
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 20. årgang, nr. 2, sept. 2014

Læs om

kontaktallergi og allergisk kontaktallergi hos børn

ITS-NANO

abstracts fra årsmødet om miljø og kræft den 22. maj

Se også

Kalender 2014-15

Indhold

Kontaktallergi og allergisk
kontakteksem blandt danske børn - et
landsdækkende multicenter studie 3

ITS-NANO - en interessedrevet
intelligent forskningsstrategi for
testning af nanomateriale 9

Abstracts fra årsmødet om miljø
og kræft den 22. maj 2014 19

Set på internet..... 30

Kalender 2014-2015 34

Miljø og sundhed

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

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Viden-
skabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Jens Peter Bonde (ansv)
Steffen Loft
Tina Kold Jensen
Ulla Vogel
Hilde Balling

20. årgang, nr.2, september 2014.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1402.pdf>

Nyt fra udvalget

Formanden for udvalget, professor Jens Peter Bonde, Arbejds- og Miljømedicinsk Afd. på Bispebjerg Hospital, er blevet udnævnt til ledende overlæge på afdelingen ved siden af sit arbejde som klinisk professor på Københavns Universitet.

Jens Peter Bonde, der har været formand for udvalget siden januar 2010, har derfor ønsket at gå af som formand for udvalget per 1. november 2014 og samtidigt træde ud af udvalget, herunder af redaktionsgruppen for ”miljø og sundhed”.

Som ny formand har Sundhedsstyrelsen udpeget professor Ulla Vogel fra Det Nationale Forskningscenter for Arbejds- miljøforskning og Dansk Center for Nanosikkerhed per 1. november 2014. Den nye formand vil blive præsenteret nærmere i det næste nummer af bladet.

Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling på Bispebjerg Hospital har efterfølgende udpeget overlæge Niels Ebbehøj som medlem af udvalget og overlæge Charlotte Brauer som hans suppleant.

Redaktionsgruppen takker Jens Peter Bonde for et fint samarbejde i hans tid som ansvarshavende redaktør for ”miljø og sundhed” og ser frem til samarbejdet med den nye ansvarshavende redaktør Ulla Vogel.

På redaktionsgruppens vegne

Hilde Balling

Kontaktallergi og allergisk kontakteksem blandt danske børn - et landsdækkende multicenter studie

Af Anne Birgitte Simonsen¹, Mette Deleuran¹, Charlotte Gotthard-Mørtz², Jeanne Duus Johansen³, Mette Sommerlund¹,

Resumé

Børn og unge udvikler kontaktallergi i samme grad som voksne, og allergisk kontakteksem er et signifikant problem i denne aldersgruppe. Allergiudredning med lappetest bør gennemføres ved mistanke om kontakteksem. Kontaktallergi bør altid overvejes, hvis et barn med atopisk eksem ikke responderer på behandling.

Baggrund

Allergisk kontakteksem erhvervet tidligt i livet kan have store konsekvenser for et barn. Det kan påvirke barnets livskvalitet (1) ligesom det kan udgøre et problem i forbindelse med leg, sport og skoleaktiviteter (2). Herudover kan sygdommen have stor betydning for fremtidigt valg af erhverv.

Tidligere betragtede man allergisk kontakteksem som sjældent forekommende blandt børn. Man mente, at børns immunforsvar var mindre udviklet og at børn ikke i samme grad som voksne var eksponeret over for allergener (3,4). Data fra de sidste ti år har imidlertid vist, at kontaktallergi og allergisk kontakteksem er almindeligt blandt børn, og meget tyder på, at prævalensen er stigende (5,6). Vi har tidligere gennemgået de eksisterende epidemiologiske studier, hvor man har undersøgt forekomsten af kontaktallergi og allergisk kontakteksem blandt børn med eksem. Disse studier viste, at 26,6-95,6 % af de børn, der blev undersøgt, fik påvist kontaktallergi (6).

Den tilsyneladende stigning i forekomsten af allergisk kontakteksem blandt børn tilskrives en øget eksponering over for allergener som følge af nye trends, f.eks. tidlig brug af kosmetiske produkter og brug af smykker, nye fritidsinteresser og deltagelse i forskellige sportsaktiviteter. Det spiller formentlig også en rolle, at der de seneste år været øget fokus på området; man er blevet mere opmærksom på problemet, og derfor bliver der i dag undersøgt flere børn og unge for kontaktallergi end tidligere (7).

Allergieneksponeringen afhænger af hvor i verden barnet befinder sig og bestemmes blandt andet af faktorer som klima, kulturelle forhold og ikke mindst af lovgivning (8). Den rapporterede hyppighed af kontaktallergi blandt eksempatienter varierer også pga. patientselektionen, hvilke allergener, der testes med og selve metoden, hvormed man udreder patienterne for kontaktallergi (6,9).

Formålet med dette studie var: at beskrive karakteristika for en kohorte af børn, der blev henvist til udredning for kontaktallergi med lappetestning i Danmark i perioden 2003-2011, at undersøge hyppigheden og den tilhørende relevans af positive reaktioner og endelig at undersøge hvilke allergener, der hyppigst forårsager kontaktallergi og allergisk kontakteksem hos børn og unge.

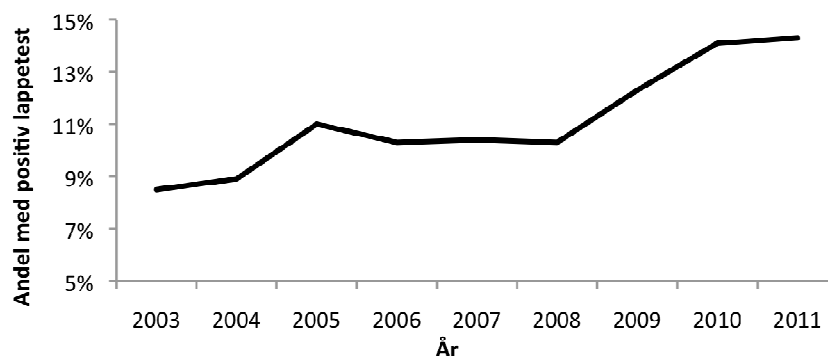
Materiale og metode

Vi foretog en retrospektiv analyse baseret på data fra Den Nationale Database for Kontaktallergi. Fra 1. januar 2003 - 31. december 2011 blev i alt 2.594 patienter i alderen 1-17 år udredt for kontaktallergi med lappetest i 12 forskellige hudklinikker og hospitalsafdelinger i Danmark (medlemmerne

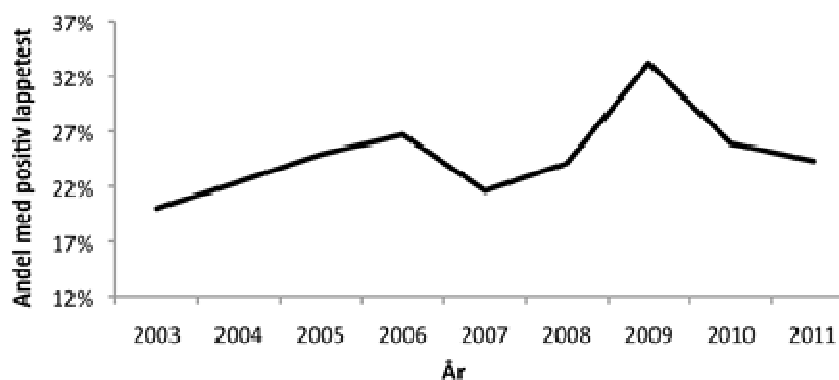
¹ Dermatologisk Afdeling S, Aarhus Universitetshospital

² Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

³ Videncenter for Allergi, Gentofte Hospital



Figur 1. Andelen af børn henvist til lappetestning pr. år ud af alle børn i kohorten (n=2594).



Figur 2. Andelen af børn med kontaktallergi fordelt på år i perioden 2003-2011, dvs. andelen af børn med mindst én positiv lappetest ud af alle de børn, der blev undersøgt det pågældende år.

af Dansk Kontaktdermatitis Gruppe), som dækker ca. en femtedel af alle patienter i Danmark, der udredes for kontaktallergi.

Alle patienter havde behandlingsrefraktært eksem eller et eksem, der var suspekt for allergisk kontakteksem. Børnene blev testet enten med den Europæiske Basisserie eller med TRUE Test™ suppleret med allergenerne fra den Europæiske basisserie, der ikke findes i TRUE Test™. Relevansen af de positive reaktioner blev vurderet i henhold til nationale retningslinjer (10) ud fra patientens anamnese, varedeklaration, spot tests osv.

Resultater

I alt blev 2.594 patienter i alderen 1-17 år undersøgt med lappetest. I denne kohorte var

34,1 % drenge, 2,7 % havde en allergi, der kunne relateres til et eventuelt fritidsjob, 44,8 % havde atopisk dermatitis, 28,0 % havde håndeksem, 1,5 % havde eksem på benene og 19,2 % havde eksem i ansigtet.

I alt havde 25,2 % af patienterne en positiv reaktion over for mindst ét allergen. Af disse blev 66,4 % vurderet som havende nuværende eller tidligere relevans. Den årlige andel af børn, der blev henvist til udredning med lappetest, steg gradvist i perioden 2003-2011 (figur 1). Den udtalte stigning i 2008 skyldtes, at der på det tidspunkt blev inkluderet flere klinikker i Dansk Kontaktdermatitis Gruppe og dermed flere klinikker, som rapporterede til databasen. Figur 2 viser andelen af positive reaktioner pr. år.

Patienterne blev inddelt i fire aldersgrupper og tabel 1 viser andelen af positive og relevante reaktioner fordelt på køn og alder. Samlet set blev flere piger end drenge undersøgt, hvilket var tydeligt fra 5-års alderen og opefter, og denne forskel tiltog med alderen. Piger havde en signifikant øget risiko for at have kontaktallergi i forhold til drenge (26,7 % versus 22,1 %, $p < 0,05$). Denne forskel mellem køn var tydelig fra 13-års alderen. Der var ingen signifikante forskelle i andelen af positive eller relevante reaktioner på tværs af aldersgrupperne.

Metalallergener (nikkel, kobolt og krom) var den gruppe stoffer, der hyppigst forårsagede kontaktallergi (12,2 %) efterfulgt af parfumestoffer (4,7 %) og sort farvestof/p.phenylendiamine (PPD) (3,5 %). I tabel 2 ses allergenerne i rækkefølge efter hyppigheden af positive reaktioner samt andelen af positive reaktioner fordelt på de forskellige grupper af allergener. Tabel 3 viser de hyppigste eksponeringskilder.

Nikkel var det allergen, der hyppigst forårsagede kontaktallergi. Blandt de 2.587 børn, der blev lappetestet med nikkel, havde 9,7 % en positiv reaktion. Af disse var 69,0 % relevante. De hyppigste allergener efter nikkel var kobolt (4,4 %), PPD (3,5 %) og parfumestoffer (2,5 %).

Blandt de 13-17-årige havde 3,8 % en positiv lappetest, der blev vurderet at være arbejdsrelateret. Eksemet var lokaliseret til hænderne i 81,3 % af tilfældene. De allergener, der hyppigst forårsagede arbejdsrelateret allergi, var metaller, limstoffer og PPD (sort farvestof).

Diskussion

Blandt de 2.594 børn og unge, der blev lappetestet i perioden 2003-2011, havde 25,1 % kontaktallergi og relevansen var 66,4 %, hvilket er i overensstemmelse med internationale studier. Metaller, parfumestoffer og hårfarve var de hyppigste allergener. Jo ældre børnene var, jo flere blev lappetestet, ligesom hyppigheden af både positive og relevante

reaktioner steg, men vi fandt ingen signifikante forskelle hvad angår hyppigheden af kontaktallergi mellem aldersgrupperne. Dette reflekterer muligvis forskelle i henvisningsmønstret - jo ældre barnet er, jo større er tilbøjeligheden til at udrede med lappetest. Det kan også afspejle, at for få børn i de yngste aldersgrupper bliver testet og dermed indikere, at flere små børn bør testes for kontaktallergi.

Knap 45 % af de undersøgte børn havde atopisk dermatitis. En mulig forklaring herpå er, at børn med behandlingsrefraktær atopisk dermatitis lappetestes for at afdække mulige årsager hertil såsom kontaktallergi, eksempelvis overfor behandlingsmidler.

Nikkel er langt det hyppigste allergen i Europa blandt både børn og voksne (11), hvilket også afspejles i vores resultater; nikkel var det allergen, der hyppigst forårsagede kontaktallergi i alle aldersgrupper. Hyppigheden af nikkelallergi steg med alderen, men selv små børn under 4 år havde allergisk kontakteksem forårsaget af nikkel. Parfumeallergi er et stigende problem blandt børn og selv små børn eksponeres for parfumeholdige produkter (12,13). Stigningen skyldes primært eksponering over for kosmetik og hudplejeprodukter, men husholdningsprodukter bidrager også hertil (14). I dette studie blev 2.594 børn testet med 1-4 allergener, der screener for parfumeallergi.

Blandt de undersøgte børn havde 4,7 % en positiv reaktion overfor mindst ét af screeningsstofferne. I denne patientgruppe var risikoen for at have parfumeallergi lige høj blandt drenge og piger, hvilket er i modsætning til tidligere studier blandt voksne, hvor man fandt en signifikant højere forekomst af parfumeallergi blandt kvinder (15,16). Dette kan givetvis forklares ud fra eksponeringen over for parfume, som tiltager med alderen, især for kvinders vedkommende.

