluding parallel publication of identical results from the study in different articles, described results from 64 exposure studies involving 1,338 participants, with 12 studies on wood smoke, 33 on diesel exhaust, 15 on CAPs and 4 from different sources under the common characteristic of exposing people to ultrafine particles in indoor environments (Figure 1).

Exposure protocols

Table 1 summarizes the characteristics of the exposure protocols used in the selected studies. Diesel exhaust was the most commonly studied ambient combustion source, with the largest number of studies, number of exposed participants, and exposures carried out in facilities in a higher number of countries. The large majority of the selected studies (86%) had a randomized crossover design and 11% a sequential design, meaning that the same participants served as their own controls, studied after a control situation and after being exposed to particles, under the same duration and activity conditions. Using the same participants in both scenarios, and particularly

Table 1. Selected studies, exposed persons, exposure design and protocols.

Source	N. of studies	N. of exposed persons	Design	Mean particle concentration* (range)($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Exposure duration	Moderate physical exercise
Wood smoke	12	243	7 crossover, 4 sequential, 1 parallel	368 (50-1100)	1 h to 4 h	7 with and 5 without
Diesel exhaust	33	580	31 crossover, 2 sequential	252 (25-388)	21 min to 3 h	19 with, 12 without and 2 unknown
CAPs	15	391	13 crossover 1 sequential, 1 parallel	149 (50-278)	2 h	6 with, 8 without and 1 unknown
Indoor sources	4	124	4 crossover	101 (38-200)	1 h to 4 h	4 without

CAPs, concentrated ambient particles, adapted from (2). * Mass for different size fractions definitions (50% describing $\text{PM}_{2.5}$),

under randomized order of the control and exposure scenarios (characteristic of 86% of the selected studies), is the gold-standard design method to control for other variables that could be causing the observed results, and one of the most relevant strengths of the controlled human exposure studies.

Mass concentration is the most commonly used descriptor of particle concentration in the selected studies, (94% of them), while the number concentration is a descriptor used in 55% of the studies. Thus, the table summarizes the mass concentrations, even though mass metrics poorly describe the ultrafine fraction. From Table 1, the concentrations used in wood smoke exposure studies were higher than for the other used sources, also due to the inclusion of one study that used more than $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ of PM_{10} (diameter $< 1 \mu\text{m}$). CAPs and indoor sources used lower mass concentrations; however, seven out of the 15 CAPs studies used facemasks, probably with a more efficient delivery of the dose, and the lower range mass concentrations correspond to studies targeting on ultrafine particles. Besides differences in target concentrations, the duration of the exposure was also variable among studies as well as the level of activity of the participants, with moderate exercise used to increase the deposited mass of particles in the lungs.

Another relevant difference between the studies for the same particle source has to do with the combustion conditions such as different fuels, different combustion phases, different engines, and different processes or, for the CAPs, different days and places. Besides the dose and the combustion process, also the methods and metrics of reporting and integrating the ultrafine particles in the data analysis may also determine the ability to detect associations with effects (3). Overall, it is important to state that despite the controlled design, many other factors in the protocol introduce variability that can affect the associations with the biological effects.

Biological endpoints

The endpoints assessed in these studies are transient and reversible biological changes, considered being involved in mechanisms of particle toxicity. These mechanisms include airway and systemic inflammation and oxidative stress, which may trigger events that will affect vascular function, thrombogenicity, heart rate variability (HRV), besides genotoxicity and neural pathways, affecting respiratory reflexes and autonomic control (4). Airway inflammation was assessed by cell counts and inflammatory mediators in lung fluid, exhaled breath condensate and tissues from the upper and lower respiratory system

Table 2. Biological endpoints investigated in the selected studies.

Endpoint and matrix/functional method		Wood smoke	Diesel exhaust	CAPs	Indoor	All studies
Airway inflammation	Nasal secretions, BL, BAL and FeNO	8	11	8	2	29 (45%)
Lung function	Spirometry and plethysmography	5	10	7	3	25 (39%)
Systemic inflammation	Blood	6	19	12	1	36 (56%)
Oxidative stress	Blood, urine and airways samples	6	8	3	2	19 (29%)
Genotoxicity	Blood and urine	2	1	2	1	6 (9%)
Thrombogenicity	Blood	4	10	8	-	22 (34%)
Heart rate variability	ECG and frequency counter	3	5	9	1	18 (28%)
Vascular function	Vascular challenge, BP, pulse wave analysis and blood	5	15	6	1	27 (42%)
Arrhythmia	ECG	2	2	4	-	8 (13%)
Neurotoxicity	Blood, urine and EEG	-	3	1	-	4 (6%)

BAL, bronchoalveolar lavage; BL, bronchial lavage; BP, blood pressure; CAPs, concentrated ambient particles; ECG, electrocardiogram; EEG, electroencephalography; FeNO, fractional exhaled nitric oxide. Number in brackets is percentage of studies that have assessed the biomarker, with 64 studies in total. Published in (2).

and from fraction of exhaled nitric oxide, as nitric oxide is produced by cells involved in the inflammatory response. Lung function was assessed through spirometry (ventilated gas changes) and in two studies by body plethysmography (functional residual capacity). Systemic inflammation was assessed in blood, through cell counts, inflammatory mediators and cell adhesion markers. Oxidative stress was assessed in urine and blood, namely assessing lipid peroxidation products, reactive oxygen species producing enzymes, serum antioxidant capacity and oxidative stress response genes. Genotoxicity was assessed through measures of strand breaks and oxidative damage to DNA in blood mononuclear cells, markers of DNA repair mechanisms, and DNA hypomethylation. Thrombogenicity was measured in blood markers of hypercoagulability, decreased fibrinolysis and changes in coagulation factors. Functional markers of vascular changes include blood pressure, endothelial

dysfunction, arterial stiffness and blood levels of vasoconstrictor endothelin 1. HRV and arrhythmia were assessed from electrocardiogram analysis with HRV also being assessed with other frequency counter monitors. Neurotoxicity was a less prioritized endpoint and only assessed in four studies through quantitative electroencephalography, postural stability, plasma levels of sympathetic markers and markers of central nervous system damage in blood and urine samples.

Table 2 presents the frequency of assessed biomarkers per studied combustion source. The most common assessed markers are inflammation (local and systemic) and vascular function, followed by lung function, thrombogenicity, oxidative stress and HRV, with less studies focusing on arrhythmia, genotoxicity and neurotoxicity.

Table 3. Observed effects in the selected studies. Number of studies with assessment (and total number of subjects involved).

Endpoint	Studies (subjects)	Wood Smoke (n=12)			Diesel exhaust (n=33)			CAP (n=15)			Indoor (n=4)		
		×	÷	?	×	÷	?	×	÷	?	×	÷	?
Airway inflammation	29 (539)	5 (102)	2 (39)	1 (14)	9 (126)	2 (36)	0 (0)	2 (49)	4 (106)	2 (18)	1 (26)	1 (23)	0 (0)
Lung function	25 (476)	0 (0)	5 (73)	0 (0)	5 (81)	5 (73)	0 (0)	1 (17)	6 (121)	0 (0)	1 (55)	2 (49)	0 (0)
Systemic inflammation	36 (658)	2 (23)	3 (47)	0 (0)	4 (51)	15 (268)	0 (0)	4 (112)	7 (134)	0 (0)	0 (0)	1 (23)	0 (0)
Oxidative stress	19 (377)	2 (23)	3 (53)	1 (13)	4 (61)	4 (73)	0 (0)	2 (80)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	2 (49)	0 (0)
Genotoxicity	6 (151)	1 (13)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (18)	0 (0)	2 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (23)	0 (0)
Thrombogenicity	22 (383)	2 (26)	2 (36)	0 (0)	5 (69)	5 (113)	0 (0)	1 (34)	7 (105)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Heart rate variability	18 (320)	2 (24)	1 (20)	0 (0)	3 (34)	2 (46)	0 (0)	8 (157)	1 (19)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)
Vascular function	27 (647)	2 (62)	3 (50)	0 (0)	13 (228)	2 (33)	0 (0)	5 (185)	1 (34)	0 (0)	1 (55)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmia	8 (176)	0 (0)	2 (29)	0 (0)	0 (0)	2 (46)	0 (0)	3 (82)	1 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurotoxicity	4 (103)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	1 (28)	0 (0)	0 (0)	1 (55)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

×, effect observed; ÷, no effect observed; ?, inconsistent observation; Highlighted if 75% or more of the studies that investigated the effect marker from the same source were consistent (and involving more than 50 study participants in total), **red indicates effect** observed, **blue indicates no-effect**. Published in (2)

Observed effects

Table 3 summarizes the observed effects in the selected studies, presenting the number of studies and number of participants per findings for each endpoint and per combustion source. The most consistent results are highlighted. Consistency was considered when the findings were reported in minimum 75% of the studies that assessed the same class of biological effects and included more than 50 participants.

Overall, and for all types of combustion sources, small effects in **airway inflammation**, and more consistently after diesel exhaust exposure were reported, namely in terms of neutrophils increase in fluids of the respiratory tract. **Lung function** assessed by spirometry appear to be unaffected by these short-term exposures with the possible exception of diesel exhaust. Nevertheless, in two studies with

subsequent exposure challenges (exercise or ozone) small changes were observed. Lung function assessed by body plethysmography showed decrements in the three diesel exhaust studies where it was performed, which might indicate detectable changes when using more sensitive markers. Collectively, **systemic inflammation** showed non-consistent results for all sources. In relation to **oxidative stress** endpoints, the assessment was done using different markers and sampling times, which makes comparisons difficult, but overall the results may indicate a small effect on lipid peroxidation and expression of oxidative stress response genes. Very few studies have assessed **genotoxicity**, not allowing a general analysis, although the results from certain studies suggest effects in terms of increased repair activity and hypomethylation. The selected studies provide very limited evidence of **thrombogenicity** and probably with

differences for the different particle sources. Generally, **vascular function** effects were observed after all sources of exposure. Arterial stiffness increased transiently after exposure to wood smoke, diesel and CAPs. The endothelial function was consistently impaired after diesel exhaust, less consistent after CAPs, unchanged after wood smoke and not assessed after indoor sources. Different vascular assessment methods, with different sensitivity and measurement at different locations of the vascular tree are relevant factors for observed differences. **Heart rate variability** seems consistently affected after CAP exposure, whereas there are mixed responses after exposure to wood smoke and diesel exhaust. CAP exposure also consistently caused **arrhythmia**, while no effects were observed in the few diesel exhaust and wood smoke exposure studies that assessed it. Very few studies investigated **neurotoxicity** endpoints, and assessed different markers, not allowing an analysis.

Conclusion

Controlled human exposure studies on combustion particles have been used to investigate a large number of hypotheses, mechanisms and endpoints, using different biomarkers, physiological functions and exposure assessment methods, in addition to differences in exposure dose and combustion processes, which make it difficult to compare effects across studies and sources.

Consistent effects were observed after exposure to CAPs, in terms of altered vascular function, heart rate variability, arrhythmia and oxidative stress, and after exposure to diesel exhaust, in terms of airway inflammation and vascular function. The majority of the studies included also particles outside the ultrafine range as well as gases. Thus, it is not possible with certainty to ascribe the observed effects to ultrafine particles.

Acknowledgments

This work was supported by FFIKA, Focused Research Effort on Chemicals in the Working Environment from the Danish Government (Forøget Fokus på Forskning i Kemisk Arbejds miljø).

Yderligere information:
Maria Helena G. Andersen
E-mail: mga@nfa.dk

References

The 102 references included in this systematic review are presented in detail in reference Andersen et al., 2021 (2).

1. Dockery DW. *Epidemiologic study design for investigating respiratory health effects of complex air pollution mixtures*. Environ Health Perspect 1993;101 Suppl 4:187-91.
2. Andersen MHG, Loft S, Bønløkke JH, Saber AT, Vogel U, Møller P. *Controlled Human Exposure Studies*. In: Brugge D, Fuller CH, editors. Ambient Combustion Ultrafine Particles and Health. Nova Science Publishers; 2021. p. 205-53. *
3. Baldauf RW, Devlin RB, Gehr P, Giannelli R, Hassett-Sipple B, Jung H et al. *Ultrafine Particle Metrics and Research Considerations: Review of the 2015 UFP Workshop*. Int J Environ Res Public Health 2016;13(11):1054.
4. Stone V, Miller MR, Clift MJD, Elder A, Mills NL, Moller P et al. *Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge*. Environ Health Perspect 2017;125(10):106002.

* <https://novapublishers.com/wp-content/uploads/2021/02/Controlled-Human-Exposure-Studies.pdf>

To nye AOP'er beskriver, hvordan indånding af partikler og kemikalier kan påvirke lungefunktionen og hjerte-kar-systemet

Af Sarah Søs Poulsen¹, Ulla Vogel^{1,2}, Emilie Da Silva^{1,3}, Karin S. Hougaard^{1,4} og Jorid B. Sørli¹

Risikovurdering af kemikalier har traditionelt baseret sig på dyreforsøg og epidemiologiske studier. De senere år har forskere imidlertid i stigende grad haft fokus på at forstå de toksikologiske mekanismer (pathways), som fører fra eksponering til et negativt helbredsudfald. Selvom det er et enormt arbejde at opnå dybdegående viden om disse mekanismer, så er indsatsen godt givet ud. Det kan nemlig både bane vejen for at etablere testmetoder, som ikke er baseret på dyreforsøg (*in vitro*) og bruges til at forudsige eventuelle helbredsmæssige effekter af eksponeringer i fx arbejdsmiljøet. *In vitro* metoderne er typisk hurtigere og billigere at udføre, så producenterne kan screene flere kemikalier for eventuelle negative helbredsudfald. Risikovurderinger kan derfor udføres hurtigere end nu, hvilket vil føre til bedre sikring af arbejdstagere og befolkningen generelt.

Forskere fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA) har længe arbejdet med at kortlægge helbredseffekter efter indånding af partikler og kemikalier og i den forbindelse arbejdet målrettet på at forstå de toksikologiske mekanismer, som leder til sygdomsfremkaldende ændringer efter eksponering. Noget af denne viden har vi nu samlet i to såkaldte 'adverse outcome pathways' (AOP'er) til at visualisere og strukturere de biologiske processer, der fører fra eksponering til sygdom.

¹ Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² DTU Fødevarerinstitutionen, Danmarks Tekniske Universitet

³ DTU Miljø, Danmarks Tekniske Universitet

⁴ Institut for Folkesundhed, Københavns Universitet

Adverse outcome pathways

Adverse outcome pathway (AOP) er et forholdsvist nyudviklet koncept, der groft oversat betyder 'vejen til et skadeligt endepunkt'. Konkret beskriver en AOP den kaskade af begivenheder eller hændelser, som foregår i organismen fra det tidspunkt, den kommer i kontakt med et potentielt skadeligt materiale, og til den bliver syg (figur 1).

AOP'en består af tre overordnede typer af begivenheder:

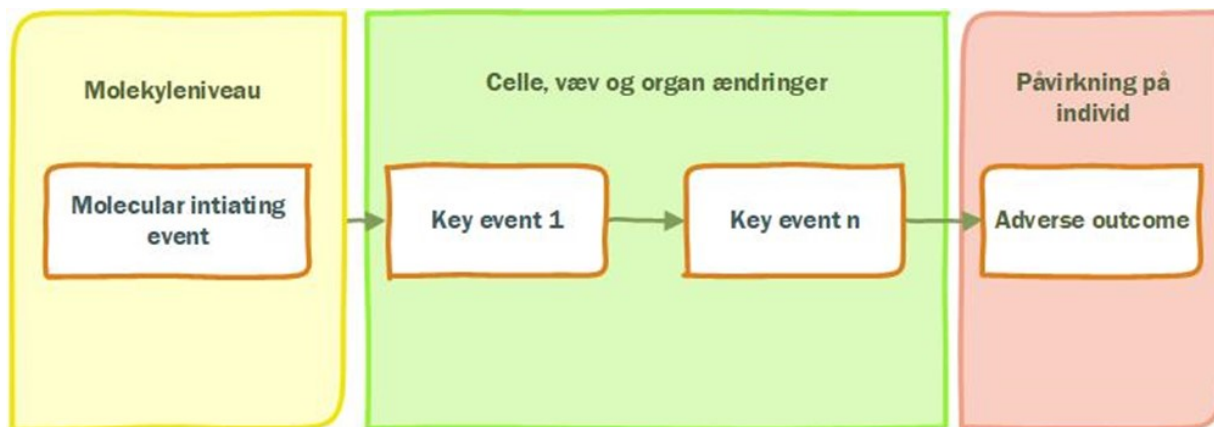
Molecular initiating event (MIE) beskriver, hvordan det skadelige materiale påvirker kroppen på det molekylære niveau - fx ved, at et kemikalie binder sig til en receptor eller et enzym.

Key events (KE'er) beskriver de efterfølgende ændringer, der sker i organismens celler, væv og organer.

