



# Når lægen skal fortolke grænseværdier

*Paula E. C. Hammer*

Speciallæge i Arbejds- og Miljømedicin, Ph.d., Klinisk Toksikolog

Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling – Giftlinjen

Bispebjerg og Frederiksberg Hospital



ATV Jord og Grundvand – Vintermøde om jord- og grundvandsforurening

6. Marts 2024

# Disposition

- Hvad er Arbejds- og Miljømedicin?
- Del 1 – helbredseffekter af PFAS
- Del 2 – fastsættelse af grænseværdier



## Arbejds- og Miljømedicinere – hvem er vi ?

- Læger på hospitalsafdelinger - København, Holbæk, Odense, Grindsted, Århus, Herning, Ålborg
- Udredning og rådgivning ved sygdomme ved kemiske, biologiske, ergonomiske, fysiske og psykosociale påvirkninger fra arbejdet eller miljøet
  - henvisning fra læger, virksomheder, fagforeninger, Giftlinjen
- Forskning og sundhedsfaglig formidling
- Samarbejde med myndigheder (AT, AES, SST, Beredskabsstyrelsen)
  - større fokus på miljømedicin de senere år (Danske Regioner, Miljø- og Fødevarestyrelsen)





# Del 1

## Helbredseffekter af PFAS

*(set gennem lægens briller)*



## Helbredseffekter af PFAS – Hvad ved vi?

- ✓ PFAS er ikke akut giftige
- ✓ Meget mindre sundhedsskadelige end tungmetaller, luftforurening eller rygning
- ✓ Ikke for evigt i kroppen
- ✓ Forskel mellem toksicitet hos dyr og mennesker
- ✓ Eksponering er ikke lig med sygdom



## Helbredseffekter af PFAS – vi forsker stadig ...

MEN vi har nok viden til at forstå at vi skal handle for at standse PFAS forurening



<http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1295959&dswid=5003>



# Helbredseffekter af PFAS jf. Sundhedsstyrelsens rapport, maj 2023

## Væsentlig mistanke

- Nedsat antistofrespons ved vaccination
- Forhøjet kolesterol
- Nedsat fødselsvægt
- Nyrekræft

... der forskes i mange flere effekter



<https://www.sst.dk/da/viden/forebyggelse/miljoe/pfas>

# Helbredseffekter af PFAS jf. Sundhedsstyrelsens rapport, maj 2023

- Nedsat antistofrespons ved vaccination **men ikke manglende effekt af vacciner eller alvorlige infektioner**
- Forhøjet kolesterol **men ikke behandlingskrævende (4,9 vs. 5,3 mmol/L)**
- Nedsat fødselsvægt **men ikke for lav fødselsvægt (< 2.500 gram)**