PPD (sort farvestof) kan forårsage sensibilisering ved selv lave koncentrationer (17). I vores studie havde 3,5 % af de børn, der blev testet med PPD, en positiv reaktion. Det yngste barn, som reagerede på PPD, var 4 år. Dette sensi-

Tabel 1. Resultaterne af lappeprøverne fordelt på aldersgruppe og køn

Alder (år)	antal henvist til lappeprøve			positive reaktioner				relevans ^a			
	Total	piger (%)	dreng (%)	total (%)	piger (%)	dreng (%)	p-værdi	total (%)	piger (%)	dreng (%)	p-værdi
1-4	76	31 (40.8)	45 (59.2)	19 (25.0)	9 (29.0)	10 (22.2)	0,5	11 (57.9)	5 (55.6)	6 (60.0)	0,85
5-8	227	131 (57.7)	96 (42.3)	55 (24.2)	33 (25.2)	22 (22.9)	0,69	37 (67.3)	23 (69.7)	14 (63.6)	0,64
9-12	579	371 (64.1)	208 (35.9)	152 (26.3)	100 (27.0)	52 (25.0)	0,61	101 (66.4)	68 (68.0)	33 (63.5)	0,57
13-17	1712	1177 (68.8)	535 (31.3)	425 (24.8)	314 (26.7)	111 (20.7)	<0.05	283 (66.6)	219 (69.7)	64 (57.7)	<0.05
Total	2594	1710 (65.9)	884 (34.1)	651 (25.1)	456 (26.7)	195 (22.1)	<0.05	432 (66.4)	315 (69.1)	117 (60.0)	<0.05

F test: Forskel mellem aldersgrupper:

p=0.90

p=0.97

p=0.76

p=0.89

p=0.90

p=0.97

^a relevans = antal relevante reaktioner/antal positive reaktioner**Tabel 2. Allergenerne listet efter hyppigheden af positive reaktioner**

Allergengruppe	andel med allergi % (n _{pos} /n _{testet})	relevans % (n _{relevant} /n _{positive})	andel med allergi piger % (n _{pos} /n _{testet})	andel med allergi drenge % (n _{pos} /n _{testet})	p-værdi
Metaller ^a	12.2 (316/2593)	59.8 (189/316)	15.0 (256/1709)	6.8 (60/884)	<0.05
Parfumestoffer ^b	4.7 (123/2594)	58.5 (72/123)	5.1 (87/1710)	4.1 (36/884)	0,25
Hårfarve ^c	3.5 (88/2513)	85.2 (75/88)	3.4 (56/1669)	3.8 (32/844)	0,57
Limkemikalier ^d	3.2 (84/2593)	56.0 (47/84)	3.0 (51/1709)	3.7 (33/884)	0,31
Gummikemikalier ^e	3.0 (79/2594)	58.2 (46/79)	2.3 (39/1710)	4.5 (40/884)	<0.05
Konserveringsmidler ^f	2.9 (75/2594)	46.7 (35/75)	2.7 (47/1710)	3.2 (28/884)	0,55
Behandlingsmidler ^g	1.8 (46/2592)	26.1 (12/46)	1.6 (27/1709)	2.2 (19/883)	0,3
Planter ^h	0.9 (23/2544)	65.2 (15/23)	0.7 (11/1679)	1.4 (12/865)	0,06
Binyrebarkhormon til topikal behandling ⁱ	0.7 (14/2011)	50.0 (7/14)	0.3 (4/1301)	1.4 (10/710)	<0.05

^a Nikkel, kobolt, krom^b Fragrance mix I, fragrance mix II, Myroxylon pereirae, HICC^c PPD^d Kolofonium, p-tert butyl formaldehyd resin, epoxy resin^e Sort gummi mix/IPPD, mercaptobenzothiazole, mercapto mix, thiuram mix, carba mix^f Euxyl K 400, MCI/MI, formaldehyde, methylidibromo glutaronitrile, paraben mix, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, quaternium-15, bronopol^g Cain mix/benzocain, neomycin sulfat, clioquinol, quinoline mix^h Sesquiterpene lactone mix, priminⁱ Budesonid, tixocortol pivalate**Tabel 3. Hyppigste eksponeringskilder**

Allergengruppe	Eksponeringskilde
Metaller	Smykker, metalspænder, sko
Parfumestoffer	Deodorant, shampoo, flydende sæbe
PPD	Hårfarve, hennatatoivering, øjenbrynsfarve
Limkemikalier	Plaster, medicinske præparater, kosmetik
Gummikemikalier	Sko, handsker
Konserveringsmidler	Renseservietter, kosmetik
Behandlingsmidler	Medicinske præparater, ikke specificeret
Planter	Planter, ikke specificeret
Binyrebarkhormon til lokalbeh.	Medicinske præparater, ikke specificeret

biliseringsmønster blandt børn kan formentlig tilskrives nye trends, der involverer produkter med PPD, herunder især hennatatoveringer og brug af hårfarve i en ung alder (18,19). Det er dog velkendt, at en positiv reaktion over for PPD også kan ses som følge af såkaldt krydsallergi over for andre allergener (17,18). Desværre har vi begrænset information om hvilke eksponeringer, der lå til grund for PPD sensibiliseringen i dette studie. I en gruppe af voksne eksempelpatienter fandt Thyssen et al. (20) sensibiliseringsrater på 2,2 % blandt kvinder og 1,7 % blandt mænd. I modsætning hertil fandt vi ingen forskel mellem køn hvad angår PPD-allergi i nogen af de fire aldersgrupper. De fleste tilfælde af PPD-allergi skyldes udsættelse for hårfarve eller frisørprodukter (11) og man kan forestille sig, at der med alderen opstår en forskel i eksponeringen over for PPD, hvilket kan forklare den observerede kønsforskel blandt voksne patienter.

Piger havde samlet set en signifikant højere risiko for at have kontaktallergi. Denne kønsforskel skyldtes primært nikkel. Blandt piger forårsagede nikkel 29,6 % af alle positive reaktioner. For drengenes vedkommende var nikkel det udløsende allergen i 13,5 % af tilfældene og forskellen imellem kønnene, hvad angår nikkelallergi, var signifikant. Kønsforskelle i sensibiliseringsmønster afspejler eksponeringen over for forskellige allergener, og forskellen i nikkelallergi kan givetvis forklares med at piger hyppigere har huller i ørene og bruger smykker i en tidligere alder (21).

Hyppigheden af sensibilisering over for gummikemikalier og behandlingsmidler med binyrebarkhormon var signifikant højere blandt drenge. Igen afspejler dette sandsynligvis forskelle i eksponeringsmønster. Drenge er muligvis mere udsat for gummikemikalier i forbindelse med sport og fritidsaktiviteter. Den observerede kønsforskel hvad angår allergi over for behandlingsmidler med binyrebarkhormon bør undersøges nærmere.

Vores studie var landsdækkende, og så vidt vi ved, er det det største studie af sin slags.

Selvom man, på grund af stikprøvestørrelsen, skal udvise nogen forsigtighed i tolkningen af resultaterne for de yngste børn, bidrager vores studie med ny og vigtig viden. De data, der blev brugt i analysen var indhentet fra 12 forskellige dermatologiske klinikker i Danmark. Alle klinikker brugte standardiserede allergener og fulgte internationale guidelines hvad angår påsætning og tolkning af lappeprøverne.

Konklusion

Dette er det første studie siden 1982, der undersøger forekomsten af allergisk kontakteksem blandt danske børn, som er henvist til lappetestning. Blandt de 2.594 børn, der blev lappetestet i perioden 2003-2011, havde 25,1% mindst én kontaktallergi og 16,7 % havde allergisk kontakteksem. Risikoen for at have kontaktallergi og allergisk kontakteksem var signifikant større for piger.

Allergisk kontakteksem blandt børn er et alvorligt problem, og kontaktallergi skal altid mistænkes, hvis et barns eksem ikke responderer på konventionel behandling eller ved særlige eksponeringer. Lappetestning er en vigtig diagnostisk procedure - også til børn.

Antallet af børn, der blev henvist til lappetest, steg støt fra 2003-2011, men andelen af børn med kontaktallergi eller allergisk kontakteksem ændrede sig ikke signifikant. Studiet bør gentages senere, således at vi har mulighed for at monitorere udviklingen af kontaktallergi og allergisk kontakteksem blandt danske børn.

Yderligere information:

Anne Birgitte Simonsen

annesins@rm.dk

Referencer

1. Beattie PE, Lewis-Jones MS. *A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases*. Br J Dermatol 2006;155(1):145-51.

-
2. Lewis-Jones MS, Finlay AY. *The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use*. Br J Dermatol 1995;132(6):942-9.
 3. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. *Contact dermatitis in children*. Contact Dermatitis 1982;8(6):373-5.
 4. Weston WL, Weston JA. *Allergic contact dermatitis in children*. Am J Dis Child 1984;138(10):932-6.
 5. Militello G, Jacob SE, Crawford GH. *Allergic contact dermatitis in children*. Curr Opin Pediatr 2006;18(4):385-90.
 6. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. *Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - a review of current data*. Contact Dermatitis 2011;65(5):254-65.
 7. Hogeling M, Pratt M. *Allergic contact dermatitis in children: the Ottawa hospital patch-testing clinic experience, 1996 to 2006*. Dermatitis 2008;19(2):86-9.
 8. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. *The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings*. Contact Dermatitis 2010;62(2):75-87.
 9. Bonitsis NG, Tatsioni A, Bassioukas K, Ioannidis JP. *Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children: a systematic review and meta-analysis*. Contact Dermatitis 2011;64(5):245-57.
 10. Menne T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. *Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema*. Contact Dermatitis 2011;65(1):3-12.
 11. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, editor. *Contact Dermatitis 5ed*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
 12. Johnke H, Norberg LA, Vach W, Bindslev-Jensen C, Host A, Andersen KE. *Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants*. Contact Dermatitis 2004;51(3):141-7.
 13. Jacob SE, Castanedo-Tardan MP. *Alternatives for fragrance-allergic children*. Pediatr Ann 2008;37(2):102-3.
 14. Rastogi SC, Menne T, Johansen JD. *The composition of fine fragrances is changing*. Contact Dermatitis 2003;48(3):130-2.
 15. Heisterberg MV, Andersen KE, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, Kaaber K, et al. *Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy*. Contact Dermatitis 2010;63(5):270-6.
 16. Thyssen JP, Carlsen BC, Menne T, Johansen JD. *Trends of contact allergy to fragrance mix I and Myroxylon pereirae among Danish eczema patients tested between 1985 and 2007*. Contact Dermatitis 2008;59(4):238-44.
 17. DeLeo VA. *p-Phenylenediamine*. Dermatitis 2006;17(2):53-5.
 18. Schnuch A, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W. *para-Phenylenediamine: the profile of an important allergen. Results of the IVDK*. Br J Dermatol 2008;159(2):379-86.
 19. Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W. *Extreme patch test reactivity to p-phenylenediamine but not to other allergens in children*. Contact Dermatitis 2011;65(4):220-6.
-

ITS-NANO - en interessentdrevet intelligent forskningsstrategi for testning af nanomaterialer

Af Anne T Saber¹, Vicki Stone², Stefano Pozzi-Mucelli³, Lang Tran⁴, Karin Aschberger⁵, Stefania Sabella⁶, Craig Poland⁴, Dominique Balharry², Teresa Fernandes², Stefania Gottardo⁵, Steven Hankin⁴, Mark GJ Hartl², Nanna Hartmann^{5,11}, Danail Hristozov³, Kerstin Hund-Rinke⁷, Helinor Johnston², Antonio Marcomini³, Oliver Panzer⁸, Davide Roncato⁹, Håkan Wallin¹, Janeck J Scott-Fordsmand¹⁰, Ulla Vogel¹

Det stigende antal nanomaterialer, som introduceres på markedet disse år, øger behovet for risikovurdering af disse materialer. Da det ikke er muligt at vurdere risikoen særskilt for hvert enkelt nanomateriale, er der behov for en forskningsstrategi på området, som prioriterer de tilgængelige økonomiske og tidsmæssige resurser. Formålet med ITS-NANO projektet var netop at udvikle en forskningsstrategi, der sigter mod udvikling af en intelligent teststrategi, som sikrer sikker anvendelse af alle nye nanomaterialer i fremtiden. Læs her hvordan.

Baggrund for ITS-NANO projektet

Det er generelt uoverkommeligt at lave risikovurderinger for alle kemiske stoffer enkeltvis, hvor der tages højde for alle mulige eksponeringsscenarier for henholdsvis mennesker og

miljø. For nanomaterialer er dette en særlig udfordring, fordi den accelererende udvikling i antallet af nye nanomaterialer og nye former for anvendelse sætter udviklingen af metoder til test af sikkerhedsaspektet under tids- og ressourcepres. Det ville derfor være hensigtsmæssigt at have en fælles forskningsstrategi. Denne bør sigte mod udvikling af en intelligent teststrategi (ITS), som sikrer udvikling af metoder til præcis og effektiv risikovurdering af nanomaterialer. Med ”præcis” menes, at man når til den korrekte konklusion, og med ”effektiv” menes, at man har de rette værktøjer og protokoller til rådighed samtidigt med, at testningen ikke tager for lang tid eller er for dyr.

Det var på denne baggrund, EU Kommissionen i 2012 bevilgede fondsmidler til ITS-NANO projektet (herefter kaldet ITS-NANO). Formålet med ITS-NANO var at udvikle en forskningsprioritering for en intelligent teststrategi for nanomaterialer (nanosikkerhed) (www.its-nano.eu), som samtidig var godtaget og anerkendt af alle relevante interessenter/stakeholders. Selve ITS-NANO konsortiet omfattede eksperter fra ni forskellige europæiske organisationer og involverede derudover mere end 80 eksperter, der tilsammen repræsenterede akademiske kredse, industri, lovgivere og NGO'er. Diskussionerne forgik hovedsagligt via to workshops, hvor vi kortlagde interessenternes behov, identificerede huller i vores viden og - baseret på disse informationer - udviklede en stakeholder-drevet forskningsprioritering (1). Strategien blev for nyligt publiceret i *Particle and Fibre Toxicology* (1).