Adverse outcome (AO) beskriver sygdomsbilledet.

AOP'er er udviklet til at blive brugt som grundlag for reguleringen af kemikalier. I praksis betyder det, at

- hver enkelt KE skal være målbar, og den forudgående KE (fx KE1) skal kunne måles ved lavere eller samme dosis af substansen som den efterfølgende (fx KE2).
- AOP'er må ikke være specifikke for et enkelt kemikalie, men skal som udgangspunkt være generelle og altså kunne findes for flere forskellige kemikalier.



Figur 1. Konceptuelt AOP-skema, som beskriver den kaskade af hændelser i organismen, som et skadeligt kemikalie kan starte, efter at organismen er blevet eksponeret for kemikaliet.

AOP-konceptet blev oprindeligt udviklet med henblik på at forklare kemikaliers påvirkning af miljøet. Eksempelvis hvordan kemikaliefurening påvirker fiskepopulationer via ændringer i de individuelle fisks reproduktionsevne.

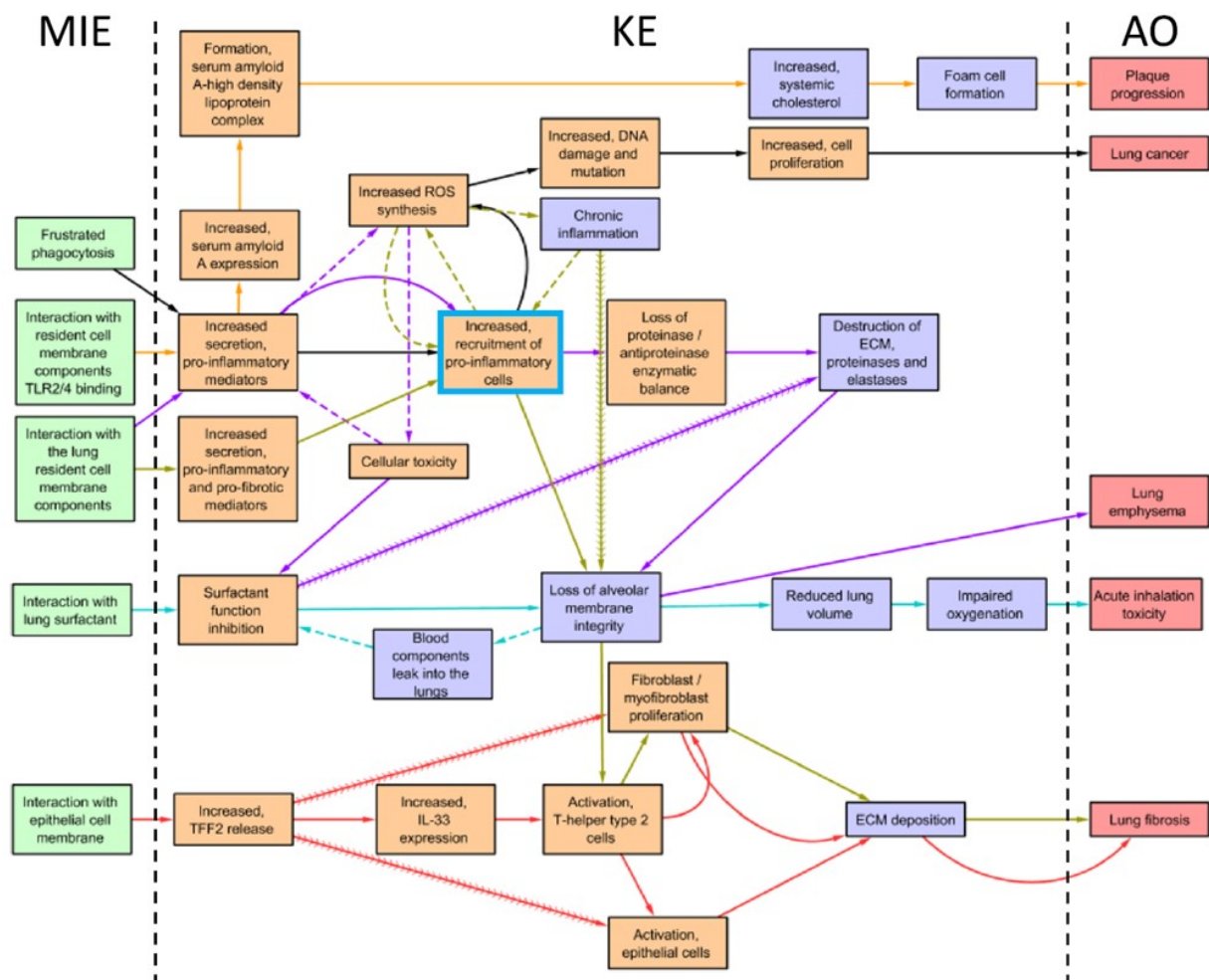
OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) så dog tidligt et potentiale i at bruge AOP'er med henblik på at organisere og udnytte de store mængde data, der allerede findes, og de data, der i fremtiden genereres om kemikaliers påvirkning af kroppen. Siden har både institutioner og forskere taget AOP-konceptet til sig. En artikel i Miljø og Sundhed beskrev i 2015, at 40 AOP'er var under udvikling i OECD-regi (1). I dag er dette tal steget til over 300 AOP'er.

AOP'er er per definition lineære. De starter med en MIE (en ændring på det molekylære niveau), går igennem en eller flere KE'er, og ender med et enkelt helbredsudfald (AO). Virkeligheden er dog ikke altid så lineær. Derudover har en enkelt molekylær ændring med stor sandsynlighed mange virkninger, og et helbredsudfald kan have mange årsager. Derfor kan de forskellige moduler i AOP'en genbruges i andre AOP'er. Da alle AOP'er er samlet i AOPwiki, som er OECD's portal for

AOP-arbejdet, kan man hurtigt se, hvordan de enkelte AOP'er er bundet sammen i netværk.

Et eksempel på et specifikt AOP-netværk blev skabt i det EU-finansierede projekt, SmartNanoTox (figur 2). Her har NFA været med til at udvikle AOP'er, som beskriver, hvad der sker, når levende organismer som fx mennesker eller mus indånder nanopartikler. I alt udviklede forskerne i SmartNanoTox seks forskellige AOP'er, som blev flettet sammen i et netværk, der viser, at eksponering for nanopartikler via indånding kan have mange forskellige konsekvenser, og at de kan udvikle sig over tid og påvirke forskellige dele af kroppen. AOP-netværket beskriver, hvordan partikler kan reducere lungefunktionen, medføre lungekræft, lungefibrose (beskrevet i 2 AOP'er), emfysem og plakprogression. NFA var den primære udvikler af AOP'erne for reduceret lungefunktion og øget plakprogression. I det følgende kan du læse en detaljeret beskrivelse af de to AOP'er.

Hvis du er interesseret, kan du læse mere om de andre AOP'er, som er udviklet i SmartNanoTox, i artiklen 'Adverse outcome pathways as a tool for the design of testing strategies to support the safety assessment of emerging advanced materials at the nanoscale' (2).

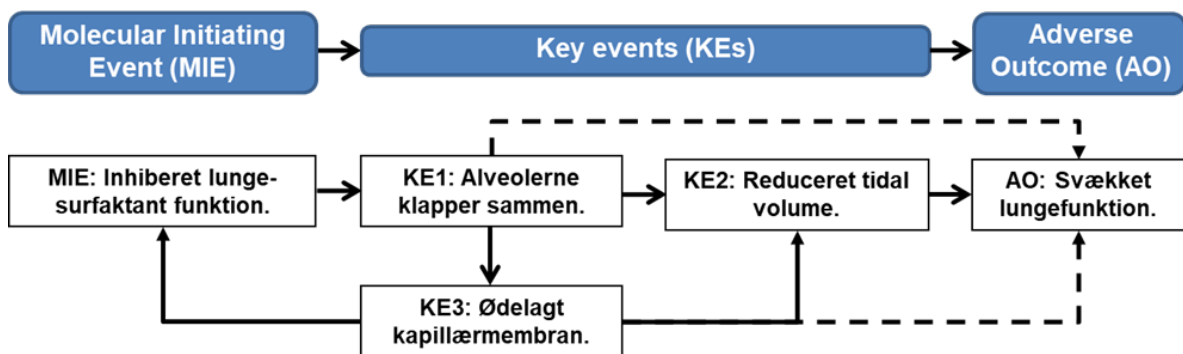


Figur 2. Figuren viser, hvordan de forskellige SmartNanoTox AOP'er er flettet sammen i et netværk. Figuren er publiceret i den videnskabelige artikel (2).

Indånding af substanser kan føre til svækket lungefunktion (AOP 302)

Hvert år er der personer i Danmark, som bliver syge efter at have indåndet forbrugerprodukter som fx imprægneringsprodukter på spray. Vi har tidligere beskrevet denne problematik i Miljø og Sundhed (3). Det var blandt andet arbejdet med at finde ud af, hvorfor nogle produkter er giftige, mens andre ikke påvirker lungerne, der ledte til udviklingen af denne AOP.

Den første begivenhed (MIE) i AOP 302 er, at kemikaliet (fx sprayproduktet) efter indånding hæmmer lungesurfaktantens funktion (figur 3). Lungesurfaktanten er en tynd væskefilm (0,1 µm tyk), som dækker overfladen af alveolerne, som er de dybeste dele af lungerne. I denne del af lungerne er det kun 0,6-2 µm tykt væv, der adskiller luften og blodet, så det er her, at der sker en udveksling af gasser mellem luften og blodet. Lungesurfaktanten består af 90 procent fedtstoffer - primært fosfolipider og en mindre del kolesterol. De resterende 10 procent er surfaktantproteiner (SP).



Figur 3. AOP 302, som viser, hvordan hæmning af lungesurfaktantens funktion fører til, at lungefunktionen svækkes.

En af surfaktantens vigtigste roller er at regulere overfladespændingen i alveolerne, når man trækker vejret. Fosfolipiderne dækker hele tiden grænsefladen mellem luft og væske, og det sænker overfladespændingen. De to hydrofobe proteiner, SP-B og SP-C, spiller en meget vigtig rolle i sænkningen af overfladespændingen. De hjælper fosfolipiderne med at lægge sig i overfladen mellem luft og væske. Derved opstår der en dynamisk overfladespænding, når lungerne skiftevis spiles ud og trykkes sammen under ind- og udånding (figur 4).

Denne regulering af overfladespænding er helt essentiel - især når alveolerne er presset mest sammen efter udånding, og alveolernes vægge kommer tæt på hinanden. Hvis overfladespændingen er høj, kan den tynde alveolevæg ikke modstå de kræfter, som trykker den sammen, og den vil klappe sammen. Dette er den næste begivenhed i AOP'en (KE1 i fig. 3).

De kollapsede alveoler medfører, at lungerne får et mindre volumen (tidal volumen), og det mindsker det område, hvor der kan ske en udveksling af gasser mellem luft og blod. Personen får svært ved at trække vejret, hoster og iltmætningen i blodet falder (AO: Svækket lungefunktion i figur 3). De kollapsede alveoler kan også åbne sig igen, når luften strømmer ind ved en vejtrækning, men denne forskydning af alveolernes vægge belaster det tynde cellemembran, som danner grænsen mellem luft og blod, og der kan opstå brud mellem cellerne, som kan give små blødninger i

alveolerne (KE3: Ødelagt kapillærmembran). Blodets bestanddele kan videre hæmme lungesurfaktantens funktion (tegnet som et loop fra KE3 tilbage til MIE i figur 3).

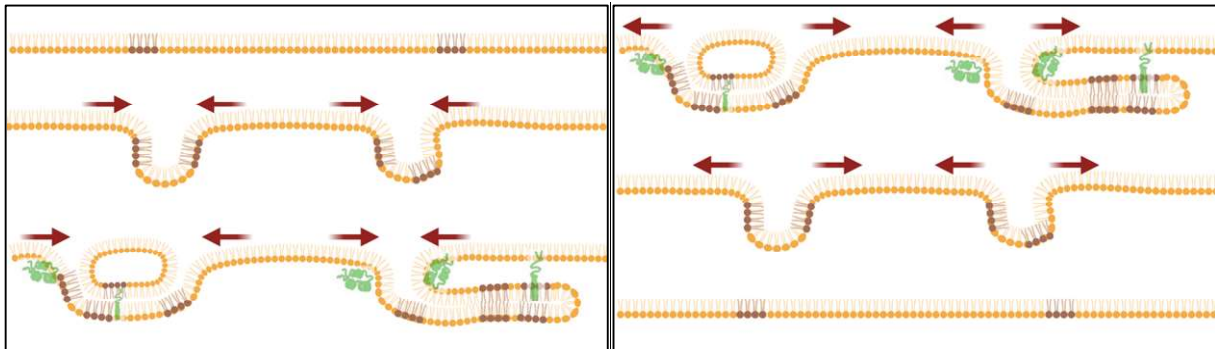
Der er en detaljeret beskrivelse af de forskellige dele af AOP 302, de eksperimentelle beviser for hver KE, og hvordan disse påvirker hinanden, i den videnskabelige artikel 'An adverse outcome pathway for lung surfactant function inhibition leading to decreased lung function' (4).

Indånding af substanser kan føre til åreforkalkning (AOP 237)

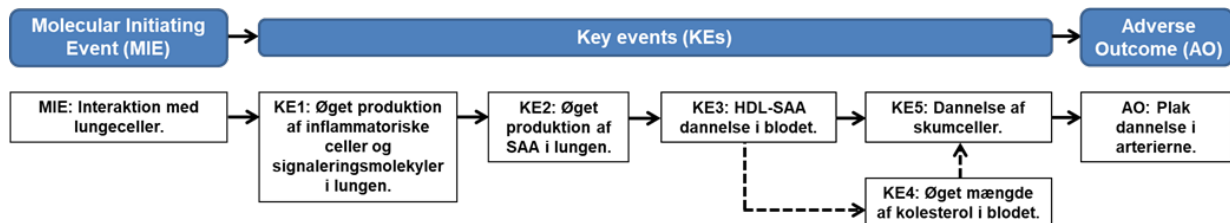
Indånding af partikler og kemikalier kan også forårsage systemiske helbredseffekter. Det kan overordnet ske på to måder:

1. Direkte ved at substanserne overgår fra lungerne til blodet, som transporterer dem videre rundt i kroppen
2. Indirekte ved at lungens respons på eksponeringen påvirker resten af kroppen.

Netop sådan en indirekte vej er beskrevet i AOP 237. Den afbilder, hvordan indånding af partikler eller kemikalier kan føre til hjertekar-sygdom (figur 5). Det er den første AOP, som vi udviklede på NFA. Den bygger på resultater fra nogle af vores nanotoksikologiske studier, som tidligere er beskrevet i en artikel i Miljø og Sundhed (5).



Figur 4. Grænsefladen mellem luft og væske er dækket af fosfolipider (orange). Til venstre: Når overfladen komprimeres (ved udånding) presses fosfolipiderne ned i væsken. Surfaktantproteinerne SP-B og SP-C (grøn) binder sig til fosfolipiderne, så der dannes et struktureret reservoir af fosfolipider under overfladen. Til højre: Når overfladen ekspanderes ved næste indånding, hjælper proteinerne fosfolipiderne med at lægge sig i grænsefladen igen.



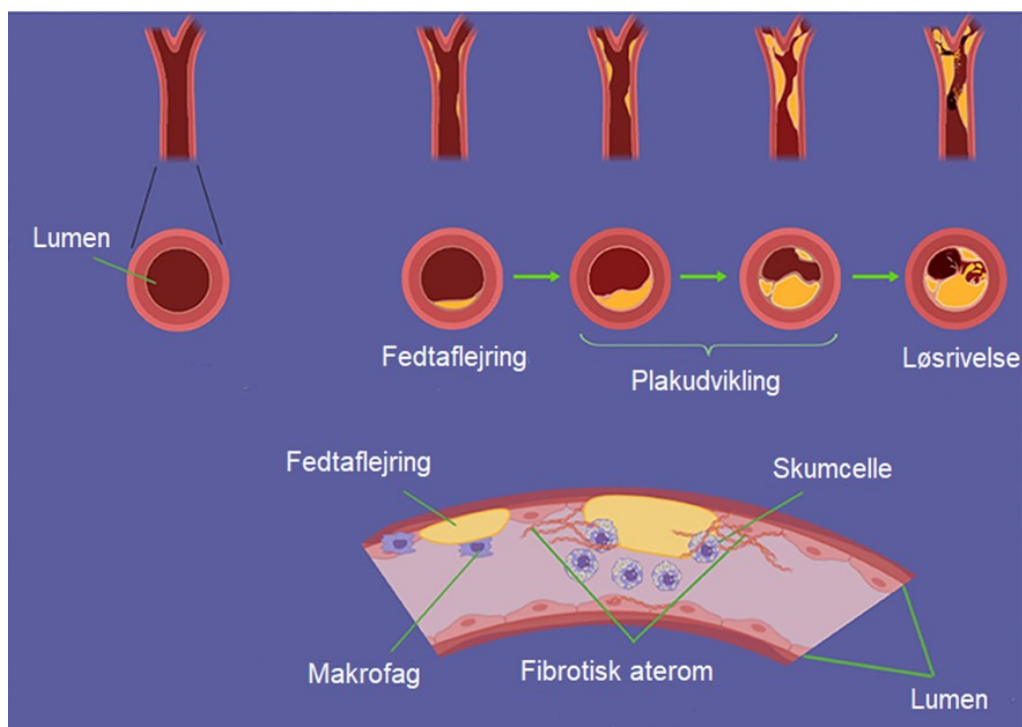
Figur 5. AOP 237 viser, hvordan lungeeksponering for kemikalier og partikler kan føre til øget risiko for åreforkalkning i arterierne.