<https://www.sst.dk/da/viden/forebyggelse/miljoe/pfas>



# PFAS er problematiske på samfundsniveau og ikke på individniveau

## Populations- vs. individrisiko

- Nyrekræft

**30%** øget risiko ved befolkningsundersøgelser

= en persons livstidsrisiko for nyrekræft stiger fra

**1,5 til 1,9%** for mænd

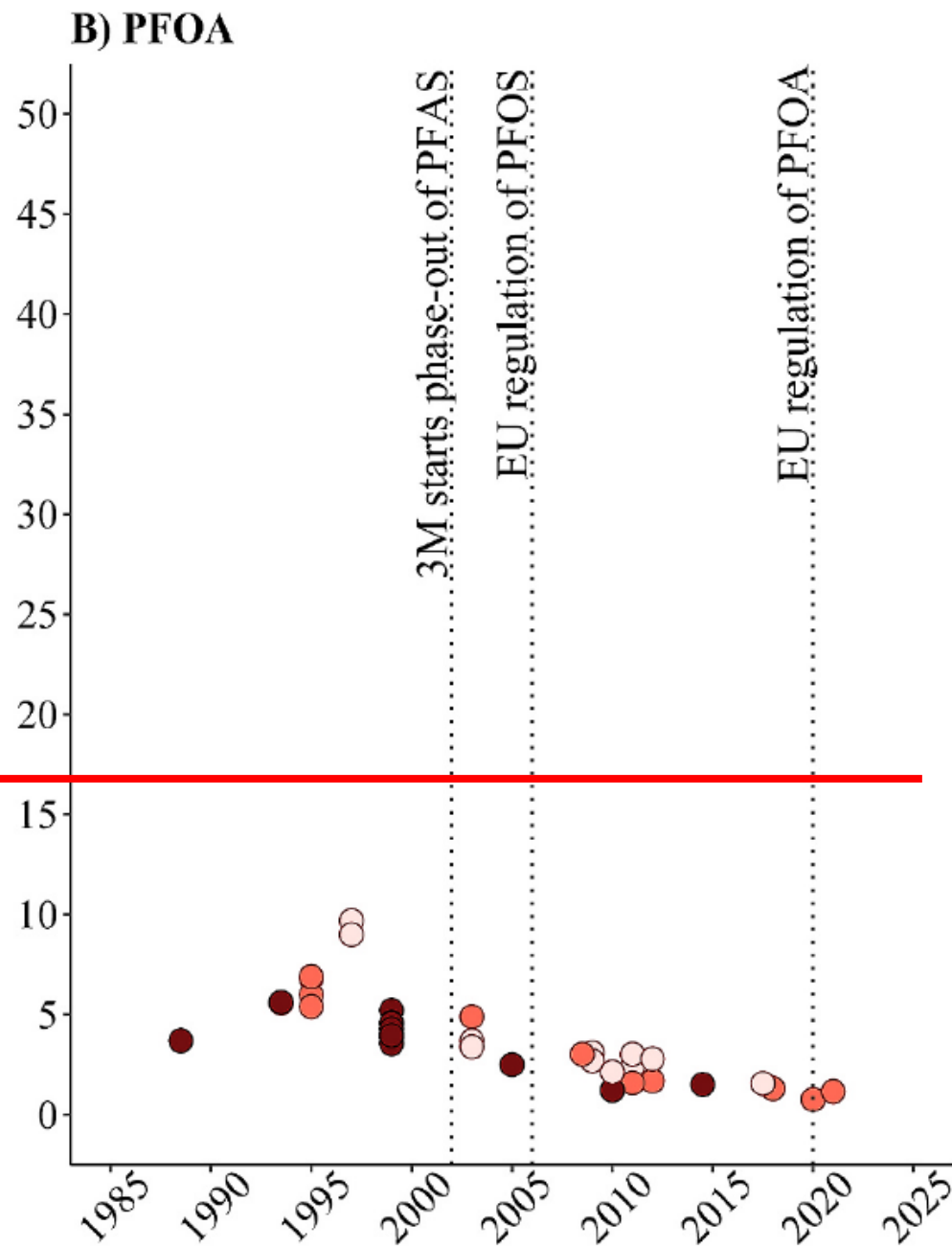
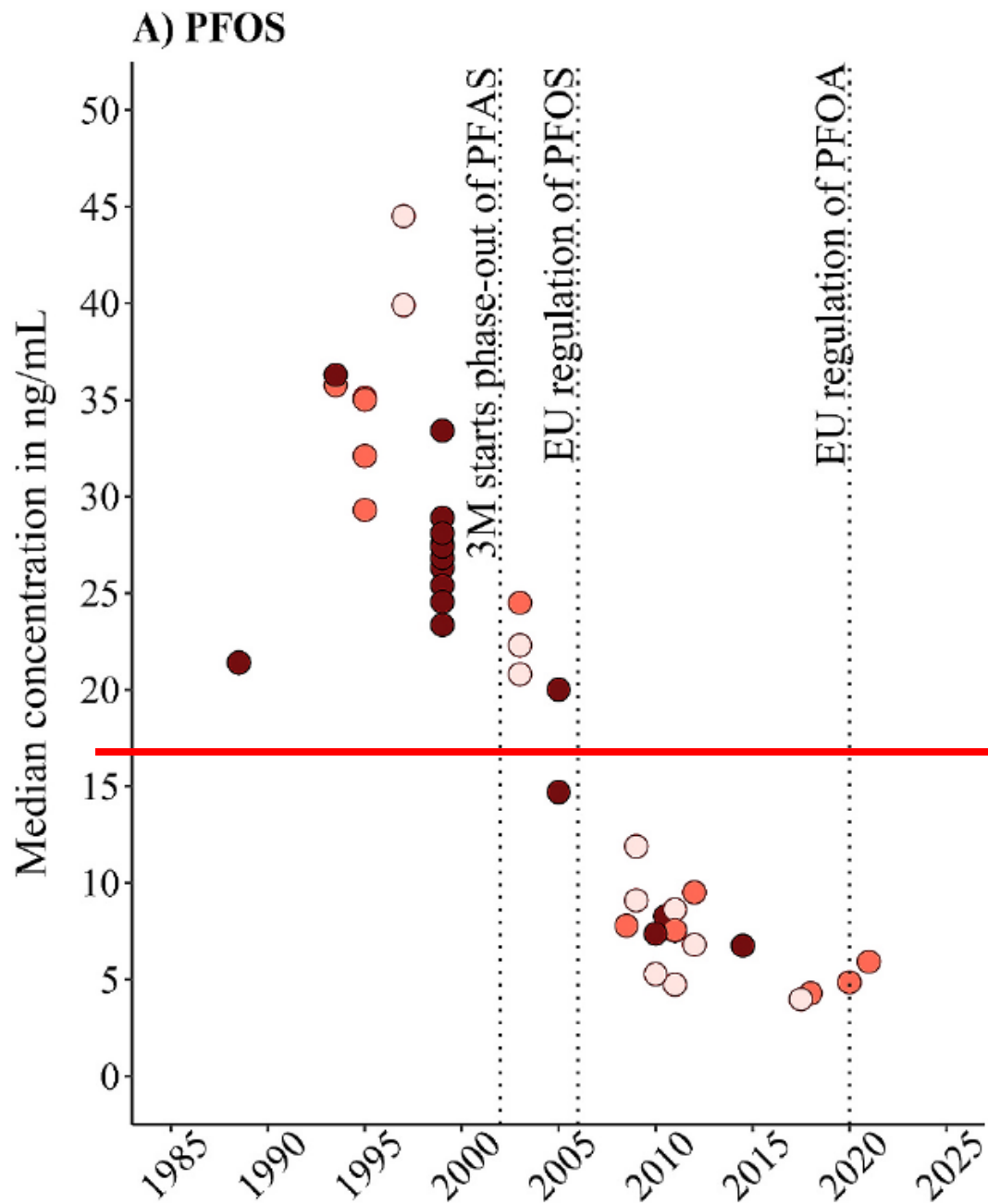
**0,7 til 0,9%** for kvinder