¹ Dansk Center for Nanosikkerhed, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København, Danmark

² Heriot Watt University, Edinburgh, UK

³ Veneto Nanotech, Padova, Italien

⁴ Institute of Occupational Medicine, Midlothian, UK

⁵ European Commission, DG-JRC, Ispra, Italien

⁶ Italian Institute of Technology, Genova, Italien

⁷ Fraunhofer IME, DE, Aachen, Tyskland

⁸ European Research Services GmbH, Münster, Tyskland

⁹ Centro Ricerche Fiat S.C.p.A, Orbassano Italien

¹⁰ Aarhus Universitet, Aarhus, Danmark

¹¹ Danmarks Tekniske Universitet, Kgs. Lyngby, Danmark

Target	Biological impact						
	Biokinetics	Cytotoxicity	Inflammation	Oxidative stress	Fibrosis	Genotox	Carcinogenicity
Lung	381	250	543	207	44	45	246
Liver	76	28	39	19	3	6	23
Spleen/immune	52	19	79	21	4	2	16
CNS	54	20	47	32	2	3	18
GI Tract	29	21	29	12	2	5	19
kidney	30	9	17	6	1	1	4
CV	138	84	219	83	18	10	60
Repro/develop	5	1	6	1	1	2	1
Pleura (retention)	23	23	47	20	4	3	11

Figur 1. Et heat map, der illustrerer antal og emne for publikationer omhandlende nanomaterialer (December 2012) i Web of Science and PubMed. Eksemplet her fokuserer på systemiske effekter i studier af human toksikologi og omfatter både *in vitro* og *in vivo* studier. Sort markerer mere end 50 publikationer, grå 20–50 publikationer, mens hvid markerer færre end 20. Den fulde analyse af videnshuller kan findes på www.its-nano.eu.

Figurerne i denne artikel er genoptrykt fra artiklen med tilladelse fra tidsskriftet og er derfor på engelsk. Nedenfor gennemgås og diskuteres de elementer, som resulterede i den intelligente teststrategi.

Fremgangsmåde

Identifikation af huller i vores viden

Det første, vi gjorde var at kortlægge, hvor der mangler viden om nanosikkerhed. Analysen dækkede fysisk-kemisk karakterisering, eksponeringsvurdering, farevurdering, gruppering & rangordning, modellering og metoder til risikovurdering og risikohåndtering. For at kunne håndtere den omfattende eksisterende videnskabelige litteratur om farevurdering valgte vi at analysere den tilgængelige viden ved hjælp af såkaldte heatmaps. Disse heatmaps fungerer som indikatorer på omfanget af litteratur på de enkelte områder og viser også, hvor der mangler viden. Figur 1 viser et eksempel på et sådan heatmap.

Et modificeret risikohåndteringsparadigme

En traditionel risikovurdering af kemikalier kombinerer en farevurdering og en eksponeringsvurdering, som tager højde for de fysisk/kemiske egenskaber. I vores ITS anvender vi samme risikovurderingsværktøj, men vi lægger mere vægt på den fysisk/kemiske karakterisering af nanomaterialer sammenlignet med en traditionel risikovurdering. For at kunne gøre

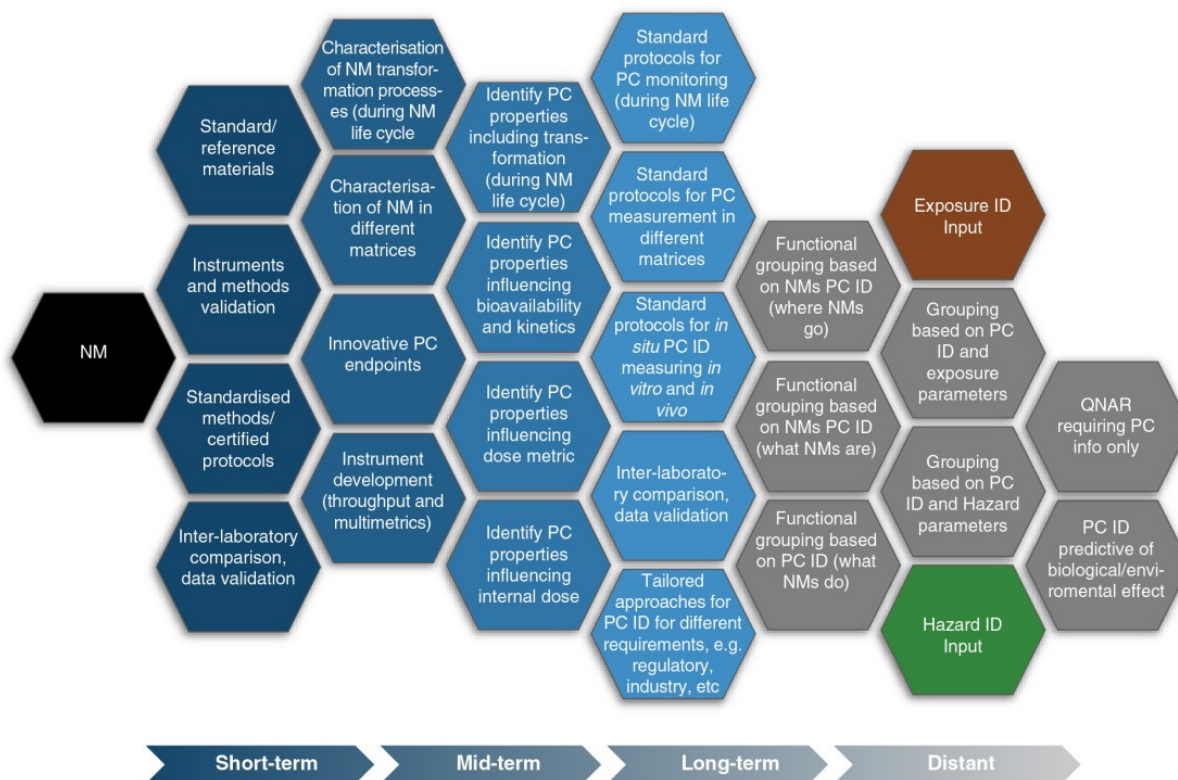
det, har vi modificeret risikovurderingsparadigmet, så det er muligt at inkludere nanospecifikke eller nano-relevante egenskaber såsom størrelse, form og overfladeegenskaber. Alle tre aspekter (fysisk-kemisk karakterisering, eksponering og farevurdering) blev sammen med tværgående gruppering/rangordning defineret og anvendt til at identificere de forskningsbehov, som er nødvendige for at kunne udføre en robust risikovurdering af nanomaterialer.

ITS-NANO vision og tidsramme

Vi formulerede følgende ITS-NANO vision baseret på en række ekspertvurderinger fra den første stakeholder-workshop, som blev afholdt i Edinburgh, i 2012:

"en vidensbaseret og bæredygtig udvikling af nanomaterialer baseret på robuste metoder til effektiv håndtering af risici forbundet med anvendelse af nuværende og kommende nanomaterialer".

Udformning af den intelligente teststrategi muliggjorde en tidsmæssig prioritering af forskningsbehovet (figur 2). På kort sigt (mindre end 5 år) omfatter forskningsbehovet en større forståelse af sammenhængen mellem fysisk/kemiske egenskaber og toksiske effekter. Dette opnås gennem en øget forståelse af de biologiske virkningsmekanismer og medvirker til at kunne gruppere og rangordne nanomaterialer i forhold til farlighed. Desuden



Figur 2. Foreslået forskningsprioritering i forhold til at skabe en effektiv fysisk/kemisk ID i en intelligent teststrategi for nanosikkerhed. De grå hexagoner markerer de komponenter, der vil fremme den intelligente teststrategi. Hexagonerne til venstre viser de kortsigtede prioriteringer (< 5 år), mens prioriteringerne i højre side af diagrammet viser de langsigtede mål (> 15 år).

kan *in vitro* screeningsmetoder designes og rettes mod at måle de kerneprocesser, der driver nanomaterialernes toksiske effekter. Dette vil medvirke til effektiv screening og risikovurdering af nanomaterialer. På lidt længere sigt (5–10 år) inkluderer teststrategien udvikling af bedre, hurtigere og billigere testmetoder til screening og analyse af et stort antal prøver (såkaldt high-throughput screening) for at opnå en hurtigere vurdering af risiko. På lang sigt (10–15 år) vil udviklingen af pålidelig computerbaseret modellering reducere behovet for *in vivo* og *in vitro* test af toksicitet, og på meget lang sigt (> 15 år) vil risikovurderingen i stigende omfang være baseret på modellering med fokus på fysisk/kemisk karakterisering, mens yderligere faretestning kun vil ske i begrænset omfang.

Elementerne i en intelligent teststrategi

For hvert enkelt af de tre elementer i risikovurderingen (fysisk/kemisk karakterisering, eksponering og fare) definerede vi det sæt af informationer, som er nødvendigt for at kunne generere en såkaldt "Identitet" (ID).

Den "Fysisk-kemiske identitet" (ID) blev defineret som "**de fysiske og kemiske egenskaber, som er karakteristiske for et eller flere nanomaterialer i et eller flere stadier af deres livscyklus**". Dette inkluderer bl.a. beskrivelse af nanomaterialers fysisk-kemiske sammensætning, størrelse, osv., en beskrivelse af deres livscyklus under anvendelse og bortskaffelse samt af deres iboende effekter.

En "Eksponerings ID" blev defineret som "**et sæt af koncentrationer af et eller flere nanomaterialer i forskellige matricer (luft,**

væske eller faste matricer) som funktion af varighed og variation over tid gennem deres livsacyklus". Dette omfatter både eksponering af mennesker og miljø. I en risikovurdering er "Eksponerings ID" bindeledet mellem den "Fysisk/kemiske ID" og "Fare ID".

En "Fare ID" blev defineret som **"det biologiske respons knyttet til udsættelse for et eller flere nanomaterialer"**. Human og miljø ID er kombineret til en samlet "Fare ID" for at øge samarbejdet og udveksling af viden mellem de to forskningsområder.

Gruppering blev defineret som **"gruppering af nanomaterialer baseret på fælles egenskaber"**. I forbindelse med en risikovurdering kunne dette være en fysisk/kemisk egenskab, der forudsiger toksicitet eller et eksponeringspotentiale, der medfører øget risiko.

Rangordning blev defineret som **"en plads på en skala"**. Det betyder, at nanomaterialer kan grupperes og rangordnes baseret på egenskaber, der beskriver deres eksponeringspotentiale (som f.eks. udsættelse for støvpartikler i nanostørrelse i arbejdsmiljøet) eller deres iboende toksicitet. Rangordning betyder ikke nødvendigvis, at der er ligheder mellem forskellige nanomaterialer, hvorimod gruppering implicit betyder, at de grupperede nanomaterialer har egenskaber til fælles.

Risikovurdering (RA) er her defineret som **"det EU lovgivningskompleks med tilhørende vejledninger, der kræver en risikovurdering af et stof med henblik på sikker anvendelse af det rene stof eller af stoffet i produkter og artikler"**. Vi går derfor ud fra, at de eksisterende rammer for risikovurdering også kan anvendes for nanomaterialer, selvom det ikke altid eksplicit er anført.

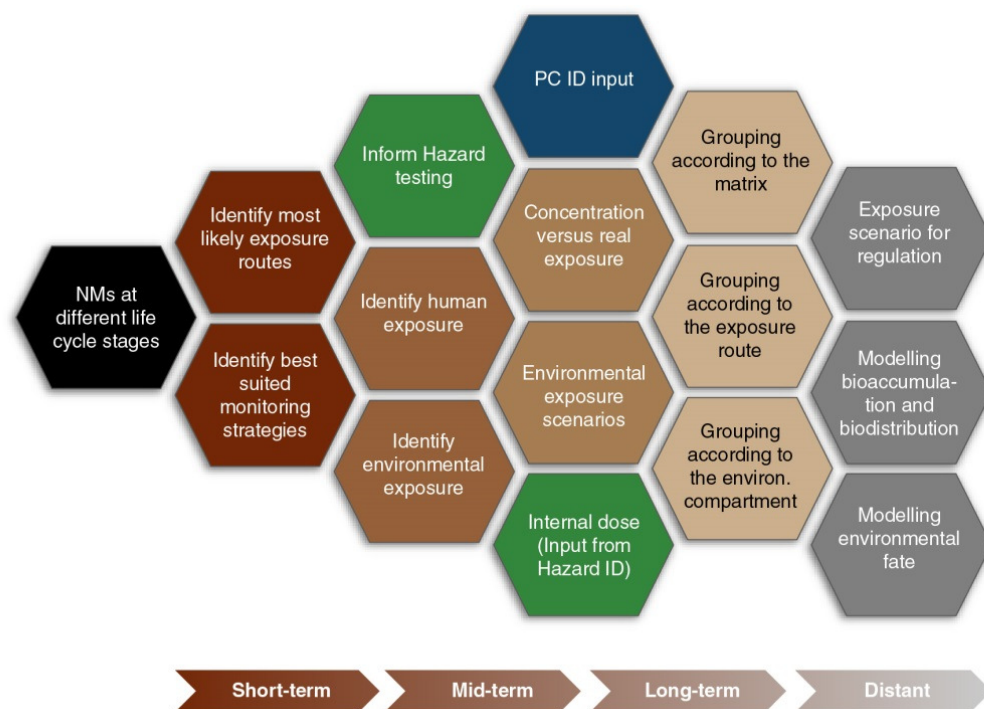
Prioritering af forskningsbehov ud fra ITS komponenterne

De prioriterede forskningsbehov, som blev identificeret i ITS-NANO projektet, er her præsenteret i en tidsramme. Prioriteringer på

længere sigt er ikke mindre vigtige end de mere kortsigtede prioriteringer. Langsigtet betyder snarere, at der mangler mere information og derfor længerevarende arbejdsindsats, før de kan opfyldes. Ved at være opmærksom på de langsigtede forskningsbehov sikres det samtidigt, at den kortsigtede forskning bliver så anvendelig som mulig i forhold til de mere langsigtede prioriteringer. Nedenstående opsummeres forskningsprioriteringer opdelt efter elementerne i risikovurderingen samt efter gruppering/rangordning og implementering i eksisterende rammer for risikovurdering.