AOP'en starter med, at substansen efter indånding kommer i kontakt med lungecellerne (MIE, figur 5) - for det meste via receptorer på epitelcellerne eller på makrofagerne (kroppens primære skraldemandsceller) i lungerne. Afhængigt af faktorer som dosis og typen af binding vil det øge produktionen af inflammatoriske celler og signaleringsmolekyler, som fx neutrofile celler og cytokiner (KE1). Det næste skridt i AOP'en adskiller sig fra andre inflammationsmedierede AOP'er, som bl.a. kan ses i det netværk af AOP'er, der er dannet i SmartNanoTox (figur 2).

De inflammatoriske processer i lungen aktiverer et akutfaserespons. Det sker primært via de lipoproteiner, der kaldes serum amyloid A (SAA)(KE2). SAA har flere funktioner. De er bl.a. med til at tiltrække inflammatoriske celler (6,7), hvilket sørger for at holde det

inflammatoriske respons kørende, indtil organismen har nedkæmpet eller fjernet den eksponering, den har været udsat for. Det er imidlertid SAA's rolle i kolesterolbalancen, som driver AOP'en fremad mod de helbreds-mæssige effekter på hjertekarsystemet. For udover at tiltrække inflammatoriske celler kan SAA også modificere high-density lipoprotein (HDL) i blodet ved at binde sig til det. Herved dannes HDL-SAA (KE3) (8,9). Det har to overordnede virkninger:

- HDL's evne til at fjerne kolesterol fra arterievæggen og organerne falder, så mængden af kolesterol i blodbanen stiger (KE4).
- Derudover kan SAA og HDL-SAA direkte påvirke makrofager, så de bliver omdannet til 'skumceller' (KE5) (10).



Figur 6. Udvikling af plak i arterierne - fra en rask blodåre til åreforkalkning og evt. løsrivelse af blodprop. Modificeret fra <https://kids.frontiersin.org/articles/10.3389/frm.2020.537255>.

Skumcellerne er en primær komponent i plak, som dannes på indersiden af blodkarrene ved åreforkalkning (figur 6). Plak mindsker arterievæggens elasticitet, og skumcellerne skubber yderligere til dannelsen af plak ved at skabe et inflammatorisk miljø og øge rekrutteringen af glatte muskelceller til området. 'AO' i denne AOP er altså øget udvikling af plak, der øger risikoen for at udvikle åreforkalkning.

Det er velkendt, at mange faktorer er i spil under udviklingen af åreforkalkning. I denne AOP har vi valgt at rette fokus på SAA's virkning og den stærke association, der er fundet mellem forhøjede SAA-niveauer i blodet og øget risiko for at udvikle åreforkalkning. Denne sammenhæng er også påvist i epidemiologiske studier i mennesker (11,12).

Fra skema til målinger

De to beskrevne AOP'er (302 og 237) giver sammen med de AOP'er, der er beskrevet i (2),

et indblik i og en oversigt over nogle af de komplicerede processer, der udspiller sig i organismen efter indånding af partikler og kemikalier. AOP'erne kan bruges til at fastslå, hvor i kaskaden af hændelser man kan måle, om substanserne potentielt kan give helbredsproblemer. Dette kan bruges til at identificere *in vitro* metoder, som kan måle de essentielle begivenheder (MIE eller KE's). På den måde kan man indhente viden om effekten af kemikaliet, inden det kommer i kontakt med levende væsner.

I AOP 302, der beskriver, hvordan kemikalier kan nedsætte lungefunktionen, er en brugbar *in vitro* metode at måle substansernes påvirkning af lungesurfaktantens funktion. Vi har videreudviklet metoden i NFA, og den er blevet beskrevet i Miljø og Sundhed i 2018 (3). Kort fortalt går metoden ud på at udsætte en dråbe lungesurfaktant for forskellige substanser, mens man måler dråbens overfladspænding. På den måde kan man fastslå, om substansen

hæmmer lungesurfaktantens funktion (MIE i AOP 302). Metoden er testet på mange forskellige stofgrupper som fx imprægneringsprodukter, inhalationsmedicin, fluorstoffer, sprayprodukter til rengøring og industrielle kemikalier (13-17).

AOP'er beskriver de forskellige trin, som skal indtræffe i kroppen, før man udvikler den specifikke sygdom, men de beskriver ikke, hvor meget hver hændelse (MIE eller KE's) skal ændre sig for at kaskaden fortsætter. Processen fra én hændelse til den næste beskrives i såkaldte 'key event relationships' (KER's), hvor man sætter tal på, hvor meget den første hændelse skal ændre sig, før den næste hændelse sker. Herefter har man en såkaldt kvantitativ AOP.

Kvantificeringen gør AOP'en brugbar ift. reguleringen af kemikalier. Det er dog en meget tung og arbejdskrævende proces at kvantificere en AOP, da den kræver en grundig gennemgang af litteraturen for at samle 'beviser' (en såkaldt 'weight of evidence approach'). Derudover mangler der ofte viden til, at man kan sætte tal på hændelserne.

Perspektiver

Ved at organisere data i en relativt rigid ramme, fx som AOP'er, kan det lette kommunikationen mellem forskellige grupper, som arbejder med risikovurdering af kemikalier. Disse grupper kunne fx være de, som

- regulerer brugen af kemikalier i forbrugerprodukter, i arbejdsmiljøet, i mad eller i vand
- producer kemikalierne, og som skal klassificere farligheden af kemikalierne før de kan sælges
- tester, om kemikalier påvirker helbredet

Vi har nu lavet arbejdet med at beskrive AOP'erne. Næste trin er at overbevise de regulatoriske myndigheder og andre brugere om rigtigheden og vigtigheden af dem.

Det store arbejde med at samle beviser er gået i gang.

Yderligere information:

Jorid B. Sørli

E-mail: jbs@nfa.dk

Referencer

1. Dybdahl M. *Adverse Outcome Pathway (AOP) - et værktøj til beskyttelse af menneskers helbred*. miljø og sundhed, 2015;suppl.1:17-22.
2. Halappanavar S et al. *Adverse outcome pathways as a tool for the design of testing strategies to support the safety assessment of emerging advanced materials at the nanoscale*. Part Fibre Toxicol 2020;17(1):16.
3. Sørli JB et al. *Kunstig alveole kan forudsige giftighed af imprægneringsprodukter*. miljø og sundhed 2018;24(1):18-21.
4. Da Silva E et al. *An adverse outcome pathway for lung surfactant function inhibition leading to decreased lung function*. Current Research in Toxicology 2021;2:225-36.
5. Poulsen SS et al. *Kulstofnanorørs fysisk-kemiske egenskaber og deres effekt på akutfaseresponsen i blodet efter eksponering*. Miljø og sundhed 2017;2:16-25.
6. Badolato R et al. *Serum amyloid A is a chemo-attractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes*. J Exp Med 1994;180(1):203-9.
7. Liang TS et al. *Serum amyloid A is a chemotactic agonist at FPR2, a low-affinity N-formylpeptide receptor on mouse neutrophils*. Biochem Biophys Res Commun 2000;270(2): 331-5.
8. Cabana VG et al. *HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment of HDL a factor in its decrease*. J Lipid Res 1996; 37(12):2662-74.
9. Cabana VG et al. *SAA-only HDL formed during the acute phase response in apoA-I^{+/+} and apoA-I^{-/-} mice*. J Lipid Res 1999;40(6): 1090-103.

-
10. Lee HY et al. *Serum amyloid A stimulates macrophage foam cell formation via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 upregulation*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013;433(1):18-23.
 11. Elliott P et al. *Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease*. *JAMA* 2009;302(1):37-48.
 12. Ridker PM et al. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med* 2000;342(12):836-43.
 13. Da Silva E et al. *Molecular and biophysical basis for the disruption of lung surfactant function by chemicals*. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2021;1863(1):183499.
 14. Da Silva E et al. *In vitro prediction of clinical signs of respiratory toxicity in rats following inhalation exposure*. *Curr Res Toxicol* 2021; 2:204-9.
 15. Sørli JB et al. *A Proposed In Vitro Method to Assess Effects of Inhaled Particles on Lung Surfactant Function*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54(3):306-11.
 16. Sørli JB et al. *Prediction of acute inhalation toxicity using in vitro lung surfactant inhibition*. *ALTEX* 2018;35(1):26-36.
 17. Sørli JB et al. *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) modify lung surfactant function and pro-inflammatory responses in human bronchial epithelial cells*. *Toxicol In Vitro* 2020;62:104656.

Faktorer i arbejdsmiljøet og fravær fra arbejdet hos gravide kvinder

Af Camilla Sandal Sejbæk¹, Luise Mølenberg Begtrup², Karin Sørig Hougaard^{1,3}

Hvert år fødes flere end 50.000 børn i Danmark, af kvinder der er i arbejde. En del kvinder har fravær under graviditeten. Noget af fraværet skyldes selvfølgelig sygdom, men også en række faktorer i arbejdsmiljøet har betydning. Der er dog mangel på studier, der specifikt undersøger, om interventioner på arbejdspladsen kan nedsætte fravær hos gravide kvinder.

Hvert år fødes flere end 60.000 børn i Danmark. Langt størstedelen af kvinderne i den fødedygtige alder arbejder under graviditeten (1). Afhængig af overenskomst kan kvinder typisk stoppe med at arbejde 4-8 uger inden termin og gå på graviditetsorlov.

En del kvinder er fraværende i løbet af graviditeten, også i højere grad end ikke-gravide arbejdstagere (2). Gravide, som er i arbejde, er til gengæld sjældnere syge- eller fraværsmeldt og har færre fraværsdage end arbejdsløse eller kvinder i aktivering (3). Tal fra 2005-2007 viste, at godt 2/3 af alle gravide arbejdstagere i Danmark var fraværende ud over de sidste 4 uger før fødslen. Knap 5 pct. var fraværende i mere end 2/3 af graviditeten (4). Det skønnedes i 2007, at fravær hos gravide samlet set svarer til 4.000 helårs-personer (ud over barsel i slutningen af graviditeten) (4), og i 2003, at 40 % af fraværet ville kunne forebygges (5). Tallene er baseret på den seneste nationale opgørelse, der er mere end 10 år gammel.

Arbejdsmiljøet kan have betydning for fravær i graviditeten

Gravides fravær fra arbejdet kan groft betragtet skyldes:

- Graviditetsbetinget sygdom
- At arbejdet kan være for risikofyldt for graviditeten, så kvinderne fraværsmeldes
- Sygdom, der ikke relaterer sig til graviditeten

Gravide kvinder har således ret til fravær tidligere end 4 uger før fødslen, hvis 1) det efter en lægelig vurdering skønnes, at der er risiko for graviditeten eller fostret ved fortsat beskæftigelse; 2) arbejdets særlige karakter medfører risiko for graviditeten eller fosteret, eller offentligt fastsatte bestemmelser forhindrer kvinden i at varetage sit arbejde, og arbejdsgiveren ikke kan tilbyde anden passende beskæftigelse (6). Fraværsmeldte gravide får fuld løn under fraværet, men fravær fra arbejdet kan have betydning for den gravides tilknytning til arbejdspladsen, og arbejdspladsen mister en ansat; i hvert tilfælde for en periode.

En række faktorer i arbejdsmiljøet er vist eller mistænkes for at kunne påvirke graviditetens forløb og fostrets udvikling, fx visse kemiske stoffer og partikler, infektioner, tunge løft, natarbejde, stress, stråling og støj. De forskellige faktorer kan måske endda forstærke effekten af hinanden (7,8). Hvorvidt faktorer i arbejdsmiljøet rent faktisk påvirker graviditet og fostrets udvikling i dagens Danmark er dårligt belyst. Arbejdstilsynet skriver således, at der ikke foreligger viden eller skøn over hvor mange reproduktionsskader, der kan henføres til påvirkninger i arbejdsmiljøet, i ”Fremtidens arbejdsmiljø 2020” (9).

¹ Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

² Holbæk Arbejds- og Socialmedicinsk Afdeling

³ Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Hvilke faktorer i arbejdsmiljøet er vist at have betydning for fravær i graviditeten?

Danske studier har påvist en lang række faktorer i arbejdsmiljøet, der øger risikoen for fravær under graviditeten. Arbejdsmiljø og fravær hos gravide arbejdende kvinder er bl.a. blevet undersøgt i den nationale fødselskohorte *Bedre Sundhed i Generationer*. Kohorten omfatter knap 100.000 børn født 1996-2002. Under graviditeten blev mødrene interviewet om bl.a. deres arbejdsmiljø. Der blev hentet oplysning om kvindernes fravær fra arbejdet fra Beskæftigelsesministeriets DREAM-register. Det første studie fandt, at risikoen for fravær fra arbejdet steg, hvis kvinderne havde stående/gående arbejde, jo mere kvinderne løftede, arbejdede med skiftende vagter, og havde høje krav kombineret med lav indflydelse ("high strain") (10). Resultaterne er i tråd med tidligere fund blandt sygehuspersonale, hvor fravær i graviditeten var forbundet med højt arbejdstempo, lange arbejdsdage, lav kontrol, skiftarbejde og fysisk krævende arbejde (2). Et helt nyt studie blandt 900 gravide kvinder i forskellige fag i Region Midtjylland fandt i tilgift, at også anerkendelse og jobtilfredshed havde betydning for fravær i graviditeten (11).

Et opfølgende studie i *Bedre Sundhed i Generationer* undersøgte betydningen af antallet af belastninger i arbejdet (høje krav, lav indflydelse for at påvirke arbejdsforhold, gående/stående arbejde, skiftarbejde og løft) og gravides fravær. Resultaterne viste, at risikoen for fravær steg med antallet af belastninger rapporteret af den gravide kvinde. Således var risikoen for fravær næsten 3 gange så stor hos gravide kvinder udsat for 4-5 belastende arbejdsmiljøfaktorer sammenlignet med gravide kvinder, der ikke var udsat for nogle af faktorerne (12). Resultaterne passer godt med et studie blandt 2.000 danske kvinder, der blev interviewet, mens de var på barsel. Gravide med mange arbejdspåvirkninger blev i større omfang sygemeldt og havde flere fraværsdage end gravide, som var udsat for få eller ingen påvirkninger i deres arbejde. Interessant nok er dette studie det eneste, der inkluderer faktorer,

vi normalt forbinder med "røg, støj og møg", herunder støj, vibrationer og forurennet luft. Der var også tendens til, at kvinder med flere forskellige arbejdspåvirkninger under graviditeten havde flere sygdomme og symptomer (3).

Fravær i graviditeten kan selvfølgelig også skyldes personlige faktorer. I endnu et studie i den danske fødselskohorte var risikoen for fravær således øget blandt flergangsgravide, ved overvægt, fertilitetsbehandling og blandt gravide, der havde haft svært ved at blive gravide. Omvendt var risikoen nedsat blandt gravide, der var fysisk aktive i fritiden (13).

Kan tilpasning af den gravides arbejde nedsætte fravær fra arbejdet?

Der er kun beskednen viden om betydningen af tilpasning af den gravides arbejde og fravær (14). Et studie i den norske nationale fødselskohorte fandt, at fravær afhang stærkt af den gravide kvindes egen opfattelse af behov for tilpasning af arbejdet. Gravide, der havde brug for og fik tilpasning, havde mindre fravær end gravide, der havde brug for tilpasning men ikke fik det (15). I Region Midtjylland-studiet ønskede godt halvdelen af kvinderne justering af arbejdspladsen; 75 % fik det tilbudt. Blandt kvinder med behov for tilpasning var der øget fravær både blandt kvinder, der opnåede justeringer, og kvinder, der ikke opnåede justering; niveauet synede lidt lavere hos gruppen med justering (11). Lignende resultater er fundet i endnu et norsk studie. Her var manglende justering hos kvinder, der udtrykte behov for tilpasning, associeret med signifikant højere fravær, der udgjorde næsten halvdelen af fraværet i sidste halvdel af graviditeten (16).

