



Dato 10-08-2021

Sagsnr. 03-0099-60

Bidrag til besvarelse af SUU almen del spørgsmål 1341 og 1342 - baggrundsnotat

Sundhedsstyrelsens opgave i relation til miljøfaktorer er at yde sundhedsfaglig rådgivning om helbredseffekter af udsættelse herfor. Her skal anføres en oversigt over kendte humane helbredseffekter af PFOS samt en oversigt over kendte helbredseffekter hos danske brandfolk med henblik på, om der findes en sammenhæng mellem PFOS og sygdomsbilledet hos brandfolk.

A. Helbredseffekter af PFOS

Det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) publicerede i maj 2021 en opdateret udgave af dets toksikologiske profil for perfluoroalkylstoffer (PFAS).¹ Profilen, der er opdateret i marts 2020, indeholder et omfattende kapitel om helbredseffekter af 12 PFAS-stoffer, herunder PFOS. I det følgende gives en oversigt over resultaterne af denne gennemgang, der suppleres med litteratur, der ikke måtte indgå i kapitlet om helbredseffekter.

Kapitlet indeholder data fra humane studier og fra dyreeksperimentelle studier, hvoraf kun de humane data skal gennemgås her. I indledningen anføres det, at de fleste data for helbredseffekter kommer fra epidemiologiske studier og at 52 % er tværsnitstudier. I de epidemiologiske studier er der undersøgt tre kategorier af populationer, henholdsvis arbejdere på fabrikker, der producerede eller anvendte PFAS i produktionen, hvilket typisk involverede koncentrationer af PFOS og PFOA, der var højere end baggrundseksponeringen, populationer, der levede tæt på en fabrik, der fremstillede PFOA og med høje koncentrationer af PFOA i drikkevandet samt studier i den generelle befolkning, der var eksponeret for baggrundsniveauer af PFAS.

Koncentrationen af PFAS i serum blev anvendt som biomarkør for eksponering i næsten alle de epidemiologiske undersøgelser. I en undersøgelse på to PFOS fabrikker lå niveauet af PFOS hos arbejderne mellem 960-1.400 ng/ml i år 2000, hvor niveauet i den generelle befolkning i USA i 1999-2000 var 30,4 ng/ml. Serumkoncentrationen er vist at være en troværdig biomarkør for nylig eksponering, men giver ikke information om tidligere eksponering, hvilket er en særlig begrænsning i studier i arbejdsmiljøet, hvor eksponeringen typisk var højere tidligere.

En anden begrænsning er sameksponering med mange andre PFAS, og nok er der mange studier, men over halvdelen er tværsnitstudier, der ikke kan sige noget om kausalitet.

¹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2021. Toxicological profile for Perfluoroalkyls. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

I det følgende anføres ATSDRs vurdering af epidemiologiske undersøgelser af PFOS og til sidst anføres konklusionerne for de humane undersøgelser.

a. Mortalitet af alle årsager

En undersøgelse af erhvervs eksponering evaluerede potentialet for PFOS til at øge dødeligheden. Undersøgelsen fandt ikke stigninger i dødsfald fra alle årsager hos arbejdere på et PFOS-produktionsanlæg.

b. Kropsvægt

Epidemiologiske undersøgelser har undersøgt de mulige sammenhænge mellem prænatal og / eller tidlig eksponering for PFAS og kropsvægt, BMI osv. Andre undersøgelser har undersøgt mulige sammenhænge mellem serumniveauer hos ældre børn eller voksne og kropsvægt, fedmemarkører og risiko for at være overvægtige.

Samlet set tyder epidemiologiske studier ikke på en sammenhæng mellem prænatal eksponering og / eller tidligt i livet for PFOS og ændringer i kropsvægt, kropslængde, BMI eller med risikoen for være overvægtig som barn. Kun en undersøgelse undersøgte en mulig sammenhæng mellem PFOS og effekt på kropsvægten hos voksne, hvilket ikke er tilstrækkeligt til at vurdere en sammenhæng.

c. Luftvejs sygdomme

Der er ikke fundet studier af PFOS og effekter på luftvejene.

d. Hjerte-kar-sygdomme

Epidemiologiske studier har undersøgt udsættelse for PFAS og hjerte-kar-sygdomme, herunder iskæmisk hjertesygdom, blodprop i hjertet, slagtilfælde, forhøjet blodtryk og graviditetsudløst forhøjet blodtryk.