= cirka 3 ekstra tilfælde blandt 1.000 personer med høj

eksponering for PFOA via drikkevand ved niveauer, som aldrig

er set i Danmark



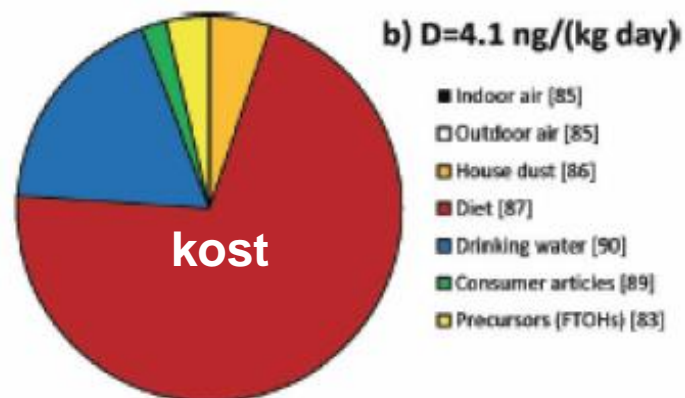
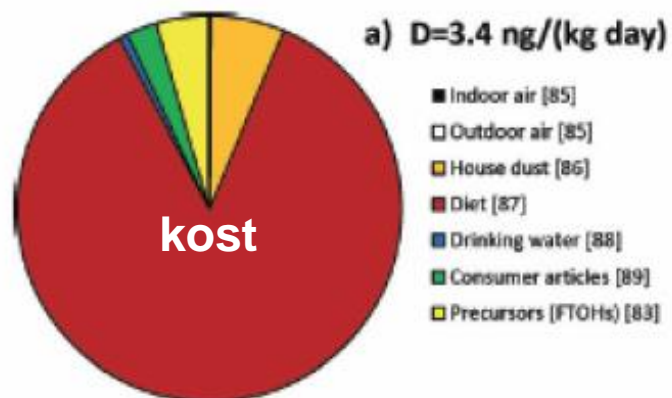


Regulering virker og bør derfor også omfatte de mange andre typer PFAS!

EFSAs estimerede blodværdier for at undgå PFAS' helbredseffekter (sum af PFOS, PFOA, PFHxS og PFNA)