En systematisk gennemgang af interventioner for reduktion af fravær blandt gravide identificerede ingen studier, der var målrettet faktorer i arbejdsmiljøet (17). I år er der dog kommet et helt nyt dansk interventionsstudie. Undersøgelsen var en gruppe-randomiseret, ikke-blindet undersøgelse på sjællandske hospitaler og daginstitutioner. Blandt de involverede afdelinger/daginstitutioner blev halvdelen tilfældigt udtrukket til interventions-

gruppen, hvor alle ledere blev inviteret til at deltage i et 3-timers seminar, der introducerede konceptet *Aktiv Gravidpolitik*. Konceptet handler om at have en proaktiv, løsningsorienteret dialog mellem leder og gravide medarbejdere om behovet for aflastning under graviditeten. Den anden halvdel af afdelingerne kom i kontrolgruppen og fortsatte sædvanlig praksis. I studiet var det ikke muligt at påvise en effekt af interventionen i forhold til reduktion af fravær eller antal af arbejdsmiljøbelastninger og ej heller øget trivsel og oplevelse af godt psykosocialt arbejdsmiljø. Studiet, der var baseret på løndata og spørgeskemadata, var begrænset af lav deltagerrate og et pragmatisk design, der ikke sikrede lederdeltagelse i seminarerne og udførelse af aktiv gravidpolitik. Til gengæld afspejlede studiet udfordringerne med implementering af indsatser i store organisationer. Således var det kun en tredjedel af de inviterede ledere, der deltog i seminarerne, og trods positive evalueringer blandt dem, der deltog, var der mangelfuld implementering af Aktiv Gravidpolitik i den daglige drift (14). Fokusgruppeinterviews med de involverede ledere viste, at lederne fandt Aktiv Gravid konceptet brugbart, men at det til en vis grad beskrev, hvad de allerede gjorde, når de havde en gravid medarbejder. Lederne beskrev desuden, at den manglende implementering skyldtes mange faktorer, herunder travlhed, hensyntagen til både den gravide og hendes kollegaer, usikkerhed og ændring i prioriteringer hos nogle gravide medarbejdere samt manglende kommunikation med praktiserende læger og/eller jordemødre, der anbefalede fraværsmedling, uden at lederen havde fået mulighed for at tage hensyn til den gravides behov (18).

Hvilke mekanismer er i spil omkring fravær hos gravide?

Mange af de faktorer, som øger risikoen for fravær hos gravide, er også vist at øge risikoen for fravær hos ikke-gravide arbejdstagere. Fravær er dog generelt højere hos gravide (2). Problemstillingen er kompleks og involverer interaktion mellem mange faggrupper,

herunder den gravide, arbejdsgiver, sikkerhedsorganisationen på arbejdspladsen, praktiserende læger, jordemødre og myndigheder (3,19). I en rapport om gravides sygefravær blev bl.a. jordemødre og læger interviewet for at få perspektiv på årsager til stigning i graviditetsbetinget fravær fra 2003 til 2007. Praktiserende læger var mere tilbøjelige til at syge- eller fraværsmelde, foreslå omlægning af arbejdsopgaver eller henvise til gynækologisk speciallæge, hvis den gravide var udsat for flere arbejdspåvirkninger i deres arbejde. Rapporten konkluderede, at arbejds påvirkninger kombineret med manglende fleksibilitet i arbejdspladsens organisering resulterede i graviditetsbetingede symptomer og sygdomme og fraværsmelding (3). Det blev også diskuteret, om kvinder vil sygemeldes, selvom deres helbredsgener ikke nødvendigvis skyldes noget unormalt i graviditeten, og at gravide nogle gange ønsker fraværsmelding, hvis der er usikkerhed, om de kan arbejde sikkert. Hertil anførte interviewede praktiserende læger, at de kun fraværsmeldte gravide, der havde behov for det (3). Baseret på interview af ledere i en dansk kommune blev det for nyligt fremført, at praktiserende læger nogle gange fraværsmelder gravide per automatik og uden dialog med arbejdspladsen, når gravide i bestemte fag henvender sig, fx SOSU-assistenten (20).

I forhold til det kemiske arbejdsmiljø er det en central problemstilling, at der er utilstrækkelig viden om mange kemiske stoffers effekt på graviditet, og at grænseværdier derfor ikke nødvendigvis beskytter gravide arbejdstagere (7,21). Arbejdstilsynets retningslinjer for gravides arbejde (8) betyder i nogle tilfælde, at gravide må fraværsmeldes, hvis de ikke kan omplaceres til andet arbejde. Det sker ofte helt automatisk, fx for kvindelige svejsere (pers. komm. Dansk Metal). Arbejdstilsynets retningslinjer angiver dog, at risikoen for fosteret kan anses som ubetydelig, hvis luftkoncentrationen er under 1/10 af grænseværdien for visse stofgrupper (fx organiske opløsningsmidler, anæstesi-gasser), men ikke alle (8)). En dansk virksomhed har for nylig spurgt mere ind til Arbejdstilsynets generelle retningslinjer

for kemiske eksponeringer i forhold til gravide medarbejdere (pers. komm.). Flere af deres teknikere ville gerne fortsætte med at arbejde under graviditeten. Virksomheden var i tvivl om, hvorvidt deres medarbejdere også ville kunne arbejde med andre kemiske stofgrupper end organiske opløsningsmidler, hvis de holdt sig under 1/10 af grænseværdien. Dette ville i praksis betyde, at virksomheden skulle holde sig på 1/100 af grænseværdien for at tage usikkerheden på måling af luftens indhold af kemiske stoffer i betragtning. Virksomheden arbejder videre med problemstillingen, der meget vel illustrerer den usikkerhed, der kan føre til automatisk fraværsmedling af gravide, der arbejder med kemikalier. Interessant nok er kemisk arbejdsmiljø meget sparsomt adresseret i undersøgelser af gravide og fravær. I sådanne sager har arbejdsmedicinske klinikker en vigtig rolle, da de kan udføre en individuel risikovurdering og ikke blot se på det specifikke stof, men også i hvilken grad og hvordan den gravide eksponeres.

En nylig undersøgelse fra Aarhus om fravær hos gravide fremhævede, at mange forhold på arbejdspladsen har indflydelse på, hvordan graviditet opleves og håndteres på arbejdspladser, herunder åben kommunikation mellem den gravide og lederen. Yderligere viste undersøgelsen, at behov for tilpasning af arbejdet kræver anerkendelse hos leder og kolleger (22). Resultaterne er bekræftet i en evaluering af en indsats for gravide medarbejdere i Københavns Kommune. Den viste, at tilpasning af den gravides opgaver kan betyde, at kollegerne skal overtage de opgaver, den gravide kollega ikke kan udføre, og det kan medføre, at kollegerne får flere opgaver eller øget fysisk belastning (20). I den århusianske undersøgelse blev der peget på mulige gevinster ved at konkretisere graviditetspolitik, implementere rådgivning fra sundhedsprofessionelle i forhold til tilpasning af arbejdet og støtte/sparring til lederen i håndtering af gravide medarbejdere (22).

*<https://docplayer.dk/17304648-Analyse-af-graviditetsbetinget-fravaer.html>

Sammenfatning

Fravær hos gravide blev i 2007 anslået at svare til 4.000 fuldtidsstillinger. En del af fraværet skyldes forhold relateret til selve graviditeten eller almindelig sygdom, men en del af det resterende fravær vurderes at kunne forebygges. Den seneste nationale analyse af graviditetsbetinget fravær er dog mere end 10 år gammel.

En lang række specifikke faktorer øger risikoen for fravær hos gravide i danske studier: Højt arbejdstempo, løft, stående/gående arbejde, arbejde uden for normal arbejdstid, høje krav, lav indflydelse, og udsættelse for kemiske stoffer. Kemiske stoffer er dog adresseret meget lidt i de publicerede undersøgelser. Gravide med flere til mange påvirkninger på arbejdet bliver fraværsmeldt i større omfang end gravide, som er udsat for få eller ingen påvirkninger i deres arbejde.

Arbejdstilfredshed er associeret med nedsat fravær, og tilpasning af arbejdet til den gravide kan måske også reducere fravær. Der er dog stort set ingen videnskabelige interventionsstudier i forhold til at nedbringe sygefravær hos gravide ved ændring af faktorer i arbejdsmiljøet.

Referencer

1. Beskæftigelsesministeriet. Mænd og kvinder på arbejdsmarkedet 2020. 17. september 2020. 2020:1-12.
2. Kaerlev L, Jacobsen LB, Olsen J, Bonde JP. Long-term sick leave and its risk factors during pregnancy among Danish hospital employees. *Scand J Public Health* 2004;32:111-17.
3. Nationale Forskningscenter for Velfærd. Gravides sygefravær. København 2010. Report No.: 10:07.
4. Beskæftigelsesministeriet. Analyse af graviditetsbetinget fravær. København 2010.*

-
5. Beskæftigelsesministeriet. Analyse af det danske sygefravær. København 2003.
 6. Beskæftigelsesministeriet. Bekendtgørelse af lov om ret til orlov og dagpenge ved barsel (barselsloven). LBK nr 67 af 25/01/2019. København: Beskæftigelsesministeriet 2019.
 7. Schmitz-Felten E, Kuhl K, Hougaard KS, Miranowicz-Dzierzawska K. State of the art report on reproductive toxicants. European Risk Observatory Summary. Luxembourg: European Agency for Safety and Health at Work 2016.
 8. Arbejdstilsynet. At-vejledning A.1.8. Gravides og ammendes arbejdsmiljø. Januar 2009. Opdateret 2021. København: Arbejdstilsynet 2021.
 9. Arbejdstilsynet. Fremtidens Arbejdsmiljø 2020. Fagligt grundlag for prioritering af arbejdsmiljøindsatsen. København 2010.*
 10. Hansen ML, Thulstrup AM, Juhl M, Kristensen JK, Ramlau-Hansen CH. Occupational exposures and sick leave during pregnancy: results from a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:397-406.
 11. Pedersen P, Momsen AMH, Andersen DR, Nielsen CV, Nohr EA, Maimburg RD. Associations between work environment, health status and sick leave among pregnant employees. *Scand J Public Health* 2021; 49:149-58.
 12. Sejbaek CS, Pedersen J, Schlunssen V, Begtrup LM, Juhl M, Bonde JP et al. The influence of multiple occupational exposures on absence from work in pregnancy: a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2020; 46:60-8.
 13. Hansen ML, Thulstrup AM, Juhl M, Kristensen JK, Ramlau-Hansen CH. Predictors of sickness absence in pregnancy: a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:184-93.
 14. Begtrup LM, Malmros P, Brauer C, Toettenborg SS, Flachs E, Hammer PEC et al. Manager-oriented intervention to reduce absence among pregnant employees in the healthcare and daycare sector: a cluster randomised trial. *Occup Env Med* 2021.
 15. Kristensen P, Nordhagen R, Wergeland E, Bjerkedal T. Job adjustment and absence from work in midpregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Occup Env Med* 2007;65:560-66.
 16. Strand K, Wergeland E, Bjerkedal T. Job adjustment as a means to reduce sickness absence during pregnancy. *Scand J Work Env Health* 1997;23:378-84.
 17. Pedersen P, Labriola M, Nielsen CV, Maimburg RD, Nohr EA, Momsen AM. Systematic review of interventions targeting sickness absence among pregnant women in healthcare settings and workplaces. *BMJ Open* 2018 Oct 8.
 18. Backhausen MG, Iversen ML, Skold MB, Thomsen TG, Begtrup LM. Experiences managing pregnant hospital staff members using an active management policy-A qualitative study. *PLoS One* 2021;16: e0247547.
 19. Villar R, Serra L, Serra C, Benavides FG. Working conditions and absence from work during pregnancy in a cohort of healthcare workers. *Occup Environ Med* 2019;76:236-42.
 20. Uglebjerg A, Aspe LW, Vording SLB. Evaluering af "Gravid på arbejde". Forsøg med jordemoderrådgivning til gravide ansatte i SUF – maj til december 2018. København, Københavns Kommune, 2019.
 21. (SCOEL) SCoOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits: key documentation. The General Decision-Making Framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) 2017. Luxembourg, Publications Office of the European Union 2018.
 22. Pedersen P, Momsen AM, Andersen DR, Maimburg RD. Graviditet og trivsel. Undersøgelse af gravides arbejdsmiljø og holdninger til sygefravær. Aarhus 2019.

*<https://at.dk/media/2312/fremtidens-arbejdsmiljoe-2020.pdf>

Erhvervsmæssig eksponering for respirabelt kvartsstøv og risiko for autoimmune reumatologiske sygdomme, et nationalt kohorte studie

Af Signe Hjuler Boudigaard^{1*}, Vivi Schlämssen^{2,3}, Jesper Medom Vestergaard¹, Klaus Søndergaard⁴, Kjell Torén⁵, Susan Peters⁶, Hans Kromhout⁶, and Henrik A Kolstad¹

I dette studie undersøgte vi sammenhængen mellem erhvervsmæssig kvartseksponering og systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter. I et kohortestudie af den danske erhvervspopulation, 1979-2015, fulgte vi 1.541.505 mænd og 1.470.769 kvinder fra første arbejdsår, og tildelte eksponering baseret på en kvantitativ jobeksponeringsmatrice. Blandt mænd observerede vi, at stigende kumulativ eksponering medførte stigende risiko for alle sygdommene samlet med incidens rate ratio (IRR) på 1,07 pr. 50 µg/m³-år (95 % sikkerhedsinterval: 1,05-1,09). Risikoestimatet var lidt lavere blandt kvinder, som også var lavere eksponerede. I dette studie finder vi tegn på en eksponerings-respons afhængig sammenhæng mellem kvarts og autoimmune reumatologiske sygdomme, som tyder på en kausal effekt. Resultaterne var tydeligst for systemisk sklerodermi og reumatoid arthritis.

Baggrund

Kvarts udgør hovedparten af krystallinsk siliciumdioxid (i engelsksproget litteratur "crystalline silica", i det følgende anvendes begrebet kvarts). Det findes i jordens overflade i sand, jord, sten og klipper samt i produkter herfra som beton, keramiske byggematerialer, glas og industrielt fremstillede produkter. Over hele verden udsættes arbejdere for respirabelt kvartsstøv, når de udvinder, anvender, bearbejder eller fremstiller kvartsholdige produkter, ved fx. savning, boring, udfæsning eller slibning (1,2).

Kvarts er klassificeret som et gruppe 1 karcinogen af WHO; International Agency for Research on Cancer (IARC) (3) og er en veletableret risikofaktor for udvikling af den form for lungefibrose, der kaldes silikose (4). Allerede i 1930'erne blev det foreslået, at der er et kausalt link mellem kvartsstøv og reumatologiske sygdomme (5). Siden er kvartseksponering blevet forbundet med øget risiko for en række autoimmune bindevævssygdomme: systemisk sklerodermi (6-9) og reumatoid arthritis (leddegigt) (9-15), sidstnævnte dog primært blandt mænd, da der er få studier med kvinder (12,15). Endvidere er der muligvis en øget risiko for systemisk lupus erythematosus (16-18) og småkars vaskulitter (19-24).

Sygdommene rammer oftest kvinder, særligt i den arbejdsdygtige alder (25-29). I studier af enæggede tvillinger ses en relativ lav konkordans for udvikling af sygdommene, hvorfor miljømæssige faktorer vurderes at have en ætiologisk betydning (30,31). Sygdommenes årsager er ukendt, men formodes at være et

¹ Arbejdsmedicin, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitetshospital

² Institut for Folkesundhed, Dansk Ramazzini Center, Aarhus Universitet

³ NFA, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København

⁴ Afdelingen for Led-og Bindevævssygdomme, Aarhus Universitetshospital

⁵ Avdelning för Samhällsmedicin och Folkhälsa, Göteborg Universitet, Sverige

⁶ Division of Environmental Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, The Netherlands

Tabel 1. Oversigt over anvendte ICD 8 og ICD 10 (Internationale klassifikation af sygdomme)		
Sygdom	ICD 8 (1977-1993)	ICD 10 (1994-2015)
Systemisk sklerodermi	73400, 73401, 73402, 73408, 73409, 73491	M34, M340, M341, M342, M342A, M342B, M348, M348B, M349
Reumatoid arthritis	71219, 71229, 71238, 71239	M05, M050, M051, M051A-F, M052, M053, M058, M059, M06, M060, M068, M069
Seropositiv reumatoid arthritis ^a		M05, M050, M051, M051A-F, M052, M053, M058, M059
Seronegativ reumatoid arthritis ^a		M06, M060, M068, M069
Systemisk lupus erythematosus	73419	M32, M320, M321, M328, M329
Småkars vasculitis	22709, 44619, 44629, 44649, 44799, 44808, 44809	M301, M310, M310A-B, M311, M311A, M313, M317, M318, M318A, M319
^a Opdelingen af reumatoid arthritis i seropositiv eller seronegativ er kun muligt i ICD 10		

samspil mellem genetik, miljø og epigenetik (30,32). I tidligere studier af kvartsstøv og disse sygdomme er eksponeringen ikke kvantificeret, og der findes få analyser af eksponerings-respons sammenhængen, hvilket er væsentlig information ved vurdering af årsagssammenhænge (13,17,18,20).