Undersøgelser af PFOS i den generelle befolkning har ikke konsistent fundet sammenhæng med en stigning i risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom. Der er vist en sammenhæng mellem serum PFOS og en øget risiko for forhøjet blodtryk hos voksne, men kun hos kvinder.

Der er ikke vist en sammenhæng i det amerikanske National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), for unge menneskers vedkommende og heller ikke mellem mors serum PFOS og blodtryk hos børn i alderen 4 og 7 år. To undersøgelser fandt stigninger i risikoen for selvrapporert graviditetsudløst forhøjet blodtryk eller selvrapporert svangerskabsforgiftning forbundet med serum PFOS-niveauer. Der blev ikke observeret nogen stigning i risikoen for svangerskabsforgiftning i en generel befolkningsundersøgelse.

e. Mavearmsygdomme

Der er begrænsede data om PFOS og mavearmmidler. I en undersøgelse af nuværende, pensionerede eller tidligere arbejdere, der var ansat i mindst 1 år på et PFOS-baseret fluorkemisk fremstillingsanlæg i Decatur, Alabama, fandtes ingen sammenhæng mellem selvrapporert forekomst af mavesår eller tyktarmspolyper og at have arbejdet i et job med enten lav (estimerede PFOS-niveauer i serum på 390-890 ng / ml) eller høj (estimerede PFOS-serumniveauer på 1.300-1.970 ng / ml) eksponering for PFOS sammenlignet med arbejdere uden direkte eksponering på arbejdspladsen (estimerede serum PFOS niveauer på 110-290 ng / ml). En anden undersøgelse af arbejdere på Decatur-anlægget fandt en stigning i risikoen for episoder med behandling af tyktarmspolyper hos arbejdstagere med høj potentiel eksponering for PFOS.

f. Hæmatologiske parametre

To undersøgelser af erhvervsmæssig eksponering har undersøgt mulig sammenhæng mellem serum PFOS og hæmatologiske parametre (hæmatokrit, hæmoglobin, røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader) hos arbejdere på 3M-faciliteter i Decatur, Alabama og Antwerpen, Belgien. De gennemsnitlige målte niveauer af serum PFOS varierede fra 800 til 2.440 ng / ml. Ingen konsistente ændringer i hæmatologiske parametre blev observeret.

g. Muskel- og skelet sygdomme

Flere epidemiologiske undersøgelser har vurderet mulige sammenhænge mellem PFAS og knogletæthed, risiko for frakturer og risiko for slidgigt. I studier af PFOS blev der fundet blandede resultater med studier, der fandt en nedsat risiko for slidgigt, øget risiko hos kvinder under 50 år eller ingen sammenhæng. Information om PFOS og knogletæthed er begrænset med et studie af kvinder og et studie af børn, hvilket ikke er tilstrækkeligt til at vurdere mulige sammenhænge.

h. Leverpåvirkning

Epidemiologiske undersøgelser af PFAS har undersøgt tre potentielle udfald: leversygdom, ændringer i leverenzymmer samt ændringer i serumlipidniveauer.

Epidemiologiske studier har undersøgt de mulige sammenhænge mellem PFOS-eksponering og leversygdom hos arbejdstagere og leverpåvirkning og ændringer i serumlipidniveauer hos arbejdstagere og i den generelle befolkning.

De tilgængelige undersøgelser tyder ikke konsistent på en sammenhæng mellem PFOS-eksponering og øget risiko for leversygdom eller galdevejslidelser.