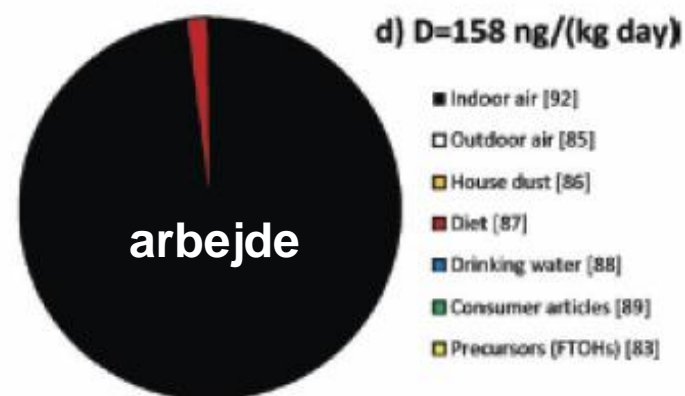
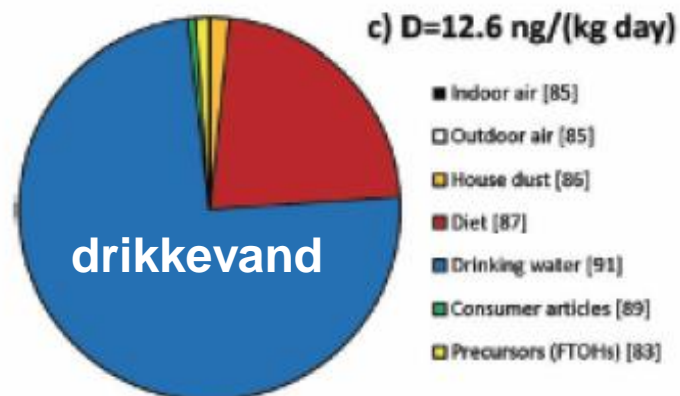
# Human eksponering for PFAS

General befolkning  
a) drikkevand 1,3 ng/L



Punktforurening  
b) drikkevand 40 ng/L

Punktforurening  
c) drikkevand 519 ng/L



PFAS fabrikker  
d) luftkoncentration 1.000 ng/m<sup>3</sup>

Tolerabelt indtag fastsat af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA): 4,4 ng/kg/uge

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2022  
Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up  
Washington, DC - The National Academies Press

# Risiko kræver en ekstraordinær eksponering

## Den danske befolkning er generelt ikke ekstraordinært eksponeret for PFAS

- Der har aldrig været PFAS fabrikker i Danmark
- Danmark har nogle af de laveste grænseværdier i verden
- Det at bo på en forurenede grund betyder ikke at man er eksponeret for PFAS
  - håndvask efter havearbejde og ren jord/sand hvor børnene leger mindsker eksponering

**Risk = Hazard x Exposure**



# Risiko kræver en ekstraordinær eksponering

- Hvad med havskum?
  - selv mange timer i havet ser ikke ud til af udgøre en ekstraordinær eksponering
- Hvad med fødevarer og drikkevand?
  - regelmæssig kontrol, kildeopsporing (fx økologiske æg)
- Særligt erhverv?
  - tal med en arbejds- og miljømediciner

**Risk = Hazard x Exposure**



Eksponering er ikke nødvendigvis lig med risiko OG risiko er ikke lig med sygdom

# Hvad så hvis man bliver ekstraordinært eksponeret ?

- Individuel vurdering hos arbejds- og miljømedicinere

## Store mængder af farligt stof er målt i Korsør-borgeres blod: 'Man falder ned i et sort hul'

Blodprøver fra 187 personer viser store koncentrationer af stoffet PFOS hos flere af dem.



Environment International 185 (2024) 108497



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Environment International

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envint](https://www.elsevier.com/locate/envint)



Full length article

### Substantial decrease of PFAS with anion exchange resin treatment – A clinical cross-over trial

Janne Julie Møller<sup>a</sup>, Ann Christine Lyngberg<sup>a</sup>, Paula Edeusa Christina Hammer<sup>a</sup>, Esben Meulengracht Flachs<sup>a</sup>, Ole Steen Mortensen<sup>a,b</sup>, Tina Kold Jensen<sup>c</sup>, Gesche Jürgens<sup>d</sup>, Axel Andersson<sup>e</sup>, Anne Merete Boas Soja<sup>f,g</sup>, Morten Lindhardt<sup>f,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Occupational and Social Medicine, University Hospital of Holbaek, Denmark

<sup>b</sup> Department of Public Health, Section of Social Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>c</sup> Department of Public Health, Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, The Faculty of Health Sciences, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

<sup>d</sup> Clinical Pharmacology Unit, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark

<sup>e</sup> School of Public Health and Community Medicine, Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine 1, University Hospital - Holbaek, Holbaek, Denmark

<sup>g</sup> Institute of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark



I årtier brugte brandmænd skum med giftige fluorstoffer, når de øvede sig på at slukke oliebrande på pladserne. (Grafik: Lærke Kromann)

### Take-home-message del 1

- PFAS medfører uden tvivl uønskede helbredseffekter, som giver anledning til regulering/kortlægning/oprensning MEN der ingen grund til panik
- Stop forureningen ved kilden! Det er afgørende for at mindske human eksponering
- Eksponering er IKKE lig med sygdom
- Stor forskel mellem populations- vs. individrisiko
- PFAS må ikke tage fokus fra andre vigtige indsatser



## Del 2

Når lægen skal fortolke grænseværdier...