I dette studie har vi kombineret en stor national erhvervs kohorte med arbejdspladsmålinger af kvartsstøv for at undersøge sammenhængen mellem erhvervs mæssig eksponering for kvarts og systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter.

Metode og materiale

Studiepopulation

Studiepopulationen inkluderer alle danskere, født fra 1956 og frem, med minimum ét års lønnet arbejde mellem 1977-2015 registreret i den danske erhvervs kohorte, (the Danish Occupational Cohort, DOC*X) (33). DOC*X indeholder årlig information om alle danske statsborgeres beskæftigelse og job, kodet efter den danske version af ISCO-88 (International Standard Classification of Occupations, 1988).

Oplysning om beskæftigelse og jobkode er baseret på en række datakilder fra fagforeningsoplysninger, selvrapportering til myndigheder, skatteoplysninger og arbejdsgiveres obligatoriske oplysninger til Danmarks Statistik om alle ansatte (33).

Hvis jobkoden manglede i et år med registreret lønnet beskæftigelse, tildelte vi året den seneste jobkode inden for de sidste fem år. Oplysninger fra de forskellige registre blev koblet via personens CPR nummer, og fra CPR registret fik vi også oplysninger til at ekskludere døde, emigrerede eller forsvundne før opfølgingsperiodens start i 1979 (34).

Autoimmune reumatologiske sygdomme

I Landspatientregisteret identificerede vi alle tilfælde af systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter diagnosticeret fra danske sygehus afdelinger siden 1977 og speciallægeklinikker fra 1995 (35). Sygdommene er klassificeret ud fra den internationale sygdoms klassifikation, ICD 8 (1977-1993) og ICD 10 (1994-2015), og de relevante diagnosekoder ses i tabel 1.

Eksponeringsvurdering

Vi anvendte SYNJEM, en international job-eksponeringsmatrice udviklet til SYNERGI-studiet om lungekræft og erhvervseksponeringer, herunder kvarts (36,37). SYNJEM er modelleret ud fra ekspertvurderinger samt 23.640 personlige målinger af kvartsstøv i indåndingszonen på arbejdspladser i Canada og en række europæiske lande, inklusive Danmark. SYNJEM indeholder kvantitative estimater for kvarts (respirabelt silica) eksponering for forskellige geografiske regioner for alle jobkoder i ISCO-68, og blev derfor konverteret til ISCO-88 for dette studie, hvor vi benyttede estimaterne for de nordiske lande.

Vi tildelte alle personer et årligt estimat for kvartseksponering baseret på jobkode, og beregnede den samlede eksponeringshistorik siden indtræden i kohorten. Som eksponeringsmål anvendte vi primært den kumulative eksponering, dvs. summen af eksponering i alle eksponerede år ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$). Vi undersøgte også andre mål for eksponering som gennemsnitlig eksponeringsniveau (kumuleret eksponering delt med varighed ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)), højst opnåede eksponeringsniveau ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) og eksponeringsvarighed(år).

Statistiske analyser

Da information om beskæftigelse er på årsbasis, startede opfølgning året efter første beskæftigede år. Opfølgning startede tidligst i 1979, to år efter Landspatientregisteret blev etableret, for ikke at inkludere prævalente cases. Studiepersoner blev fulgt indtil første år med diagnose af systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus, småkars vaskulitis, død, emigration eller ophør af studieperioden (31.12.2015).

I logistiske regressionsanalyser med person-år som analyseenhed undersøgte vi sammenhængen mellem kvartseksponering og de fire autoimmune reumatologiske sygdomme, både hver for sig og samlet. Alle uafhængige variabler blev behandlet som tidsafhængige variabler og de afledte incidens rate ratioer

beregnet med 95 % sikkerhedsintervaller (38). I tabellerne fremgår kun person-år for alle de reumatologiske sygdomme samlet.

Studiepopulationen er delt i en ikke-eksponeret og en eksponeret gruppe, som yderligere blev inddelt i tre lige store grupper baseret på eksponerede person-år. I analyser af kvartseksponering i forskellige tidsvinduer (de foregående 1-10, 11-20 og >20 år) blev eksponering uden for det specifikke vindue klassificeret som 0, og eksponering i det angivne tidsrum blev delt i to baseret på medianen af eksponerede person-år (39). Med kvartseksponering som en kontinuert variabel undersøgte vi den log-lineære sammenhæng både i den fulde population og begrænset til de eksponerede.

Alle analyser blev stratificeret på køn og justeret for alder og kalenderår. I supplerende analyser justerede vi for sandsynlighed for rygning med en tobaks-JEM, baseret på selvrapporterede rygeoplysninger i fire store danske befolkningsundersøgelser (40), og for uddannelsesniveau. Vi gentog analyserne i en studiepopulation begrænset til håndværkere, industri-, landbrugs- eller ufaglærte arbejdere (ISCO hovedgruppe 6-9) ved baseline. I kubiske splines modeller blev knudepunkterne placeret på 40, 60 og 80 percentilen, (figur 1).

Resultater

Studiepopulation bestod af 1.541.505 mænd og 1.470.769 kvinder med henholdsvis 4673 og 12.268 cases diagnosticeret med en eller flere af de autoimmune reumatologiske sygdomme. Disse fordeler sig på (oplistet mænd/kvinder) systemisk sklerodermi (n=252/746), reumatoid arthritis (n=3490/9190), systemisk lupus erythematosus (n=255/1821) og småkars vaskulitter (n=749/869).

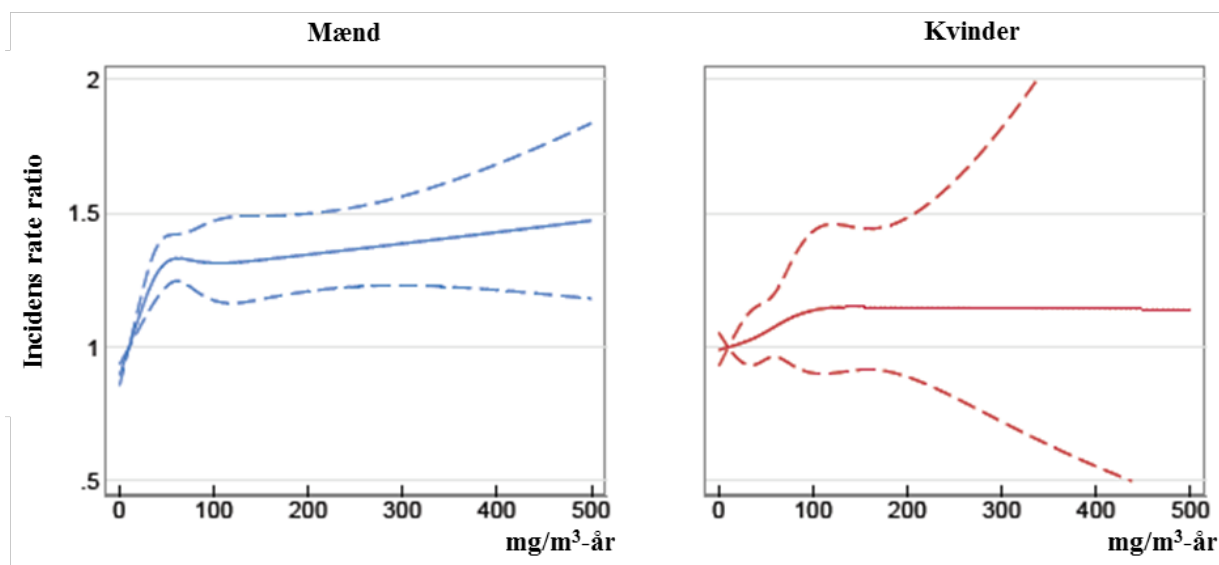
17 % af alle mænd og 3 % af alle kvinder i studiepopulationen har på et tidspunkt haft et kvartseksponeret job. Kvinder var lavere eksponeret end mændene med en gennem-

Tabel 2. Karakteristik af studiepopulationens person-år fordelt på kumuleret kvartseksponering (%) blandt 1.541.505 mænd og 1.470.769 kvinder, Danmark 1979-2015

Karakteristika	Mænd				Kvinder			
	Kumuleret kvartseksponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$)				Kumuleret kvartseksponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$)			
	0	2,0-29,2	29,3-93,9	94,0-1622	0	2,0-29,2	29,3-93,9	94,0-1622
	28.596.448	1.581.413	1.644.508	1.790.255	30.957.666	342.405	280.298	134.819
	Person-år	Person-år	Person-år	Person-år	Person-år	Person-år	Person-år	Person-år
Erhverv^a								
Militær personel	3	1	1	0	0	0	0	0
Funktionærer o. lignende	40	17	13	12	63	36	32	29
Landbrugsarbejder og håndværkere	17	26	28	41	1	12	14	21
Industriarbejdere og ufaglært manuelt arbejdere	16	42	45	36	12	32	35	34
Andre ²	12	13	10	7	14	18	16	12
Ukendt	12	1	3	4	10	2	3	4
Alder								
<25	38	26	21	8	35	20	13	5
26-35	32	36	35	31	33	34	35	29
>36	29	38	44	61	32	46	52	66
Kalender år								
1979-1984	7	2	6	2	6	2	3	1
1985-1994	22	12	19	21	21	12	16	18
1995-2004	30	29	30	32	30	28	33	33
2005-2015	41	57	45	45	43	58	48	48
Sandsynlighed for rygning								
5-25 %	24	23	18	21	35	37	29	28
26-35 %	28	39	34	34	29	38	40	40
36-74 %	32	38	48	45	24	25	31	32
Ukendt	16	-	-	-	12	-	-	-
Uddannelse^b								
Folkeskole	27	43	44	30	26	38	40	41
Gymnasie, erhvervsskole	46	44	45	61	44	43	45	46
Kort videregående	5	3	3	3	3	4	4	4
Mellemlang videregående	9	5	4	4	17	10	7	6
Lang videregående	7	2	1	0	6	3	2	1
Ukendt	6	3	3	2	4	2	2	2
Varighed (år)								
0	100	0	0	0	100	0	0	0
1	0	58	4	0	0	60	3	0
2-5	0	41	68	13	0	40	72	20
6-39	0	1	28	87	0	0	25	80

^a Grupperet efter ISCO 88 (International Standard Classification of Occupations, 1988): Militær personel (kode 0110), Funktionærer o. lignende (kode 1000-5999), Landbrugsarbejder og håndværkere (kode 6000-7999), Industriarbejdere og ufaglært manuelt arbejder (kode 8000-9999), Andre (arbejdslose, pensionerede)

^b Højest gennemført uddannelse



Figur 1. Kubiske splines af de alder og kalenderårsjusterede incidens rate ratioer for autoimmune reumatisk sygdomme efter kumuleret kvartseksponering blandt 1.541.505 mænd og 1.470.769 kvinder, 1979-2015.

snitlig kumulativ eksponering (sv.t medianen) på $33 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$ (25-75 percentil: $16\text{-}72 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-years}$) versus $60 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$ ($23\text{-}135 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$) for mænd. Høje eksponeringsniveauer var associeret med høj alder og høj sandsynlighed for at være ryger (tabel 2), endvidere steg sandsynligheden for at blive diagnosticeret med en af sygdommene over tid.

Når vi sammenlignede mænd med den højeste kumulerede eksponering med ikke eksponerede mænd og justerede for alder og kalenderår, så vi en øget incidens rate ratio på 1,53 (95 % sikkerhedsinterval: 1,39-1,69) for autoimmune reumatologiske sygdomme. Vi så en trend på 1,07 (1,05-1,09) pr $50 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$ i analyser af hele population, mens trenden begrænset til de eksponerede var på 1,03 (1,00-1,05) pr $50 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$ (figur 1 og tabel 3). Når vi undersøgte sygdommene separat var sammenhængen mest tydelig for systemisk sklerodermi og reumatoid arthritis og mere inkonsistent for systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter. For de øvrige eksponeringsmål så vi et tilsvarende mønster (ikke vist her). Vores resultater tyder endvidere på, at eksponering, der ligger mere end 20 år tidligere, har større betydning for sygdomsrisikoen end mere nylig eksponering (tabel 4).

Blandt kvinderne var resultaterne mere usikre, men pegede i samme retning som blandt mændene. Vi så en incidens rate ratio på 1,09 (0,87-1,37) for at udvikle autoimmune reumatologiske sygdomme, når vi sammenlignede de højest kumulativt eksponerede kvinder med de ikke eksponerede, og en trend på 1,04 (0,99-1,10) pr $50 \mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$ (Figur 1 og tabel 3). Også her så eksponering, der ligger mere end 20 år tidligere, ud til at være vigtigst (tabel 4).

I subanalyser af seropositiv og seronegativ reumatoid arthritis (kun ICD-10 koder) fandt vi en øget risiko for begge undertyper blandt begge køn. I analyser, hvor vi justerede for sandsynlighed for tobaksrygning, for uddannelse eller begrænsede populationen til håndværkere, industriarbejdere, landbrugs- eller ufaglærte arbejdere, så vi fortsat en forøget risiko med incidens rate ratio på hhv. 1,44 (1,31-1,59), 1,37 (1,24-1,51) og 1,44 (1,30-1,59) for autoimmune reumatologiske sygdomme, når man sammenlignede de højest eksponerede mænd med ikke-eksponerede mænd.

Table 4. Incidence rate ratios (IRR) med 95 % sikkerhedsinterval for autoimmune reumatologiske sygdomme, samt for systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter hver for sig, efter kvartals eksponering i de foregående 1-10, 11-20 og >20 år tidsvinduer blandt 1.541.505 mænd og 1.470.769 kvinder, Danmark, 1979-2015

Kumulativ kvartals eksponering ($\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$)	Autoimmune reumatologiske sygdomme ^a			Systemisk sklerodermi			Reumatoid arthritis			Systemisk lupus erythematosus			Småkars vaskulitter		
	Person-år ^b	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)	cases	IRR ^c (95% CI)
Mænd															
1-10 år	0	29.829,503	3.975	1	217	1	2,953	1	217	1	650	1	650	1	1
	2,0-37,1	1.779,056	355	1,36 (1,22-1,51)	19	1,45 (0,90-2,31)	271	1,36 (1,20-1,54)	18	1,26 (0,78-2,04)	55	1,38 (1,05-1,82)	55	1,38 (1,05-1,82)	1
	37,2-875,2	1.920,743	343	1,30 (1,16-1,45)	16	1,02 (0,61-1,70)	266	1,36 (1,20-1,55)	20	1,37 (0,86-2,17)	44	1,03 (0,76-1,41)	44	1,03 (0,76-1,41)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,10 (1,04-1,16)		1,07 (0,87-1,31)		1,12 (1,06-1,19)		1,14 (0,93-1,39)		1,00 (0,87-1,16)		1,00 (0,87-1,16)	
11-20 år	0	31.276,025	4.038	1	222	1	2,986	1	223	1	668	1	668	1	1
	3,5-47,6	1.081,784	302	1,42 (1,27-1,60)	16	1,64 (0,98-2,75)	227	1,36 (1,19-1,56)	15	1,40 (0,82-2,37)	51	1,80 (1,35-2,41)	51	1,80 (1,35-2,41)	1
	47,7-875,2	1.171,493	333	1,46 (1,30-1,63)	14	1,27 (0,73-2,20)	277	1,54 (1,36-1,75)	17	1,54 (0,93-2,55)	30	1,00 (0,69-1,45)	30	1,00 (0,69-1,45)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,13 (1,08-1,18)		1,16 (0,97-1,38)		1,14 (1,09-1,20)		1,14 (0,94-1,37)		1,01 (0,88-1,16)		1,01 (0,88-1,16)	
>20 år	0	32.434,659	4.242	1	230	1	3,153	1	236	1	689	1	689	1	1
	6,1-66,6	521,145	184	1,42 (1,23-1,66)	7	1,28 (0,59-2,75)	145	1,40 (1,18-1,66)	10	1,72 (0,90-3,29)	25	1,52 (1,01-2,29)	25	1,52 (1,01-2,29)	1
	66,7-1338,5	573,498	247	1,70 (1,49-1,94)	15	2,48 (1,44-4,27)	192	1,65 (1,42-1,92)	9	1,37 (0,69-2,71)	35	1,87 (1,32-2,66)	35	1,87 (1,32-2,66)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,13 (1,10-1,17)		1,22 (1,09-1,36)		1,12 (1,08-1,16)		1,15 (1,00-1,32)		1,17 (1,08-1,26)		1,17 (1,08-1,26)	
Kvinder															
1-10 år	0	31.051,236	12.066	1	731	1	9,045	1	1.790	1	854	1	854	1	1
	2,0-37,1	319,807	134	0,98 (0,82-1,16)	10	1,26 (0,68-2,36)	93	0,89 (0,72-1,09)	24	1,23 (0,82-1,83)	10	1,08 (0,58-2,02)	10	1,08 (0,58-2,02)	1
	37,2-875,2	182,463	68	0,97 (0,76-1,23)	5	1,08 (0,45-2,61)	52	1,00 (0,76-1,31)	7	0,65 (0,31-1,36)	5	1,00 (0,41-2,40)	5	1,00 (0,41-2,40)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,00 (0,87-1,15)		0,92 (0,52-1,63)		1,00 (0,85-1,19)		0,96 (0,67-1,38)		0,99 (0,60-1,65)		0,99 (0,60-1,65)	
11-20 år	0	31.252,372	12.085	1	732	1	9,050	1	1.798	1	n.r.	1	n.r.	1	1
	3,5-47,6	194,665	118	1,09 (0,91-1,31)	9	1,54 (0,79-2,97)	88	1,02 (0,83-1,26)	15	1,14 (0,69-1,90)	n.r.	1,40 (0,73-2,71)	n.r.	1,40 (0,73-2,71)	1
	47,7-875,2	106,469	65	1,08 (0,84-1,38)	5	1,51 (0,62-3,64)	52	1,08 (0,82-1,42)	8	1,14 (0,57-2,29)	n.r.	0,58 (0,14-2,31)	n.r.	0,58 (0,14-2,31)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,03 (0,92-1,16)		1,16 (0,75-1,77)		1,02 (0,89-1,17)		1,06 (0,76-1,48)		0,96 (0,56-1,65)		0,96 (0,56-1,65)	
>20 år	0	31.417,074	12.150	1	736	1	9,096	1	1.798	1	n.r.	1	n.r.	1	1
	6,1-66,6	92,154	79	1,27 (1,01-1,58)	5	1,48 (0,61-3,57)	62	1,22 (0,95-1,57)	n.r.	1,91 (1,08-3,38)	n.r.	1,09 (0,41-2,93)	n.r.	1,09 (0,41-2,93)	1
	66,7-1338,5	44,278	39	1,30 (0,95-1,78)	5	3,06 (1,27-7,40)	32	1,31 (0,92-1,85)	n.r.	0,66 (0,17-2,65)	n.r.	1,69 (0,54-5,27)	n.r.	1,69 (0,54-5,27)	1
	Pr 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-år}$			1,12 (1,02-1,24)		1,36 (1,06-1,74)		1,14 (1,02-1,26)		1,15 (0,86-1,53)		1,13 (0,77-1,66)		1,13 (0,77-1,66)	