Stigning i leverenzymmer og fald i serumbilirubin tyder på påvirkning af leveren. Stigninger i aspartataminotransferase (AST), alaninaminotransferase (ALT) og gamma-glutamyltransferase (GGT) og fald i serumbilirubin er rapporteret i undersøgelser i arbejdsmiljøet, i andre populationer og / eller i den generelle befolkning. Disse stigninger i serumenzymniveauer, især ALT, er forbundet med stigende niveauer af PFOS, men det skal bemærkes, at der er betydelig variation på tværs af undersøgelser, og at ikke alle undersøgelser er justeret for potentielle confoundere².

Samlet set tyder de epidemiologiske undersøgelser af PFOS og serumlipider på en sammenhæng mellem serum PFOS-niveauer og stigninger i serumniveauerne af total kolesterol og muligvis LDL-kolesterol (det dårlige kolesterol). Undersøgelser på et PFOS-produktionsanlæg fandt forhøjede serumkolesterolniveauer hos arbejdere med høje PFOS-niveauer i serum; en longitudinel analyse samme sted fandt imidlertid ikke, at serum-PFOS var en signifikant prædiktør for kolesterolniveauet. Undersøgelser af beboere i et område med meget høje PFOA-niveauer i drikkevand fandt stigninger i serumkolesterolniveauer forbundet med forhøjede serum-PFOS-niveauer hos børn, unge og voksne. Blandede resultater er fundet for sammenhænge

²En confounder er en med determinanten forbundet risikofaktor, der helt eller delvist kan forklare den fundne association mellem determinant og udfald

mellem serum PFOS og stigninger i serumkolesterolniveauer i generelle befolkningsundersøgelser.

i. Nyrepåvirkning

Epidemiologiske undersøgelser har vurderet risikoen for nyresygdom, ændringer i nyrefunktionen, skader på nyrerne og ændringer i urinsyreniveauer ved eksponering for PFAS.

Tre undersøgelser har fundet sammenhænge mellem serum PFOS-niveauer og fald i den glomerulære filtrationshastighed (et mål for nyrefunktionen) hos voksne, teenagere og børn. Ligeledes er der fundet en sammenhæng mellem PFOS og stigning i urinsyreniveau. Imidlertid kan disse ændringer skyldes omvendt kausalitet (dvs. stigninger i serum PFOS kan skyldes et fald i glomerulær filtration snarere end en direkte virkning).

Et af studierne fandt øget risiko for kronisk nyresygdom (defineret som en glomerulær filtrationshastighed på <60 ml / minut / $1,73$ m²) hos deltagere med serum PFOS-niveauer i 4. kvartil.

j. Hud og øjne

Der er ikke fundet undersøgelser af effekter på hud og øjne hos mennesker.

k. Skjoldbruskkirtlen

Selvom der er fundet nogle sammenhænge mellem serum PFOS og skjoldbruskkirtelstimulerende hormon (TSH), stofskiftehormonerne triiodthyronin (T3) eller thyroxin (T4) eller stofskiftesygdom, er resultaterne ikke konsistente på tværs af undersøgelser, og et større antal studier har ikke fundet sammenhænge.

l. Immunsystemet

Epidemiologiske studier har undersøgt tre former for ændret immunrespons relateret til eksponering for PFAS: immunsuppression (ændret antistofrespons og ændret resistens over for smittsomme sygdomme), overfølsomhed (astma, hvæsende vejrtrækning, eksem, atopisk dermatitis, allergier) og autoimmunitet.

Generelt identificerer de epidemiologiske undersøgelser immunforsvaret som et mål for perfluoralkyltoksicitet. Der er overbevisende dokumentation for en sammenhæng mellem serum PFOS-niveauer og immunsuppression, især nedsat antistofrespons på vacciner hos børn og voksne. Der er fundet blandede resultater i undersøgelser, der har set på sammenhænge mellem serum PFOS og resistens over infektionssygdom. Undersøgelser, der har set på sammenhæng mellem serum PFOS og øget risiko for astma har vist inkonsistente resultater, og serum PFOS er ikke forbundet med eksem, dermatitis eller fødevarerallergi / sensibilisering.