Hvad med mellemregningerne?





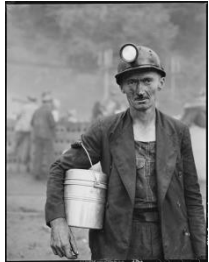
# Hvordan blev denne grænseværdi fastsat?

*Hvilken evidens for human toksicitet ligger til grund for en bestemt grænseværdi ?*



# Prioritering af data fra toksikologiske studier

1



## Mennesker

Kliniske, epidemiologiske, og eksperimentelle studier

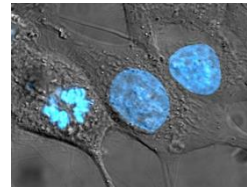
2



## Dyr

Ofte god model for mennesker  
Mulighed for høj dosis eksponering

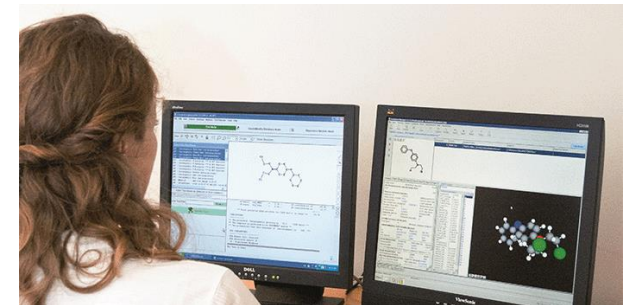
3



## Cellekulturer (in vitro)

Mange data relativt hurtigt  
Begrænset til enkelte typer celler/organer

4



## Computermodeller

Ekstremt mange data på få sekunder  
Kan forudse effekter

Godt for 3R

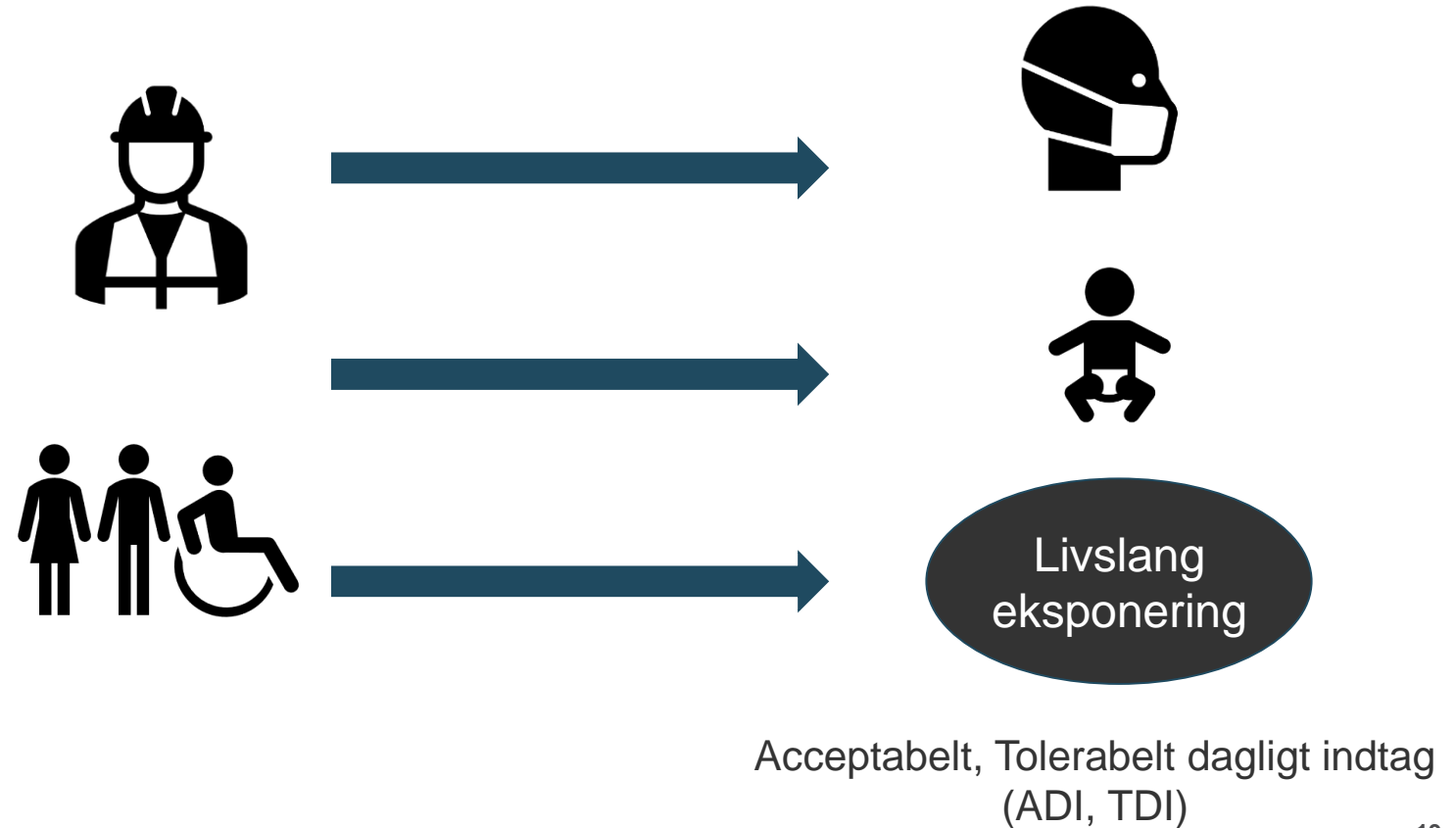