^a Autoimmune reumatologiske sygdomme: Systemisk sklerodermi, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter. ^b Antal person-år for de sygdomsspecifikke analyser varierede en smule, i tabellen er kun vist person-år for alle sygdomme, mens de specifikke antal er anvendt i analyserne. ^c Justeret for alder (≤ 25 , 26-35, ≥ 36) og kalenderår (1979-1985, 1986-1995, 1996-2005, 2006-2015), n.r.: en eller flere af celler baseres på under 5 personer, hvorfor oplysning om antal cases udelades.

Diskussion

Primære fund

Blandt mænd observerede vi, at risikoen for udvikling af autoimmune reumatologiske sygdomme steg med stigende kvartseksponering. Sammenhængen var tydeligst for systemisk sklerodermi og reumatoid arthritis. For kvinder så vi den samme tendens, dog mindre overbevisende, og der var få højt eksponerede kvinder.

Styrker og svagheder

De kvantitative estimater for kvartseksponering, baseret på en JEM modelleret ud fra et stort antal arbejdspladsmålinger af kvarts, muliggjorde undersøgelse af eksponerings-respons sammenhænge. Den lange opfølgingsperiode af hele den danske arbejdsstyrke kombineret med nationale patientregistre gav muligheden for at studere disse sjældne sygdomme. På trods af dette er der fortsat relativt få eksponerede cases, særligt blandt kvinder som i mindre grad arbejder i de kvartseksponerede fag, hvilket bidrager til den statistiske usikkerhed på risikoestimerne.

Den høje dækning i de nationale registre minimerer risikoen for selektionsbias. Eksponeringsvurdering baseret på oplysninger om erhverv fra arbejdsmarksregistre kombineret med en jobeksponeringsmatrice nedsætter informationsbias (særligt recallbias).

Vi identificerede cases i Landspatientregistret, hvor den positive prædiktive værdi er vurderet til 79 % for reumatoid arthritis (41), 94 % for systemisk sklerodermi (42) og 73 % for systemisk lupus erythematosus (43) sammenholdt med diagnoser i hospitalsjournaler. Således er der en risiko for misklassifikation af diagnosen, som kan have medført en underestimering af risikoestimatet.

Rygning er en selvstændig risikofaktor for reumatoid arthritis og muligvis også for systemisk lupus erythematosus (44,45), og ligeledes kunne andre socio-økonomiske faktorer confounde analyser og resultater. I

subanalyser, hvor vi forsøgte at justere herfor, så vi fortsat en øget risiko forbundet med kvartseksponering og eksponerings-respons sammenhænge.

Sammenlignet med andre studier

Vores resultater er i tråd med andre studier, der finder en association mellem kvarts og autoimmune reumatologiske sygdomme (44-46). Der er et begrænset antal studier, som inkluderer en kvantitativ eksponeringsvurdering (12,13). I en svensk kohorte af mandlige jernstøberiarbejdere observerede Vihlborg eksponerings-respons sammenhæng, med en fordoblet risiko for seropositive reumatoid arthritis (SIR=2,59; 1,24-4,76) ved gennemsnitlig eksponeringsintensitet på 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (13). Andre studier viser en øget risiko med stigende eksponeringsvarighed eller ved en semikvantificeret vurdering af eksponering (aldrig, lav, høj) (6,8,17,18,20). I en kohorte af keramik og sandstensarbejdere med kvantitative kvartsmålinger fandt man dog ingen sammenhæng med reumatoid arthritis (12).

Selvom prævalensen for autoimmune reumatologiske sygdomme er højest blandt kvinder, så var associationen med kvarts tydeligere blandt mændene i vores studie. Vi tilføjede køn som interaktionsled i supplerende analyser, men fandt ikke belæg for at en kønsspecifik effekt kunne forklare forskellen i vores studie. En oplagt forklaring på forskellen er, at der er få kvinder i den højt eksponerede gruppe. To metaanalyser af systemisk sklerodermi og reumatoid arthritis rapporterer højere risikoestimer for mænd end for kvinder (47,48). Vi beregnede de relative risikoestimer for kvinders risiko i forhold til mændenes ud fra studier med kønsspecifikke analyser publiceret siden 2000, og disse viste ikke en statistisk signifikant forskel mellem kønnene. Dyremodeller med mus af begge køn understøttede heller ikke en kønsforskell efter ensartet eksponering for kvarts (49).

Vi observerede, at risikoen for flere af sygdommene steg ved en gennemsnitlig eksponeringsintensitet under den aktuelle

danske grænseværdi på 100 µg/m³ (50), hvilket indikerer, at dette niveau ikke giver tilstrækkelig beskyttelse ved eksponering for kvarts.

Mulig mekanisme

Efter indånding af kvartsholdigt støv bliver partiklerne deponeret i alveolerne i lungerne (1). Ifølge dyremodeller aktiveres immunsystemet, når makrofager, der har optaget partiklerne, udskiller en række signalstoffer som cytokiner, kemokiner og lysosomale enzymer, og derved aktiverer de antigenpræsenterende celler og de antistofproducerende celler (46,51). Ved særligt disponerede personer vil forstyrrede kontrolmekanismer medføre en fortsat produktion af autoantistoffer (32,51). De aktiverede makrofager undergår på sigt programmeret celledød, som medfører udslip af kvartspartiklerne, som på ny optages af antigenpræsenterende celler, hvilket bidrager til en kronisk stimulering af immunforsvaret (46). I lungesygdommen silikose foregår størstedelen af sygdomsprogressionen efter eksponering for kvarts er ophørt (52), og lignende mekanismer kan gøre sig gældende for de autoimmune reumatologiske sygdomme. Det ville da bidrage til en forklaring på den observerede latenstid på over 20 år. En anden mulig forklaring på dette er, at man har konstateret tilstedeværelse af autoantistoffer, flere år før der udvikles kliniske symptomer på systemisk sklerodermi og systemisk lupus erythematosus (53-55). Det formodes, at der er en trigger-effekt af relevante eksponeringer hos disponerede personer, som i første omgang medfører serologisk autoimmunitet og først senere udvikling af klinisk, autoimmun sygdom (32).

Konklusion

Dette studie indikerer en eksponerings-respons sammenhæng mellem kvarteksponering og systemisk sklerodermi og reumatoid arthritis, muligvis også for systemisk lupus erythematosus og småkars vaskulitter. Sammenhængen var mest tydelig blandt mænd, men få kvinder var eksponeret for høje kvartsniveauer.

Denne artikel er baseret på resultater publiceret i International Journal of Epidemiology:

Boudigaard SH, Schlünssen V, Vestergaard JM, Søndergaard K, Torén K, Peters S, Kromhout H, Kolstad HA. *Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study*. Int J Epidemiol 2021 Jan 18:dyaa287. doi: 10.1093/ije/dyaa287.

samt

Boudigaard SH, Schlünssen V, Vestergaard JM, Søndergaard K, Torén K, Peters S, Kromhout H, Kolstad HA. *Authors' response to: Occupational exposure to respirable crystalline silica and autoimmunity: sex-differences in mouse models*. Int J Epidemiol 2021 Jul 5:dyab133. doi: 10.1093/ije/dyab133. Epub ahead of print. PMID: 34223606.

Yderligere information:

Signe Hjuler Boudigaard

e-mail: sigkrt@rm.dk

Referencer

1. Roney N, Faroon O, Williams M et al. *Toxicological profile for silica*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR); 2019.
2. IARC. *Arsenic, metals, fibres, and dusts*. Lyon, France: IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans, WHO; 2012.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils*. Lyon, France: WHO; 1997.
4. t Mannetje A, Steenland K, Attfield M et al. *Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts*. Occup Environ Med 2002;59:723-8.

-
5. Collis EL, Yule GU. *The Mortality Experience of an Occupational Group Exposed to Silica Dust, Compared with that of the General Population and an Occupational Group Exposed to Dust not Containing Silica*. Journal of Industrial Hygiene 1933;15:395-417.
 6. Diot E, Lesire V, Guilmot JL et al. *Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study*. Occup Environ Med 2002;59: 545-9.
 7. Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. *Male systemic sclerosis and occupational silica exposure-a population-based study*. Aust N Z J Med 2000;30:215-20.
 8. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M et al. *Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature*. Autoimmunity Reviews 2014;13:151-6.
 9. Blanc PD, Jarvholm B, Toren K. *Prospective risk of rheumatologic disease associated with occupational exposure in a cohort of male construction workers*. Am J Med 2015;128: 1094-101.
 10. Klockars M, Koskela RS, Jarvinen E, Kolari PJ, Rossi A. *Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81*. Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294: 997-1000.
 11. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C et al. *Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 2010;69:1072-6.
 12. Turner S, Cherry N. *Rheumatoid arthritis in workers exposed to silica in the pottery industry*. Occup Environ Med 2000;57:443-7.
 13. Vihlborg P, Bryngelsson IL, Andersson L, Graff P. *Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study*. BMJ Open 2017;7: e016839.
 14. Yahya A, Bengtsson C, Larsson P et al. *Silica exposure is associated with an increased risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis in an Asian population: evidence from the Malaysian MyEIRA case-control study*. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association 2013.
 15. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. *Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:499-509.
 16. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S et al. *Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents*. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2172-80.
 17. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB et al. *Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women*. Arthritis Rheum 2006;54:3648-54.
 18. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA et al. *Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States*. Arthritis Rheum 2002;46:1840-50.
 19. Gregorini G, Ferioli A, Donato F et al. *Association between Silica Exposure and Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis with P-Anca and Anti-Mpo Antibodies - a Hospital-Based Case-Control Study*. Anca-Associated Vasculitides 1993;336:435-40.
 20. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA et al. *Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study*. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2: 290-9.
 21. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA et al. *Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol 2001; 12:134-42.
-

-
22. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. *Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study.* Arthritis Rheum 2003;48:814-23.
 23. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A et al. *Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 1995;10:1162-5.
 24. Stratta P, Messuerotti A, Canavese C et al. *The role of metals in autoimmune vasculitis: epidemiological and pathogenic study.* Sci Total Environ 2001;270:179-90.
 25. Denton CP, Khanna D. *Systemic sclerosis.* Lancet 2017;390:1685-99.
 26. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. *Rheumatoid arthritis.* Lancet 2010;376:1094-108.
 27. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. *Systemic lupus erythematosus.* Lancet 2014; 384:1878-88.
 28. Jennette JC. *Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides.* Clin Exp Nephrol 2013;17:603-6.
 29. Watts RA, Lane S, Scott DG. *What is known about the epidemiology of the vasculitides?* Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:191-207.
 30. Gourley M, Miller FW. *Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease.* Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:172-80.
 31. Selmi C, Leung PS, Sherr DH et al. *Mechanisms of environmental influence on human autoimmunity: a National Institute of Environmental Health Sciences expert panel workshop.* J Autoimmun 2012;39:272-84.
 32. Wahren-Herlenius M, Dorner T. *Immuno-pathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease.* Lancet 2013;382:819-31.
 33. Flachs EM, Petersen SEB, Kolstad HA et al. *Cohort Profile: DOC*X: a nationwide Danish occupational cohort with eXposure data - an open research resource.* Int J Epidemiol 2019; 48:1413-k.
 34. Pedersen CB. *The Danish Civil Registration System.* Scand J Public Health 2011;39:22-5.
 35. Schmidt M, Schmidt SA, Sandegaard JL, Ehrenstein V, Pedersen L, Sorensen HT. *The Danish National Patient Registry: a review of content, data quality, and research potential.* Clin Epidemiol 2015;7:449-90.
 36. Peters S, Kromhout H, Portengen L et al. *Sensitivity Analyses of Exposure Estimates from a Quantitative Job-exposure Matrix (SYN-JEM) for Use in Community-based Studies.* Annals of Occupational Hygiene 2013; 57:98-106.
 37. Peters S, Vermeulen R, Portengen L et al. *Modelling of occupational respirable crystalline silica exposure for quantitative exposure assessment in community-based case-control studies.* J Environ Monit 2011;13: 3262-8.
 38. Richardson DB. *Discrete time hazards models for occupational and environmental cohort analyses.* Occup Environ Med 2010;67:67-71.
 39. Checkoway H, Pearce N, Hickey JL, Dement JM. *Latency analysis in occupational epidemiology.* Arch Environ Health 1990;45: 95-100.
 40. Bondo Petersen S, Flachs EM, Prescott EIB et al. *Job-exposure matrices addressing lifestyle to be applied in register-based occupational health studies.* Occup Environ Med 2018;75: 890-7.
 41. Ibfelt EH, Sorensen J, Jensen DV et al. *Validity and completeness of rheumatoid arthritis diagnoses in the nationwide DANBIO clinical register and the Danish National Patient Registry.* Clin Epidemiol 2017;9:627-32.
 42. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C et al. *Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study.* BMC Rheumatol 2018;2:36.
-

-
43. Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. *Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study*. J Rheumatol 2016;43:1335-9.
 44. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH et al. *Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop*. J Autoimmun 2012;39:259-71.
 45. Parks CG, Miller FW, Pollard KM et al. *Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease*. Int J Mol Sci 2014;15:14269-97.
 46. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. *Occupational exposures and autoimmune diseases*. Int Immunopharmacol 2002;2:303-13.
 47. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. *Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis*. Clin Rheumatol 2017;36:569-82.
 48. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. *Environmental risk factors for rheumatoid arthritis*. Rev Environ Health 2002;17:307-15.
 49. Brown JM, Archer AJ, Pfau JC, Holian A. *Silica accelerated systemic autoimmune disease in lupus-prone New Zealand mixed mice*. Clin Exp Immunol 2003;131:415-21.
 50. The European Parliament and the Council of the European Union. *DIRECTIVE (EU) 2017/2398 of the European Parliament and the Council of 12 December 2017 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work*. Official Journal of the European Union (L 345/87), 2017 [cited 30 June 2021]; Available from: *
 51. Pollard KM. *Silica, Silicosis, and Autoimmunity*. Front Immunol 2016;7:97.
 52. Miller BG, Hagen S, Love RG et al. *Risks of silicosis in coalworkers exposed to unusual concentrations of respirable quartz*. Occup Environ Med 1998;55:52-8.
 53. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M, Hallmans G, Wadell G, Rantapaa-Dahlqvist S. *Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden*. Arthritis Res Ther 2011;13:R30.
 54. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. *Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2003;48:2741-9.
 55. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. *Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis*. Arthritis Rheum 2008;58:3902-12.