m. Neurotoksicitet

Der findes begrænsede humane data om neurotoksicitet af PFAS. I tre epidemiologiske studier fandtes en sammenhæng mellem serum PFOS og nedsat risiko for nedsat hukommelse hos ældre personer.

n. Reproduktion

En række epidemiologiske undersøgelser har evalueret reproduktionstoksiciteten af PFAS. Disse undersøgelser har set på ændringer i reproduktionshormoner og effekter på sædceller, overgangsalderen, længden af menstruationscyklus, endometriose, varighed af amning samt effekter på fertilitet. Selvom nogle undersøgelser, der undersøger hormonniveauer, har fundet

tilknytning til PFAS, herunder PFOS, er resultaterne ikke konsistente på tværs af undersøgelser, eller der er for få undersøgelser til at resultaterne kan tolkes. Data fra generelle befolkningsundersøgelser giver ikke belæg for, at PFOS beskadiger sædceller.

Kommentar: The Life Study associerede 17 sædkvalitetsparametre med 6 PFAS stoffer, herunder PFOS, og fandt, at PFOS var forbundet med en lavere procentdel af sædceller med snoede haler.³

Reproduktive udfald som overgangsalder, længden af menstruationscyklus, endometriose⁴ og varighed af amning er for de flestes vedkommende kun undersøgt i en undersøgelse, hvilket ikke er tilstrækkeligt til at afgøre, om der er en sammenhæng med udsættelse for PFOS.

Flere undersøgelser af den generelle befolkning har vurderet, om der er en mulig sammenhæng mellem serum PFOS og time to pregnancy⁵ eller infertilitet. Et par undersøgelser har fundet en sammenhæng, men de fleste har ikke fundet en sammenhæng.

o. Udviklingsforstyrrelser

Et stort antal epidemiologiske studier har undersøgt mulig udviklingstoksicitet af PFAS i den almindelige befolkning og i befolkninger, der bor i et område med høj drikkevandsforurening med PFOA.

Resultaterne er opdelt i fire kategorier: graviditetsudfald, fødselsudfald, udvikling (især risiko for ADHD) og seksuel modning. Graviditetsudfald inkluderer abort, dødfødsel, for tidlig fødsel og gestationsalder⁶.

Generelt fandt de epidemiologiske undersøgelser ikke sammenhæng mellem negative graviditetsudfald (abort, for tidlig fødsel eller gestationsalder). Nogle epidemiologiske undersøgelser har fundet sammenhæng mellem moderens PFOA- eller PFOS-eksponering og nedsat fødselsvægt, men samlet set blev der ikke fundet sammenhæng mellem serum PFOS og øget risiko for lav fødselsvægt og small for date børn. De tilgængelige epidemiologiske data tyder ikke på sammenhænge mellem PFOS og IQ eller præstationer i skolen, og der blev ikke fundet sammenhæng med øget risiko for ADHD; flere undersøgelser fandt nedsat risiko for ADHD. Der er fundet inkonsistente resultater for forsinket pubertet eller alder for pubertets indtræden, især hos piger.

p. Diabetes

En række epidemiologiske studier har undersøgt sammenhænge mellem PFAS og diabetes. Samlet set giver de epidemiologiske studier ikke støtte til en sammenhæng mellem PFOS og øget risiko for diabetes eller relaterede parametre (f.eks. stigning i blodsukker, glukosetolerance). Derudover tyder undersøgelser af PFOS ikke på en sammenhæng med svangerskabsdiabetes.

q. Cancer

³ Louis GMB, Chen Z, Schisterman EF et al. Perfluorochemicals and human semen quality: The Life Study. *Environ Health Perspect* 2015;123(1)

⁴ Endometriose betyder, at væv af samme type som slimhinden i livmoderen også sidder uden for livmoderen

⁵ Den tid, der går fra beslutning om graviditet er taget til graviditet opnås.