Reduction-Refinement-Replacement

Danmarks 3R-Center (<https://3rcenter.dk/>)



# Humane toksikologiske studier

- Kliniske studier: akutte effekter, høje doser, åbenlyst toksicitet
- Epidemiologiske studier (befolkningsundersøgelser): realistiske eksponeringer, kroniske effekter, samvirkende faktorer, kostbare, langsomme
- Eksperimentelle studier: frivillige forsøgspersoner, mindre realistiske forhold, enkelte stoffer, lave doser, raske voksne





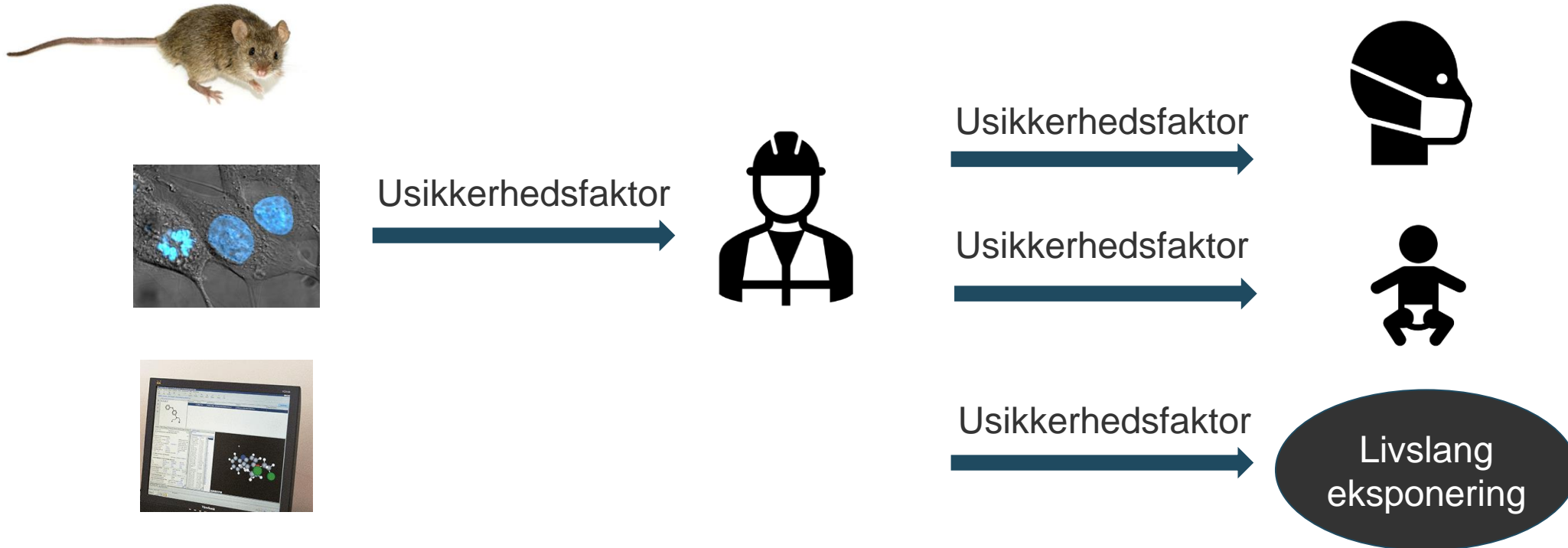
# Humane toksikologiske studier

## Drømmescenarie:

- realistiske eksponeringer
- repræsentativ population
- samvirkende faktorer
- klare toksikologiske mekanismer
- lav og høj dosis effekter
  - akut og kronisk toksicitet
  - kræft
  - reproduktion
  - allergi