To formidlingsmøder

Temadag og webinar om genanvendelse og sundhed

Torsdag den 28. oktober 2021 kl. 9.50 - 16.00 på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, se invitation og program på

<http://miljoogsundhed.sst.dk/Invitation.pdf>

Temadag og webinar om antibiotika-resistens

Tirsdag den 23. november kl. 9.50 – 16.00 på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, se invitation og program på

<http://miljoogsundhed.sst.dk/Invitation2.pdf>

*<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2398&rid=1>

Danske resultater af befolkningsundersøgelse om "Human Biomonitoring i Europa (HBM4EU)"

Af Lisbeth E. Knudsen, National HUB koordinator for HBM4EU

Sammenfatning

Ialt 363 danskere i alderen 18-85 år deltog i efteråret 2020 i spørgeskemaundersøgelsen i Danmark, hvor deltagerne blev udvalgt efter stratificering efter alder, køn og geografisk bopæl blandt Norstats registrerede panel-deltagere. Norstat er en privat dataleverandør som efter aftale inviterede et udsnit af panel-deltagere personligt til deltagelse. Data er behandlet fortroligt og pseudonymiserede da kun Norstat havde kendskab til hvem, der deltog. Spørgsmålene omhandlede kendskab til kemiske stoffer og deres virkninger, særlige forhold ved COVID og holdinger til biomonitoring og HBM4EU.

Undersøgelsen viste stort kendskab til kemiske stoffer og risiko med særlig bekymring omkring forurening fra vejtrafik, fødevarerforurening og pesticider. Kilder fra husholdningen, produkter til personlig pleje og arbejdspladsen blev fremhævet. Covid pandemien havde ikke ændret væsentligt i opfattelsen af kemiske stoffer. Forbruget i hjem, husholdning og arbejdsmiljø blev angivet som stigende, især desinfektionsmidler og beskyttelsesudstyr.

Der peges på mere kontrol af kemiske stoffer og information. Human biomonitoring anses for særlig væsentlig i forhold til eksponeringer fra kost, miljø og drikkevand. Interessen for emnet ytrede sig i ønske om mere information og fritestopslysninger gav forslag til særlige indsatsområder.

Indledning

Projektet Human Biomonitoring i Europa (HBM4EU) gennemførte i 2020 befolkningsundersøgelser via et survey link i alle 27 deltagende europæiske lande. Rekrutteringen af deltagere var fastlagt til at kontakte et repræsentativt udsnit af den danske befolkning.

Efter aftale med det danske kontaktpunkt på Københavns Universitet (KU) med Norstat A/S inviteredes 1.005 personer i Danmark til deltagelse. De inviterede repræsenterede et udsnit af befolkningen stratificeret efter folketal den 1. i kvartalet efter køn, tid, område og alder efter udtræk af Norstats database med ca. 40.000 aktive paneldeltagere. Norstat udsendte invitationen til deltagerpanelet og efter 3-4 dage en rykker. Deltagerne belønnedes med 1 point per minut anvendt og disse point kan anvendes i Norstats shop. KU modtog ikke individualiserede data omkring deltagelse, udelukkende antal, der den 2.10 oversteg 250 personer, som var målet. Norstats invitation blev derfor lukket. Det viste sig, at der var ønske om op til 1.000 deltagere, hvorefter en invitation blev lagt på hjemmesiderne hos MST, Rådet for Grøn Omstilling og Danmarks Naturfredningsforening.

Invitation

Spørgeskemainvitation

Teksten til deltagerne lød:

I vores dagligdag udsættes vi for kemiske stoffer, der blandt andet bruges i fødevarer og forbrugerprodukter. Human biomonitoring er en metode, der giver os mulighed for at måle kemikalier eller deres tidlige biologiske virkninger i kropsvæsker. Resultater af målinger kan være nyttige for at reducere udsættelse og derved forbedre folkesundheden. Det europæiske humane program (HBM4EU, www.hbm4eu.eu), er en fælles indsats fra 30 lande, Det Europæiske Miljøagentur og Europa-Kommissionen. HBM4EU gennemfører en EU-befolkningsundersøgelse om biomonitoring. HBM4EU's mål er at informere beslutningstagere i Europa og på nationalt niveau med solide videnskabelige resultater

om borgernes udsættelse for kemiske forurenende stoffer og mulige effekter på sundheden. I Danmark koordineres undersøgelsen af Københavns Universitet, professor Lisbeth E. Knudsen.

Da udsættelse for kemikalier angår os alle, undersøges det hvad EU-borgere ved og synes om menneskelig biomonitering, samt deres behov, bekymringer og spørgsmål vedrørende dette emne.

Derfor inviteres du til at besvare dette spørgeskema med en varighed på cirka 15 minutter. Ved at besvare følgende spørgsmål vil du hjælpe HBM4EU med at blive klogere på europæiske borgeres meninger og behov.

Oplysningerne, der indsamles, vil være anonymiseret og behandles fortroligt i henhold til kravene i den generelle databeskyttelsesforordning (GDPR). De anonymiserede data behandles af forskningspartnerne i HBM4EU, og resultaterne af undersøgelsen offentliggøres online på <https://www.hbm4eu.eu/result/>.

Du kan til enhver tid afbryde din deltagelse, uden nogen konsekvenser for dig.

Invitationen via danske hjemmesider lød derudover 'Deltag i borgerundersøgelse af holdninger til målinger af udsættelser fra miljøet'. Danmark deltager i stort EU projekt om human biomonitering og søger borgerdeltagelse i survey. Deltagelse er anonym og sker ved klik på link og udfyldelse af skema.

Resultaterne af undersøgelsen i Danmark såvel som resten af de deltagende europæiske lande blev samlet og statistisk bearbejdet af Tanja Tripholt, Austrian Agency for Health and Food Safety.

Resultater

Ialt 363 deltog i spørgeskemaundersøgelsen. Gennemsnitlig alder var 52,3 år (median = 53). Den yngste deltager var 18 år og den ældste 85 år. Af de 363 var 51,8 % kvinder og 47,4 % mænd, hvor 3 undlod at svare. Fordelingen af bopæl er spredt med deltagere fra både stor-

byer og landområder. Knap halvdelen af respondenterne havde folkeskole- og erhversskoleuddannelse, medens resten var gymnasieuddannede og 34 % uddannet på universitetsniveau. En tredjedel af besvarelserne var fra pensionister og næsten halvdelen fra personer i arbejde, medens knap 10 % var studerende. Deltagerne pegede på vejtrafik, fødevarer tilsetningsstoffer og forurenende stoffer i fødevarer som de eksponeringer, der mest angik dem.

Deltagerne udtrykte enighed (83 %) i udsagnet 'Eksponering for flere kemikalier (blandinger) kan påvirke potentielle sundhedsmæssige konsekvenser (cocktaileffekter)'.

Til spørgsmålet om COVID-19 pandemien havde påvirket interessen for eksponering for kemikalier svarede 77 % negativt, medens brugen af desinfektionsmidler og personlige beskyttelsesmidler blev angivet som steget af henholdsvis 39 og 42 %. I forhold til eksponering i hjemmemiljøet (feks støv og indeklima) angav 19 % en stigning og 15 % en stigning i forbrug af husholdningsprodukter (feks rengøringsmidler, maling og håndværksartikler) og på arbejdspladsen. Forbrug af rusmidler (feks tobak, alkohol og stoffer) blev angivet som steget af 10 %, og 11 % anførte en stigning i brug af lægemidler.

Til spørgsmålene om virkemidler til reducere af eksponering var ca 80 % enige i at der skal være bedre kontrol af overholdelse af lovgivning og mere information af befolkningen. Deltagerne blev bedt om at pege på 4 områder, hvor human biomonitering skal prioriteres, og svarene fremgår af tabel 1, hvor fødevarer, miljø, drikkevand og produkter til personlig pleje vægtes højest.

Til spørgsmålene om hvordan borgerne informeres om det europæiske humane biomoniteringsprogram (HBM4EU) angav flest (74 %) traditionel presse, hvor der også blev peget på sociale medier (Twitter: @HBM4EU, Facebook: HBM4EU, LinkedIn: HBM4EU - Human Biomonitoring for Europe) af et flertal (53 %).

Tabel 1. Hvilke områder med kemisk eksponering skal efter din mening prioriteres i humane bioovervågningsundersøgelser. Vælg op til 4 problemer på følgende liste.

		%
Fødevarer		66,9
Miljø		60,3
Drikkevand		49,3
Produkter til personlig pleje		35,3
Husholdningsprodukter		33,3
Fødevareindpakning		28,4
Lægemidler		25,1
Forbrugerprodukter, der er ikke-madvarer		21,8
Arbejds miljøet		17,4
Legetøj		16,5
Rusmidler		14,0
Hjemmemiljøet		12,1
Andre kilder		1,9

Endelig var der mulighed for fritkestoplysninger, som er nævnt i nedenstående skemaer, idet disse udsagn siger meget om deltagernes fokus på kemikalier.

Diskussion

Undersøgelsen er gennemført med et udsnit af danskere, der viser stor viden og interesse for eksponering for kemikalier og regulering heraf. Særlig fritkestoplysningerne er informative idet hele spekteret af udsættelser for kemikalier er oprullet.

Det er interessant at registrere data relateret til COVID, som bekræfter det øgede fokus på desinfektion og hygiejne og tilslutningen til human biomonitoring som redskab til eksponeringsbedømmelse er opmuntrende.

De danske svar er suppleret med to fokusgruppe interview, gennemført også i efteråret 2020, inden den anden bølge af COVID ramte Danmark. Begge interviews vil blive publiceret

Links

<https://www.hbm4eu.eu>

<https://www.efsa.europa.eu/en/funding-calls/european-partnership-assessment-risks-chemicals-parc>

sammen med alle danske data i en rapport fra HBM4EU, som vil være tilgængelig på HBM4EUs hjemmeside. Interviewene peger på de samme problemstillinger som spørgekemaundersøgelsen, og deltagerne udviste stor interesse for området.

HBM4EU afsluttes i 2022 med en stor mængde data og viden publiceret i rapporter og videnskabelige tidsskrifter. De vil alle være tilgængelige på HBM4EUs hjemmeside.

Efterfølgeren til HBM4EU er PARC – Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals, hvor et stort consortium vil bygge videre på de erfaringer, der er opnået i HBM4EU efter ansøgning til EU's ramme-program, igen med stærk dansk deltagelse fra institutioner inden for miljø og sundhed.

Yderligere information:

Lisbeth E. Knudsen

E-mail: liek@sund.ku.dk

Angiv kemikalier, du er bekymret for, og som skal behandles i bioovervågningsundersøgelser

Aluminium
Ammoniak
Asbest
Cadmium
Farvestoffer
Ftalater
Fluorforbindelser, PFAS
Hjælpestoffer
Hormonforstyrrende stoffer
Klor
Krom 6
Kviksølv

Mikropartikler fra trafik, slidpartikler
Nanopartikler
Neglelakfjerner
Nitrit
Organiske opløsningsmidler
Pesticider og metabolitter, pyrethroider, organofosfater, flammehæmmere, round-up
PCB
Rengøringsmidler
Silikoneprodukter
Sodpartikler
Sprit
Stråling
Tilsætningsstoffer i madvarer, E numre
Tungmetaller, kviksølv, bly

Kemikalier, der er svære at gennemskue man bliver udsat for og derfor svære at fravælge, fx fra fødevareemballage eller tekstiler (men ikke et konkret kemikalie).

Forskellige kemikalier, der anvendes i plastik og kan frigives med tiden.
Kemikalier fra kosmetik, cremer mm. fx dem, der er hormonforstyrrende.

Kommentarer eller forslag i forbindelse med human biomonitoring og /eller European Human Biomonitoring Program

Der bør oprettes en fælles europæisk database med alle resultater fra biomonitoringen og af hvilke kemikalier der anvendes og som har været anvendt i EU

Folk i nærheden af landbrug, svinefarme og kyllingefarme bør undersøges for ammoniakforurening.

Kombinere med effekt test.

Gør det nemt for forbrugerne (end-users) at følge med i udviklingen!

Kig både på individuelle kemikalier og blandinger.

Er glad for at kunne deltage. Forsat det gode arbejde.

Undersøgelse af co-occurrence af forskellige kemikalier, evt. udvikling på anvendelse af non-target screening samt undersøgelse af cocktaileffekter.

At fokusere mere på de manglende faredata for kemikalier.

Sikring af at bredt udsnit af befolkningen.

Inddrag både befolkning og erhvervsliv, beskat skadelige kemikalier og forbyd dem.

Øget oplysning er med til at skabe tryghed.

Jeg er glad for yderligere undersøgelser, for jeg er ikke tryk p.t.

Synlighed for befolkningen f.eks. via markante personligheder.

Forbud mod udveksling af persondata. Både til og fra EU.

Husholdningsmidler der er i spraydåse. Selv om man bruger handsker for at beskytte sig, vil man uden tvivl komme til at indånde, hvis ikke man også bruger maske. Jeg kunne godt tænke mig, at man undersøgte hvordan eksponeringen af disse kemikalier er/vil være i forhold til dispenseringsformen. Har det noget at sige, at man indånder sådanne arisolere.

Cocktailblandinger af medicin.

Der er for store forskelle i EU til at man kan have fælles retningslinjer for dette.

Skriv hvad der er i produkter i stedet for hvad der ikke er i (laktosefri mandler).

Burde gøres på verdensplan.

Udledning af gift i miljøet herunder plast og CO2 bør reduceres lokalt og internationalt.

Der mangler forklaring på hvad biomonitorering går ud på!

Priorité international vidensportal og gør det offentlig tilgængeligt.

Jeg er bekymret for overvågningen af befolkningen.

Det er et vigtigt område at undersøge. Især fordi mennesker ikke er ens, og nogle kan tåle mindre påvirkning end andre. Vi er efterhånden eksponeret for kemi fra så mange forskellige områder, og selv om de hver især holder sig under en (politisk/økonomisk/målbar) fastsat grænse, så akkumulerer det sig i det enkelte menneske. Og hvad gør disse produkter og deres nedbrydningselementer ved hjerne, kropsfunktioner og forplantningsevne?

Få et navn almindelige mennesker forstår.

Sensitization trends for chromium and cobalt and causative - Resume af ph.d. afhandling

Af Farzad Alinaghi

Krom og kobolt er hyppigt forekommende årsager til kontaktallergi i befolkningen og blandt patienter undersøgt for kontakteksem. Siden 1990'erne er læder blevet den vigtigste kilde til kromeksponering i Danmark. I marts 2014 vedtog EU-Kommissionen en regulering, der begrænser indholdet af hexavalent krom til maksimalt 3 mg/kg (ppm) i lædervarer, der kommer i kontakt med huden. Reguleringen forventedes at være 80 % effektiv til at reducere forekomsten af allergisk kontakteksem udløst af hexavalent krom i læder. Vedrørende koboltallergi forbliver prævalensen relativt høj og stabil over tid med begrænset indsigt i relevante eksponeringer. I de senere år har et stigende evidensniveau indikeret, at læder muligvis udgør en hyppigere eksponering hos patienter med koboltallergi end hidtil antaget. I denne afhandling ønskede vi at vurdere, hvorvidt lovgivningen mod hexavalent krom i læder har medført tidsmæssige ændringer i epidemiologien (manuskript I) af kromallergi i Danmark samt sygdomsbyrde (manuskript II) hos de berørte. Desuden blev trends i forekomst, kliniske karakteristika og eksponeringskilder undersøgt over tid for patienter med koboltallergi (manuskript III). Da tidligere studier har vist en mulig sammenhæng mellem metalarbejde - særligt kølesmøremidler - og metalallergi, gennemførte vi en markedsundersøgelse med henblik på at undersøge forekomsten af metalallergener i brugte og ubrugte kølesmøremidler indsamlet fra metalvirksomheder i København, Danmark (manuskript IV).

I manuskript I udførte vi et retrospektiv tværsnitstudie, der omfattede 13.379 voksne patienter i aldersgruppen 18 til 99 år lappetestet på mistanke om allergisk kontakteksem på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i perioden 2002-2017. Den samlede

prævalens af kromallergi var 2,2 %. Vi fandt en faldende trend i forekomsten af kromallergi ($p_{\text{trend}} < 0.001$) og fodeksem ($p_{\text{trend}} = 0.01$) blandt patienter med kromallergi i perioden 2002-2017. Læder blev registreret som den relevante eksponeringskilde hos næsten halvdelen af kromallergikere (48,3 %). Ingen tilfælde af relevant cementeksponering blev registreret hos patienter med kromallergi.