Fysisk-kemisk ID

Fysisk-kemisk ID refererer til et sæt af egenskaber, der forventes at kunne ændre sig i løbet af et nanomaterials livsacyklus, og som potentielt kan anvendes til risikovurdering og regulering. På kort sigt har vi behov for standard- og referencematerialer, validerede instrumenter og standardprotokoller for at effektivisere den fysisk-kemiske karakterisering. Et bibliotek af sådanne værktøjer er nødvendigt for at interessenterne kan skræddersy valget af redskaber til deres egne behov. På lidt længere sigt vil disse værktøjer bidrage til en effektiv karakterisering af materialer på forskellige stadier af livsacyklus og i en bred vifte af komplekse matricer (f.eks. i produkter såsom kompositmaterialer, plast og fødevarer, samt i forskellige miljøer, såsom vand, luft eller jord). Interessenterne karakteriserer allerede på nuværende tidspunkt en bred vifte af fysisk-kemiske egenskaber, men det kan vise sig nødvendigt at udvikle, validere og implementere nye nano-relevante fysisk-kemiske karakteristika, teknikker og instrumentering. På lang sigt vil stakeholders have behov for yderligere udvikling af standardiserede protokoller til påvisning, overvågning og karakterisering af nanomaterialer i hele deres livsacyklus, i komplekse matricer og til både *in vitro* og *in vivo* modeller. På meget lang sigt vil fysisk-kemiske data af høj kvalitet være en nødvendig støtte for eksponeringsvurdering og fareidentifikation for både *in vitro*, *in vivo* og *in silico* metoder (computerbaserede metoder) (figur 2).



Figur 3. Foreslået forskningsprioritering i forhold til at skabe en effektiv eksponerings ID i en intelligent teststrategi for nanosikkerhed. De grå hexagoner markerer de komponenter, der vil fremme den intelligente teststrategi. Hexagonerne til venstre viser de kortsigtede prioriteringer (< 5 år), mens prioriteringerne i højre side af diagrammet viser de langsigtede mål (> 15 år).

Eksponerings ID

Eksponerings ID forudsætter ligesom den Fysisk/kemiske ID standardisering af metoder til at skelne nanomaterialer fra baggrundspartikler i komplekse matricer på alle stadier af deres livscyklus. Dette er et vedvarende forskningsbehov, som bør prioriteres gennem hele tidsforløbet. På kort sigt omfatter forskningsbehovet indånding og oralt indtag for at kunne vurdere betydningen af human eksponering. Forskning i indånding af nanomaterialer skal først og fremmest afspejle den potentielle eksponering af arbejdstagere under erhvervs-mæssig eksponering, mens forskning i oralt indtag afspejler både tilsigtet og utilsigtet eksponering for nanomaterialer i fødevarer og forbrugerprodukter eller på arbejdspladser på grund af dårlig arbejdshygiejne, og dermal forskning afspejler eksponering af forbrugerne ved brug af kosmetiske produkter eller andre forbrugsvarer og arbejdstagere med erhvervs-mæssig eksponering. Sideløbende er der behov for bedre at definere forholdet mellem ekspo-

nering og intern dosis. Der er behov for forskning i langsigtet ophobning af nanomaterialer samt hotspots i jordbund og sedimenter. På lidt længere sigt skal eksponering i matricer af forskellige delmiljøer (f.eks. luft, vand, jord) kobles til faktiske eksponeringer. Desuden skal der formuleres og valideres robuste strategier for prøveudtagning og bestemmelse af koncentrationer i relevante indikatororganismer og/eller potentielt følsomme miljøområder. High-throughput screening vil være afgørende for effektivisering af den fysisk-kemiske karakterisering, mens modellering bør kunne mindske behovet for testning. Denne fremgangsmåde vil lette gruppering af nanomaterialer og modellering af eksponering, bioakkumulering og skæbne i hele deres livscyklus. På lang sigt er udviklingen af standardiserede protokoller til kvantificering på forskellige måder, som f.eks. masse, partikelantal, overfladeareal, samt innovative værktøjer til måling af nanomaterialer være af afgørende betydning (figur 3).



Figur 4. Foreslået forskningsprioritering i forhold til at skabe en effektiv Fare ID i en intelligent teststrategi for nanosikkerhed. De grå hexagoner markerer de komponenter, der vil fremme den intelligente teststrategi. Hexagonerne til venstre viser de kortsigtede prioriteringer (< 5 år), mens prioriteringerne i højre side af diagrammet viser de langsigtede mål (> 15 år).

Fare ID

Dannelsen af en Fare ID forudsætter, at man ved hjælp af *in vitro* og *in vivo* modeller kan undersøge og kortlægge lokale og systemiske akutte såvel som kroniske toksikologiske effekter efter udsættelse for nanomaterialer. Viden om de bagvedliggende biologiske virkningsmekanismer er helt essentiel for at sikre, at der screenes for relevante biomarkører for relevante sygdomsudfald. For Fare ID er de vigtigste prioriteringer på kort sigt at udvikle en dosimetri for nanomaterialer, der muliggør bestemmelse af toksikokinetik, biotilgængelighed og virkningsmekanisme. På lidt længere sigt skal der udvikles passende validerede *in*

vitro og *in vivo* modeller, der kan forudsige langsigtede og/eller kroniske effekter. Disse modeller forudsætter udvikling af pålidelige biomarkører til kvantificering af eksponering og biomarkører for kroniske effekter. Brugen af *in vivo* modeller vil gøre det muligt at bestemme tidsforløbet for respons, herunder skellen mellem kort- og langsigtede virkninger, hurtig og forsinket start, reversible og irreversible effekter, og ikke mindst den underliggende virkningsmekanisme. Det langsigtede mål er at udvikle og validere alternativer til dyremodeller, dvs. *in vitro* modeller, der detekterer effekter baseret på viden om den biologiske virkningsmekanisme for de skadelige



Figur 5. Dette diagram viser de komponenter, der skal til for at udvikle værktøj til gruppering og rangordning af nanomaterialer. Farverne på hexagonerne henviser til Fysisk/Kemisk ID (blå), Eksponering (brun), Fare (grøn), tværgående emner, implementering i en risikovurderingsramme (grå) and og det samlede mål intelligent teststrategi (hvid). Diagrammet skal læses fra venstre (NM) mod højre, men som det kan ses, er der flere veje til det samme mål. Hexagonerne til venstre viser de kortsigtede prioriteringer (< 5 år), mens prioriteringerne i højre side af diagrammet viser de langsigtede mål (> 15 år).

effekter. Ud over validering af mere enkle *in vitro* metoder vil der være et behov for at udvikle mere komplekse *in vitro* modeller, der består af flere celle- eller vævstyper (f.eks. tarm, endotel og lever). På langt sigt er der behov for viden om effekter på befolkningsniveau, om bioakkumulering (levende organismers optag af stoffer fra miljøet) og biomagnificering (ophobning af et stof gennem fødekæden) af nanomaterialer. Vi opfordrer til generelt at koordinere og samtænke studier i pattedyrstoksikologi og økotoxikologiske undersøgelser. Generelt vil forskningen forudsætte robuste og relevante *in vitro* og *in vivo* sygdomsmodeller for at fokusere på følsomme enkeltpersoner eller befolkningsgrupper. Identifikation af den underliggende biologiske virkningsmekanisme af skadelige effekter vil muliggøre udvikling af *in vitro* modeller rettet mod detektion af nøgleprocesser i stedet for at anvende assays, der enten måler en indirekte indikator eller anvendes fordi de simpelthen er lette at måle. I en fjern fremtid vil brugen af *in vitro* high-throughput test og *in silico* modellering fremme en mere fokuseret faretestning og måske en reduceret brug af dyreforsøg (figur 4).

Gruppering, rangordning og modellering

Meningsfuld gruppering og rangordning forudsætter adgang til præcis og nøjagtig viden om Fysisk/kemisk-, Fare- og Eksponering-ID. Denne viden vil kunne bruges til at gruppere eller rangordne materialer, f.eks. ved hjælp af vægten af evidens eller struktur-funktions-sammenhænge (QSAR). Især vil viden om biologiske virkningsmekanismer for skadelige effekter og viden om, hvordan disse hænger sammen med et defineret sæt af fysisk-kemiske egenskaber være afgørende i udviklingen af grupperings-, rangordnings- eller modelleringsværktøjer. Vi forventer, at der er behov for nye metoder til gruppering, rangordning og ekstrapolation/interpolation af resultater mellem arter/modeller og mellem forskellige nanomaterialer (figur 5).

Gennemgående emner

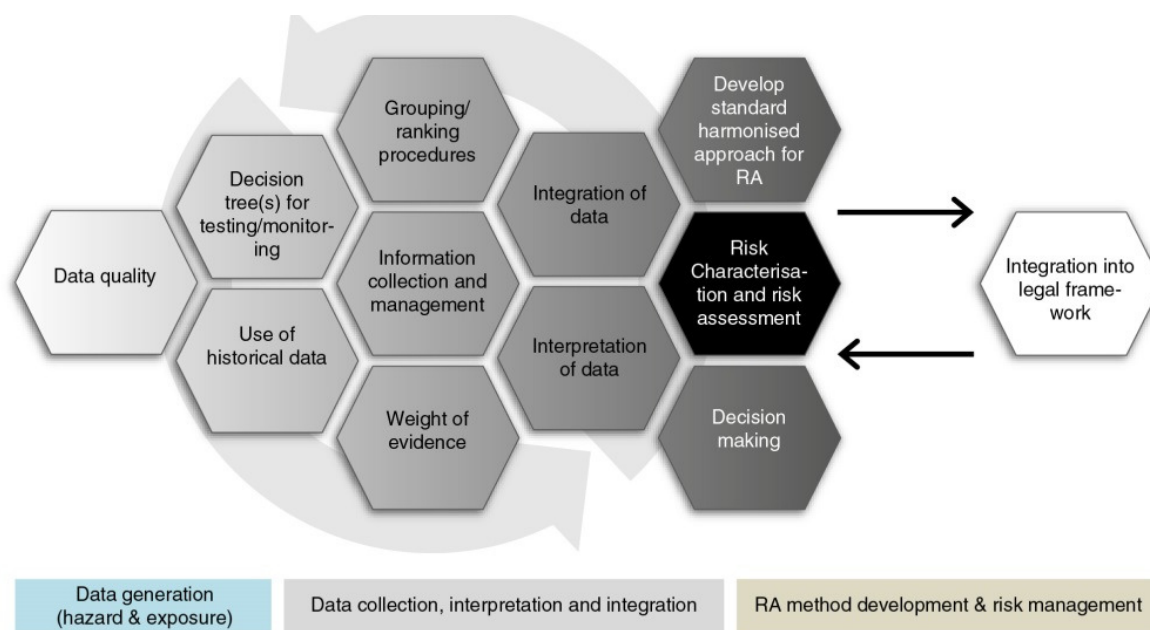
Vi fandt en række vigtige, tværgående emner. Det første er udviklingen af standardprotokoller, reference- eller standardmaterialer og high-throughput teknikker, der nemt kan tilpasses forskellige applikationer. Dette vil fremme udviklingen af biblioteker af standardprotokoller, som igen vil hjælpe til at strømline teststrategier. Da et sådan bibliotek af protokoller sandsynligvis hurtigt bliver meget omfattende, vil det være nødvendigt at supplere med et beslutningstræ (en metode til strukturering af et givent problems mulige løsningsforløb) eller en matrix, der kan hjælpe stakeholders med at udvælge relevante protokoller. Der vil være behov for forskellige standardmaterialer afhængigt af anvendelse (f.eks. til kalibrering af et mikroskop eller til toksikologiske undersøgelser), men det vil være hensigtsmæssigt at forsøge også at strømline udvalget af standardmaterialer/referencematerialer, således at man så vidt muligt bruger samme referencemateriale til flest mulige anvendelser.

Et andet gennemgående tema er udviklingen af high-throughput teknologier til test af nanomaterialer. High-throughput teknologier er lige relevante for fysisk/kemisk karakterisering, eksponering og faretestning. Det vil være en fordel at udvikle high-throughput teknologier, som kan måle flere forskellige endepunkter for samme prøve.

Tværgående emner omfatter ligeledes udvikling og implementering af: (i) fælles sprogbrug (i.e. fælles terminologi og nomenklatur); (ii) omfattende og brugervenlige værktøjer til deling af information (f.eks. databaser); (iii) adgang til brugbare avancerede analysemetoder; og (iv) passende risikovurderingsværktøjer.