# Usikkerhedsfaktorer ved anvendelse af forskningsresultater til fastsættelse af grænseværdier



## Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 5 – 2006: Metoder til fastsættelse af kvalitetskriterier for kemiske stoffer i jord, luft og drikkevand med henblik på at beskytte sundheden

- ‘Kvalitetskriterierne angiver et højt beskyttelsesniveau, hvor ingen effekt kan forventes, selv ved udsættelse gennem et helt liv, eller hvis der er tale om et stof uden tærskelværdi, en teoretisk forøget risiko for kræft hos 1/1.000.000 mennesker, som er udsat for stoffet i 70 år.’

### En grænseoverskridelse er ikke lige med sygdom

- ‘Andre forhold end de sundhedsmæssige kan spille ind ved fastsættelse af kvalitetskriterier, såsom baggrundsniveauer og tekniske/økonomiske overvejelser samt overordnede samfundsmæssige prioriteringer’

”Grænseværdier = sundhedshensyn + politik”



**Eksempler på sundhedsmæssige  
vs.  
administrativt fastsatte grænseværdier**

ADOPTED: 9 July 2020

doi: 10.2903/j.efsa.2020.6223

## Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food

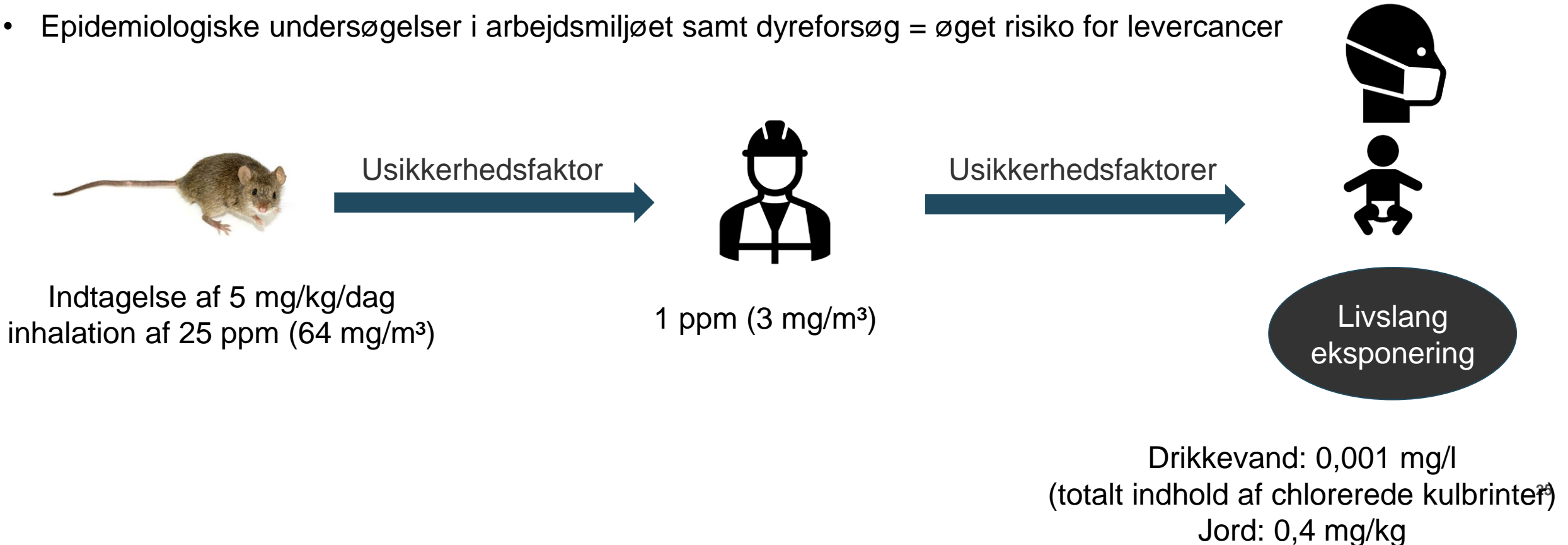
contributed most to the exposure. Based on available studies in animals and humans, effects on the immune system were considered the most critical for the risk assessment. From a human study, a lowest BMDL<sub>10</sub> of 17.5 ng/mL for the sum of the four PFASs in serum was identified for 1-year-old children. Using PBPK modelling, this serum level of 17.5 ng/mL in children was estimated to correspond to long-term maternal exposure of 0.63 ng/kg bw per day. Since accumulation over time is important, a tolerable weekly intake (TWI) of 4.4 ng/kg bw per week was established. This TWI also protects against other potential adverse effects observed in humans. Based on the estimated LB exposure, but also reported