⁶ Et fosters aktuelle alder

En undersøgelse af arbejdsmiljøudsættelse for PFOS rapporterede en stigning i blærekræft, der ikke blev understøttet af efterfølgende erhvervsstudier. Generelle befolkningsundersøgelser har ikke konsistent rapporteret stigninger i maligne tumorer for PFOS. Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem udsættelse for PFOS og risiko for prostatacancer. Imidlertid blev der fundet associationer med PFOS for mænd med en førstegrads slægtning med prostatacancer.

Kommentar: Forfatterne til et review om PFAS og cancer fra 2021 konkluderer, at selvom der ikke er fundet associationer, der både er markante og konsistente på tværs af undersøgelserne, er der nogen evidens for en sammenhæng mellem PFOA og testikelcancer. Der findes også nogen evidens for en sammenhæng mellem nyrecancer og PFOA, men ikke med andre PFAS forbindelser. Samlet er evidensen stærkest for testikel- og nyrecancer, men den forbliver begrænset⁷.

Der findes med andre ord ikke en sammenhæng mellem cancer og PFOS, men med PFOA, hvilket er i overensstemmelse med eksperimentelle dyreforsøg og at IARC har vurderet PFOA som carcinogent gruppe 2B (muligvis kræftfremkaldende for mennesker).

Konklusion

ATSDR konkluderer, at de tilgængelige epidemiologiske studier tyder på sammenhænge mellem eksponering for PFAS og adskillige helbredsudfald. Imidlertid er der ikke etableret kausale sammenhænge for disse udfald.

Her skal kun anføres konklusionerne for PFOS.

- *Leverpåvirkning.* Stigning i serumenzymmer og fald i serumbilirubin, observeret i studier af PFOS, tyder på leverpåvirkning. Hertil kommer, at resultaterne af epidemiologiske studier af PFOS tyder på en sammenhæng mellem PFOS eksponering og stigning i serumlipidniveauer, især total kolesterol og LDL-kolesterol.
- *Kardiovaskulære effekter*
Den epidemiologiske evidens tyder på en sammenhæng mellem serum PFOS og graviditetsudløst forhøjet blodtryk og /eller svangerskabsforgiftning.
- *Effekter på immunsystemet*
Evidensen tyder på en sammenhæng mellem niveauer af PFOS og nedsat antistofrespons over for vacciner.
- *Effekter på udviklingen*
Evidensen tyder på en sammenhæng mellem serum PFOS og nedsat fødselsvægt; nedsættelsen er under 29 gr per 1ng/ml stigning i serum PFOS.

B. Undersøgelser af danske brandfolk

I det følgende refereres resultater af undersøgelser i den danske kohorte af brandfolk, der er et samarbejde mellem Kræftens Bekæmpelse og Bispebjerg Hospital.

⁷ Steenland K, Winquist A. PFAS and cancer. A scoping review of the epidemiologic evidence. Environ Res 2021;194:110690.

a. Cancer

I sen danske undersøgelse af en kohorte på 9.000 mandlige brandfolk, født i 1927-1996, forløb undersøgelsesperioden for kræft fra 1968 til og med 2014. Der blev beregnet relative risici ved brug af tre sammenligningsgrupper: den generelle danske befolkning, en stikprøve af mandlige lønmodtagere samt mandlige ansatte i Forsvaret. Man fandt, at den samlede forekomst af cancer ikke var øget i kohorten af brandfolk, men der var en let øget risiko for prostata-, testikel- og modernærkekræft sammenlignet med den generelle befolkning, hvilket er set i andre undersøgelser. Risikoen var imidlertid ikke forøget ved sammenligning med ansatte i forsvaret. Det anføres i artiklen, at ligheden i cancerprofil for brandfolk og ansatte i forsvaret peger på fælles ætiologiske faktorer i arbejde eller i livsstil, hvorfor der også bør være fokus på andre faktorer end brandrøg i kommende undersøgelser.⁸

b. Hjerte-kar-sygdomme

I den danske undersøgelse af en kohorte på 11.000 mandlige brandfolk var der i alt 1.839 brandfolk, der blev behandlet for en hjerte-kar-sygdom i perioden 1977 til og med 2014. Sammenlignet med andre lønmodtagere var risikoen for alle hjerte-kar-sygdomme samlet let øget. Der fandtes desuden en lettere øget risiko for angina pectoris, blodprop i hjertet, kronisk iskæmisk hjertelidelse og atrieflimren/flagren. Det samme risikomønster fandtes ved sammenligning med en gruppe af ansatte i forsvaret⁹.