Implementering af ITS i risikovurdering og regulering

Implementering af denne intelligente forskningsstrategi for nanosikkerhed vil sikre generering af vigtig viden om nanomaterialers



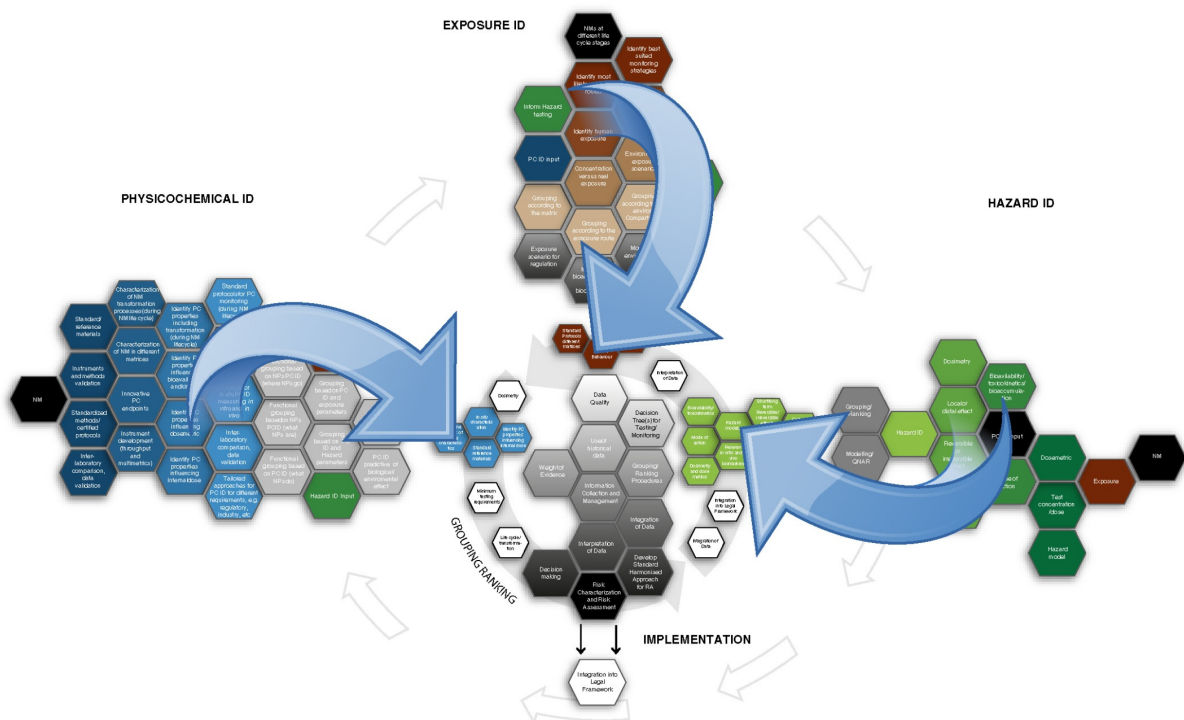
Figur 6. Oversigt over risikovurdering af nanomaterialer i forhold til **ITS-NANO forskningsstrategien**. De grå pile viser den iterative process, og kasserne nedenunder repræsenterer trinnene i datagenerering (for både fare og eksponering), dataindsamling, fortolkning og udvikling af metoder til risikovurdering og risikohåndtering.

fysisk/kemiske egenskaber, skadelige virkninger og eksponeringer, herunder data fra in vitro testning, gruppering/rangordning og *in silico* fare- og eksponeringsmodellering. Dermed vil disse forskningsresultater levere et sikkert og evidensbaseret videngrundlag for udvikling og implementering af den bedst mulige praksis for risikovurdering og datastyring af nanomaterialer. Inden for de eksisterende rammer for risikovurdering arbejder man allerede for udvikling af alternativer til dyreforsøg som f.eks. *in vitro* test og alternativer til testning i form af f.eks. read-across metoder, forudsat at de er validerede eller videnskabeligt velbegrundede. På lidt længere sigt vil der kunne opstå behov for at tilpasse den nuværende lovgivning for at rumme de nye kvantitative værktøjer og behov for sandsynlighedsberegninger for at kunne integrere data fra alternative tilgange i en risikovurdering. En kombination af uddannelse af risikoanalytikere, lovgivere og forskere, grundig vejledning til tolkning og integration af disse data, samt indarbejdning i lovgivningen vil lette denne proces (figur 6).

Konklusion

ITS-NANO projektet har udviklet en detaljeret, interessentdrevet og fleksibel forskningsprioritering (eller strategi), der identificerer en række specifikke forskningsbehov, antyder forbindelser mellem områder og sætter disse i et tidsperspektiv. Hvis de gennemføres, vil dette forskningsprogram føre til udvikling af en intelligent teststrategi for fremtidens nye nanomaterialer. Vi har forsøgt at designe strategiens grafiske udtryk, så det appellerer til et bredt publikum. De enkelte diagrammer fra hver komponent kan kombineres, så de giver et overordnet strategidiagram (figur 7), der viser, hvordan de enkelte elementer sammenkædes og udvikler sig over tid.

Nytteværdien af denne forskningsstrategi er naturligvis helt afhængig af, at den bliver brugt. ITS-NANO strategien har allerede været anvendt i andre EU-finansierede projekter (f.eks. Marina), og strategien vil blive indtænkt i nye projekter (f.eks. NANoREG).



Figur 7. Dette diagram illustrerer sammenhængen mellem de forskellige forskningsprioriteringer og implementeringen af den derved opnåede viden i risikoevalueringssprocessen. Hvert hexagon repræsenterer et prioriteret forskningsbehov, og alle sammenføjetninger en logisk sammenhæng. Gruppering/rangordning skal bruges for at strømline de tre prioriterede forskningsområder (Physicochemical, Exposure and Hazard ID) i forhold til den centrale ITS. De blå pile illustrerer tidsudviklingen (fra yderkanten ind til centrum af diagrammet). Output fra ITS indgår i risikovurdering for neden i diagrammet.

Tak

Vi takker alle stakeholders for konstruktive bidrag. Alle stakeholders er nævnt ved navn i den endelige rapport (www.its-nano.eu). ITS-NANO var finansieret af EU FP7 ramme-program (Coordination and Support Action, Grant agreement no. 290589). Denne artikel er skrevet med støtte fra Dansk Center for Nanosikkerhed, Arbejdsmiljøforskningsfonden.

Yderligere information.

Ulla Vogel

ubv@arbejdsmiljoforskning.dk

Reference

1. Stone V, Pozzi-Mucelli S, Tran L, Aschberger K, Sabella S, Vogel U, Poland C, Balharry D, Fernandes T, Gottardo S, Hankin S, Hartl MG, Hartmann N, Hristozov D, Hund-Rinke K, Johnston H, Marcomini A, Panzer O, Roncato D, Saber AT, Wallin H, Scott-Fordsmand JJ. *ITS-N, Part Fibre*. *Toxicol* 11 (2014) 9.

Abstracts fra temadagen om miljø og kræft den 22. maj 2014

Dieselpartikler og lungecancer, herunder om IARC evalueringens baggrund og resultat

Peter Møller, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Sektion for Miljø og Sundhed, Københavns Universitet
pemo@sund.ku.dk

Det internationale kræftagentur under WHO konkluderede i 2012, at udsættelse for dieseludstødning, herunder også dieseludstødningspartikler, er kræftfremkaldende hos mennesker (IARC gruppe 1). Denne klassifikation var overvejende baseret på tilstrækkelig evidens for association mellem udsættelse for dieseludstødning og udvikling af lunge- og blærekræft i epidemiologiske studier (1). IARC tilføjede specielt et nested case-control studie blandt minearbejdere i USA stor betydning for evidensen for lungekræft, fordi det havde lav eksponering for andre arbejdsmiljøeksponeringer, som kunne forårsage lungekræft (silikat, asbest, radon), og der var kontrolleret for effekt af rygning (2,3).

En række andre studier støttede ligeledes en association mellem udsættelse for dieseludstødning og lungekræft, herunder studier af jernbanearbejdere, transportindustri og selvrapporteret udsættelse. Eksperimentelle undersøgelser på dyr viste, at rotter er specielt sårbare over for luftvejsmæssig udsættelse for dieseludstødning, herunder også den partikulære fraktion. Der er således rapporteret om øget tumorfrekvens i to forskellige stammer af rotter, mens hverken mus eller hamster synes at udvikle tumorer ved lungemæssig udsættelse for dieseludstødning eller partikler heraf. IARC konkluderede, at der på basis af resultaterne på rotter var tilstrækkelig evidens for at klassificere både dieseludstødning og dets partikelfraktion som kræftfremkaldende i dyr.

De mekanistiske studier omfattede undersøgelser af tjærestoffer, hvoraf IARC re-evaluerede

en række rene stoffer, som overvejende blev anset for at være kræftfremkaldende. Derudover var der en omfattende litteratur, som viste, at udsættelse for dieseludstødning, herunder også partikelfractionen, kunne forårsage DNA skader (herunder "tjærestof-DNA skader" og oksidativt beskadiget DNA), kromosomforandringer i celler hos mennesker. Dette blev støttet af dyreeksperimentelle undersøgelser og cellekulturforsøg, som viste forøget niveau af DNA skader, oksidativt beskadiget DNA, mutationer og kromosomforandringer. IARC konkluderede heraf, at der var stærk evidens for at dieseludstødning, herunder også dets partikelfraktion, kunne forårsage kræft ved direkte at beskadige DNA.

IARCs evaluering af kræftfremkaldende effekt af dieseludstødning og den partikulære fraktion heraf bygger således på stærk evidens i epidemiologiske undersøgelser, dyreeksperimentelle studier og en veldefineret mekanisme (DNA skade) for udvikling af kræft.

Referencer:

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Diesel exhaust and gasoline engine exhaust and some nitroarenes. (2012). Vol 105. Lyon, France.
2. Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Rothman N, Schleiff PL, Travis WD, Ziegler RG, Wacholder S, Attfield MD. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst* 2012;104: 855-68.
3. Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The Diesel Exhaust in Miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104: 869-83.

Generel udendørs luftforurening og lungecancer; herunder ESCAPE studiet og IARCs evaluering

Afdelingsleder Ole Raaschou-Nielsen,
Kræftens Bekæmpelse
ole@cancer.dk

Som del af "European Study of Cohorts for Air Pollution Effects" (ESCAPE) blev der gennemført et studie om luftforurening og risiko for lungecancer. 17 kohorter i 9 europæiske lande deltog. Der blev målt luftforurening og udviklet "land-use regressions modeller" til bestemmelse af luftforurening ved deltageres adresser. Sammenhængen mellem luftforurening og risiko for lungecancer blev analyseret for hver kohorte separat ved hjælp af Cox regressionsmodeller; de kohorte-specifikke resultater blev derefter kombineret ved hjælp af metaanalyser.

312.944 studiedeltagere bidrog med i alt 4.013.131 personår under risiko. Den gennemsnitlige follow-up periode var 13 år og der udvikledes 2.095 tilfælde af lungecancer blandt deltagerne. Metaanalyserne viste sammenhænge mellem partikulær luftforurening ved boligen og risiko for lungecancer; HRs: 1,22 (95 % CI: 1.03-1.45) per 10 µg/m³ PM₁₀ og 1,18 (95 % CI: 0.96-1.46) per 5 µg/m³ PM_{2,5}. Der sås ingen tegn på heterogenitet mellem de kohortespecifikke resultater. Der sås ingen nedre grænse for partikelkoncentration under hvilken der ikke kunne detekteres en effekt. Der var stærkere sammenhænge mellem partikulær luftforurening og adenocarcinomer (en undertype af lungecancer) end for alle typer lungecancer under et.

Det konkluderes, at luftforurening med partikler bidrager til lungecancer i Europa. For yderligere information: se Lancet Oncology 2013; 14:813-22.

Verdenssundhedsorganisationen (WHO)s kræftforskningscenter, IARC, vurderede i oktober 2013 om udendørs luftforurening kan betragtes som kræftfremkaldende for menne-

sker. Efter gennemgang af den videnskabelige litteratur om befolkningsundersøgelser (epidemiologi), dyreforsøg samt mekanismeforsøg konkluderede den internationale ekspertgruppe, at udendørs luftforurening er kræftfremkaldende for mennesker (IARC gruppe 1). Udendørs luftforurening forårsager lungekræft.

Nanoparticles, carbon nanotubes and risk for lung cancer

Nicklas Raun Jacobsen, *The National Research Centre for the Working Environment*
nrj@arbejds miljoforskning.dk

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in the world. Cigarette smoking is associated with the vast majority of lung cancer cases, but there are several other important pulmonary carcinogens in occupational and urban environments. Many of these are delivered to the lungs as particles.

Nanoparticles have many promising applications in medicine, science and technology due to size and behavior. However, smaller is not always better. Inhaled nanoparticles are deposited deeper in the lung and at larger fractions than large particles. They are often more reactive than large particles due to the larger surface area. Additionally they are more likely to translocate from the lung site of deposition, to the lymphatic system, the pleura or to systemic circulation and thereby other organs.

At the National Research Centre for the Working Environment we study the effects of nanosized particles and fibres in the lung. One of these particles is a 99 % pure nanosized carbon black (CB; Printex 90, Evonik). Carbon black is used in major scale (>10 million tons/year) as a solid component in rubber, plastic, ink and paint industries.

In an attempt to describe pulmonary toxicity and identify a possible mechanism of action for CB, we have performed a range of *in vitro* and *in vivo* experiments. I will show that

Printex 90 cause *in vitro* genotoxicity and mutations through the action of reactive oxygen species (ROS). This hypothesis was supported by a mutation spectrum analysis showing increased G:C to T:A, G:C to C:G, and A:T to T:A mutations, in keeping with a genetic finger print of ROS production. These results underline the importance of previous and new data showing that CB also induces strand breaks in BAL cells, lung parenchyma and liver tissue following pulmonary exposure in mice.

Fibres: It is well documented that inhalation of asbestos causes pulmonary disease in humans: Diseases that include asbestosis (excess fibrous scar tissue in the lung), pleural plaque (calcified scar tissue of the visceral, parietal pleura or the diaphragm) carcinoma of the lung and mesothelioma (cancer of the mesothelial surface of the lung; the hallmark of asbestos exposure).

Carbon nanotubes share several fibre characteristics with asbestos, characteristics that have been associated with human pathogenicity. These are durability/biopersistence in the lung; being too long for complete engulfment by macrophages; ROS generating ability and the ability to cause persistent inflammation. Similarities, differences and consequences will be discussed in relation to the latest literature.

Regulering af luftforurening i Danmark

Stine Sandermann Justesen, Miljøstyrelsen
stjus@mst.dk

Luftforureningen i Danmark kommer fra mange forskellige kilder og er sammensat af en mængde forskellige stoffer. De fleste kilder til luftforurening er menneskeskabte. Forureningen kommer fra afbrænding af kul, olie, gas og træ. Derudover kommer der også forurening fra produktion, af for eksempel plastik og landbrugsvarer. Luftforureningen påvirker helbredet for mennesker og gør skade på natur og miljø. Hvor farlig forureningen er afhænger både af hvilke stoffer, der er i luften, og hvor store mængder, der er. I 2005 vedtog EU en

temastrategi for luftforureningen i Europa, hvor det overordnede formål er at opnå en luftkvalitet, der ikke gør væsentlig skade på sundhed, natur og miljø.