Danmarks grænseværdier for PFAS beskytter de mest sårbare i samfundet (spædbørns immunsystem)



# Vinylchlorid

- 100.000 ppm = bevidsthedstab. 12.000 ppm = rus
- Gentagen eksponering i arbejdsmiljøet: 40 til 900 ppm (100-2300 mg/m<sup>3</sup>) = hovedpine og beruselse
- Epidemiologiske undersøgelser i arbejdsmiljøet samt dyreforsøg = øget risiko for levercancer



# Tetrachlorethylen

- 7500 mg/m<sup>3</sup> = beruselse, bevidstløshed. 1400 mg/m<sup>3</sup> = rus, hovedpine, sløvhed, kvalme, opkastninger
- 500 mg/m<sup>3</sup> = irritation af øjne og luftveje
- Indtagelse af 3-4 ml = beruselse, leverskader
- Epidemiologiske studier og dyreforsøg = leverkræft og leukæmi



Leverpåvirkning ved  
9 ppm (61 mg/m<sup>3</sup>)  
kontinuerlig i 30 dage

Usikkerhedsfaktor



10 ppm (70 mg/m<sup>3</sup>)

Usikkerhedsfaktorer

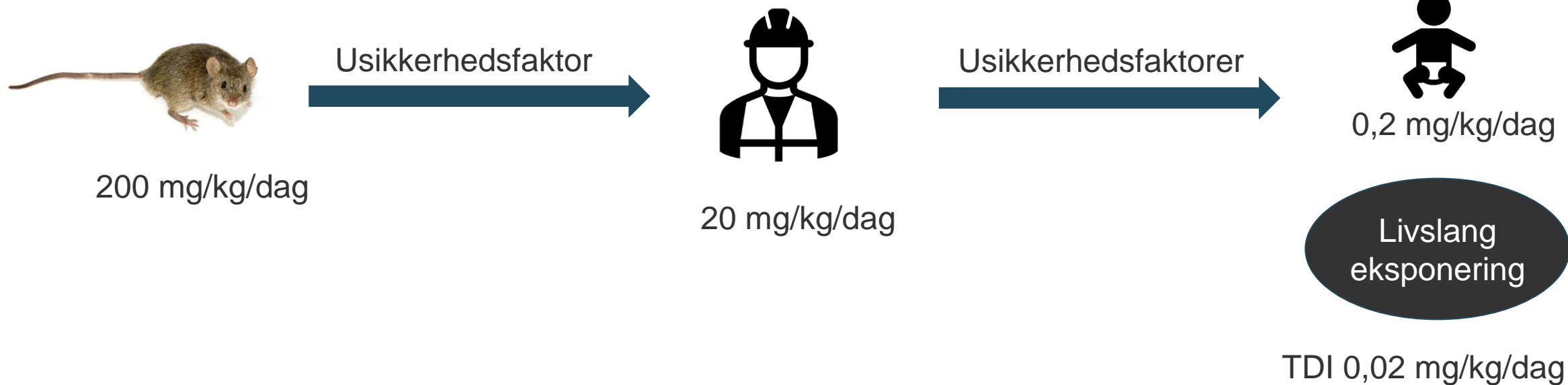


Livslang  
eksponering

Luftkvalitetskriterie: 0,006 mg/m<sup>3</sup>  
Drikkevand: 0,001 mg/l  
(totalt indhold af chlorerede kulbrinter)  
Jord: 5 mg/kg

# N,N-dimethylsulfamid (DMS)

- Lav akut toksicitet
- Ikke kræftfremkaldende eller reproduktionstoksisk
- Men risiko for dannelse af nitrosaminer, som er kræftfremkaldende
- Ét enkelt rotteforsøg med nyrepåvirkning ved høje doser



## Take-home-message del 2

- Viden om grundlaget for fastsættelse af grænseværdier fremmer en hensigtsmæssig prioritering af ressourcer og miljøindsatser
  - afspejler grænseværdien evidens for høj risiko for alvorlige sygdomme eller lav risiko for ikke alvorlige helbredseffekter?
  - kan overskridelse af visse grænseværdier accepteres (i hvert fald midlertidigt)?
- Sundhedsgevinsten ved samfundsrettede miljøindsats vs. individrettede lægefaglige tiltag bør altid overvejes
  - tæt samarbejde mellem miljø- og sundhedsmyndigheder



# TAK

[paula.edeusa.cristina.hammer@regionh.dk](mailto:paula.edeusa.cristina.hammer@regionh.dk)