c. Mortalitet

I den danske undersøgelse af mortalitet indgik 11.775 nuværende og tidligere mandlige brandfolksamt to referencegrupper, henholdsvis en gruppe af ansatte i forsvaret og en gruppe af andre lønmodtagere, i opfølgingsperioden fra 1970 til og med 2014. Med 1.017 observerede dødsfald var mortaliteten signifikant lavere blandt brandfolkene sammenlignet med begge referencegrupper. Blandt de specifikke dødsårsager var det eneste udfald, der viste en signifikant stigning i den standardiserede mortalitetsrate medfødte misdannelser i kredsløbet.

Med 41 % af al mortalitet hos brandfolk var cancer den ledende dødsårsag. Overordnet var død af cancer på niveau med død af cancer i begge referencegrupper, imidlertid blev der observeret et lille overskud af kræftdødsfald for fuldtidsbrandmænd med borderline signifikans versus den militære reference. Død af mavekræft var særligt udtalt blandt fuldtidsansatte, mens der sås en signifikant stigning i død af prostatacancer hos deltidsansatte. Et lignende mønster sås hos referencegruppen af lønmodtagere.

Samlet set var der ingen stigning i mortalitetsraten for kardiovaskulære udfald, men mortaliteten for alle kardiovaskulære udfald var højere hos fuldtidsansatte end hos deltidsansatte brandfolk¹⁰.

d. Infertilitet

I undersøgelsen, der er den første af sin art, indgik 4.700 mandlige brandfolk, der var født i perioden 1964-1992, samt to referencegrupper, henholdsvis ansatte i forsvaret og en gruppe af

⁸ Petersen KKU, Pedersen JE, Bonde JP, Ebbenhøj NE, Hansen J. Long-term follow-up for cancer incidence in a cohort of Danish firefighters. *Occup Environ Med* 2018;75(4):263-9.

⁹ Pedersen JE, Petersen KU, Ebbenhøj NE, Bonde JP, Hansen J. Incidence of cardiovascular disease in a historical cohort of Danish firefighters. *Occup Environ Med* 2018;75(5):337-43.

¹⁰ Petersen KU, Pedersen JE, Bonde JP, Ebbenhøj NE, Hansen J. Mortality in a cohort of Danish firefighters 1970-2014. *Int Arch Occup Environ Health* 2018;91:759-66.

andre lønmodtagere. Undersøgerne fandt en klar indikation på en øget risiko for mandlig infertilitet i gruppen af fuldtidsansatte brandfolk sammenlignet med en gruppe andre ansatte. Sammenlignet med ansatte i forsvaret var resultaterne mere tvetydige. Der sås ingen øget risiko hos deltidsansatte eller frivillige brandfolk. Forfatterne anfører, at for brandfolks vedkommende er der en række potentielle risici for påvirkning af mandlig fertilitet i arbejdsmiljøet. For nuværende er den mest plausible mekanisme varmepåvirkning af testiklerne, enten i forbindelse med brand eller efterfølgende ved brug af sauna i forbindelse med afrensning af kemikalier.¹¹

Sundhedsstyrelsens konklusion

Ud fra den nuværende viden om helbredseffekter af PFOS og sygdomsbilledet hos brandfolk finder styrelsen ikke, at der er grundlag for at undersøge, om der er en sammenhæng mellem PFOS og sygdomsbilledet hos brandfolk.

¹¹ Petersen KU, Hansen J, Ebbenhøj NE, Bonde JP. Infertility in a cohort of male Danish firefighters: A register-based study. Am J Epidemiol 2019;188(2):339-46.