Mange kilder til forurening

Der er mange kilder til luftforureningen i Danmark, bla. køretøjer, skibe, industri, brændeovne- og kedler, landbrug og energiproduktion. De forskellige kilder udleder forskellige luftforurenende stoffer og giver forskellige problemer. Derfor er det nødvendigt med flere forskellige løsninger, hvilket også er reflekteret i reguleringen af luftforureningen.

Udover den forurening, der kommer fra de danske kilder, transporteres luftforurening over lange afstande og er dermed grænseoverskridende. Luftforureningen fra Danmarks nabolande har derfor en afgørende betydning for luftkvaliteten i Danmark. Dette gælder for alle lande i Europa, og derfor er de fleste lovgivningsinstrumenter vedtaget internationalt med ophæng i henholdsvis EU og FN.

De luftforurenende stoffer

Der findes en lang række stoffer, der er luftforurenende. Nogle af de stoffer, der er reguleret, er partikler, NO_x (kvælstofoxider), ammoniak, SO₂ (svovldioxid) og de flygtige kulbrinter (VOC). Derudover er en lang række tungmetaller luftforurenende, bla. kviksølv, bly og cadmium. En tredje kategori af luftforurenende stoffer er de såkaldte persistente organiske forbindelser (POPer) som er stoffer som dioxin og tjærestoffer (PAHer). Senest er der også kommet mere fokus på sodpartikler (black carbon), der er en fraktion af de fine partikler, og metan (CH₄), som, udover at være luftforurenende, også har en klimaeffekt.

Alle disse stoffer har forskellige egenskaber og forurener på hver sin måde. De vigtigste skadelige effekter er negativ indvirkning på menneskers helbred, overgødskning og syreregn. Syreregn var særligt et problem i 1980erne pga. det store udslip af SO₂ fra industrien og medførte skovdød og fiskedød i de svenske søer. Syreregn er et lidt mindre problem i dag. Overgødskning skyldes de store mængder af

nitrogen, der kommer fra udslippet af NH₃ og NO_x fra bla. landbrug, transport og industri. Overgødsning medfører bla. algeblomstring, fiskedød og andre økosystemforstyrrende problemer. De negative helbredseffekter skyldes især partikler og jordnær ozon (O₃). De sundhedsskadelige partikler omfatter både de primære partikler, der dannes i forbrændingsprocessen og som udledes direkte, men også de sekundære partikler, der dannes via komplekse kemiske processer, når f.eks. gasser kondenserer, eller når ammoniak omdannes til partikler. Jordnær ozon udledes ikke direkte, men dannes når en række stoffer kommer i kontakt med sollys og ilt. De vigtigste stoffer, der danner ozon, er metan og de flygtige kulbrinter (VOCerne) og NO₂. NO₂ og nogle af de flygtige kulbrinter er også giftige i sig selv.

Generelt har de geografiske forhold stor indflydelse på, hvor meget den udledte luftforurening spredes og hvor langt den transporteres. Stofferne bæres med vinden, omdannes undervejs ved kemiske processer i luften og sætter sig på planters overflade, kommer ned i lungerne og forstyrrer iltbalancen i søer og åer.

Regulering

Regulering af luftforureningen er fordelt mellem regulering, der stiller direkte krav til hvor høj koncentration af et bestemt stof må være i luften, hvor meget af et bestemt stof må Danmark samlet udlede, og kilderegulering, der stiller krav til bestemte sektorer eller kilder.

I luftkvalitetsdirektivet er der fastsat grænseværdier for koncentrationen af bestemte stoffer og der er krav om at luftforureningen skal måles. Luftkvalitetsdirektivets formål er at sikre, at den luft, vi indånder, er så ren, at den ikke udgør et sundhedsproblem. Derfor står der en række målestationer forskellige steder i Danmark. Nogle af de stoffer, der er krav til, er PM_{2,5} (de fine partikler) og NO₂.

I direktivet for nationale emissionslofter (NEC-direktivet) er der fastsat nationale emissionslofter for stofferne NO_x, NH₃, VOC og SO₂ fra og med 2010. Det betyder, at der er

sat en grænse for, hvor meget Danmark totalt må udlede af de forskellige stoffer fra samtlige menneskeskabte kilder i Danmark.

I FN blev der i 2012 i den såkaldte Gøteborg-Protokol under konventionen for langtransporteret grænseoverskridende luftforurening fastsat nogle nye mål for reduktionen af den totale nationale udledning. Reduktionsmålene er udtrykt i procent, således at Danmark fra 2005-2020 f.eks. skal have reduceret den totale NO_x-udledning med 56 %. Udover nye 2020-mål for de fire stoffer NO_x, NH₃, VOC og SO₂ er der også kommet et reduktionsmål for udledningen af de fine partikler PM_{2,5} i 2020. I EU er der i december 2013 fremlagt et forslag til et nyt NEC-direktiv med forslag til reduktionsmål i 2030 for NO_x, NH₃, VOC, SO₂, PM_{2,5} og CH₄.

Kilderegulering

De vigtigste kildereguleringer findes for virksomheder, køretøjer, skibe og brændeovne.

I Danmark reguleres virksomheder med væsentlig luftforurening via miljøgodkendelser eller påbud. Miljøgodkendelserne gives enten af kommunerne eller Miljøstyrelsen. Grænseværdierne fastsættes på baggrund af EU-direktivet for Industrielle Emissioner (IED), samt BAT (best available techniques) reference dokumenter (BREF) og luftvejledningen. IED sætter forskellige krav til de forskellige typer af virksomheder og er implementeret i dansk lovgivning via en lang række bekendtgørelser. IED indeholder bla. krav til luftforurening fra store fyringsanlæg, affaldsforbrændingsanlæg og virksomheder, der anvender flygtige kulbrinter. I luftvejledningen er der en samlet beskrivelse af, hvordan luftforurening fra virksomheder bliver reguleret med grænser for udledning og kontrolleret. Herudover er der nogle danske bekendtgørelser, der bla. regulerer luftforureningen fra rensier, gasturbiner og motorer. I EU er der i december 2013 fremlagt et forslag til et nyt direktiv for mellemstore fyringsanlæg, der ikke er omfattet af IED.

Udledninger fra køretøjer og mobile ikke-vejgående maskiner reguleres via euronormerne, der er standarder for, hvor meget et nyt køretøj

eller maskine må forurene, før den kan markedsføres i EU. Euronormerne skærpes gradvist omkring hvert 4 år og har bl.a. betydet, at nye person- og varebiler nu har så skrappe krav til partikeludledningen, at de ventes at have et fabriksmonteret effektivt partikelfilter.

Skibsfarten er et internationalt erhverv, og derfor er skibsfartens miljøforhold primært reguleret internationalt af FNs søfartsorganisation IMO. Traditionelt har skibsfarten ikke været så stramt reguleret som biler og industri. Men som følge af regler fra IMO er kravene til skibes udledning af NO_x og SO_x blevet skærpet væsentligt siden 2005, og kravene skærpes yderligere i de kommende år.

Brændeovne og brændekedler er indtil videre reguleret nationalt via brændeovnsbekendtgørelsen, der kom i 2008. Danmark arbejder på, at der på europæisk plan bliver sat EU krav til udledningen af partikler fra nye brændeovne og -kedler, hvilket vil gøre en stor forskel, da mange lande i dag slet ikke har sådanne krav eller svagere krav, end vi har i Danmark.

Den danske brændeovnsbekendtgørelse sætter blandt andet krav til, hvor meget nye brændeovne og brændekedler (og fyringsanlæg der sælges videre) må udlede af partikler og giver rammerne for kommunernes tilsyn med fyringsanlæg, der giver anledning til væsentlig forurening. Brændeovnsbekendtgørelsen er ved at blive revideret, og forventes at kunne træde i kraft senere i 2014.

Er elbilen et realistisk skridt på vejen mod bedre luftkvalitet i byens gader?

*Kåre Albrechtsen, Region Hovedstaden,
Copenhagen Electric
kaare.albrechtsen@regionh.dk*

Region Hovedstaden ønsker at være en førende elbilregion

I klimastrategien for hovedstadsregionen, udarbejdet i samarbejde mellem Region Hovedstaden og kommunerne i hovedstads-

regionen via KKR Hovedstaden, er bl.a. beskrevet følgende mål for 2025:

1. Hovedstadsregionen er en foregangsregion for udvikling af klimavenlig transport med fokus på elbiler, cyklisme og kollektiv transport.
2. Hovedstadsregionen er testområde for en sammenhængende opbygning af et marked for elbiler og tiltrækker derved investeringer og skaber nye, blivende jobs.
3. Kommuner og region har indført flådestyring af egen vognpark og udskiftet egne bilparker til persontransport med elbiler eller andre klima- og miljøvenlige køretøjer.

Baggrunden for Region Hovedstadens målsætninger er, at elbiler kan reducere CO₂ samt har en række andre fordele. Elbiler reducerer partikler, NO_x og støj og er et område med mulighed for at skabe nye arbejdspladser.

CO₂

Danmark har et nationalt mål om fossil transportsektor i 2050. Transportsektoren står for 65 % af Danmarks olieforbrug. Allerede CO₂-reduktion med nuværende energimix og støt stigende pga. flere vindmøller. Elbiler giver desuden mulighed for bedre at indpasse vindmøller i elsystemet.

Transportsektorens CO₂-udledning er en af de helt store klimaudfordringer. Transportsektoren står for ca. 33 procent af den nationale CO₂-udledning og har ikke som de andre sektorer været i stand til for alvor at få nedbragt forureningen. En af mulighederne er at øge energieffektiviteten, så den samme transport opretholdes, blot med et mindre energiforbrug og derved en tilsvarende mindre CO₂-udledning. Hertil er elbiler den mest oplagte mulighed.

Udnyttelsen af energien er høj i en elbil og overstiger langt andre biltyper. Hvor man i en elbil udnytter ca. 70 % af energien på batteriet

til fremdrift, så mistes omkring 75 % af energien i en moderne dieselbil, dvs. langt over halvdelen af energien bliver slet ikke til fremdrift, men går tabt som varme.

Når der tages højde for både produktion og drift af biler, udleder elbiler under danske forhold groft sagt 1/3 mindre CO₂ end forbrændingsmotorbiler, og i takt med at el-produktionen overgår til vedvarende energi, vil den samlede udledning nå helt ned på 1/3 af forbrændingsmotorbilen.

Partikelforurening og NO_x

Ifølge Nationalt Center for Miljø og Energi, DCE, ved Aarhus Universitet forårsager luftforurening i hovedstaden hvert år over tusinde for tidlige dødsfald, tusinder af luftvejs- og hjertelidelser og medfølgende sygedage kan relateres direkte til luftforureningen. De samfundsøkonomiske omkostninger i Danmark løber op i milliarder af kroner årligt.

En væsentlig del af den sundhedsskadelige luftforurening blæser ind over Danmark fra andre lande eller dannes i atmosfæren ud fra gasser fra udenlandske og danske forureningskilder. På samme måde blæser luftforurening fra danske kilder til udlandet og forårsager sundhedsskader.

På de mest forurenede gader i København, hvor EUs grænseværdi for luftkvalitet overskrides, stammer over 90 % af forureningen med udstødningspartikler og 60-70 % af forureningen med udstødningsgassen kvælstofdioxid fra benzin- og dieselbiler. Trafik er derved i disse områder den dominerende kilde til sundhedsskadelig luftforurening. Elbiler giver næsten ingen lokal luftforurening. Dog dannes fortsat partikler fra slid på bremses, dæk og kørebanelægning fra elbiler.

De kommende Euro 6 normer stiller større krav til udledning fra nye fossile køretøjer vha. filtre, men elbiler forurener fortsat mindre, især ift. små sodpartikler og NO_x. Elbiler behøver ikke filtre, og der er derfor heller ikke problemer med evt. defekte filtre.

Aktuelle indsats for elbiler

Copenhagen Electric koordinerer elbilarbejdet under Region Hovedstaden. Copenhagen Electric skal ifølge den vedtagne strategi for arbejdet nå ud til både kommuner, virksomheder og borgere. Der har indtil nu været mest fokus på kommuner og virksomheder.

Over for kommuner og virksomheder er der pt. følgende aktiviteter:

- Rejsehold, der analyserer kommunernes elbilpotentialer og udarbejder handlingsplaner
- Tilbud til kommuner og større virksomheder om at få besøg af fire elbiler i 14 dage
- Partnerskab om indkøb af 511 elbiler i samarbejde med 18 kommuner, 11 virksomheder, forsvarets materieltjeneste og Region Hovedstaden, støttet med 10 mio. fra Energistyrelsen
- Fælles udbud med en række kommuner om indkøb af elbiler
- Dialog med relevante aktører om opsætning af ladestander, bl.a. på hospitalerne i regionen
- Dialog med kommercielle aktører og leasing- og delebilfirmaer om udvikling af koncepter, der kan understøtte elbilen
- Samarbejde med Københavns Kommune og kommercielle aktører om gennemførelse af EU-finansierede projekter til fremme af elbiler
- Informationsaktiviteter om elbiler over for virksomheder i samarbejde med Københavns Kommune, Region Skåne og Malmö Kommune. Overskriften er "Mød din nye kollega".

If. borgere arbejdes der med:

- Informationsaktiviteter - facebook, hjemmeside, case-stories (fokus på de 90.000 husstande i regionen med to biler)
- Samarbejde om etablering af elbybil
- Samarbejde om udvikling af tilbud omkring leasing, parkering mv.