I manuskript II udførte vi en spørgeskemaundersøgelse, der omfattede 172 voksne eksempatienter med kromallergi samt 587 alders- og kønsmatchedde eksempatienter uden kromallergi. Alle patienter blev lappetestet på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i løbet af 2003-2018. Sammenlignet med kontroller var kromallergiske patienter fortsat mere påvirket af aktuell fodeksem (OR = 3,82, 95 % CI: 2.07-7.08) og håndeksem (OR = 1,98, 95 % CI: 1,13-3,49) for perioden 2013-2018. Med hensyn til kontakteksem udløst af lædereksponeringer fandt vi ingen forskel ved sammenligning af kromallergiske patienter i løbet af 2003-2012 versus 2013-2018 (71,0 % vs. 66,1 %, $p = 0,5$). Endvidere fandt vi sammenlignelige estimater for arbejdsevne og sygdomsgrad hos patienter med kromallergi for 2003-2012 versus 2013-2018.

I manuskript III gennemførte vi en retrospektiv tværsnitundersøgelse, der omfattede 13.475 voksne patienter i alderen 18 til 99 år lappetestet på mistanke om allergisk kontakteksem på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i perioden 2002-2017. Forekomsten af alle og isolerede tilfælde af koboltallergi var henholdsvis 3,3 % og 1,5 %, og forblev uændret over tid. Andelen af koboltallergiske patienter med relevant lædereksponering steg markant fra 3,7 % i 2002-2009 til 8,3 % 2010-2017 ($p_{\text{trend}} < 0.001$). Mens smykker (6,3 %) og

læder (6,0 %) udgjorde de hyppigst registrerede eksponeringskilder hos patienter med allergisk kobolteksem, blev en relevant eksponering registreret i kun en ud af fem patienter.

I manuskript IV undersøgte vi forekomsten af krom, kobolt og nikkel i 80 brugte og ubrugte kølesmøremidler indsamlet fra otte metalvirksomheder i København, Danmark. Atomabsorptionsspektroskopi med grafitovn viste, at 13 af 80 prøver (16,3 %) indeholdt > 1 mg/kg nikkel (interval: 6,4-17,7 mg/kg), 3 af 80 (3,8 %) indeholdt > 1 mg/kg krom (interval: 1,4-3,1 mg/kg) og 1 ud af 80 (1,3 %) indeholdt 1,3 mg/kg kobolt. Mens nikkel forekom i både brugte og ubrugte olier, blev krom og kobolt kun fundet i brugte kølesmøremidler. Det håndholdte røntgenfluorescens (XRF) apparat var et dårligt screeningsværktøj for disse metaller i kølesmøremidler.

Denne afhandling viste, at forekomsten af kromallergi er faldet, hvilket antyder en gunstig effekt af den nyligt vedtagne EU-lovgivning mod hexavalent krom i læder. Vi fandt dog ingen tegn på bedring i sygdomsbyrde eller i andelen af selvrapporterede lædereksponeringer, der førte til kontakteksem hos patienter med kromallergi, hvilket tyder på en utilstrækkelig beskyttelse af dem, der allerede er sensibiliserede. Forekomsten af koboltallergi forblev uændret, og de fleste tilfælde kunne ikke knyttes til en relevant eksponering. Det er således i øjeblikket ikke muligt at vurdere behovet og potentielle mål for forebyggende tiltag. Endelig blev der påvist betydelige niveauer af metalallergener i nogle brugte og ubrugte kølesmøremidler, hvilket indikerer, at disse kan udgøre en relevant eksponeringskilde hos metalarbejdere med metalkontaktallergi.

Link til afhandlingen på Videncenter for Allergis hjemmeside:

<https://www.videncenterforallergi.dk/wp-content/uploads/files/ph.d-afhandlinger/PhD-Seyed-Alinaghi.pdf>

The skin microbiome in atopic dermatitis - Resume af ph.d. afhandling

Af Rie Dybboe Bjerre

Menneskets hud er massivt koloniseret af mikroorganismer, som interagerer med værtens celler og modulerer immunsystemet. Ved atopisk eksem er der høj forekomst af den patogene bakterie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), som kan virke forværende på eksem. Nye teknologiske metoder gør det nu muligt at karakterisere hele samfund af mikroorganismer og øge vores viden om ubalance i sammensætningen af mikroorganismer, dysbiosis. Det overordnede formål med denne afhandling var at samle viden om hudmikrobiomet og dets rolle ved atopisk eksem, etablere metode til at undersøge hudmikrobiomet; bakterier, svampe og virus, på adskillige hudområder hos patienter med atopisk eksem.

I en indledende systematisk litteraturgennemgang identificerede vi, at der hos personer med atopisk eksem var lavere diversitet af bakterier i huden, særligt på læsionel hud, med højere forekomst af *S. aureus* og *S. epidermidis* og lavere forekomst af *Malassezia* og *Cutibacterium*. Dysbiose så ud til at kunne forårsage eksem. Vi identificerede ydermere stor variation i metodologi, hvilket højst sandsynligt påvirkede resultaterne af undersøgelserne. I vores metodestudie sammenlignede vi to måder at tage prøver fra huden og fandt, at eSwabs var at foretrække. Vi reducerede humant DNA før shotgun metagenomisk sekventering, hvilket ikke påvirkede sammensætningen af mikroorganismer, men det kan have forårsaget, at mange af vores prøver ikke kunne opbygge biblioteker til sekventering i vores case-control studie. I case-control studiet tog vi prøver fra 14 ikke-

overlappende hudområder fra 10 patienter med atopisk eksem og 5 hudraske alders- og kønsmatchede kontroller. Der var markant forskel på sammensætning af mikroorganismer på huden mellem patienterne med atopisk eksem og de hudraske, særligt på halsen, i albuebøjninger og knæhaser. Vi genfandt de karakteristika for hudmikrobiomet ved atopisk eksem, som vi fandt i litteraturgennemgangen, og så også øget forekomst af bakterierne *Moraxella osloensis* og *Micrococcus luteus* og mindre forekomst af *S. hominis* og *C. acnes*. Viromet ved atopisk eksem var karakteriseret ved øget mængde af to *Propionibacterium phager*, PHL041 og PHL092, samt *S. epidermidis phagerne* CNPH82 og PH15. Læsionel hud havde større mængde af *Staphylococcus phagerne* Ipla5 og Ipla7. I alle studier var der store individuelle forskelle i hudmikrobiomet, også i stammer af *S. aureus*.

Vi konkluderer, at der stadig mangler robuste og standardiserede metoder til at undersøge hudmikrobiomet og vi anbefaler at håndtere det humane DNA efter metagenomisk sekventering. Dysbiosen i hudmikrobiomet ved atopisk eksem omfatter både bakterie-, mykobiomet og viromet. Resultaterne indikerer, at hudmikrobiomet har en stor rolle ved atopisk eksem og at phager understøtter dysbiosen, sandsynligvis ved at lysere fredelige bakterier og give *S. aureus* og *S. epidermidis* virulens gener.

Link til afhandlingen på Videncenter for Allergis hjemmeside:

<https://www.videncenterforallergi.dk/wp-content/uploads/files/ph.d-afhandlinger/PhD-Dybboe-Bjerre.pdf>

Nyt fra internettet - aktuelle artikler med fuld adgang

Adlard B, Lemire M, Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Ólafsdóttir K, Odland JO, Rautio A, Myllynen P, Sandanger TM, Dudarev AA, Bergdahl IA, Wennberg M, Berner J, Ayotte P. *Mercury in pregnant women from the Arctic as a baseline to assess the effectiveness of the Minamata Convention*. *Int J Circumpolar Health* 2021;80(1):1881345.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22423982.2021.1881345>

Amini H, Dehendorff C, Lim Y-H, Mehta A, Jørgensen JT, Mortensen LH, Westendorp R, Hoffmann B, Loft S, Cole-Hunter T, Bräuner EV, Ketznel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Christensen JH, Geels C, Frohn LM, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Long-term exposure to air pollution and stroke incidence: A Danish Nurse cohort study*. *Environ Int* 2020;142:105891.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020318468?via%3Dihub>

Andersen ZJ, Cramer J, Jørgensen JT, Dehendorff C, Amini H, Mehta A, Cole-Hunter T, Mortensen LH, Westendorp R, So R, Li S, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Ketznel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Christensen JH, Geels C, Frohn LM, Backalarz C, Simonsen MK, Lim Y-H. *Long-Term Exposure to Road Traffic Noise and Air Pollution, and Incident Atrial Fibrillation in the Danish Nurse Cohort*. *Environ Health Perspect* 2021;129(8):87002.
https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP8090?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

Bendtsen KM, Bengtson E, Saber AT, Vogel U. *A review of health effects associated with exposure to jet engine emissions in and around airports*. *Environ Health* 2021;20(1):10.
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-020-00690-y>

Benson TE, Gaml-Sørensen A, Ernst A, Brix N, Hougaard KS, Hærvig KK, Bonde JPE, Tøttenborg SS, Lindh CH, Ramlau-Hansen CH, Toft G. *Urinary Bisphenol A, F and S Levels and Semen Quality in Young Adult Danish Men*. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):1742.
<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1742/htm>

Hansen JB, Bilenberg N, Timmermann CAG, Jensen RC, Frederiksen H, Andersson A-M, Kyhl HB, Jensen TK. *Prenatal exposure to bisphenol A and autistic- and ADHD-related symptoms in children aged 2 and 5 years from the Odense Child Cohort*. *Environ Health* 2021;20(1):24.
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-021-00709-y>

Birukov A, Andersen LB, Andersen MS, Nielsen JH, Nielsen F, Kyhl HB, Jørgensen JS, Grandjean P, Dechend R, Jensen TK. *Exposure to perfluoroalkyl substances and blood pressure in pregnancy among 1436 women from the Odense Child Cohort*. *Environ Int* 2021;151:106442.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412021000672?via%3Dihub>

Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. *Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review*. *Environ Health* 2020;19(1):107.
<https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-020-00647-1>

Cantuaria ML, Waldorff FB, Wermuth L, Pedersen ER, Poulsen AH, Thacher JD, Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Khan J, Valencia VH, Schmidt JH, Sørensen M. *Residential exposure to transportation noise in Denmark and incidence of dementia: national cohort study*. *BMJ* 2021;374:n1954
<https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1954.long>

Cramer J, Jørgensen JT, Hoffmann B, Loft S, Bräuner EV, Prescott E, Ketzel M, Hertel O, Brandt J, Jensen SS, Backalarz C, Simonsen MK, Andersen ZJ. *Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Myocardial Infarction: A Danish Nurse Cohort Study*. *Environ Health Perspect* 2020; 128(5):57003.

https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP5818?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed

Di Ianni E, Erdem JS, Møller P, Sahlgren NM, Poulsen SS, Knudsen KB, Zienolddiny S, Saber AT, Wallin H, Vogel U, Jacobsen NR. *In vitro-in vivo correlations of pulmonary inflammogenicity and genotoxicity of MWCNT Part Fibre*. *Toxicol* 2021;18(1):25.

<https://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12989-021-00413-2>

Duijster JW, Hansen JV, Franz E, Neeffjes JJC, Frisch M, Mughini-Gras L, Ethelberg S. *Association between Salmonella infection and colon cancer: a nationwide registry-based cohort study*. *Epidemiol Infect* 2021;149:e56.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551005/>

Fucic A, Duca RC, Galea KS, Maric T, Garcia K, Bloom MS, Andersen HR, Vena JE. *Reproductive Health Risks Associated with Occupational and Environmental Exposure to Pesticides*. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(12):6576.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/12/6576/htm>

Holst GH, Pedersen CB, Thygesen M, Brandt J, Geels C, Bønløkke JH, Sigsgaard T. *Air pollution and family related determinants of asthma onset and persistent wheezing in children: nationwide case-control study*. *BMJ* 2020;370:m2791.

<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2791.long>

Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. *Male alcohol consumption and fecundability*. *Hum Reprod* 2020;35(4):816-25.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192537/>

Jornod F, Rugard M, Tamisier L, Coumoul X, Andersen HR, Barouki R, Audouze A. *AOP4EUpest: mapping of pesticides in adverse outcome pathways using a text mining tool*. *Bioinformatics* 2020; 36(15):4379-81.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7520043/>

Kofoed AB, Deen L, Hougaard KS, Petersen KU, Meyer HW, Pedersen EB, Ebbelhøj NE, Heitmann BL, Bonde JP, Tøttenborg SS. *Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes*. *Eur J Epidemiol* 2021;36(8):861-72.

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10654-021-00793-x>

Kuhn K, Hvass AK, Christiansen AH, Ethelberg S, Cowan SA. *Sexual Contact as Risk Factor for Campylobacter Infection, Denmark*. *Emerg Infect Dis* 2021(4):1133-40.

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/4/20-2337_article

Kuhn KG, Nygård KM, Guzman-Herrador B, Sunde LS, Rimhanen-Finne R, Trönberg L, Jepsen MR, Ruuhela R, Wong WK, Ethelberg S. *Campylobacter infections expected to increase due to climate change in Northern Europe*. *Sci Rep* 2020;10(1):13874.

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-70593-y>

Madsen AM, White JK, Markouch A, Kadhim S, de Jonge N, Thilsing TM, Hansen VM, Bælum J, Nielsen JL, Vogel U, Tendal K. *A cohort study of cucumber greenhouse workers' exposure to microorganisms as measured using NGS and MALDI-TOF MS and biomarkers of systemic inflammation.* Environ Res 2021;192:110325

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935120312226?via%3Dihub>

Mattila T, Santonen T, Andersen HR, Katsonouri A, Szigeti T, Uhl M, Wařowicz W, Lange R, Bocca B, Ruggieri F, Kolossa-Gehring M, Sarigiannis DA, Tolonen H. *Scoping Review-The Association between Asthma and Environmental Chemicals.* Int J Environ Res Public Health 2021;18(3):1323.

<https://www.mdpi.com/1660-4601/18/3/1323/htm>

Pape K, Svanes C, Sejbæk CS, Malinowski A, Benediktsdottir B, Forsberg B, Janson C, Benke G, Tjalvin G, Sánchez-Ramos JL, Zock J-P, Toren K, Bråbäck, Holm M, ögi R, Bertelsen RJ, Gíslason T, Sigsgaard T, Liu X, Hougaard KS, Johannessen A, Lodge C, Dharmage SC, Schlünssen V. *Parental occupational exposure pre- and post-conception and development of asthma in offspring.* Int J Epidemiol 2021;49(6):1856-69.

<https://academic.oup.com/ije/article/49/6/1856/5871506>

Rodríguez-Carrillo AR, Rosenmai AK, Mustieles V, Couderq S, Fini J-B, Vela-Soria F, Molina JM, Ferrando-Marco P, Wielsøe M, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC, Olea N, Vinggaard AM, Fernández MF. *Assessment of chemical mixtures using biomarkers of combined biological activity: A screening study in human placentas.* Reprod Toxicol 2021;100:143-54.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623821000022?via%3Dihub>

Raaschou-Nielsen O, Thorsteinson E, Antonsen S, Holst GJ, Sigsgaard T, Geels C, Frohn LM, Christensen JH, Brandt J, Pedersen CB, Hvidtfeldt UA. *Long-term exposure to air pollution and mortality in the Danish population a nationwide study.* EclinicalMedicine 2020;28:100605.

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30349-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30349-7/fulltext)

Skaaby S, Flachs EM, Lange P, Schlünssen V, Marott JL, Brauer C, Nordestgaard BG, Sathra S, Kurmi O, Bonde JPE. *Occupational exposures and exacerbations of asthma and COPD-A general population study.* PLoS One 2020;15(12):e0243826.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0243826>

Vinggaard AM, Bonefeld-Jørgensen EC, Jensen TK, Fernandez MF, Rosenmai AK, Taxvig C, Rodríguez-Carrillo A, Wielsøe M, Long M, Olea N, Antignac J-P, Hamers T, Lamoree M. *Receptor-based in vitro activities to assess human exposure to chemical mixtures and related health impacts.* Environ Int 2021;146:106191.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020321462>

Vorkamp K, Castaño A, Antignac J-P, Boada LD, Cequier E, Covaci A, López ME, Haug LS, Kasper-Sonnenberg M, Koch HM, Luzzardo OP, Osite A, Rambaud L, Pinorini M-T, Sabbioni G, Thomsen C. *Biomarkers, matrices and analytical methods targeting human exposure to chemicals selected for a European human biomonitoring initiative.* Environ Int 2021 Jan;146:106082.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412020320377?via%3Dihub>

Wielsøe M, Tarantini L, Bollati V, Long M, Bonefeld-Jørgensen EC. *DNA methylation level in blood and relations to breast cancer, risk factors and environmental exposure in Greenlandic Inuit women.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2020;127(4):338-50.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13424>

Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen TK, Weihe P, Oulhote Y. *Associations of Exposure to Perfluoroalkyl Substances With Thyroid Hormone Concentrations and Birth Size.* J Clin Endocrinol Metab 2020;105(3):735-745.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112969/>

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send link til nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!