Døgnrytmeforstyrrelse og brystkræft

Johnni Hansen, *Kræftens Bekæmpelses
Forskningscenter*
johnni@cancer.dk

Brystkræft er den hyppigste kræftform blandt kvinder, og antallet af nye tilfælde har været jævnt voksende fra begyndelse af 1960'erne og frem til i dag, hvor der er omkring 4.500 nye tilfælde årligt: En ud af ni kvinder i Danmark får nu brystkræft, og årsagerne hertil kendes kun i begrænset omfang.

I slutningen af 1980'erne blev der rejst mistanke om, at udsættelse for lys om natten kan medvirke til brystkræft. Udsættelse for lys sen aften, nat og tidlig morgen er ny i evolutionær sammenhæng. Alt liv på jorden - fra blåalger til mennesker - har således gennem 3 milliarder år i vid udstrækning været biologisk tilpasset til den 24 timers cyklus med både kraftigt lys (dag) og total mørke (nat), der er en følge af Jordens rotation om sin akse. Mistanken om kræft hos dyr og mennesker byggede dels på observationer af, at udsættelse for (kunstigt) lys om natten via øjnene reducerer dannelsen af koglekirtlens mørkehormon melatonin, der udelukkende dannes i fraværet af lys, og som via en række biologiske mekanismer synes at beskytte mod kræft. Melatonin hæmmer bl.a. niveauet af østrogen, der medvirker til brystkræft. Samtidig og formentlig vigtigst, vil udsættelse for lys flere nætter i træk langsomt forskyde og desynkronisere de endogene autonome 24-timers døgnrytmer. For optimal biologisk effektivitet synes det nødvendigt, at de biologiske processer følger en vis faserelation og intern orden, hvilket således under normale omstændigheder understøttes og vedligeholdes af, at de interne rytmer dagligt synkronises med det astronomiske 24-timers ur via systematisk vekslen mellem lys og mørke. Disse rytmer genereres i pattedyr, herunder mennesket, af særlige døgnrytmegener, der kontrollerer omkring 10-20 % af genomet og regulerer mange biologiske funktioner, som for eksempel søvn og vågentilstand, kropstemperatur, blodtryk, hormonbiosynteser, fordøjelse og immunfunktion. Døgnrytmegenerne har

væsentligt ansvar for intern døgnrytmecyklus, herunder medvirken i kritiske funktioner på både cellulært og molekylært niveau, for eksempel cellecyklus, DNA-reparation og apoptose, der er relateret til bl.a. udvikling af kræft.

I forhold til før opfindelsen af det elektriske lys for kun ca. 130 år siden har det moderne samfund i væsentlig grad ændret mønstret for menneskers lysudsættelse. De fleste opholder sig således det meste af dagen indendørs med væsentlig reduceret lysudsættelse, mens vi aften og tidlig morgen udsættes for elektrisk lys. Begge dele har indflydelse på vores døgnrytme og biologi. Det langt væsentligste potentiale for forstyrrelse af døgnrytmen findes blandt de 10 til 20 % af arbejdsstyrken, der arbejder sen aften, nat eller tidlig morgen, såkaldte natarbejdere.

I 2007 vurderede International Agency for Research on Cancer (WHO), at skiftende arbejdstider med døgnrytmeforstyrrelse sandsynligvis øger risikoen for brystkræft (IARC gruppe 2A). Den overordnede vurdering skete på basis af tilstrækkelig evidens fra dyreforsøg og begrænset evidens fra i alt otte epidemiologiske undersøgelser. Efterfølgende er antallet af epidemiologiske undersøgelser mere end fordoblet, og langt de fleste undersøgelser peger fortsat i retning af, at "natarbejde" øger risikoen for brystkræft.

Det har i Danmark siden 2007 været muligt at få arbejdsskadeerstatning ved brystkræft efter langvarigt natarbejde, og der er nu omkring 150 kvinder, der havde fået tilkendt sådan erstatning. Da natarbejde er en uundgåelig del af et moderne samfund, er det nødvendigt at finde metoder til at minimere døgnrytmeforstyrrelsen. Hovedanbefalingen er indtil videre at have så få sammenhængende nattevagter som muligt.

Der har været foreslået, at natarbejdere opholder sig mindre i solen end dagarbejdere, og som følge heraf danner mindre D-vitamin, som indirekte kunne være medvirkende årsag til øget brystkræftforekomst. Denne hypotese er

endnu dårligt belyst, men i en undersøgelse af kvindelige ansatte i Forsvaret viste vi, at der faktisk forholdt sig modsat, nemlig at natarbejdere opholdt sig mere i solen end dagarbejdere. Endelig viste undersøgelsen, at kvinder med natarbejde, der oplever sig selv som morgen-menneske, har større risiko for brystkræft end tilsvarende aften-mennesker. Dette er i overensstemmelse med hypotesen om, at den genetisk bestemte døgnrytme-præference er forbundet med risikoen for brystkræft via visse døgnrytme-gener.

Nyeste viden om lys, mørke og risiko for brystkræft vil blive præsenteret.

Ny screeningsmetode for brystkræft carcinogener

Tine Iskov Kopp^a, Johan Lundqvist^b, Rasmus Koefoed Petersen^c, Agneta Oskarsson^b, Karsten Kristiansen^c, Christine Nellemann^a, Ulla Vogel^d
tinis@food.dtu.dk

Brystkræft er den mest almindelige form for kræft blandt kvinder i verden, og incidensen har været stigende de sidste 30 år. Størstedelen af risikofaktorerne er associeret med længerevarende eksponering for østrogen, såsom tidlig kønsmodning, sen menopause, barnløshed, ingen eller kortvarig amning og sen alder ved første barn. Arvelige faktorer, der har indflydelse på risikoen, er estimeret til 5-27 %, hvilket betyder, at miljøpåvirkninger har stor indflydelse på brystcarcinogenesen.

Alkohol er en veletableret risikofaktor for brystkræft og indtag af én genstand dagligt er

^a Technical University of Denmark, National Food Institute.

^b Swedish University of Agricultural Sciences, Department of Biomedical Sciences and Veterinary Public Health, Uppsala.

^c University of Copenhagen, Department of Biology.

^d National Research Centre for the Working Environment, Denmark.

associeret med en øget risiko for brystkræft på 7-10 %. Både eksperimentielle og observationelle studier har vist, at indtag af alkohol er associeret med et øget niveau af østrogen i blodet. Andre studier - heriblandt prospektive case-kontrol studier og *in vitro* forsøg - har vist, at PPAR γ muligvis er en vigtig brik i brystcarcinogenesen. En enkelt nukleotid polymorfi (SNP) i PPAR γ (PPARG Pro12Ala) er associeret med brystkræft, således at vild type bærere af genet har en 13 % risiko for brystkræft for hver genstand per dag, hvorimod variant bærere ikke er i risiko for alkoholrelateret brystkræft. Dette studie understøttes af flere *in vitro* forsøg, der viser, at PPAR γ fungerer som en negativ regulator af aromatasen - enzymet, der katalyserer biosyntesen af østrogen fra androgenet testosteron og androstendion - ved fravær af alkohol. Resultatet er en hæmning af østrogensyntesen. Ved tilstedeværelse af alkohol hæmmes denne interaktion med aromatasen, hvorved østrogensyntesen øges og dermed også risikoen for at få brystkræft. Alkohol har ikke den samme effekt på varianten af polymorfien, hvorfor østrogensyntesen ikke øges blandt bærere af dette gen. Der er altså en del af populationen (70 %), som er mere følsomme over for indtag af alkohol end resten af befolkningen.

I princippet vil alle stoffer, som hæmmer PPAR γ , indirekte hæve østrogenspejlet og øge risikoen for brystkræft. Erhvervs-mæssige studier indikerer, at andre kemikalier muligvis har denne effekt. Disse studier viser nemlig stor variation i brystkræft-risiko, som ikke kan forklares ved de kendte førnævnte risikofaktorer. Ligeledes vides det, at arbejde med organiske opløsningsmidler øger ens risiko for brystkræft markant. Vi har derfor screenet 10 almindeligt brugte, vandopløselige opløsningsmidler for hæmning af PPAR γ i et transient transfections screening assay efterfulgt af hormonmålinger i H295R celler efter eksponering for kemikalierne.

To af kemikalierne var både i stand til at hæmme PPAR γ og havde effekt på hormon-niveauet. Noget kunne altså tyde på, at 1)

længerevarende eksponering for visse organiske opløsningsmidler, evt. kombineret med indtag af alkohol, kan øge serumniveau af østrogener og derved medvirke til øget brystkræfttrisiko; 2) nogle personer er muligvis mere følsomme over for eksponering, hvilket er vigtigt at vide i risikovurderingsprocessen.

Perfluorerede kemiske stoffer og risiko for brystkræft, eksponering og genetik

Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen, Center for Arktisk Sundhed, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet
EBJ@MIL.AU.DK

Breast cancer (BC) is the most common cancer for women in the western world. From very few cases an extraordinary increase in BC was observed in the Inuit population of Greenland and Canada although still lower than in western populations. Previous data suggest that exposure to persistent organic pollutants (POPs) might contribute to the risk of BC. Rat studies showed that perfluoralkylated substances (PFAAs) cause significantly increase in mammary fibroadenomas. Studies have aimed at evaluating the association between serum levels of POPs/PFAAS in Greenlandic Inuit BC cases and their controls, whether genetic polymorphisms and the combined POP related effect on nuclear hormone receptors affect BC risk. The studies showed that the level of serum POPs, particularly PFAAS, might be risk factors in the development of BC in Inuit. Hormone disruption by the combined serum POP related xenoestrogenic and xenoandrogenic activities can contribute to the risk of developing breast cancer in Inuit. Moreover, polymorphisms in genes involved in xenobiotic metabolism and estrogen biosynthesis such as CYP1A1 and CYP17 can increase the BC risk among Inuit women and the risk increases with higher serum levels of PFOS and PFOA. Serum PFAS levels were a consistent risk factor of BC.

In a study on pregnant Danish women and the risk of BC during a follow up period of 10 to 15 years using prospectively collected

exposure data the association between serum levels of PFAS was evaluated. Although the study did not provide convincing evidence for a causal link between PFAS exposures and BC risks 10-15 years later. It is, however, noteworthy that the previous finding on PFOSA exposure and BC risk Inuit to some extent was replicated.

Residential traffic noise and risk for breast cancer

Mette Sørensen, Danish Cancer Society Research Centre
mettes@cancer.dk

Background Exposure to traffic noise may result in stress and sleep disturbances. Reduced sleep duration has been hypothesized to increase risk of breast cancer through melatonin suppression followed by higher estrogen levels, increased tumor growth and reduced DNA repair. Studies on self-reported sleep duration and breast cancer risk have found inconsistent results.

Aim To study if exposure to residential road traffic and railway noise increases the risk for breast cancer

Methods In the population-based Danish Diet, Cancer and Health Cohort of 29,875 women aged 50-64 years at enrolment in 1993–1997, we identified 1219 incident, postmenopausal breast cancer cases during follow-up through 2010. Mean follow-up time was 12.3 years. Road traffic and railway noise was calculated for all present and historical residential addresses from 1987 to 2010. We used Cox proportional hazard model for analyses and adjusted for hormone replacement therapy use, parity, alcohol consumption and other potential confounders.

Results We found no overall association between residential road traffic or railway noise and breast cancer risk. Among women with estrogen receptor negative breast cancer, a 10-dB higher level of road traffic noise (continuous scale) during the previous 1, 5 and 10

years were associated with 28 % (95 % CI: 1.04, 1.56), 23 % (95 % CI: 1.00, 1.51) and 20 % (95% CI: 0.97-1.48) higher risks of estrogen receptor negative breast cancer, respectively, in fully adjusted models. Similarly, a 10 dB increase in railway noise (1-year mean at diagnosis address) increased risk for estrogen receptor negative breast cancer by 38 % (95 % CI: 1.01-1.89). There were no associations between neither road traffic nor railway noise and risk for estrogen receptor positive breast cancer.

Conclusions Our results suggest that residential road traffic and railway noise may increase risk of estrogen receptor negative breast cancer. As the first study on traffic noise and breast cancer results should be treated with caution.

Hvorfor disponerer indtagelse af kød til colorektal cancer

Vibeke Andersen¹, Ulla Vogel²
vandersen@health.sdu.dk

Formål og baggrund: Indtagelse af rødt kød er associeret til udvikling af colorektal cancer (CRC). Identifikation af gen-miljø interaktioner kan anvendes til at identificere underliggende biologiske mekanismer for de undersøgte miljøfaktorer, fordi en interaktion indikerer, at de 2 faktorer medvirker i samme proces.

Design: Review af prospektive studier med identifikation af kød-gen interaktioner i relation til CRC.

Metoder. Systematisk litteratursøgning på PubMed med søgeord som "meat", "colorectal cancer", "interaction analyses" etc. I alt 11 prospektive og 16 case-kontrol studier omhandlende kød-gen interaktioner i relation

til CRC indgik i analysen efter at 13 studier blev udelukket.

Vigtigste variable. Kødindtagelse, funktionelle genvarianter, colorektal cancer.

Resultater: Der blev fundet interaktioner mellem indtagelse af kød og genvarianter i *PTGS2* (koder for COX-2), *ABCB1*, *IL10* (koder for IL-10), *NFKB1* (koder for subunit p50/p105 af nuclear factor-kappa B (NFκB)), *MSH3* (koder for mismatch repair protein (MRP)) i relation til CRC (p for interaktion=0,006; 0,01; 0,04; 0,03; 0,002, henholdsvis) hvorimod der ikke blev fundet interaktion mellem kød og generne *IL1B*, *HMOX1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *NR1I2* (*PXR*), *NR1H2* (*LXR*), *NAT1*, *NAT2*, *MSH6* eller *MLH1*.

Konklusioner: Ingen af de identificerede gener var repliceret i andre studier og resultaterne må derfor betragtes som foreløbige. De fundne resultater antydede, at indtagelse af kød påvirker tarmens inflammationsmekanisme og evnen til at reparere DNA, hvorimod kødets indhold af jern, hæm eller stegemutagener ikke så ud til at have betydelig effekt.

Kostfibre, fuldkorn og tarmkræft

Cecilie Kyrø¹, Anne Tjønneland¹, Louise Hansen¹, Markus Dines Knudsen¹, Rikard Landberg², Guri Skeie³ og Anja Olsen¹
cecilie@cancer.dk

Baggrund: World Cancer Research Fund (WCRF) klassificerede i 2011 kostfibre som beskyttende mod colorectal cancer (tarmkræft) med "overbevisende" evidens, hvilket er det højeste evidensniveau.

Det ser ud til, at især kostfibre fra cerealier (korn) er associeret med lavere risiko for

¹ Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

² Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

¹ Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, København, Danmark

² Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sverige

³ Tromsø Universitet, Tromsø, Norge

tarmkræft. Fuldkornsprodukter har et højt indhold af kostfibre samt en række bioaktive stoffer, og det er derfor muligt, at især denne fødevarergruppe er associeret med lavere risiko for tarmkræft. Der er dog få studier, som har undersøgt sammenhænge mellem fuldkornsindtag specifikt og risiko for tarmkræft. Dette kan skyldes, at få kohorter har detaljeret information fra spørgeskema om fuldkornsindtag, og at det kan være særligt vanskeligt at vurdere, hvor meget fuldkorn forskellige produkter indeholder. Det kan derfor være relevant at bruge en biomarkør til at måle indtaget af fuldkorn. De fenoliske lipider alkylresorcinoler findes i skaldelene af rug og hvede og er validerede som biomarkører for fuldkornsrug og -hvedeindtag.

Formål: Formålet var at undersøge sammenhængen mellem kostfibre og fuldkorn i relation til tarmkræft ved brug af kostfibre- samt fuldkornsindtag estimeret ud fra spørgeskemaer samt ved brug af biomarkører.

Metoder: Associationen mellem kostfibre samt fuldkorn estimeret ud fra spørgeskema i relation til tarmkræftincidens er undersøgt i den skandinaviske "HELGA" kohorte. Fordele med en skandinavisk kohorte er, at fuldkornsindtaget er særligt højt i Skandinavien sammenlignet med andre lande. HELGA kohorten består af 108.000 mænd og kvinder, hvoraf mere end 1.100 har udviklet tarmkræft i løbet af en median follow-up tid på 11 år.

Associationen mellem biomarkørerne alkylresorcinoler målt i plasma og incidens af tarmkræft er undersøgt i et case-kontrol design indlejret i kohorten The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). I EPIC kohorten indgår en halv million europæere, hvoraf 1.372 tarmkræftcases og 1.372 matchede kontroller er inkluderet i dette studie.

Resultater: I HELGA kohorten var indtag af fuldkorn og kostfibre, især fra cerealiekilder, associeret med lavere tarmkræftincidens. I EPIC kohorten var plasmakoncentrationer af biomarkørerne alkylresorcinoler associeret

med en lavere risiko for tarmkræft i den distale del af tyktarmen, mens der ingen association var med tarmkræft overordnet.

Konklusion: Disse studier styrker evidensen for, at kostfibre især fra cerealier samt fuldkorn beskytter mod tarmkræft.

Set på internet

Rapporter

Forskning

Analysis of the Danish Research and Innovation System, Styrelsen for Forskning og Innovation, september 2014.

<http://ufm.dk/publikationer/2014/analysis-of-the-danish-research-and-innovation-system>

EU-Information, nr. 3 - juli 2014.

<http://ufm.dk/publikationer/2014/eu-information-nr-3-juli-2014>

Ikke-ioniserende stråling

2014:16 Recent Research on EMF and Health Risk. Ninth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields, 2014. Strålsäkerhetsmyndigheten i Sverige.

<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/Global/Publikationer/Rapport/Stralskydd/2014/SSM-Rapport-2014-16.pdf>

Kemiske stoffer

Bisphenol A: Part 1. Facts and figures on human and environmental health issues and regulatory perspectives, RIVM Report 601351001, september 2014.

http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:259547&type=org&disposition=inline&ns_nc=1

Environmental risk limits for pharmaceuticals: Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid, RIVM, juli 2014.

http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:256090&type=org&disposition=inline&ns_nc=1

Fysiologisk baseret farmaco-kinetisk modellering af kontaminanter i mennesker. Teknisk rapport nr. 34, Aarhus Universitet, Nationalt Center for Miljø og Energi, 2014.

<http://dce2.au.dk/pub/TR34.pdf>

Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. WHO Europe 2014.

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/identification-of-risks-from-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals-at-the-country-level>

Kortlægning af udvalgte allergener, disperse farvestoffer i tøj. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 129, Miljøstyrelsen, maj 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2014/04/978-87-93178-42-7.pdf>

Pesticider i frugt og grøntsager 2008-2012. Rangordning af frugt og grøntsager, DTU Fødevarer-instituttet, juni 2014.

http://www.food.dtu.dk/~media/Institutter/Foedevareinstituttet/Publikationer/Pub-2014/Pesticider_i_frugt_og_groentsager_2008-2012_Rangordning.ashx

Survey of 1,6-hexanediol diglycidyl ether in Building Materials for Consumers and in Toys, Miljøstyrelsen, juli 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/07/978-87-93178-70-0.pdf>

Survey of the occurrence of 1,6-hexanediol diglycidyl ether in food contact materials, Miljøstyrelsen, juli 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/07/978-87-93178-71-7.pdf>

Survey of the occurrence of 2,5-Di-tert-butylhydroquinone in food contact materials, Miljøstyrelsen, juli 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/07/978-87-93178-73-1.pdf>

Survey of 2,5-Di-tert-butylhydroquinone in Cosmetics, Paint, Lacquer and Varnish for the Consumer, Miljøstyrelsen, juli 2014.

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/07/978-87-93178-72-4.pdf>

Luftforurening

Controlling emissions from Wood Burning - Legislation and Regulations in Nordic Countries to Control Emissions from Residential Wood Burning. Tema Nord 2014:517.

<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:710531>

Danish emission inventory for hexachlorobenzene and polychlorinated biphenyls. Scientific report No.102, Aarhus University, Danish Centre for Environment and Energy, 2014.

<http://dce2.au.dk/pub/SR103.pdf>

Development and Application of an Aerosol Screening Model for Size-Resolved Urban Aerosols. Research Report No.179, The Health Effects Institute, 2014.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=422>

Luftforureningens indvirkning på sundheden i Danmark, Rapport fra DCE nr. 96, Aarhus Universitet, Nationalt Center for Miljø og Energi, maj 2014.

<http://dce2.au.dk/pub/SR96.pdf>

Personal Exposure to Mixtures of Volatile Organic Compounds: Modeling and Further Analysis of the RIOPA Data. Research Report No.181, The Health Effects Institute, 2014.

<http://pubs.healtheffects.org/view.php?id=421>

Ren-luftzone i København og sparede eksterne omkostninger ved sundhedsskadelig luftforurening. Videnskabelig rapport nr. 58, Aarhus Universitet, Nationalt Center for Miljø og Energi, 2014.

<http://dce2.au.dk/pub/SR58.pdf>

Strategic Plan for Understanding the Health Effects of Air Pollution 2015-2020, First draft, The Health Effects Institute, maj 2014.

<http://www.healtheffects.org/Pubs/HEI-Draft-StrategicPlan2015-2020-May2014.pdf>

Nanomaterialer

Environmental fate and behaviour of nanomaterials. New knowledge on important transformation processes. Environmental Project No. 1594, Miljøstyrelsen, september 2014.

<http://mst.dk/service/publikationer/publikationsarkiv/2014/sep/environmental-fate-and-behaviour-of-nanomaterials/>

Inventory of nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector. External Scientific Report, EFSA, juli 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/621e.htm>

Zoonoser

EFSA explains zoonotic diseases: Antimicrobial Resistance, juli 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetamr.htm>

Campylobacter, juli 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetcampylobacter.htm>

Salmonella, juli 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetsalmonella.htm>

Zoonotic E. coli, juli 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/factsheetecoli.htm>

Flått og flåttbårne sygdommer – årsrapport for 2013. Folkehelse instituttet i Norge, 2014.

<http://www.fhi.no/artikler/?id=111092>

Præsentationer

4.-6. maj 2014: Annual Conference, The Health Effects Institute .

<http://www.healtheffects.org/annual.htm>

Andre

EFSA Publications Catalogue, maj 2014.

<http://www.efsa.europa.eu/en/corporate/pub/publicationscatalogue13.htm>

External Scientific Report: Dietary Monitoring Tools for Risk Assessment, EFSA supporting publication 2014:EN-607.

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/607e.htm>

Identifying strengths and weaknesses of current human health risk assessment: A workshop report, RIVM 2014.

http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:248023&type=org&disposition=inline&ns_nc=1

Klimaforandringernes indflydelse på risikovurdering af lossepladser. Miljøprojekt 1598, Miljøstyrelsen september 2014.

<http://mst.dk/service/nyheder/nyhedsarkiv/2014/sep/klimaforandringernes-indflydelse-paa-risikovurdering-af-lossepladser/>

Kommende møder og kurser i Danmark

DHI kurser

<http://tox.dhi.dk/Courses.aspx>

SBI-kurser

<http://www.sbi.dk/arrangementer/efteruddannelse-i-byggeri-kurser-hos-sbi>

Forelæsninger i toksikologi, se NFAs hjemmeside.

<http://www.arbejdsmiljoforskning.dk/da/nyheder>

10.-12. november 2014: NIVA-kursus: Safety and Risks of Engineered Nanomaterials

<http://www.niva.org/start/#/view-54553-84?offset-54553=5>

11. november 2014: Den 11. danske stressforskningskonference.

http://www.bispebjerghospital.dk/NR/rdonlyres/9047FC38-DD29-4E4C-AF69-2230DBE713CC/0/Invitation_2014_dansk.pdf

19.- 20. november 2014: Botanicals in food. State of the art: Risk assessment and regulation.

<http://www.conferencemanager.dk/botanicalsinfood>

21.-23. januar 2015: Eleventh International Conference on Environmental, Cultural, Economic and Social Sustainability.

<http://onsustainability.com/the-conference>

28.-29. januar 2015: Biodiversitetssymposiet 2015.

<http://bios.au.dk/videnudveksling/til-myndigheder-og-saerligt-interesserede/fagdatacentre/fdcbiodiversitet/temadage/>

26.-30. april 2015: 8th Copenhagen Workshop on Endocrine Disrupters.

<http://www.reproduction.dk/cow2015/index.html>

Kalender 2014

Der kan linkes til møder og konferencer via adressen:

<http://miljoogsundhed.sst.dk/kalender/index.html>

Oktober

5.-9. oktober: Occupational Respiratory Diseases, Göteborg, Sverige.

14.-17. oktober: GTSNN 2014. International Conference on Safe and Sustainable Nanotechnology, Thailand.

19.-22. oktober: 7th International Symposium: Safety and Health in Agricultural and Rural Populations: Global Perspectives (SHARP), Saskatoon, Saskatchewan, Canada.

20.-21. oktober: ISEE Europe Chapter Young Researchers Conference, Barcelona, Spanien.

26.-29. oktober: PPToxIV: Environmental Stressors in Disease and Implications for Human Health, Boston MA, USA.

November

5.-7. november: 6th International "Nanocon" Conference, Brno, Czech Republic.

10.-12. november: The World Mycotoxin Forum - 8th conference, Wien, Østrig.

11.-12. november: NIVA: Safety and risk of engineered nanomaterials, København.

12.-13. november: 2nd International Conference on Environment Pollution and Prevention (ICEPP 2014), Auckland, New Zealand.

18.-20. november: Nanosafe 2014, Grenoble, Frankrig.

Kalender 2015

21.-23. januar: Eleventh International Conference on Environmental, Cultural, Economic & Social Sustainability, København.

26.-27. januar: ICEPPHI 2015 - International Conference on Environmental Pollution, Public Health and Impacts, Istanbul, Tyrkiet.

8.-9. februar: International Conference on Food and Environmental Sciences (ICFES 2015), Rangoon, Burma.

14.-15. februar: 6th International Conference on Environmental Science and Development, Amsterdam, Holland.

23.-24. februar: ICAPC 2015 - International Conference on Air Pollution and Control, Paris, Frankrig.

12.-15. april: Int. congress on safety of engineered nanoparticles and nanotechnologies, Helsinki

6.-9. maj: Work, Stress and Health 2015: Sustainable Work, Sustainable Health, Sustainable Organisations, Atlanta, GA, USA.

11.-14. maj: 10th Annual International Symposium on Environment, Athen, Grækenland.

12.-15. maj: ECCA 2015 - European Climate Change Adaptation Conference, København.

17.-21. maj: 3rd International symposium on the environmental dimension of antibiotic resistance Wernigerode, Tyskland.

25.-27. maj: NIVA: Contemporary Issues in Occupational Chemical Safety, Sigtuna, Sverige.

31. maj - 5. juni: 31st International Congress on Occupational Health, Seoul, Sydkorea.

1.-3. juni: Air Pollution 2015, València, Spanien.

2.-4. juni: Urban Transport 2015, València, Spanien.

19.-23. juli: World Congress on Risk 2015, Singapore.

26.-31. juli: Gordon Research Conference: Radiation and Climate, Lewiston, ME, USA.

2.-7. august: Gordon Research Conference: Atmospheric Chemistry, Waterville Valley, NH, USA.

2.-4. september: Energy and Sustainability 2015, Medellín, Colombia.

23.-25. september: NIVA: Environmental intolerances, Hotel Marienlyst, Helsingør.

6.-11. september: European Aerosol Conference (EAC 2015), Milano, Italien.

6.-10. oktober: XIII World Allergy Congress Seoul, Sydkorea.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, hib@sst.dk

Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!